

НОВЫЙ ПОДХОД К МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ В КОНТЕКСТЕ ИНТЕГРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

С. А. Панов^{*1}, Н. Т. Балтабеков², А. В. Павлюков¹, А. А. Палтушев³,
Б. Э. Нургалиев⁴, А. В. Рысбаев¹

¹Военный клинический госпиталь Министерства обороны Республики Казахстан,
Казахстан, Алматы

²Научно-исследовательский международный институт последипломного образования,
Казахстан, Алматы

³Военно-медицинское управление Министерства обороны Республики Казахстан,
Казахстан, Алматы

⁴Главный Военный клинический госпиталь Министерства обороны Республики
Казахстан, Казахстан, Астана

**Корреспондирующий автор*

Аннотация

В систематическом обзоре обобщены современные исследования влияния растительных фенолов и некоторых лекарственных препаратов на внутриклеточный биохимический каскад в процессе формирования противоракового иммунитета. Кроме того, в нем исследуются потенциальные клинически доступные методы оценки иммунитета, которые могут быть применены в контексте интегративной медицины для персонализации реабилитационной терапии онкологических больных после химиотерапии и хирургического вмешательства.

Глубина поиска составляет 6 лет (с 2017 г. до 2023 г.). В поиск включены исследования из рецензируемых журналов и не рецензируемых публикаций. Систематический обзор в основном включает фундаментальные исследования и обзорные статьи, размещенные в шести электронных базах данных: PubMed/MEDLINE, Кокрейновская библиотека, Science Direct, Google Scholar, eLIBRARY, Web of Science.

В результате отображены 64 исследования, из которых 29 были оригинальными (11 исследований на животных, 8 исследований на клеточных культурах и 10 исследований на 1344 взрослых людях).

Для правильного подбора схемы питания и восстановительной терапии очень важно обращать внимание на состояние физиологического стресса, степень дисфункции митохондрий, количественное и качественное состояние нейтрофилов и лимфоцитов. На основании этих показателей можно достоверно персонализировать дозы, сроки терапии и контролировать эффективность. Оказалось, что иммунная система устроена еще сложнее, чем нервная и функциональная активность лейкоцитов может отражать также и гомеостаз всего внутреннего мира человека, а по состоянию функции гранулоцитов можно судить о функции большинства клеток целого организма и оценивать «иммунологический контроль опухоли» в ключе состояния «микроокружения опухоли», предложенный Eggermont AMM.

Ключевые слова: интегративная медицина, макрофаги, Т-клетки, химиотерапия, рак, CpG, CD47, функциональная оценка нейтрофилов

Введение

Понимание молекулярных механизмов воздействия «свой-чужой» позволяет решить вопросы с низкой эффективностью некоторых противоопухолевых препаратов и откорректировать их эффекты, подойти комплексно к лечению раковых больных и создать адекватные эффективные методы реабилитации, которые повысят качество жизни пациентов. Также немаловажную роль играет наличие повреждений мембраны и выброса внеядерного митохондриального РНК и ядерного ДНК в кровяное русло, что приводит к неконтролируемому провосполнительному каскаду синдрома системного воспалительного ответа. Важным решением является не только интегративное применение лекарств и пищевых добавок, а использование простых и дешевых качественных анализов оценки эффективности по косвенным результирующим показателям, как например оценка функциональной активности нейтрофилов.

С учетом повышения уровня жизни и качества оказания медицинских услуг на сегодня, главными причинами смерти являются сердечно-сосудистые заболевания и онкопатология. В связи с успехами последнего десятилетия в кардиологии и кадиохирургии онкология может стать наиболее частой причиной смерти к концу 21 века.

Постоянный рост численности населения и повышение средней продолжительности жизни, особенно в развитых странах, на фоне ухудшения экологии привели к возрастанию влияния факторов риска на общий уровень заболеваемости раком. Согласно данным агентства по глобальной статистике рака, в 2020 году в мире зарегистрировано около 19,3 миллионов случаев заболевания раком и 10 миллионов случаев смерти от злокачественных опухолей [1; 2], из них 56 % всех заболевших и 64 % всех умерших зарегистрировано в экономически развитых странах [3]. Учитывая такие статистические данные, злокачественные опухоли называют «болезнями цивилизации».

При этом по прогнозам Международного агентства по изучению рака к 2030 году количество заболевших в разных странах может увеличиться практически вдвое [3]. Среди традиционных способов лечения рака наиболее распространены химио- и лучевая терапии. В современном

представлении смысл лечения рака заключается: 1) в подавлении экспрессии мутировавших генов, которые стали причиной опухолевого роста и 2) в выработке иммунной реакции к опухолевым клеткам.

Понимание генетической модели возникновения и развития рака на данный момент ставит вопрос об отказе от онкологической классификации по органам и системам и создание классификации по генетическим мутациям.

Иммунитет человека состоит из 3 составляющих:

А-иммунитет состоящий из гранулоцитов и обеспечивающий неспецифическую врожденную иммунную реакцию;

В-иммунитет, состоящий из гуморального компонента, иммуноглобулинов G, A, M, E и В-лимфоцитов;

Т-иммунитет состоящий из различных классов Т-лимфоцитов.

Одним из ярких направлений развития современной иммунонкологии стало лечение с использованием блокаторов иммунных контрольных точек.

Дело в том, что активация «контрольных точек иммунитета» в Т-лимфоцитах подавляет развитие иммунного ответа. Такой «контрольной точкой» является, в частности, белок CTLA4, изучением которого Эллисон занимался с 1995 года. В 2012 году опубликовали результаты испытаний этого метода на почти трех сотнях пациентов, больных разными типами рака. Значительное уменьшение объема опухолей зафиксировали у примерно трети пациентов с меланомой – одной из самых агрессивных форм рака, а также у 30 процентов людей, болевших раком почки [4; 5].

В 2018 году нобелевскую премию вручили Джеймсу Эллисону и Тасуку Хондзэ за исследования в области торможения Т-лимфоцитов (PD1), которые выяснили, что они работают как тормоз, не давая опухоли развиваться. Это открытие также возможно использовать при лечении рака [6].

Цель – изучить состояние вопроса на основании доступной информации шести электронных баз данных: PubMed/MEDLINE, Кокрейновская библиотека, Science Direct, Google Scholar, eLIBRARY, Web of Science с глубиной поиска 6 лет (с 2017 г. по 15 мая 2023 г.) по следующим поисковым запросам: интегративная

медицина, макрофаги, Т-клетки, выжившие после рака, нуклеат натрия, антиген CD47, тест на дисфункцию нейтрофилов.

Материалы и методы

Был проведен поиск в шести электронных базах данных.

Критерии включения.

Были включены исследования из рецензируемых журналов и нерецензируемых публикаций. Обзор в основном включает фундаментальные исследования и обзорные статьи.

Извлечение и анализ данных.

Два оценщика независимо отобрали и собрали литературу; была получена информация о дизайне исследования, материалах и методах, результатах последующего наблюдения и неожиданных событиях.

Вышеупомянутые базы данных онлайн были найдены с описанной стратегией. Вся не относящаяся к делу литература была удалена.

Статистический анализ был проведен с использованием ReviewManager 5.3 (RevMan; Северный Кокрановский центр, Кокрановское сотрудничество, Копенгаген, Дания) как рекомендовано в Кокрановском справочнике 6 [7].

Для включенных РКИ данные были синтезированы по различным показателям суждения, таким как оценка симптомов и признаков или оценка конкретных показателей.

Результаты

В общей сложности 453 статей были извлечены из шести баз данных с поисковыми словами, установленными на 2.1.1 параметров поиска. Из этих исследований 341 не имели отношения к целям исследования. 25 статей были дополнительно исключены после прочтения полного текста. Среди оставшихся 68 статей был 21 РКИ. Всего в текущий систематический обзор и метаанализ было включено в общей сложности 68 статей, документирующих РКИ терапия иммунной контрольно-пропускной точки

Появление терапии иммунной контрольно-пропускной точки за последнее десятилетие изменило подход к лечению резистентного рака. Однако, несмотря на эти многообещающие долгосрочные ответы, большинство пациентов не реагируют на блокаду иммунной контрольной точки, демонстрируя первичную резистентность. Кроме того, многие из тех, кто первоначально реагирует на лечение, в конечном итоге

испытывают рецидив вторично по отношению к приобретенной резистентности. Как первичная, так и приобретенная резистентность являются результатом сложных и постоянно развивающихся взаимодействий между раковыми клетками и иммунной системой. Многие механизмы сопротивления были охарактеризованы на сегодняшний день, и другие продолжают обнаруживаться. Выясняя и нацеливая механизмы сопротивления, лечение может быть адаптировано для улучшения клинических результатов. Это подчеркивает необходимость более эффективных и новых подходов [8].

Поэтому, в настоящее время усилия в области иммунотерапии рака направлены на отбор пациентов (т. е. выявление пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от конкретной иммунотерапевтической стратегии) и понимание механизмов резистентности (т. е. определение механизмов, лежащих в основе резистентности к лечению, для информирования об оптимизации и выборе иммунотерапевтического подхода для пациента) [9].

Особую роль в регуляции пролиферации макрофагов, как оказалось, играют длинные не-транскрибируемые РНК. Опухоль ассоциированные макрофаги (ТАМ) М2, которые являются специализированными фагоцитирующими клетками, играют важную роль в патологии и патогенезе рака и отвечают за модуляцию микроокружения опухоли. Переориентация М1 в М2 связана с накоплением в цитоплазме гранулоцита LncRNA, которые, как бардак в комнате захламляют внутриклеточное пространство, на фоне изобилия потребления и мешают адекватным ферментативным процессам. Одной из идей избавления клеток от накопления LncRNA является банальный голод в размере 60% от суточной потребности. В условиях пищевого дефицита организм начинает использовать все ненужные запасы белка и нуклеотидов и наводит порядок внутри клетки, позволяя ей адекватно оценить окружающую среду по системе «свой-чужой» и сформировать противоопухолевый иммунитет М1.

Следующей идеей были манипуляции с макрофагами. Как известно, внутри опухолевой ткани макрофаги способствуют развитию опухоли, инвазии и метастазированию. Поскольку фенотип макрофагов по своей природе податлив

и зависит от сигналов, полученных из окружающей среды они эволюционируют вместе с злокачественными и другими незлокачественными клетками во время прогрессирования рака. Эволюция происходит из-за экспрессии сигнала CD47 «не ешь меня». При этом M2 макрофаги, активированные CD47 раковых клеток создают микросреду для опухоли. Они создают терапевтически устойчивый лейкоцитарный вал, защищающий опухоль от организма, что снижает продуктивность иммунологического надзора за Т-клетками. Вероятно создание подобной микросреды может являться причиной снижения эффективности иммунотерапии «контрольными точками». Исследователи из Онкологического центра Абрамсона в Университете Пенсильвании обнаружили, что изменение метаболизма макрофагов может преодолеть этот сигнал и действовать как будильник, чтобы пробудить и подготовить макрофаги к работе [10]. Присущая гибкость макрофагального фенотипа дает возможность сместить полярность макрофагов в нужную нам противоопухолевую фагоцитарную

активность путем нацеливания на молекулы (например, CD40, TLR, IFN- γ , CD47, HDAC 2a, IL-4, IL-13 и IL-10) участвующие в регуляции фенотипа макрофагов (рисунок 1). Подавляющие опухоль M1 макрофаги могут фагоцитировать или праймировать клетки рака для повышения чувствительности к цитотоксическим и иммунным методам лечения, а также модулировать микросреду стромы для повышения эффективности противоопухолевой терапии [11]. Новые стратегии подавления CD47 через SIRP α и TSP-1 недавно были признаны методом иммунотерапии контрольной точки [12; 13]. В 2018 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило 5F9 (маглолимаб) для лечения двух типов R/R В-клеточной неходжкинской лимфомы НХЛ (DLBCL и FL) [14]. Однако, из-за того, что CD47 находится не только в макрофагах и его супрессия приводит к значительному сокращению продолжительности жизни эритроцитов и анемии. Побочные эффекты ограничивают дозу и время применения ингибиторов CD47 [15].

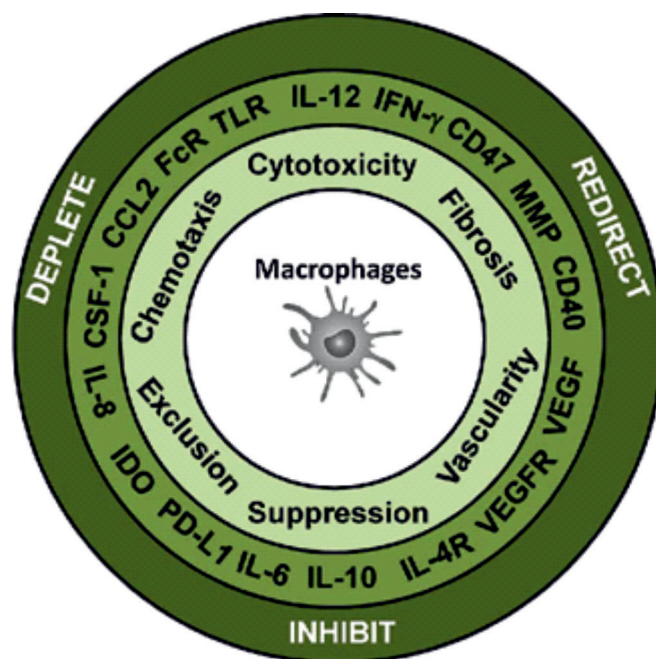


Рисунок 1. Биология макрофагов при раке.

Источник: [15]

Макрофаги могут опосредовать целый ряд биологических активностей при раке (например, хемотаксис, прямую цитотоксичность против опухолевых клеток, регуляцию фиброза и сосудистости, а также подавление и исключение

Т-клеток). Множество молекул связаны с каждым из этих видов деятельности и служат мишенями для терапевтического вмешательства, включающего стратегии, которые подавляют, истощают или перенаправляют макрофаги при раке [11].

На противоположной чаше весов вместе с FcR и LRP находится метод ингибирования CD40 (рисунок 2), который продемонстрировал хорошую противоопухолевую активность за счет блокировки контроля выброса факторов воспаления. что индуцирует быстрый системный воспалительный ответ, отмеченный высокими уровнями $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$, которые повреждают опухолевые клетки, истощают коллаген и активируют фагоцитоз [9]. Биопсия регрессирующего опухолевого очага обработанного ингибитором CD40 показала впечатляющий инфильтрат макрофагов с полным отсутствием жизнеспособных опухолевых клеток. Очень часто на фоне активации воспалительного ответа в процессе противоопухолевой терапии при проведении ПЭТ–КТ мы отмечали увеличение опухоли и усиление накопления изотопа. Вероятно этот показатель может быть связан с формированием инфильтрата макрофагов и является положительным признаком эффективности терапии. Однако, использование агонистических моноклональных антител против CD40 приводило к развитию тромбоцитопении [16].



Рисунок 1. Биология макрофагов при раке.

Источник: [15]

Следующим фактором, модулирующих макрофаги в сторону противоопухолевого ответа является взаимодействие LRP-рецептором иммунных клеток с кальретикулином, экспонированным на поверхности опухолевых клеток. Кальретикулин регулирует уровень цитозольного и ретикулярного Ca^{2+} и богато представлен в большинстве опухолевых клеток.

Fc-рецептор Ca^{2+} каналов на поверхности макрофага связанный с IgG1 позволяет обойти иммунным клеткам ингибирующее воздействие CD47. Активация Fc-рецептора осуществляется Toll подобными рецепторами 9 типа, которые имеют очень сложную систему регуляции [17]. Опосредованная TLR9 стимуляция иммунной системы приводит к многонаправленным эффектам, связывающим как врожденный, так и приобретенный иммунитет. Помимо активации В-лимфоцитов TLR9 активирует макрофаги, дендритные клетки (DC) индуцированные через MeD88 путь, усиливает выработку $IL-12$, который стимулирует созревание

Th1-лимфоцитов [18]. TLR9 является одной из самых древних механизмов активации иммунных клеток за счет связывания эндоплазматических рецепторов аппарата Гольджи с метилированными последовательностями ДНК CpG. Связанный TLR9 рецептор транспортируется AP3 активационным белком в промежуточные лизосомы VAMP3, которые содержат инсулин-зависимую аминопептидазу (IPAP), где уже связывается с MyD88 регулятором экспрессии провоспалительных факторов. Здесь происходит разделение путей дальнейшего синтеза. В случае если в мембране присутствует TIRAP белок, который участвует в сигнальном каскаде TLR4 рецепторов ЛПС бактериальных мембран, то тогда путь TLR9 направляется в IRS-SE вакуоли и активирует IRF7 синтез интерферона $IFN\alpha$. Данный путь обладает способностью смещать макрофаги в сторону противоопухолевого иммунитета и профилактирует развитие цитокинового шторма при сепсисе. В случае повреждения мембраны макрофага, высокого уровня гра-

нулина, нарушения pH, нарушения кальциевого обмена или митохондриальной дисфункции, что нарушает взаимодействие с TIR рецепторами приводит к направленной TLR9 активацией синтеза в NF-kB-SE везикулах синтеза провоспалительных цитокинов и IL-10 и TNF α [19]. В свою очередь регуляция TLR4 осуществляется через NADPH-оксидазы систему и очень сильно зависит от антиоксидантного благополучия клетки и регулируется АФК p38 MAPK и активирующим фактором транскрипции 2 (ATF2). Вероятно, столь тесное взаимоотношение между TLR9 и TLR4 связаны с результатами указывающими, что дефицит NADH подавляет экспрессию TLR9, TLR5, CD11b, CD18, CD35 и CD62L нейтрофилов. Также существуют сообщения, что митохондриальная ДНК, как эволюционный остаток синергизных бактерий, попавших внутрь клетки может также активировать TLR9. Мы предполагаем, что как раз отсутствие в данном случае липополисахаридной мембраны и активации TLR9 приводит к цитокиновой продукции. в свою очередь провоспалительные цитокины активируют созревание Th1 и Th17 лимфоцитов. Отсюда и объяснение роли активации TLR9 при системной красной волчанке, реактивных артритов, псориазе [20], патофизиологической роли повреждения печени [21] и сепсисе [22]. А активация антиоксидантного пути TLR9 в pDC, Т-лимфоцитах и макрофагах предотвращает образование NETosis, стимулирует выработку Treg и стабилизирует противовоспалительный иммунитет без подавления функции фагоцитоза. Подавление выработки IL-10 и стимуляция созревания Treg регулируется p38 MAPK, который является провоспалительным и стрессовым пептидом, а уровень выработки пептида регулируется опосредовано кальциферолом, эффект которого усиливается Zn и соотношением Ca : Mg в крови [23].

Если кратко интерпретировать, то получается, что в случае разрушения бактерии активируются пути TLR4 и TLR9, что требует больше макрофагального иммунитета и соответственно стимулируется фагоцитоз. В случае попадания ДНК, что говорит об вирусной инфекции, организм уже должен реагировать цитотоксичностью и выработкой Ткиллеров для атаки пораженных клеток. Но и массовое повреждение тканей требует дополнительного вы-

броса медиаторов воспаления – на случай если предыдущий сигнал не прошел, что и может приводить к системному ответу.

Соответственно, интересом в нашем исследовании стала регуляция активации Fc-рецептора за счет олигодезонуклеотидов CpG. Препараты CpG существуют как лекарственные формы, так и пищевые добавки.

Существует способ лечения онкологии методом сочетания химиопрепаратов с иммунотропными препаратами интерферон-гамма [24], колонийстимулирующих факторов (Г-КСФ и ГМ-КСФ) или олигонуклеотидами (CpG) с фосфоротиоатным остовом [25]. Идея активации комплекса CD47 «свой-чужой» макрофага олигонуклеотидами (CpG) очень обнадеживает [10], при этом препаратом выбора является CpG-ДНК из-за его свойства активировать преимущественно Т-хелперные иммунные ответы типа 1 (Th1). Основным недостатком использования CpG олигонуклеотидов является тот факт, что в погоне за повышением стабильности синтетических олигонуклеотидов за счет химическая модификация их сахарофосфатного скелета возникает высокая токсичность данных препаратов на организм, что затрудняет проведение доклинических исследований и на данном этапе. CpG олигонуклеотиды может заменить дезоксирибонуклеат натрия или, по-другому называемый, иммобилизованный олигонуклеотид. Помимо этого, существует ряд сообщений о том, что применение CpG приводило к обострению аллергических реакций, панкреатитов и реактивных артритов [26]. Вероятно, это связано с неконтролируемой активацией TLR9 рецепторов по цитокиновому пути, что приводит к неконтролируемой пролиферации провоспалительных Т лимфоцитов. Такие же случаи наблюдали, и мы в своей практике.

Известен также способ гранулоцитопозстимуляции при миелосупрессиях, возникающих на фоне курса химиотерапии и профилактики острых воспалительных заболеваний применяют дезоксирибонуклеат натрия в виде спрея, получаемого из мальков осетровых рыб [27]. Особенностью данной формы является повышенная эффективность, равная 300,5- 374,5 % дерината в зависимости от чистоты препарата. В описанном способе доказана эффективность аэрозольного дезоксирибонуклеата натрия в ка-

честве профилактики вторичного иммунодефицита на фоне приема цитостатиков на мышинной модели, который дополнительно воздействует на TLR9 рецепторы. Однако, отсутствуют рекомендации по способу применения и дозированию препарата для человека и методов контроля эффективности лечения. А в использованной модели на животных учитывались только количественные показатели иммунитета, без учета изменений качественного функционального состояния компонентов иммунитета. Также отсутствуют рекомендации по длительности применения препарата. Также не решен вопрос о регуляции активации TLR9 по цитокиновому или интерфероновому пути.

ROS и ACE2 оказывает множество противоопухолевых эффектов, включая ингибирование ангиогенеза и метастазирования рака, его подавление само по себе может способствовать прогрессированию опухоли. Во-вторых, ACE2 отвечает за преобразование ангиотензина II (AngII) в ангиотензин 1-7, процесс, который играет важную роль в контроле воспаления и сердечно-сосудистого гомеостаза с помощью ренин-ангиотензиновой системы (RAS) [28]. Изменение соответствующих уровней AngII / Ang (1-7) может приводить к вазоконстриктивным, провоспалительным и протромботическим эффектам, что, возможно, способствует возникновению почечных и сердечно-сосудистых осложнений. Помимо этого, на важность роли регуляции ROS указывает то, что снижение ACE2 и TMPRSS2, и способствовали дисфункции митохондрий, т. е. увеличил митохондриальный супероксидный анион, потенциал митохондриальной мембраны и высвобождение мДНК, что привело к активации TLR9 и NF- κ B и выбросу цитокинов [29].

Также, как и тканевая гипоксия приводит к гибели клеток и увеличению митохондриальных ДНК в крови, что неблагоприятно сказывается на противоопухолевом эффекте.

Исходя из особенностей регуляции пути активации TLR9 применение активаторов Fc рецепторов требует сначала решения вопроса с ацидозом и нормализации антиоксидантной системы организма с поддержкой на адекватном уровне Ca^{2+} крови [30].

Соответственно, терапия активации Fc рецепторов должна иметь комплексный инте-

гративный подход для получения хорошего противоопухолевого эффекта. Для этого предложили использовать человеческий CpG олигонуклеотиды в форме таблеток и капсул после инъекций цитостатиков в течение одних-трех суток со следующих суток после окончания введения цитостатиков и до 18 суток от начала химиотерапии в количестве 6 таблеток или капсул в сутки, содержащих 5 мг активной субстанции, по одной каждые 3 часа в течение дневного времени суток (30 мг/сут) [31], и по 3 таблетки или капсулы в сутки, содержащих 5 мг активной субстанции, по одной каждые 6 часов в течение дневного времени суток, до 21 дня. Описанные в работе периоды возникновения супрессии лейкопоза на 14 и 21 дни сочетаются с периодами экспрессии антиидиотипических антител (Ab2), согласно теории сетей Ерне [32]. Однако, описанный способ не учитывает необходимость контроля дозы и персонализации длительности курса с учетом глубины нарушений иммунитета, что, в некоторых случаях, приводило к обострению или возникновению аутоиммунных заболеваний. Использование способа приема препарата 6 раз в сутки отражают низкую приверженность пациента к лечению, пациенты забывают принимать препараты. Используемый, в указанном способе, метод контроля эффективности на крысах очень технически сложен и дорогостоящий в связи с чем трудновоспроизводим в линейных отделениях и поликлинической службе. А в клинических испытаниях проводилась оценка только лимфоцитарного иммунитета CD8⁺ и пятилетняя выживаемость.

Повышение эффективности использования CpG из лосося может также сочетание их с MPL вакцинами против ВПЧ, вируса, опоясывающего лишая и вируса гепатита В. Эффективность данного метода вероятно связана с тем, что вакцины представляют собой ДНК последовательности, которые активируют TLR9 сами по себе. Но также данное направление ограничивает дозу Fc из-за повышения риска аутоиммунных реакций. Остается только предполагать, что активация противовирусного иммунитета также простимулирует интерфероновый путь TLR9 в макрофагах и Т-лимфоцитах. Но данный эффект работает и в обратную сторону и тогда можно CpG использовать для усиления эффекта вакцины.

Большинство применяемых в китайской народной медицине фитопрепаратов обладает доказанным влиянием на TLR9 рецепторы. Так, шиконин снижает токсическое влияние ацетоминифена на печень за счет активации PI3K/Akt пути [33; 34], однако, отмечено, что при повреждении печени и почек в крови резко повышается уровень матричной ДНК, что приводит к активации цитокинового пути TLR9 рецепторов и дополнительному повреждению печени. Вероятно, наш неудачный опыт применения СрG лососа при раке печени как раз связан с этим эффектом. Соответственно, возникает вопрос о необходимости применения мембраностабилизирующих и антиоксидантных средств при применении СрG и повреждении печени. На роль таких средств претендует глутатион и его предшественник АЦЦ, который успешно применяется при повреждении печени. Также профилактировать повреждение печени способен эсенцеале. Из китайской народной медицины это может быть отвар Shaoyao-Gansao который профилактирует воспалительное повреждение тканей, вызванное свободными радикалами кислорода, тем самым регулируя процесс NETosis, опосредованный TLR9 [35].

Следуя этому принципу необходимо было бы ограничить сочетанное использование СрG с Ресвератролом. Так как Ресвератол в своем механизме обладает ингибирующей способностью на TRIF комплекс и противовоспалительному подавлению сигнального пути TLR3 и TLR4, а мы помним об их роли в регуляции пути активации TLR9.

В 2011 году под руководством Евразийской ассоциации онкологов мы провели многоцентровое (7 центров) контролируемое (400 пациентов) клиническое исследование [36], в ходе которого назначение интерферона- α с нуклеонатом натрия повысило эффективность противоопухолевой адъювантной терапии меланомы кожи, что навело нас на мысль о модулирующем влиянии нуклеоната натрия на клеточный иммунитет.

Следуя этому принципу интересные результаты дало комбинированное применение нуклеоната натрия с аденозин-3'-(динатрия фосфатом) с ресвератролом в исследовании Казахского НИИ онкологии и радиологии, протокол комиссии № 7 от 12.09.2017 г. [37] (361 человек

в 7 областях) при реабилитации больных после химио-лучевой терапии рака молочной железы. Оказалось, что он достоверно снижает количество гематологических осложнений в виде лейкопении с 39,02% до 14,7% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), количество кардиальных осложнений антрациклидов (по данным Эхо-КГ) с 25,1% до 6,0% ($p < 0,001$), процент иммуносупрессии с 93% до 32% ($p < 0,001$) и значительно улучшает качество жизни пациентов в исследуемой группе. В нейтрофилах нуклеонат натрия пропорционально увеличивал долю активных митохондрий и количество лизосом, а ресвератол в сочетании с экстрактом американского женьшеня, альфа-липоевой кислотой, экстрактом луковой шелухи (кверцетином) и никотиномидом (ниацином) в капсулах IGS4000 стабилизировал мембрану и умеренно повышал фагоцитарную активность. На сегодня, зная молекулярный механизм действия использованных нами препаратов, можно предположить, что ресвератол в своем механизме обладает ингибирующей способностью на комплекс TRIF и противовоспалительным подавлением сигнальных путей TLR3 и TLR4, а также мы помним об их положительной роли в регуляции противовоспалительного пути TLR9 [38].

В подтверждение слов о важности целостности мембраны – исследование медицинской службы Армии США по повышению стабильности мембраны за счет регулирования белка типа C5. Оказалось, что белок C5, отвечающий за целостность мембраны сильно повышается при развитии геморрагического шока в первые сутки и если добиться его снижения, то у раненых, нуждающихся в трансфузии крови реже развивается травматический шок, они реже нуждались в ИВЛ и процент выживаемости у них был выше.

Мы в странах СНГ для стабилизации мембраны используем высокие дозы глюкокортикоидов или глутатиона, но на Западе высокие дозы дексаметазона не используются. Военные врачи армии США предложили с этой целью использовать препарат для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) – Номакопан. В аптеке можно найти аналоги под названием экулизумаб или равулизумаб. На крысиной модели, после взрыва с кровопотерей введение Номакопана значительно увеличивало

выживаемость животных после травмы. Кроме того, номакопан предотвращал синдром полиорганной недостаточности, поскольку в тканях легких, мозга, тонкого кишечника и печени наблюдалось значительно меньшее повреждение тканей [39].

Особенно это может быть эффективно при заболеваниях печени связанных с гибелью клеток (аутоиммунные атаки, рак и высокая вирусная нагрузка), когда происходит значительные повреждение мембраны клеток, выброс ДНК и активация toll9.

Продолжая эту мысль другим стабилизирующим мембрану препаратом с целью снижения токсических эффектов химиотерапии перспективно использовать долихолы или их растительные аналоги полипренолы. Это полиизопреноид эндоплазматического ретикулама, который делает липидную мембрану более вязкой и регулирует антиоксидантную систему. Доказано, что полиизопреноиды меренгового дерева обладают химиопротективными свойствами [40]. Аналогичные исследования полипренолов из клеточного сока пихты *Picea albies* и *Pinus silvestris* показали хорошие мембранопротективные свойства, особенно в условиях повышенной проницаемости мембраны клеток на фоне дефицита синтеза долихолов в организме человека. Особо остро ощущается дефицит долихолов на фоне нарушения функции печени [41, 42].

Отвар Huanglian Jiedu (HLJDD) который применялся для лечения Альцгеймера [43] был применен в лечении гепатоцеллюлярного рака [44]. Оказалось, что высвобождение мДНК при повреждении опухолевых клеток печени вызывает прогрессирование гепатоцеллюлярного рака за счет активации макрофагов через TLR9 [45]. При изучении механизма действия показал, что кемпферол, вогонин, бета-ситостерол, байкалеин, акацетин, изокориальпин, (S)-канадин, (R)-канадин могут быть потенциальными агентами-кандидатами. AKT1, TNF, TP53, VEGFA, FOS, PTGS2, MMP9 и CASP3 могут стать потенциальными терапевтическими противораковыми мишенями.

Также было показано, что активность TLR9 связана с полиморфизмом GSTP1 гена, но это требует дальнейшего изучения [46].

Противовоспалительный и мембрано-

стабилизирующий эффект кверцетина связан с регуляцией освобождения воспалительных цитокинов. Исследование ингибирования TLR4 подтвердило нижестоящий сигнальный механизм, опосредованный NF-κB, который участвует в воспалительной реакции, индуцированной oxLDL, а кверцетин подавляет высвобождение цитокинов, TNF-α, модулируя сигнальный путь TLR-NF-κB. В дополнение к сигнальному пути NF-κB воспаление, вызванное oxLDL, также было связано с активацией путей p38MAPK, ERK1/2 и JNK и Akt, а защитный эффект кверцетина также может быть связан с ингибированием активации этих путей. Кверцетин значительно подавлял повышенную экспрессию mPINK TLR и цитокина TNF-α [47].

Учитывая, что вся цепь активационной макрофагальной противоопухолевой терапии складывается через регуляцию IgG1 белка и важную роль мембранного TIRAP белка необходимо создать адекватный пул строительного белка в организме для этого нужно пациентам, направленным на терапию CpG производить контроль уровня альбумина и в случае его снижения ниже 35 мг/л корректировать назначением усиленной белковой диеты, комплексного подхода к восстановлению пищеварительной функции кишечника. В случае критического уровня белка или слабого ответа на терапию назначать трансфузию альбумина. Нужно здесь отметить, что показатель общего белка не подойдет из-за большой доли присутствия глобулинов в виде IgG, IgM, IgE и IgA. Но в свою очередь если мы вычтем из концентрации общего белка дозу альбумина, то мы получим показатель, по которому можно судить о функции гуморального иммунитета. Так, если доля глобулинов имеет значительный рост, то это признак указывает на избыточную их продукцию В-лимфоцитами, что может свидетельствовать о протекающей воспалительной реакции вплоть до сепсиса на фоне неэффективного иммунитета.

Существует взаимосвязь между темпами старения и опухолевым процессом. Установлено, что некоторые виды рака значительно ускоряют старение, в среднем на 36 лет [48]. Кроме того, Sara Ahadi et al. выделили четыре типа старения организма: метаболическое, иммунное, печеночное и почечное [49], которые связаны с опухолевым процессом, поскольку именно эти

системы повреждаются в первую очередь в ходе опухолевого генеза. Митохондрии могут быть одной из ключевых органелл в исходе рака, а их ускоренное старение приводит к окислительному стрессу и отсутствию аэробного дыхания в опухолевых клетках. Поэтому для профилактики онкологических процессов и создания энергетических резервов во время реабилитационных и антивозрастных мероприятий необходимо омолаживать и увеличивать количество митохондрий. Одним из перспективных препаратов является SQT, содержащий коэнзим Q10 и ионы Скулачева [50], или олигонуклеотиды и ресвератрол, которые увеличивают содержание аденозина в ядре и стимулируют рост митохондрий через SIRT1 посредством сиртуинов [51].

Одной из особенностей LncRNA является их накопление в цитоплазме клетки в виде неиспользуемого материала, который, в зависимости от типа и длины РНК, может влиять на внутриклеточные метаболические процессы, замедляя их и внося мутационные изменения при обратной транскрипции. Накопление LncRNA происходит при достаточном или избыточном поступлении питательных веществ, что позволяет клетке избегать энергозатратных реакций деградации РНК и вместо этого синтезировать новую РНК. Такое поведение клетки повышает вероятность появления мутаций в последующих поколениях клетки и «отбирает» мутировавшие клетки при избыточном потреблении питательных веществ или в условиях хронической интоксикации [52]. Существуют также данные, свидетельствующие о накоплении мутаций в митохондриях, что приводит к снижению выработки АТФ и увеличению окислительной утечки, в результате чего клетка получает дополнительные повреждения ДНК. Эти процессы также могут нарушать пластический метаболизм в иммунных клетках, стимулируя тем самым опухоль-ассоциированные макрофаги (TAMs), которые являются важным клеточным компонентом микроокружения опухоли (TME) [53]. Макрофаги особенно чувствительны к нарушениям в производстве реактивных видов кислорода и их накоплению в лизосомах. Мы также считаем возможным визуализировать эти нарушения в макрофагах с помощью качественных реакций с последующей микроскопией препаратов в реальном времени. В этом

случае иммунные клетки служат удобной и доступной моделью для диагностики системных заболеваний.

Для предотвращения мутаций и обратной селекции здоровых клеточных линий, в том числе митохондрий, необходимо создать условия дефицита питательных веществ. В связи с этим краткосрочное лечебное голодание продолжительностью не более 72 часов в сочетании с восполнением энергетических запасов за счет интегративного подхода к питанию и БАДов может сыграть положительную роль в реабилитации и восстановлении онкологических больных после или во время основного специализированного лечения.

Еще одним перспективным направлением в лечении рака является диетотерапия, а именно кетогенная диета или использование препаратов, повышающих уровень кетоновых тел в организме. Оказалось, что опухолевые клетки в своей жизнедеятельности переходят на бескислородный тип обмена глюкозы и для жизнедеятельности им необходим в большом количестве сукцинил-КоА [54]. Однако, если мы подавим функцию сукцинил-КоА: 3-оксокислоты-КоА-трансферазы (SCOT), то увеличившееся количество кетоновых тел не повлияет на обмен обычной клетки, но вызовет окислительный стресс в опухолевой клетке. И если предложить человеку кетогенную диету, то возможно повысить чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии и снизить их метаболизм, что может положительно сказаться, по мнению авторов, на противоопухолевом лечении [55].

Соответственно смысл интегративного подхода в противоопухолевом лечении за счет регуляции системы гистосовместимости заключается в следующих принципах:

1. для адекватной регуляции пути TLR9 и его взаимодействия с TIRAP необходимо проведения детоксикации и мембраностабилизации – кверцитин, глутатион, АЦЦ, шиконин
2. антистрессовая регуляция p38 MARK – кальциферол, цинк, магний, отвар Shaoyao-Gansao и антистрессовые психосоматические тренировки.
3. восстановление уровня альбумина крови – питание богатое белком, восстановление функции кишечника и трансфузии альбумина.

4. природный CpG для проведения противоопухолевой иммуномодуляции – деринат, надерин, аденарин, панаген.

Одним из вопросов является развитие вторичных иммунодефицитов и влияние их на послеоперационное течение и скорости заживления раны. Особенно это становится актуально у ослабленных пациентов, например, онкологических.

Одно из направлений — это диагностика иммунодефицитных состояний с использованием алгоритма анализов сначала 1-го уровня и в случае положительного результата тесты на иммунодефицит 2 уровня для нейтрофилов Т- и В-лимфоцитов отдельно.

С этой целью активно используются качественные показатели соотношения различных групп лейкоцитов для получения достоверных данных о возможных осложнениях и прогнозирования исходов лечения. В 2010 году вышла работа Cornelis PC de Jager в которой было по-

казано, что отношение количества нейтрофилов к лимфоцитам (NLCR) является простым многообещающим методом оценки системного воспаления у пациентов в критическом состоянии. Это стало началом популяризации данного теста. Однако, появились исследования, указывающие на низкую эффективность данного прогностического теста.

Помимо этого, также стала популярна оценка соотношения Т и В-лимфоцитов к друг другу и к общему количеству лимфоцитов это тест CD3/CD8 CD3/CD4 и т.д. Другим направлением исхода лечения для онкологических больных стала прогностическая шкала Глазго основанная на уровне альбумина крови и факторов воспаления/

Для увеличения чувствительности эти 2 теста системы неспецифического и приобретенного иммунитета объединили и добавили оценку уровня белка. Получился более громоздкий, но более достоверный тест (таблица 1).

Таблица 1. Системы оценки прогноза, основанные на воспалении.

Модифицированный Прогностический Балл по Глазго	0: Альбумин > 3.5 г/дл и CRP <10 мг/л
	1: Альбумин < 3,5 г /дл <u>или</u> СРБ >10 мг/л
	2: Альбумин < 3,5 г /дл <u>и</u> СРБ >10 мг /л > 0 предсказывает снижение выживаемости.
Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR)	На основе определенного исследователем порога (например, NLR, равный 4).
	NLR, превышающий пороговое значение, предсказывает снижение выживаемости.
Иммуннонадзор микроокружения	Шкала от 0 до 4, описывающая низкую или высокую концентрацию CD3 ⁺ и CD8 ⁺ клеток в центре опухоли и на границе инвазии.
	0, низкая концентрация в обеих областях;
	4, высокая плотность в обеих областях.
	0: Худшая общая выживаемость

Источник: [56]

Обсуждение

Помимо количественного анализа оказался необходим и качественный анализ для этого были придуманы такие тесты как тест на спонтанный и стимулированный фагоцитоз, НСТ-тест и тест спонтанного повреждения мембраны.

Нами была осуществлена попытка объединения ряда тестов и унификация их для удобства в повседневных лабораторных исследова-

ниях [57]. Были проведены исследования для оценки эффективности теста в качестве прогнозирования эффективности реабилитационных мероприятиях у пациентов с раком шейки матки [58]. На данный момент проводятся исследования по оценке эффективности данного метода для персонализации восстановительной и паллиативной терапии у пациентов с раком легких с целью увеличения продолжительности и качества жизни данных пациентов [59].

Смысл метода заключается в комплексной оценке функции нейтрофилов методом прижизненной микроскопии для определения цитотоксичности, активности митохондрий, тканевого дыхания и фагоцитарной реакции.

Прижизненная микроскопия лейкоцитов позволяет судить не только о состоянии иммунитета, но и предположительном уровне функциональной активности других клеток организма, находящихся в сходных условиях гомеостаза (Таблица 2).

Таблица 2. Состояние гомеостаза.

Нейтрофильно/лимфоцитарный индекс	Определение уровня стресса	Экспрессия p38 MARK
Модифицированная шкала Глазго и уровень общего белка	Уровень альбумина Гуморальный иммунитет.	Продукция мембранных белков TIRAP и Fc IgG1
CD3+ /CD8+ не только тканевого, но и CD4+ /CD8+ крови	Определения провоспалительной или противоопухолевой пролиферации Т	Диагностика пути активации TLR9
Спонтанное повреждение нейтрофилов	Эндотоксикоз	Состояние системы ROS, мембранных белков и мРНК
Уровень внеядерной РНК	Активность пластических процессов и диагностика дисфункции митохондрий	Эффективность активационного ответа макрофагов на Fc стимуляцию
НСТ тест	Наличие вакуолей, NETosis	Запас TLR9 и возможность реализации этого сигнального пути
Фагоцитоз	Качественное определение функциональных возможностей нейтрофилов и макрофагов	Регуляция влияния различных пищевых добавок на фагоцитарную противоопухолевую активность

Источник: Составлено авторами

Выводы

Таким образом понимание влияния различных препаратов на регуляцию иммунного ответа на молекулярном уровне позволяет нам добиться необходимого эффекта с целью направленной реакции против опухолевых клеток, даже скрытых от реакции гистосовместимости «свой-чужой». Однако для того, чтобы контролировать эффективность выбранной дозировки и с целью персонализации есть возможность использовать дешевые и нетрудоемкие качественные тесты оценки функции состояния нейтрофилов крови, что позволит в динамике контролировать эффекты от применения препаратов в сочетании с пищевыми добавками. Оценка спонтанного повреждения мембраны

позволяет ответить на вопрос о необходимости использования мембраностабилизирующих препаратов, уровень активности внутриклеточных митохондрий позволяет подобрать индивидуальную дозу олигонуклеотидов, которая может отказаться значительно выше рекомендованной в исследованиях фирм доз. А фагоцитарный ответ и адекватный синтез лизосом в нейтрофилах возможен только в том случае, если С5мембрана клетки будет целая, нейтрофилы не будут находится в состоянии апоптоза, не будут испытывать гипоксию и дефицит энергии вследствие митохондриальной дисфункции. И исключив нарушения первых двух пунктов возможно использования различных иммуномодуляторов для стимуляции обменных процессов

и фагоцитоза.

Список источников

1. Kroemer G. et al. Immunosurveillance in clinical cancer management // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2024. – Т. 74. – Vol. 2. – P. 187-202.
2. Chhikara B. S., Parang K. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis // *Chemical Biology Letters*. – 2023. – Т. 10. – Vol. 1. – P. 451-451.
3. Шаназаров Н. А. и др. Возможности и проблемы современной реабилитации в онкологии // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1-8. – С. 1735-1740.
4. Sharma N., Vacher J., Allison J. P. TLR1/2 ligand enhances antitumor efficacy of CTLA-4 blockade by increasing intratumoral Treg depletion // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2019. – Т. 116. – Vol. 21. – P. 10453-10462.
5. Scott A. M., Allison J. P., Wolchok J. D. Monoclonal antibodies in cancer therapy // *Cancer immunity*. – 2012. – Т. 12. – P. 14.
6. Miyajima M. et al. Metabolic shift induced by systemic activation of T cells in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior // *Nature immunology*. – 2017. – Т. 18. – Vol. 12. – P. 1342-1352.
7. Fan A. Y. et al. Chinese herbal medicine for COVID-19: Current evidence with systematic review and meta-analysis // *Journal of integrative medicine*. – 2020. – Т. 18. – Vol. 5. – P. 385-394
8. Wei S. C., Duffy C. R., Allison J. P. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy // *Cancer discovery*. – 2018. – Т. 8. – Vol. 9. – P. 1069-1086.
9. Beatty G. L., Li Y., Long K. B. Cancer immunotherapy: activating innate and adaptive immunity through CD40 agonists // *Expert review of anticancer therapy*. – 2017. – Т. 17. – Vol. 2. – P. 175-186.
10. Liu M. et al. Metabolic rewiring of macrophages by CpG potentiates clearance of cancer cells and overcomes tumor-expressed CD47-mediated 'don't-eat-me' signal // *Nature immunology*. – 2019. – Т. 20. – Vol. 3. – P. 265-275.
11. Long K. B., Collier A. I., Beatty G. L. Macrophages: key orchestrators of a tumor microenvironment defined by therapeutic resistance // *Molecular immunology*. – 2019. – Vol. 110. – P. 3-12.
12. Koike N. The Role of Stem Cells in the Hepatobiliary System and in Cancer Development: a Surgeon's Perspective. *Stem Cells and Cancer in Hepatology*. – Academic Press. – 2018. – P. 211-253.
13. Bouwstra R., van Meerten T., Bremer E. CD47-SIRPα blocking-based immunotherapy: Current and prospective therapeutic strategies // *Clinical and Translational Medicine*. – 2022. – Т. 12. – Vol. 8. – P. 943. – DOI: 10.1002/ctm2.943.
14. Yang H., Xun Y., You H. The landscape overview of CD47-based immunotherapy for hematological malignancies // *Biomarker Research*. – 2023. – Т. 11. – Vol. 1. – P. 15.
15. Hai Z. et al. CD47 as a promising therapeutic target in oncology // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – P. 4609.
16. Long K. B., Beatty G. L. Harnessing the antitumor potential of macrophages for cancer immunotherapy // *Oncoimmunology*. – 2013. – Т. 2. – Vol. 12. – P. 26860.
17. Anwar M. A. et al. Recent clinical trends in Toll-like receptor targeting therapeutics // *Medicinal research reviews*. – 2019. – Т. 39. – Vol. 3. – P. 1053-1090.
18. Krieg A. M. Antiinfective applications of toll-like receptor 9 agonists // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2007. – Т. 4. – Vol. 3. – P. 289-294.
19. Bezemer G. F. G., Garssen J. TLR9 and COVID-19: a multidisciplinary theory of a multifaceted therapeutic target // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 601-685.
20. Rajpoot S. et al. TIRAP in the Mechanism of Inflammation // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 12. – Article No. 697588.
21. Lai C. Y. et al. Natural modulators of endosomal toll-like receptor-mediated psoriatic skin inflammation // *Journal of immunology research*. – 2017. – Article ID 7807313. – DOI: 10.1155/2017/7807313.
22. Shepard C. R. TLR9 in MAFLD and NASH: At the Intersection of Inflammation and Metabolism // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Т. 11. – P. 613-639.
23. Sun S. et al. Neutrophil extracellular traps impair intestinal barrier functions in sepsis by regulating TLR9-mediated endoplasmic reticulum stress pathway // *Cell Death & Disease*. – 2021. – Т. 12. – Vol. 6. – P. 606.

23. Schmitt A. K. et al. Vitamin D3 and zinc synergistically induce regulatory T cells and suppress interferon- γ production in mixed lymphocyte culture // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. – 2022. – Vol. 102. – Article No. 108942.
24. Плавинский С. Л., Шабалкин П. И. Клинико-экономическая эффективность интерферона-гамма в комбинации с химиотерапией в лечении распространенной и метастатической меланомы кожи // *Профилактическая и клиническая медицина*. – 2020. – №. 1. – С. 58-63.
25. Wu J., Waxman D. J. Immunogenic chemotherapy: dose and schedule dependence and combination with immunotherapy // *Cancer letters*. – 2018. – Vol. 419. – P. 210-221
26. Montamat G. et al. CpG adjuvant in allergen-specific immunotherapy: finding the sweet spot for the induction of immune tolerance // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – Article No. 590054. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.590054.
27. Артамонов А. В. Средство, обладающее гемостимулирующей активностью, и способ его получения. Патент. – 2018.
28. Francescangeli F. et al. COVID-19–Induced modifications in the tumor microenvironment: do they affect cancer reawakening and metastatic relapse? // *Frontiers in oncology*. – 2020. – Vol. 10. – Article No. 592891. – DOI: 10.3389/fonc.2020.592891.
29. Costa T. J. et al. Mitochondrial DNA and TLR9 activation contribute to SARS-CoV-2-induced endothelial cell damage // *Vascular pharmacology*. – 2022. – Vol. 142. – Article No. 106946.
30. Sun Y. et al. ROS systems are a new integrated network for sensing homeostasis and alarming stresses in organelle metabolic processes // *Redox biology*. – 2020. – Vol. 37. – Article No. 101696. – DOI: 10.1016/j.redox.2020.101696
31. Proskurina A. S. et al. Results of multicenter double-blind placebo-controlled phase II clinical trial of Panagen preparation to evaluate its leukostimulatory activity and formation of the adaptive immune response in patients with stage II-IV breast cancer // *BMC cancer*. – 2015. – T. 15. – Vol. 1. – P. 1-17.
32. Jerne N. K. Idiotypic networks and other preconceived ideas // *Immunological reviews*. – 1984. – Vol. 79. – P. 5-24.
33. Liu T. et al. The protective effects of shikonin on hepatic ischemia/reperfusion injury are mediated by the activation of the PI3K/Akt pathway // *Scientific Reports*. – 2017. – T. 7. – Vol. 1. – Article No. 44785.
34. Guo H. et al. Shikonin attenuates acetaminophen-induced acute liver injury via inhibition of oxidative stress and inflammation // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 112. – Article No. 108704.
35. Qian S. et al. Therapeutic effect of Shaoyao-Gancao Decoction on TLR9-mediated NETosis in MRL/lpr mice // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2023. – T. 211. – Vol. 2. – P. 184-191
36. Youn H. S. et al. Specific inhibition of MyD88-independent signaling pathways of TLR3 and TLR4 by resveratrol: molecular targets are TBK1 and RIP1 in TRIF complex // *The Journal of Immunology*. – 2005. – T. 175. – Vol. 5. – P. 3339-3346.
37. Baltabekov N.T., Chesare M. New approaches to diagnostics and medical rehabilitation of malignant neoplasms at the Primary Health Care (PHC) level: International project report. *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. – 2019. – T.54 – Vol. 4 – P. 12-19.
38. Panov SA et al. Integrative Approach to the Activation of Macrophages in Medical Rehabilitation of Oncological Patients After Chemo And Chemoradiotherapy // *IJDMSR Journal*. – 2024. – Vol. 6. P. 473-488.
39. Yang Z. et al. Immunopathology of terminal complement activation and complement C5 blockade creating a pro-survival and organ-protective phenotype in trauma // *British Journal of Pharmacology*. – 2023. – T. 180. – Vol. 4. – P. 422-440.
40. Sari D. P. et al. Cytotoxic and antiproliferative activity of polyisoprenoids in seventeen mangroves species against WiDr colon cancer cells // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. – 2018. – T. 19. – Vol. 12. – P. 3393.
41. Турсунова Н.В., Клиникова М.Г., Торнуев Ю.В., Лушникова Е.Л. Растительные полипreno-лы как перспективный класс соединений, стимулирующих регенераторные процессы // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28977> (Дата обращения: 10.06.2024).

42. Лаптева Е. Н. и др. Полипrenoлы в клинической практике // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. – С. 7-14.
43. Zheng R. et al. Molecular mechanisms of Huanglian Jiedu decoction in treating Alzheimer's disease by regulating microbiome via network pharmacology and molecular docking analysis // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 283.
44. Chen L. Y. et al. Jie-du granule preparation for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study of 177 patients // *Oncotarget*. – 2017. – T. 8. – Vol. 18. – Article No. 30471.
45. Bao D. et al. Mitochondrial fission-induced mtDNA stress promotes tumor-associated macrophage infiltration and HCC progression // *Oncogene*. – 2019. – T. 38. – Vol. 25. – P. 5007-5020.
46. Al-Harras M. F. et al. Polymorphisms of glutathione S-transferase π 1 and toll-like receptors 2 and 9: Association with breast cancer susceptibility // *Oncology letters*. – 2016. – T. 11. – Vol. 3. – P. 2182-2188.
47. Bhaskar S., Helen A. Quercetin modulates toll-like receptor-mediated protein kinase signaling pathways in oxLDL-challenged human PBMCs and regulates TLR-activated atherosclerotic inflammation in hypercholesterolemic rats // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2016. – Vol. 423. – P. 53-65.
48. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types // *Genome biology*. – 2013. – Vol. 14. – P. 1-20.
49. Ahadi S. et al. Personal aging markers and ageotypes revealed by deep longitudinal profiling // *Nature Medicine*. – 2020. – T. 26. – Vol. 1. – P. 83-90.
50. Holtze S. et al. Alternative animal models of aging research // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2021. – Vol. 8. – Article No. 660959.
51. Fraiz G. M. et al. Can resveratrol modulate sirtuins in obesity and related diseases? A systematic review of randomized controlled trials // *European Journal of Nutrition*. – 2021. – Vol. 60. – P. 2961-2977.
52. Matkarimov B. T., Saparbaev M. K. Chargaff's second parity rule lies at the origin of additive genetic interactions in quantitative traits to make natural selection possible // *BioRxiv*. – 2023. – Vol. 11. – Article No. 16671. – DOI: 10.7717/peerj.16671.
53. Han D. et al. The emerging role of long non-coding RNAs in tumor-associated macrophages // *Journal of Cancer*. – 2019. – Vol. 10(26). – P. 6738-6746. – DOI: 10.7150/jca.35770.
54. Israël M., Schwartz L. Tumor Cells are Vitally Dependent upon Ketolysis, Inhibition of Succinyl CoA: 3-Oxoacid-CoA Transferase Should Block Them // *Open Access Journal of Biomedical Science*. – 2020. – Vol. 1 (5). – P. 220-226.
55. Israël M., Berg E., Tenenbaum G. Cancer Metabolism: Fasting Reset, the Keto-Paradox and Drugs for Undoing // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – T. 12. – Vol. 4. – P. 1589.
56. Liu M., Kalbasi A., Beatty G. L. Functio laesa: Cancer inflammation and therapeutic resistance // *Journal of oncology practice*. – 2017. – T. 13. – Vol. 3. – P. 173-180.
57. Панов С. А., Балтабеков Н. Т., Сайдвакасов Р. А. Патент на Полезную Модель № 6180 от 05.02.2021 г. «Способ оценки активности нейтрофилов у онкологических больных». – 2021.
58. Грант КазНИИОиР 2017 «Разработка персонализированной медицинской реабилитации злокачественных новообразований (ЗН) с учетом генетических, иммунологических и функциональных особенностей организма». Выписка из протокола заседания Ученого Совета КазНИИОиР №7 от 12.09.2017. – 2017.
59. Научный проект НИ МИПО «Роль нейтрофилов и электробиolumинесценции в лечебном этапе медицинской реабилитации злокачественных новообразований» Выписка из протокола заседания Ученого Совета НИ МИПО №5 от 29.06.22 г. – 2022.

References

1. Kroemer, G. et al. (2024). Immunosurveillance in clinical cancer management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(2), 187-202.
2. Chhikara, B. S., Parang, K. (2023). Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters*, 10(1), 451-451.
3. Shanazarov, N. A. et al. (2015). Vozmozhnosti i problemy sovremennoj reabilitacii v onkologii. Basic research, 1-8, 1735-1740. (In Russian).
4. Sharma, N., Vacher, J., Allison, J. P. (2019). TLR1/2 ligand enhances antitumor efficacy of CTLA-4 blockade by increasing intratumoral Treg

- depletion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(21), 10453-10462.
5. Scott, A. M., Allison, J. P., Wolchok, J. D. (2012). Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer immunity*, 12, 14.
6. Miyajima, M. et al. (2017). Metabolic shift induced by systemic activation of T cells in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior. *Nature immunology*, 18(12), 1342-1352.
7. Fan, A. Y. et al. (2020). Chinese herbal medicine for COVID-19: Current evidence with systematic review and meta-analysis. *Journal of integrative medicine*, 18(5), 385-394.
8. Wei, S. C., Duffy, C. R., Allison, J. P. (2018). Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer discovery*, 8(9), 1069-1086.
9. Beatty, G. L., Li, Y., Long, K. B. (2017). Cancer immunotherapy: activating innate and adaptive immunity through CD40 agonists. *Expert review of anticancer therapy*, 17(2), 175-186.
10. Liu, M. et al. (2019). Metabolic rewiring of macrophages by CpG potentiates clearance of cancer cells and overcomes tumor-expressed CD47-mediated 'don't-eat-me' signal. *Nature immunology*, 20(3), 265-275.
11. Long, K. B., Collier, A. I., Beatty, G. L. (2019). Macrophages: key orchestrators of a tumor microenvironment defined by therapeutic resistance. *Molecular immunology*, 110, 3-12.
12. Koike, N. (2018). The Role of Stem Cells in the Hepatobiliary System and in Cancer Development: a Surgeon's Perspective. *Stem Cells and Cancer in Hepatology*. Academic Press, 211-253.
13. Bouwstra, R., van Meerten, T., Bremer, E. (2022). CD47-SIRPα blocking-based immunotherapy: Current and prospective therapeutic strategies. *Clinical and Translational Medicine*, 12(8), 943, DOI: 10.1002/ctm2.943.
14. Yang, H., Xun, Y., You, H. (2023). The landscape overview of CD47-based immunotherapy for hematological malignancies. *Biomarker Research*, 11(1), 15.
15. Hai, Z. et al. (2022). CD47 as a promising therapeutic target in oncology. *Frontiers in Immunology*, 13, 4609.
16. Long, K. B., Beatty, G. L. (2013). Harnessing the antitumor potential of macrophages for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*, 2(12), 26860.
17. Anwar, M. A. et al. (2019). Recent clinical trends in Toll-like receptor targeting therapeutics. *Medicinal research reviews*, 39(3), 1053-1090.
18. Krieg, A. M. (2007). Antiinfective applications of toll-like receptor 9 agonists. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 4(3), 289-294.
19. Bezemer, G. F. G., Garssen, J. (2021). TLR9 and COVID-19: a multidisciplinary theory of a multifaceted therapeutic target *Frontiers in Pharmacology*, 11, 601-685. Rajpoot S. et al. (2021). TIRAP in the Mechanism of Inflammation. *Frontiers in immunology*, 12, 697588.
20. Lai, C. Y. et al. (2017). Natural modulators of endosomal toll-like receptor-mediated psoriatic skin inflammation. *Journal of immunology research*, 7807313, DOI: 10.1155/2017/7807313.
21. Shepard, C. R. (2021). TLR9 in MAFLD and NASH: At the Intersection of Inflammation and Metabolism. *Frontiers in endocrinology*, 11, 613-639.
22. Sun, S. et al. (2021). Neutrophil extracellular traps impair intestinal barrier functions in sepsis by regulating TLR9-mediated endoplasmic reticulum stress pathway. *Cell Death & Disease*, 12(6), 606.
23. Schmitt, A. K. et al. (2022). Vitamin D3 and zinc synergistically induce regulatory T cells and suppress interferon-γ production in mixed lymphocyte culture. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 102, 108942.
24. Plavinskii, S. L., Shabalkin, P. I. (2020). Kliniko-jekonomicheskaja jeffektivnost' interferonagamma v kombinacii s himioterapij v lechenii rasprostranennoj i metastaticheskoy melanomy kozhi. *Preventive and clinical medicine*, 1, 58-63. (In Russian).
25. Wu, J., Waxman, D. J. (2018). Immunogenic chemotherapy: dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. *Cancer letters*, 419, 210-221.
26. Montamat, G. et al. (2021). CpG adjuvant in allergen-specific immunotherapy: finding the sweet spot for the induction of immune tolerance, *Frontiers in Immunology*, 12, 590054, DOI: 10.3389/fimmu.2021.590054.
27. Artamonov, A. V. 2018. Sredstvo, obladajushhee gemostimulirujushhej aktivnost'ju, i sposob ego poluchenija. The patent. (In Russian).
28. Francescangeli F. et al. (2020). COVID-19-Induced modifications in the tumor microenvironment: do they affect cancer

reawakening and metastatic relapse? *Frontiers in oncology*, 10, 592891, DOI: 10.3389/fonc.2020.592891.

29. Costa, T. J. et al. (2022). Mitochondrial DNA and TLR9 activation contribute to SARS-CoV-2-induced endothelial cell damage. *Vascular pharmacology*, 142, 106946.

30. Sun, Y. et al. (2020). ROS systems are a new integrated network for sensing homeostasis and alarming stresses in organelle metabolic processes. *Redox biology*, 37, 101696, DOI: 10.1016/j.redox.2020.101696

31. Proskurina, A. S. et al. (2015). Results of multicenter double-blind placebo-controlled phase II clinical trial of Panagen preparation to evaluate its leukostimulatory activity and formation of the adaptive immune response in patients with stage II-IV breast cancer. *BMC cancer*, 15(1), 1-17.

32. Jerne, N. K. (1984). Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunological reviews*, 79, 5-24.

33. Liu, T. et al. (2017). The protective effects of shikonin on hepatic ischemia/reperfusion injury are mediated by the activation of the PI3K/Akt pathway. *Scientific Reports*, 7(1), 44785.

34. Guo, H. et al. (2019). Shikonin attenuates acetaminophen-induced acute liver injury via inhibition of oxidative stress and inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 112, 108704.

35. Qian, S. et al. (2023). Therapeutic effect of Shao-yao-Gancao Decoction on TLR9-mediated NETosis in MRL/lpr mice // *Clinical and Experimental Immunology*, 211(2), 184-191.

36. Youn, H. S. et al. (2005). Specific inhibition of MyD88-independent signaling pathways of TLR3 and TLR4 by resveratrol: molecular targets are TBK1 and RIP1 in TRIF complex. *The Journal of Immunology*, 175(5), 3339-3346.

37. Baltabekov, N.T., Chesare, M. (2019). New approaches to diagnostics and medical rehabilitation of malignant neoplasms at the Primary Health Care (PHC) level: International project report. *Oncology and Radiology of Kazakhstan*, 54(4), 12-19.

38. Panov, S. A. et al. (2024). Integrative Approach to the Activation of Macrophages in Medical Rehabilitation of Oncological Patients After Chemo And Chemoradiothera. *IJDMSR Journal*, 6, 473-488.

39. Yang, Z. et al. (2023). Immunopathology of terminal complement activation and complement C5 blockade creating a pro-survival and organ-

protective phenotype in trauma. *British Journal of Pharmacology*, 180(4), 422-440.

40. Sari, D. P. et al. (2018). Cytotoxic and antiproliferative activity of polyisoprenoids in seventeen mangroves species against WiDr colon cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 19(12), 3393.

41. Tursunova, N. V., Klinnikova, M. G., Tornuev, Yu. V., Lushnikova, E. L. (2019). Rastitel'nye poliprenoly kak perspektivnyj klass soedinenij, stimulirujushhih regeneratorye processy. *Modern problems of science and education*. Retrieved 10, June 2024, 4, from <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28977>. (In Russian).

42. Lapteva, E. N. Et al. (2018). Poliprenoly v klinicheskoy praktike. *Gastroenterology of St. Petersburg*, 2, 7-14. (In Russian). (In Russian).

43. Zheng, R. et al. (2023). Molecular mechanisms of Huanglian Jiedu decoction in treating Alzheimer's disease by regulating microbiome via network pharmacology and molecular docking analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 283.

44. Chen, L. Y. et al. (2017). Jie-du granule preparation for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study of 177 patients. *Oncotarget*, 8(18), 30471.

45. Bao, D. et al. (2019). Mitochondrial fission-induced mtDNA stress promotes tumor-associated macrophage infiltration and HCC progression. *Oncogene*, 38(25), 5007-5020.

46. Al-Harras, M. F. et al. (2016). Polymorphisms of glutathione S-transferase π 1 and toll-like receptors 2 and 9: Association with breast cancer susceptibility. *Oncology letters*, 11(3), 2182-2188.

47. Bhaskar, S., Helen, A. (2016). Quercetin modulates toll-like receptor-mediated protein kinase signaling pathways in oxLDL-challenged human PBMCs and regulates TLR-activated atherosclerotic inflammation in hypercholesterolemic rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 423, 53-65.

48. Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome biology*, 14, 1-20.

49. Ahadi, S. et al. (2020). Personal aging markers and ageotypes revealed by deep longitudinal profiling. *Nature Medicine*, 26(1), 83-90.

50. Holtze, S. et al. (2021). Alternative animal models of aging research. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 660959.

51. Fraiz, G. M. et al. (2021). Can resveratrol modulate sirtuins in obesity and related diseases? A systematic review of randomized controlled trials. *European Journal of Nutrition*, 60, 2961-2977.
52. Matkarimov, B. T., Saparbaev, M. K. (2023). Chargaff's second parity rule lies at the origin of additive genetic interactions in quantitative traits to make natural selection possible. *BioRxiv*, 11, 16671, DOI: 10.7717/peerj.16671.
53. Han, D. et al. (2019). The emerging role of long non-coding RNAs in tumor-associated macrophages. *Journal of Cancer*, 10(26), 6738-6746, DOI: 10.7150/jca.35770.
54. Israël, M., Schwartz, L. (2020). Tumor Cells are Vitally Dependent upon Ketolysis, Inhibition of Succinyl CoA: 3-Oxoacid-CoA Transferase Should Block Them. *Open Access Journal of Biomedical Science*, 1 (5), 220-226.
55. Israël, M., Berg, E., Tenenbaum, G. (2023). Cancer Metabolism: Fasting Reset, the Keto-Paradox and Drugs for Undoing. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1589.
56. Liu, M., Kalbasi, A., Beatty, G. L. (2017). *Functio laesa: Cancer inflammation and therapeutic resistance*. *Journal of oncology practice*, 13(3), 173-180.
57. Panov, S. A., Baltabekov, N. T., Saidvakasov, R. A. (2021). Utility Model Patent No. 6180 dated 02/05/2021 «Method for evaluating neutrophil activity in cancer patients». (In Russian).
58. KazIOR grant 2017 «Development of personalized medical rehabilitation of malignant neoplasms (ZN) taking into account the genetic, immunological and functional characteristics of the body». Extract from the minutes of the meeting of the Academic Council of KazIOR No. 7 dated 12.09.2017. (In Russian).
59. Scientific project of NI MIPO «The role of neutrophils and electroluminescence in the therapeutic stage of medical rehabilitation of malignant neoplasms» Extract from the minutes of the meeting of the Scientific Council of NI MIPO No. 5 dated 29/06/22. (In Russian).

ИНТЕГРАТИВТІ МЕДИЦИНА КОНТЕКСТІНДЕ ОНКОЛОГИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ОҢАЛТУ МЕН ПАЛЛИАТИВТІК КӨМЕККЕ ЖАҢА КӨЗҚАРАС

**С. А. Панов^{*1}, Н. Т. Балтабеков², А. В. Павлюков¹, А. А. Палтушев³,
Б. Э. Нургалиев⁴, А. В. Рысбаев¹**

¹Қазақстан Республикасы Қорғаныс министрлігінің әскери клиникалық госпиталі,
Қазақстан, Алматы

²Халықаралық жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру ғылыми-зерттеу институты,
Қазақстан, Алматы

³ Қазақстан Республикасы Қорғаныс министрлігінің әскери-медициналық басқармасы,
Қазақстан, Алматы

⁴ Қазақстан Республикасы Қорғаныс министрлігінің бас әскери клиникалық госпиталі,
Қазақстан, Астана

**Корреспондент автор*

Аңдатпа

Жүйелі шолуда қатерлі ісікке қарсы иммунитетті қалыптастыру процесінде өсімдік фенолдары мен кейбір дәрілік заттардың жасушаішілік биохимиялық каскадқа әсері туралы заманауи зерттеулер жинақталған. Сонымен қатар, ол химиотерапия мен хирургиядан кейін онкологиялық науқастардың оңалту терапиясын жекелендіру үшін интегративті медицина аясында қолданылуы мүмкін иммунитетті бағалаудың ықтимал клиникалық қол жетімді әдістерін зерттейді.

Іздеу тереңдігі 6 жыл (2017 жылдан 2023 жылға дейін). Іздеуге рецензияланған журналдар мен рецензияланбаған басылымдардың зерттеулері кіреді. Жүйелі шолу негізінен алты электрондық дерекқорда орналастырылған іргелі зерттеулер мен шолу мақалаларын қамтиды: PubMed/MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Кокрейн кітапханасы (<https://www.cochranelibrary>).

com/), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com.mx/>), eLIBRARY (<https://elibrary.ru/>), Web of Science (<https://www.webofscience.com/>).

Нәтижесінде 64 зерттеу таңдалды, оның 29-ы түпнұсқа болды (жануарларға 11 зерттеу, жасуша дақылдарына 8 зерттеу және 1344 ересек адамға 10 зерттеу).

Қорытындылар. Тамақтану режимін және қалпына келтіру терапиясын дұрыс таңдау үшін физиологиялық стресстің жағдайына, митохондриялық дисфункция дәрежесіне, нейтрофилдер мен лимфоциттердің сандық және сапалық жағдайына назар аудару өте маңызды. Осы көрсеткіштерге сүйене отырып, дозаларды, терапия мерзімдерін сенімді түрде жекелендіруге және тиімділікті бақылауға болады. Иммундық жүйе лейкоциттердің жүйке және функционалдық белсенділігіне қарағанда одан да күрделі болып шықты, сонымен қатар адамның бүкіл ішкі әлемінің гомеостазын көрсете алады, ал гранулоциттердің қызметі бойынша бүкіл ағзаның көптеген жасушаларының қызметін бағалауға және Eggermont АММ ұсынған «ісік микроортасының» күйінің кілтінде «ісіктің иммунологиялық бақылауын» бағалауға болады.

Түйін сөздер: интегративті медицина, макрофагтар, Т жасушалары, химиотерапия, қатерлі ісік, CpG, CD47, нейтрофилдердің функционалдық бағасы

A NEW APPROACH TO MEDICAL REHABILITATION AND PALLIATIVE CARE FOR PATIENTS WITH ONCOLOGY IN THE CONTEXT OF INTEGRATIVE MEDICINE

S. A. Panov^{*1}, N. T. Baltabekov², A. V. Pavlyukov¹, A. A. Paltushev³,
B. E. Nurgaliev⁴, A. V. Rysbaev¹

¹ Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Republic of Kazakhstan,
Kazakhstan, Almaty

² International Research Institute of Postgraduate Education,
Kazakhstan, Almaty

³ Military Medical Department of the Ministry of Defense of the Republic of Kazakhstan,
Kazakhstan, Almaty

⁴ The Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Republic of Kazakhstan,
Kazakhstan, Astana

**Corresponding author*

Abstract

The systematic review summarizes modern studies of the effect of plant phenols and certain drugs on the intracellular biochemical cascade in the formation of anti-cancer immunity. In addition, it explores potential clinically available methods for assessing immunity that can be applied in the context of integrative medicine to personalize rehabilitation therapy for cancer patients after chemotherapy and surgery.

The search depth is 6 years (from 2017 to 2023). The search includes research from peer-reviewed journals and non-peer-reviewed publications. The systematic review mainly includes basic research and review articles published in six electronic databases: PubMed/MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), The Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com.mx/>), eLibrary (<https://elibrary.ru/>), Web of Science (<https://www.webofscience.com/>).

As a result, 64 studies were selected, of which 29 were original (11 animal studies, 8 cell culture studies and 10 studies on 1,344 adults).

Conclusions. For the correct selection of a nutrition regimen and rehabilitation therapy, it is very important to pay attention to the state of physiological stress, the degree of mitochondrial dysfunction, the quantitative and qualitative state of neutrophils and lymphocytes. Based on these indicators, it is possible to reliably personalize the dose, the duration of therapy and monitor the effectiveness. It turned out that the

immune system is even more complicated than the nervous and functional activity of leukocytes can also reflect the homeostasis of the entire inner world of a person, and according to the state of granulocyte function, it is possible to judge the function of most cells of the whole organism and evaluate the «immunological control of the tumor» in the key of the state of the "tumor microenvironment" proposed by Eggermont AMM.

Keywords: *integrative medicine, macrophages, T cells, chemotherapy, cancer, CpG, CD47, functional assessment of neutrophils*

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Панов Станислав Александрович – м.ғ.к., ф.д. (PhD), профессор, Қазақстан Республикасы Қорғаныс министрлігінің әскери клиникалық госпиталі, Қазақстан, Алматы; e-mail: panov_stanislav@mail.ru; ORCID:0000-0003-0596-8777.

Балтабеков Нурлан Турсунович – м.ғ.д., профессор, Халықаралық жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру ғылыми-зерттеу институты; Қазақстан, Алматы; e-mail: baltabekov@mail.ru; ORCID:0009-0005-1660-5439.

Павлюков Андрей Викторович – Қазақстан Республикасы Қорғаныс министрлігінің әскери клиникалық госпиталы; Қазақстан, Алматы; e-mail: andrei19791508@mail.ru; ORCID:0009-0007-6098-8056.

Палтушев Абдували Абдумухаметович – Қазақстан Республикасы Қорғаныс министрлігінің әскери-медициналық басқармасы; Қазақстан, Алматы; e-mail: pal2sheff@hotmail.com; ORCID:0000-0002-4051-0908.

Нургалиев Бауржан Эсенгельдиевич – Қазақстан Республикасы Қорғаныс министрлігінің бас әскери клиникалық госпиталі; Қазақстан, Астана; e-mail: Nurgaliev-b@hotmail.com; ORCID:0000-0002-4051-0908.

Рысбаев Аскар Васильевич – Қазақстан Республикасы Қорғаныс министрлігінің әскери клиникалық госпиталі; Қазақстан, Алматы; e-mail: rysbaev-a@hotmail.com; ORCID:0009-0000-6501-5033.

ОБ АВТОРАХ

Панов Станислав Александрович – к.м.н., д.ф. (PhD), профессор, Военный клинический госпиталь Министерства обороны Республики Казахстан, Казахстан, Алматы; e-mail: panov_stanislav@mail.ru; ORCID:0000-0003-0596-8777.

Балтабеков Нурлан Турсунович – д.м.н., профессор, Научно-исследовательский международный институт последипломного образования; Казахстан, Алматы; e-mail: baltabekov@mail.ru; ORCID:0009-0005-1660-5439.

Павлюков Андрей Викторович – Военный клинический госпиталь Министерства обороны Республики Казахстан; Казахстан, Алматы; e-mail: andrei19791508@mail.ru; ORCID:0009-0007-6098-8056.

Палтушев Абдували Абдумухаметович – Военно-медицинское управление Министерства обороны Республики Казахстан; Казахстан, Алматы; e-mail: pal2sheff@hotmail.com; ORCID:0000-0002-4051-0908.

Нургалиев Бауржан Эсенгельдиевич – Главный Военный клинический госпиталь Министерства обороны Республики Казахстан; Казахстан, Астана; e-mail: Nurgaliev-b@hotmail.com; ORCID:0000-0002-4051-0908.

Рысбаев Аскар Васильевич – Военный клинический госпиталь Министерства обороны Республики Казахстан; Казахстан, Алматы; e-mail: rysbaev-a@hotmail.com; ORCID:0009-0000-6501-5033.

ABOUT AUTHORS

Panov Stanislav Alexandrovich – Candidate of Medical Sciences, PhD, Professor, Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Republic of Kazakhstan, Kazakhstan, Almaty; e-mail: panov_stanislav@mail.ru; ORCID:0000-0003-0596-8777.

Baltabekov Nurlan Tursunovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, International Research Institute of Postgraduate Education; Kazakhstan, Almaty; e-mail: baltabekov@mail.ru; ORCID:0009-0005-1660-5439.

Pavlyukov Andrey Viktorovich – Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Republic of Kazakhstan; Kazakhstan, Almaty; e-mail: andrei19791508@mail.ru; ORCID:0009-0007-6098-8056.

Paltushev Abduvali Abdumukhametovich – Military Medical Department of the Ministry of Defense of the Republic of Kazakhstan; Kazakhstan, Almaty; e-mail: pal2sheff@hotmail.com; ORCID:0000-0002-4051-0908.

Nurgaliev Baurzhan Esengeldievich – The Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Republic of Kazakhstan; Kazakhstan, Astana; e-mail: Nurgaliev-b@hotmail.com; ORCID:0000-0002-4051-0908.

Rysbaev Askar Vasilyevich – Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Republic of Kazakhstan; Kazakhstan, Almaty; e-mail: rysbaev-a@hotmail.com; ORCID:0009-0000-6501-5033.

Источник финансирования. *Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.*

Участие авторов. *Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.*

Конфликт интересов. *Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией данного обзора, о котором необходимо сообщить.*

Дата поступления: 15.06.2024

Дата публикации: 19.07.2024