

## ИММУНОПОЭЗМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ОРИГИНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА БИОФЛАВОНОИДОВ «ЭПИГЕНОРМ АНТИВИР»

© 2019 г. И. А. Гольдина<sup>1\*</sup>, Е. В. Маркова<sup>1,2</sup>, И. А. Орловская<sup>1</sup>,  
Л. Б. Топоркова<sup>1</sup>

\*E-mail: [iigoldina@mail.ru](mailto:iigoldina@mail.ru)

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной  
и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет»,  
Новосибирск, Россия

Поступила: 14.05.2019. Принята: 25.06.2019

Биофлавоноиды пищевых растений обладают химиопротекторными и иммуномодулирующими свойствами, в том числе способностью воздействовать на самые ранние этапы иммунопоэза, поэтому разработка комплексных адьювантных терапевтических композиций на их основе представляет несомненную актуальность. Целью настоящего исследования было выявление иммунопоэзomodулирующих и химиопротекторных свойств оригинального комплекса природных пищевых полифенолов «Эпигенорм антивир». В результате проведенного исследования было установлено, что «Эпигенорм антивир» повышает функциональную активность стволовых кроветворных клеток костного мозга – ранних общих предшественников гемопоэза, а также обладает химиопротекторными свойствами, увеличивая функциональную активность стволовой кроветворной клетки в условиях иммуносупрессии.

**Ключевые слова:** биофлавоноиды, стволовые кроветворные клетки, функциональная активность, иммуносупрессия

DOI: 10.31857/S102872210007237-5

Адрес: 630099, Новосибирск, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», Гольдина Ирина Александровна.

Тел.: +79059368880, E-mail: [iigoldina@mail.ru](mailto:iigoldina@mail.ru)

**Авторы:**

**Гольдина И. А.**, научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», Новосибирск, Россия;

**Маркова Е. В.**, д.м.н., заведующая лабораторией нейроиммунологии, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия; профессор ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», Новосибирск, Россия;

**Орловская И. А.**, д.м.н., проф., руководитель лаборатории иммунобиологии стволовой клетки ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», Новосибирск, Россия;

**Топоркова Л. Б.**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунобиологии стволовой клетки ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», Новосибирск, Россия.

## ВВЕДЕНИЕ

Формирование онкологического процесса в организме индивидуума находится в динамическом взаимодействии с функцией иммунной системы. Опухолевый рост сопровождается подавлением ряда параметров иммунной системы. Раковые клетки и иммуносупрессивное микроокружение опухоли выработали множество клеточных и молекулярных механизмов «ускользания» от противоопухолевого иммунного ответа, например, выработку растворимых факторов, таких как ИЛ-10, фактор роста опухоли  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), фактор роста сосудов эндотелия (VEGF). Данные факторы, наряду с подавлением эффекторных функций иммунных клеток, способны нарушать их созревание, воздействуя на ранние стадии иммунопоэза [1].

Современные средства химиотерапии опухолей, в свою очередь, также вызывают глубокую

дисфункцию иммунной системы, что значительно осложняет процесс лечения онкологического больного. Развитие нутриционной иммунологии открывает широкие перспективы для выработки эффективных схем адъювантной терапии в онкологии с использованием продуктов функционального питания с иммуномодулирующими свойствами. Известно, что стволовые кроветворные клетки (СКК) костного мозга обеспечивают гомеостатический гемопоэз в течение жизни индивидуума, а также его регенерацию после миелоабляции [2]. В костном мозге СКК расположены в трехмерных структурах, названных «нишами», обеспечивающими регуляцию функциональной активности СКК. Молекулярный и клеточный состав ниш представлен эндостальными клетками, остеобластами, синусоидальными эндотелиальными, нейрональными, *Cxcl12* ретикулярными клетками, Nestin<sup>+</sup> периваскулярными мезенхимальными стромальными клетками, а также мегакариоцитами, секретирующими цитокины, остеооптин, тенасцин-С, гиалуронан, регулируемыми функциональный статус СКК – самоподдержание, пролиферацию и дифференцировку [3]. Повышение функциональной активности СКК является эффективным способом коррекции побочных эффектов химиотерапии.

Учитывая, что биофлавоноиды пищевых растений оказывают химиопротекторное и иммуномодулирующее действие и способны воздействовать на самые ранние этапы иммунопоеза [4], разработка комплексных адъювантных терапевтических композиций на их основе представляет несомненную актуальность.

**Целью** настоящего исследования было выявление иммуномодулирующих и химиопротекторных свойств оригинального комплекса природных пищевых полифенолов «Эпигенорм антивир».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на здоровых половозрелых мышах С<sub>57</sub>В1/6, самках, 8–10 недельного возраста, массой тела 20–22 г. (НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга, г. Томск). Животные содержались в условиях вивария НИИФКИ, на стандартном рационе питания, при естественном световом режиме, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции выполнялись в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных

научных целей (Страсбург, 1986). Эксперименты проводили в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) исследованию новых фармакологических веществ» (Москва, 2005). По окончании экспериментов животных декапитировали, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». Морфометрические параметры лимфоидных органов оценивали, как было описано нами ранее [5]. Суспензию препарата «Эпигенорм антивир» (опытная группа) или порошка корневищ куркумы (Kolvi, India) (контрольная группа) принудительно вводили животным из расчета 10 мг/мышь, *per os*, ежедневно, в течение 14 суток. С целью исследования влияния препарата «Эпигенорм антивир» на функциональную активность СКК *in vitro*, оценивали количество кроветворных клеток-предшественников костного мозга различных направлений дифференцировки в культуре на метилцеллюлозной среде на 15 сутки от начала кормления биофлавоноидами. С этой целью костный мозг из бедренных костей в стерильных условиях вымывали средой RPMI-1640 с добавлением 10% объема фетальной коровьей сыворотки, и культивировали в 24-луночных планшетах в концентрации  $50 \times 10^3$ /мл в метилцеллюлозной среде М 3434 в течение 14 суток в CO<sub>2</sub> инкубаторе при 37 °С и содержании в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. По окончании культивирования подсчитывали количество гранулоцитарно-макрофагальных (КОЕ-ГМ), эритроидных (КОЕ-Э, бурстобразующих и поздних эритропоэтинзависимых колониеобразующих единиц), смешанных колоний (КОЕ-ГЭММ, гранулоцитарно-эритроидно-макрофагально-мегакариоцитарных колониеобразующих единиц), а также общее количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на 100 000 клеток костного мозга.

Цитостатическая иммуносупрессия воспроизводилась введением животным циклофосфана (– N'-бис-(–Хлорэтил)-N'-О-триметиленовый эфир диамида фосфорной кислоты) (ЦФ), (Бакстер Онкология, ГмБХ, Германия), внутрибрюшинно однократно, в 0,5 мл 0,9% NaCl на 5 сутки после начала кормления нутрицевтиком, в дозе 250 мг/кг. Для оценки функциональной активности СКК на фоне приема цитостатика, исследовали их способность формировать эндогенные колонии в селезенке мышей на 9 сутки после введения ЦФ.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью коммерческого пакета программ Statistica 10.0 (SatSoft, USA), непараметрического критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы и интервала между 1-м и 4-м квартилем (Me (25%;75)). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Производителем ООО «Доктор Корнилов» (г. Барнаул, Россия. [www.dokskor.ru](http://www.dokskor.ru)), совместно с ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия) был разработан инновационный парафармацевтик «Эпигенорм антивир» (№ регистрации: RU.77.99.88.003.E.002022.04.17 от 27.04.2017), содержащий в своём составе экстракты корня солодки, куркумы, зелёного чая, листьев облепихи. Для выявления влияния данного парафармацевтика на функциональную активность СКК костного мозга экспериментальных животных была изучена их способность формировать колонии различных ростков кроветворения в культуре. Полученные результаты представлены в **Таблице 1**.

Обнаруженное в данном эксперименте увеличение количества КОЕ-ГЭММ под влиянием исследуемого препарата, свидетельствует о его способности повышать функциональную активность стволовых кроветворных клеток – ранних общих предшественников гемопоэза.

Далее мы исследовали влияние парафармацевтика на функциональную активность СКК в условиях иммуносупрессии, индуцированной ЦФ. В серии предварительных экспериментов была проведена оценка выраженности иммуносупрессии на основании исследования динамики изменения количества лейкоцитов периферической крови, а также морфометрических параметров лимфоидных органов (**Таблицы 2, 3**).

Было установлено, что введение ЦФ во всех исследованных дозах сопровождается развитием лейкопении на 2 сутки эксперимента; к 9 суткам величина данного параметра возвращается к исходным значениям. Учитывая, что выраженность иммуносупрессии на фоне введения ЦФ не зависела от дозы препарата, в последующих экспериментах использовалась средняя дозировка ЦФ 250 мг/кг. Полученные данные свидетельствуют о снижении массы лимфоидных органов при воздействии ЦФ.

**Таблица 1.** Колониеобразующая активность стволовых кроветворных клеток костного мозга мышей при воздействии нутрицевтика «Эпигенорм антивир» (Me(25%;75))

Группы животных	Интактные	Куркума	«Эпигенорм антивир»
Эритроидные (КОЕ-Э + БОЕ-Э)	730 (600; 1520)	1110(820; 1240)	610 (480; 780)
КОЕ-Э	110 (100; 300)	160 (160; 300)	150 (120; 180)
КОЕ-ГМ	240 (80; 260)	120 (100; 200)	200 (200; 220)
КОЕ-ГЭММ	40 (20; 40)	30 (20; 40)	50 (40; 80)*
КОЕ	1090 (840; 1740)	1270 (1080; 1360)	840 (760; 980)

**Примечание:** \* – достоверность различия с контрольной группой  $p < 0,05$ ;  $n=6$  в каждой группе.

**Таблица 2.** Динамика количества лейкоцитов в периферической крови мышей после введения циклофосфана (Me(25%;75))

Группа животных	Количество лейкоцитов, $10^9/л$		
	0 сут	2-е сут	9-е сут
Контроль	14,38 (10,0; 18,25)	15,8 (13,75; 17,0)	17,7(16,5; 19,3)
Циклофосфан 125 мг/кг	15,79 (9,0; 16,30)	5,52 (3,25; 7,0)*	13,54 (11,25; 16,0)
Циклофосфан 250 мг/кг	14,10 (11,2; 17,15)	2,82 (1,43; 3,8)*	15,05 (13,5; 15,0)
Циклофосфан 450 мг/кг	13,23 (9,30; 16,95)	3,59 (2,5; 5,05)*	14,25 (10,5; 15,25)

**Примечание:** \* – достоверность различия с контрольной группой ( $p < 0,05$ );  $n=10$  в каждой группе.

**Таблица 3.** Морфометрические параметры лимфоидных органов под действием циклофосфана (Ме(25%;75))

Группы животных	Масса тела животного, г	Масса тимуса, г		Масса селезенки, г	
		Абсолютная	Относительная	Абсолютная	Относительная
1. Интактные	22,2 (20,1; 22,5)	0,070 (0,061; 0,082)	0,003	0,103 (0,92; 0,118)	0,045
2. Куркума	20,3 (19,8; 21,9)	0,075 (0,070; 0,080)	0,004	0,122 (0,104; 0,141)	0,059
3. «Эпигенорм антивир»	21,7 (19,1; 22,8)	0,071 (0,067; 0,080)	0,004	0,108 (0,90; 0,113)	0,046
4. ЦФ	21,7 (19,1; 22,4)	0,040* (0,031; 0,050)	0,001*	0,64 (0,51; 0,80)*	0,028

**Примечание:** \* – достоверность различия с контрольной группой ( $p < 0,05$ );  $n = 10$  в каждой группе.

Следовательно, введение ЦФ экспериментальным животным в дозе 250 мг/кг сопровождается развитием у них иммуносупрессии.

При изучении влияния исследуемого парафармацевтика на функциональную активность СКК костного мозга *in vivo* на фоне индуцированной иммуносупрессии, на основании оценки количества эндогенных колоний, образованных СКК в селезенке мышей, были получены результаты, представленные в **Таблице 4**.

**Таблица 4.** Функциональная активность стволовых кроветворных клеток под влиянием парафармацевтика «Эпигенорм антивир» на фоне иммуносупрессии (Ме (25%;75))

Группа животных	Количество колоний, ед.
1. Контроль (ЦФ)	1,5 (0,5; 2,5)
2. ЦФ, куркума	3,0 (1,0; 3,5)
3. ЦФ, «Эпигенорм антивир»	4,5 (2,5; 5,5)*

**Примечание:** \* – достоверность различия с группой интактных животных ( $p < 0,05$ );  $n = 10$  в каждой группе.

Данные, полученные в этом эксперименте, свидетельствуют об увеличении функциональной активности СКК под действием исследуемого парафармацевтика *in vivo*.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полифенолы представляют собой группу биофлавоноидов, присутствующую преимущественно в растениях и выполняющих ключевую роль в регуляции роста и метаболизма. У человека доказана эффективность полифенолов в защите от оксидативного стресса, регуляции липидного и углеводного обмена, коррекции ряда механизмов формирования нейродегенеративных и онкологических процессов [6, 7, 8].

Следует отметить, что комбинации полифенолов более эффективны в подавлении опухолевого роста, чем изолированные компоненты, благодаря реципрокным взаимодействиям, повышающим их биодоступность [9]. Данный подход, наряду с механохимической обработкой компонентов композиции, повышающей содержание частиц наноразмерного диапазона [10] и был использован для создания исследуемого парафармацевтика.

Биофлавоноиды, входящие в состав «Эпигенорма антивир» способны повышать функциональную активность стволовых клеток различных направлений дифференцировки. Так, полифенольные соединения зеленого чая (*Camellia sinensis*), представленным преимущественно катехинами, изменяют дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, усиливает остеобластогенез и супрессирует остеокластогенез путем стимуляции экспрессии остеогенез-связанных генов (BMP2, Runx2) [11]. Проантоцианидины облепихи *Hippophae rhamnoides L.* (Sea buckthorn) приводили к мобилизации в кровяное русло различных типов стволовых клеток – CD45<sup>dim</sup> CD34<sup>+</sup> CD309<sup>-</sup> клеток-предшественников, CD45<sup>-</sup> CD31<sup>+</sup> CD309<sup>+</sup> эндотелиальных стволовых клеток и CD45<sup>-</sup> CD90<sup>+</sup> лимфоцитоподобных мезенхимальных стволовых клеток [12]. Глицерризиновая кислота, пентациклический тритерпеноид, активный компонент солодки (*Licorice, Glycyrrhiza*), способна подавлять остеокластогенез преостеокластов, снижать экспрессию катепсина К, блокируя формирование колец актина и подавляя функцию остеокластов на ранних стадиях дифференцировки путем подавления, RANKL-индуцированного фосфорилирования p65, p50, и I $\kappa$ B, блокируя ядерную транслокацию p65, снижая ДНК-связывающую активность NF- $\kappa$ B [13]. Молекула куркумина (diferuloylmethane), активного компонента кор-

невищ *Curcuma longa*, плейотропна и рассматривается как геномодулирующий агент, обладающий широким спектром фармакологических свойств – антиоксидантных, противоопухолевых, противовоспалительных.

Повышение функциональной активности СКК костного мозга под действием куркумина установлено в ряде исследований, с которыми согласуются полученные нами данные. Так, обработка клеток костного мозга куркумином увеличивала их выживаемость и пролиферативную активность [4]. Стимуляция миелопоэза под влиянием куркумина выявлена авторами [14], которые установили увеличение количества клеток костного мозга, снижение их апоптоза у животных-опухоленосителей. Куркумин модулировал экспрессию молекул, ответственных за выживаемость клеток – Bcl2, p53, каспазо-активированной ДНКзы и p53-регулируемого модулятора апоптоза, наряду с повышением экспрессии генов рецепторов M-CSF и GM-CSF, что сопровождалось стимуляцией колониобразования и моноцитарно-макрофагальной дифференцировки СКК. Куркумин также изменял соотношение TH1/TH2 с увеличением продукции IFN- $\gamma$  и последующей продукцией монокинов – IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , которые увеличивали выживаемость СКК [15], а также восстанавливал повреждения ДНК в СКК, активируя сигнальные пути гомологичной рекомбинации и восстановления эксцизии нуклеотидов, в которых задействованы протеины предрасположенности к раку молочной железы 1 и 2 типов (BRCA1, 2), а также DNA excision repair protein (ERCC-1). Авторами [16] было обнаружено, что куркумин путем стимуляции экспрессии BRCA1, BRCA2 и ERCC1 редактирует миелосупрессию, индуцированную повреждением ДНК. Другим возможным механизмом регуляции функциональной активности СКК куркумином может быть его способность повышать экспрессию остеопонтина в клетках кроветворного микроокружения [17].

Установленное в настоящем исследовании повышение функциональной активности СКК под влиянием комплекса биофлавоноидов и отсутствие такового при воздействии нативной куркумы, основного ее компонента, обусловлено, по-видимому, низкой биодоступностью куркумина вследствие его низкой растворимости и высокого уровня биодegradации. Примененная нами механохимическая технология получения композиции биофлавоноидов позволила изменить фазовое состояние исходных

компонентов – многократно увеличить долю наиболее мелких биологически активных частиц биофлавоноидов в механокомposite, влияющих на функциональную активность СКК.

## ВЫВОДЫ

1. Комплекс биофлавоноидов «Эпигенорм антивир» повышает функциональную активность СКК костного мозга – ранних общих предшественников гемопоэза.

2. «Эпигенорм антивир» обладает химиопротекторными свойствами, увеличивая функциональную активность СКК в условиях иммуносупрессии.

(Работа выполнена по теме из Плана НИР НИИФКИ, № гос. Регистрации 01201356998)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Ohm J. E., Carbone D. P. VEGF as a mediator of tumor-associated immunodeficiency. *Immunol. Res.* 2001, 23(2–3), 263–72.
2. Weissman I. L. Stem cells: Units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000, 100, 157–168.
3. Wei Q., Frenette P. S. Niches for hematopoietic stem cells and their progeny. *Immunity* 2018, 48, 632–648.
4. Attari F., Zahmatkesh M., Aligholi H., Mehr S. E., Sharifzadeh M., Gorji A., Mokhtari T., Khaksarian M., Hassanzadeh G. Curcumin as a double-edged sword for stem cells: dose, time and cell type-specific responses to curcumin. *Daru* 2015, 23, 33. doi: 10.1186/s40199-015-0115-8.
5. Гайдуль К. В., Гольдина И. А., Сафронова И. В. Исследование морфометрических параметров органов иммунной системы под действием нутрицевтика эпигеном-направленного действия на фоне экспериментальной гемодепрессии. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» 2018, 20, (10), 10–13. dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-10-10-13. [Gaidul K. V., Goldina I. A., Safronova I. V. Investigation of morphometric parameters of lymphoid organs under the influence of nutraceutical with epigenome-directed effect on the experimental hemodepression base. *Journal of scientific articles "Health and education in XXI century"* 2018, 20(10), 10–13. dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-10-10-13.]
6. Гольдина И. А., Гайдуль К. В. Биологическая активность и терапевтические свойства *Curcuma Longa L.* (Обзор литературы) Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина 2015, 13(1), 106–114. [Goldina I. A., Gaidul K. V. Biological activity and therapeutic properties of *Curcuma Longa L.* (Review). *Annual of Novosibirsk's state university. Series: Biology, clinical medicine* 2015, 13(1), 106–114.]
7. Гольдина И. А., Маркова Е. В., Гольдин Б. Г., Княжева М. А., Гайдуль К. В. Протекторные свойства

- экстракта куркумы при этанолиндуцированных нарушениях поведения. Саратовский научно-медицинский журнал 2017, 13(1), 131–135. [Goldina I. A., Markova E. V., Goldin B. G., Kniajeva M. A., Gaidul K. V. Protection properties of curcuma extract at ethanol-induced behavior disturbances. Saratov's scientific-medical journal 2017, 13(1), 131–135.]
8. Любимов Г. Ю., Гольдина И. А., Гайдюль К. В., Козлов В. А. Противоопухолевые свойства экстракта корневищ *Curcuma Longa L.* в глицерине на модели роста экспериментальной меланомы мышей B16. Сибирский научный медицинский журнал 2016, 36(4), 56–60. [Lubimov G. U., Goldina I. A., Gaidul K. V., Kozlov V. A. Antitumor properties of *Curcuma Longa L.* radix glycerin extract on toe model of experimental melanoma B16 growth. Siberian scientific medical journal 2016, 36(4), 56–60.]
  9. Piao L., Mukherjee S., Chang Q., Xie X., Li H., Castellanos M. R., Banerjee P., Iqbal H., Ivancic R., Wang X., Teknos T. N., Pan Q. TriCurin, a novel formulation of curcumin, epicatechin gallate and resveratrol, inhibits the tumorigenicity of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016, 8(36), 60025–60035. doi: 10.18632/oncotarget.10620. doi: 10.18632/oncotarget.10620.
  10. Душкин А. В., Гайдюль К. В., Гольдина И. А., Гуськов С. А., Евсеенко В. И., Ляхов Н. З., Козлов В. А. Антимикробная активность механохимически синтезированных композитов антибиотиков и наноструктурированного диоксида кремния. Доклады АН 2012, 443(1), 120–122. [Dushkin A. V., Gaidul K. V., Goldina I. A., Guskov S. A., Evseenko V. I., Lyachov N. Z., Kozlov V. A. Antimicrobial activity of mechanochemically synthesized composites of antibiotics and nanostructured silicium dioxide. Reports of the academy of science 2012, 443(1), 120–122.]
  11. Lin S. Y., Kang L., Wang C. Z., Huang H. H., Cheng T. L., Huang H. T., Chen C. H. (–)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) Enhances Osteogenic Differentiation of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Molecules* (Basel, Switzerland) 2018, 23(12), 3221. doi:10.3390/molecules23123221.
  12. Drapeau C., Benson K. F., Jensen G. S. Rapid and selective mobilization of specific stem cell types after consumption of a polyphenol-rich extract from sea buckthorn berries (*Hippophae*) in healthy human subjects. *Clinical interventions in aging* 2019 14, 253–263. doi:10.2147/CIA.S186893.
  13. Chen X., Zhi X., Yin Z., Li X., Qin L., Qiu Z., Su J. 18 $\beta$ -Glycyrrhetic Acid Inhibits Osteoclastogenesis In Vivo and In Vitro by Blocking RANKL-Mediated RANK-TRAF6 Interactions and NF- $\kappa$ B and MAPK Signaling Pathways. *Frontiers in pharmacology* 2018, 9, 647. doi:10.3389/fphar.2018.00647.
  14. Vishvakarma N. K., Kumar A., Kant S, Bharti A. C., Singh S. M. Myelopotentiation effect of curcumin in tumor-bearing host: role of bone marrow resident macrophages. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012, 263(1), 111–21. doi: 10.1016/j.taap.2012.06.004.
  15. Fu Z., Chen X., Guan S., Yan Y., Lin H., Hua Z.-C. Curcumin inhibits angiogenesis and improves defective hematopoiesis induced by tumor-derived VEGF in tumor model through modulating VEGF-VEGFR2 signaling pathway. *Oncotarget* 2015, 6(23), 19469–19482. doi: 10.18632/oncotarget.3625.
  16. Chen X., Wang J., Fu Z., Zhu B., Wang J., Guan S., Hua Z. Curcumin activates DNA repair pathway in bone marrow to improve carboplatin-induced myelosuppression. *Scientific Reports* 2017, 7, 17724. doi:10.1038/s41598-017-16436-9.
  17. Mohammadi S., Ghaffari S. H., Shaiegan M., Zarif M. N., Nikbakht M., Akbari Birgani S., Alimoghadam K., Ghavamzadeh A. Acquired expression of osteopontin selectively promotes enrichment of leukemia stem cells through AKT/mTOR/PTEN/beta-catenin pathways in AML cells. *Life Sci.* 2016b, 152, 190–198.

## IMMUNOPOIESIS-MODULATING PROPERTIES OF BIOFLAVONOIDES ORIGINAL COMPLEX «EPIGENORM ANTIVIR»

© 2019 I. A. Goldina<sup>1\*</sup>, E. V. Markova<sup>1,2</sup>, I. A. Orlovskaya<sup>1</sup>,  
L. B. Toporkova<sup>1</sup>

\*E-mail: igoldina@mail.ru

<sup>1</sup>Federal state budgetary scientific institution “Scientific research institute of fundamental and clinical immunology”, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Pedagogical University», Novosibirsk, Russia

Received: 14.05.2019. Accepted: 25.06.2019

Food plants bioflavonoids have chemoprotective and immunomodulatory properties, including the ability to affect the earliest stages of immunopoiesis, therefore the development of complex adjuvant therapeutic compositions on their basis is of undoubted relevance. The purpose of this study was to identify the immunopoiesis modulating and chemoprotective properties of the natural food polyphenols original complex “Epigenorm antivir”. As a result of the study, it was found that “Epigenorm antivir” increases the functional activity of bone marrow stem cells—the early common precursors of hematopoiesis, and also it has chemoprotective properties, the ability to increasing of the hematopoietic stem cell functional activity under the immunosuppression conditions.

*Key words:* bioflavonoids, hematopoietic stem cells, functional activity, immunosuppression

### Autors:

**Goldina I. A.**, ✉ researcher of the Neuroimmunology laboratory of the Federal State Budgetary Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

630099, Novosibirsk, Institute of clinical and fundamental immunology, Phone: +79059368880, E-mail: igoldina@mail.ru

**Markova E. V.**, MD, Head of the Neuroimmunology laboratory, chief researcher of the Federal State Budgetary Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology; professor of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Pedagogical University», Novosibirsk, Russia;

**Orlovskaya I. A.**, MD, Professor, head of the Stem cell immunobiology laboratory of the Federal State Budgetary Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

**Toporkova L. B.**, PhD, senior scientific researcher of the Stem cell immunobiology laboratory of the Federal State Budgetary Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia.