

ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-11-14-18

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛОВ И СТЕРОИДОВ НА ПРОДУКЦИЮ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТОЧНЫМИ ЛИНИЯМИ HeLa И K562

В. С. Роговский^{1,2*}, М. В. Мельников², А. И. Матюшин¹, Н. Л. Шимановский¹

Исследовано влияние полифенолов — рутина, дигидрокверцетина, эпигаллокатехина галлата, куркумина, уролитина А (полифенольный метаболит кишечной микробиоты) и стероидов — эстрадиола, прогестерона, гестабутиноила (синтетический аналог прогестерона) на продукцию интерлейкина-6 опухолевыми клеточными линиями HeLa (аденокарцинома шейки матки) и K562 (хроническая миелогенная лейкемия). Исследуемые соединения обладают противовоспалительной активностью и при этом могут быть использованы для длительного введения (полифенолы — благодаря благоприятному профилю безопасности, стероиды — при гормонозаместительной терапии). Показано, что полифенольный метаболит кишечной микробиоты уролитин А (в концентрации 10 мкМ), комбинация уролитина А (10 мкМ) с куркумином (1 мкМ), а также гестабутиноил (1 мкМ) способны подавлять продукцию интерлейкина-6 клетками линии HeLa на $26 \pm 3\%$, $35 \pm 2\%$ и $35 \pm 1\%$ ($p < 0,05$), соответственно. Уролитин А и гестабутиноил подавляют продукцию этого цитокина клетками линии K562 на $22 \pm 19\%$ и $19 \pm 5\%$ ($p < 0,05$), соответственно. Данные соединения перспективны для дальнейшего изучения в качестве лекарственных средств для купирования хронического воспаления, в частности, при онкологических заболеваниях, а также при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, рассеянный склероз и др.

Ключевые слова: полифенолы; уролитин А; куркумин; гестабутиноил; опухоль; HeLa; K562; интерлейкин-6.

В последние годы наблюдается прогресс иммунотерапии опухолевых заболеваний с применением клеточной терапии лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (сочетающим свойства антитела и Т-клеточного рецептора), а также с применением ингибиторов рецепторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ, check-point inhibitors). Однако, несмотря на интенсивное развитие иммунотерапии опухолей, в значительном числе случаев добиться успеха в лечении не удается. Так, на ИКТИ отвечают от 20 до 40 % пациентов [5].

В целом, перспективы лекарственных средств (ЛС), регулирующих иммунный ответ пациентов при опухолях, значительны. Они связаны с тем, что опухолевые антигены распознаются иммунными клетками, однако иммунологического отторжения опухолей обычно не происходит (вследствие феномена иммунологической толерантности). Механизмы иммунологической толерантности во многом не ясны. При этом, по современным представлениям, важную роль в индукции и поддержании иммунологической толерантности играет

хронический вялотекущий воспалительный процесс. В опухолевой ткани он во многом обусловлен конститутивной продукцией факторов воспаления опухолевыми клетками. К таким факторам относятся различные провоспалительные цитокины, в особенности интерлейкин-6 (ИЛ-6). ИЛ-6 представляет собой плейотропный провоспалительный цитокин, который способствует дифференцировке В- и Т-клеток, индуцирует продукцию белков острой фазы и стимулирует гемопоэз. Однако эффекты острого и хронического повышения уровня ИЛ-6 различны. Длительное повышение уровня ИЛ-6 способно по механизмам отрицательной обратной связи запускать различные механизмы иммунной супрессии [13].

Для борьбы с хроническим опухоль-ассоциированным воспалением актуально использование соединений, подходящих для длительного применения и обладающих иммунотропными эффектами, в частности, снижающих продукцию ИЛ-6. В настоящей работе для доклинического поиска ЛС, способных влиять на хроническое воспаление путем изменения уровня ИЛ-6, мы изучили потенциал полифенолов и стероидов в отношении базальной продукции ИЛ-6 опухолевыми клеточными линиями. Полифенолы обладают выраженной иммунотропной и противоопухолевой активностью [7]. Также полифенолы обладают благо-

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117321, Москва, ул. Большая Пироговская, 9А, стр. 1.

² ФГБУ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10.

* e-mail: qwer555@mail.ru

приятным профилем безопасности, что делает возможным их долговременное применение.

Возможность длительного применения полифенолов также связана с тем, что их фармакологические эффекты умеренны, с другой стороны, для них, по-видимому, не описано возникновения фармакологической толерантности. Можно предположить, что именно долговременная терапия полифенолами способна благоприятно изменить течение онкологических заболеваний, изменяя течение опухолевого процесса, в частности, снижая способность опухолевой ткани вызывать иммуносупрессию [11]. В настоящей работе для исследования нами выбраны следующие полифенолы — рутин, дигидрокверцетин (ДГК), эпигаллокатехина галлат (ЭГКГ), куркумин, уролитин А (полифенольный метаболит кишечной микробиоты). Помимо полифенолов нами исследованы стероиды — эстрадиол, прогестерон и гестабутаноил (синтетический аналог прогестерона). Данные соединения также обладают противовоспалительной активностью, и при этом используются для долговременного введения при гормонозаместительной терапии [3].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследований были использованы клетки хронической миелогенной лейкемии K562, а также клетки аденокарциномы шейки матки линии HeLa (Институт биологии гена РАН, Москва). Культивирование клеток линии HeLa осуществляли в среде DMEM (Gibco, Thermo Fisher Scientific, США), клетки линии K562 культивировали в среде RPMI 1640 (Gibco, Thermo Fisher Scientific, США). Среда для культивирования содержала эмбриональную телячью сыворотку (10 %, Biosera), L-глутамин (2 мМ, ПанЭко, Россия) и пенициллин-стрептомицин (100 ед/мл, ПанЭко, Россия). Инкубацию осуществляли при 37 °С в условиях 5 % содержания CO₂.

Клеточная линия K562 была выбрана для первоначального анализа в связи с тем, что она является суспензионной, аналогично состоянию подобных клеток (миелогенная лейкемия) в организме, что является в большей степени физиологичным, по сравнению с прикрепляющимися клеточными линиями, формирующими монослой в условиях *in vitro*, что не свойственно для условий *in vivo*. Полифенолы исследовались в концентрациях 10 и 1 мкМ. Концентрация 10 мкМ является одной из наиболее часто используемых при исследовании противоопухолевой и противовоспалительной активности изучаемых полифенолов *in vitro* [8, 11]. Однако концентрации полифенолов в плазме крови, как правило, существенно ниже [11]. В связи с этим, нами выбрана также вторая концентрация — 1 мкМ, как более близкая к концентрациям, достижимым физиологически. Стероиды исследовали в концентрации 1 мкМ — в данной концентрации, согласно нашим ранее полученным данным, эти вещества не обладают цитотоксической активностью [2].

Для исследования потенциального влияния изучаемых соединений на жизнеспособность клеточных культур использовался МТТ-тест, который является стандартным для оценки токсичности соединений в клеточной культуре [1]. Клетки помещали в лунки 24-луночного планшета (по 100 000 клеток в 0,5 мл питательной среды на лунку), инкубировали 1 ч при 37 °С с 5 % CO₂, добавляли исследуемые вещества в концентрациях 1 и 10 мкМ, или растворитель в качестве контроля (диметилсульфоксид 0,1 %, что соответствует его максимальной концентрации в культуральной среде). Время инкубации составило 48 ч, после чего был проведен МТТ-тест. Проводилось 3–4 независимых эксперимента. Исследуемые полифенолы: ДГК (Swedlight AB, Швеция), ЭГКГ (Foodchem, КНР), рутин (Shanghai Huifeng, КНР), куркумин (Sigma-Aldrich, США), уролитин А (Tocris, США). Исследуемые стероиды — прогестерон (Sigma-Aldrich, США), эстрадиол (Sigma-Aldrich, США), гестабутаноил (17 α -ацетокси-3 β -бутаноилокси-6-метилпрегна-4,6-диен-20-он, чистота \geq 99,0 % (ВЭЖХ), синтезированный в ФИЦ Биоинженерии РАН (руководитель — В. В. Джавахия).

Уровни спонтанной продукции ИЛ-6 в супернатантах клеточной культуры определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Время инкубации с исследуемыми веществами составляло 2 сут. Для измерения концентрации цитокина использовали наборы компании Thermo Fisher Scientific (США), основываясь на инструкции производителя. Уровень ИЛ-6 выражали в пг/мл или в процентах по отношению к продукции цитокина в контроле.

Статистический анализ проводили в программе GraphPad Prism 8. Для оценки нормальности распределения использовали тест Шапиро – Уилка. Для оценки значимости различий использовали *t*-тест. Для проведения множественных сравнений использовали дисперсионный анализ с *post-hoc*-тестом Тьюки. Выбор параметрических тестов в настоящей работе позволяет увеличить статистическую мощность исследования [6]. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из данных табл. 1, способностью подавлять продукцию ИЛ-6 клетками линии K562 обладают полифенольные соединения куркумин, уролитин А, ЭГКГ, ДГК, а также синтетический аналог прогестерона гестабутаноил. Данные соединения, а также прогестерон были выбраны нами для дальнейшего изучения влияния на продукцию ИЛ-6 в следующей клеточной модели.

Клеточная линия HeLa (аденокарцинома шейки матки), в отличие от линии K562, формирует монослой, но для нее характерна, согласно полученным нами данным, примерно в 5 раз более выраженная ба-

зальная продукция ИЛ-6 (табл. 1, 2). Кроме того, мы оценили возможность потенцирования эффекта соединений при использовании их в комбинации, учитывая разные механизмы противовоспалительного действия последних. В частности, была проведена оценка способности совместного действия уролитина А и куркумина, а также ЭГКГ и ДГК на продукцию опухолевыми клетками ИЛ-6. Исходя из данных о цитотоксичности соединений (см. ниже), нами выбраны концентрации 10 мкМ для уролитина А и 1 мкМ для куркумина, а также по 1 мкМ — для ДГК и ЭГКГ.

Из исследованных соединений наиболее существенно способностью подавлять продукцию ИЛ-6 клетками линии HeLa показали куркумин (10 мкМ), уролитин А (10 мкМ) и гестабутаноил (1 мкМ). Комбинация уролитина А и куркумина показала больший супрессорный эффект на продукцию ИЛ-6, чем уролитин А или куркумин в отдельности (табл. 2).

При анализе способности различных веществ подавлять цитокиновую продукцию важным является вопрос, не связано ли это подавление с общей цитотоксичностью изучаемых соединений. С целью анализа цитотоксичности исследуемых соединений в отношении клеток линии HeLa нами был проведен МТТ-тест. Выявлено, что куркумин в концентрации 10 мкМ оказывает выраженный цитотоксический эффект в отношении клеток линии HeLa. Таким образом, снижение цитокиновой продукции под влиянием куркумина (10 мкМ) может быть обусловлено угнетением жизнеспособности клеток. В то же время не выявлено снижения жизнеспособности клеток под влиянием аналогичной концентрации уролитина А, а также остальных изучавшихся соединений (табл. 3).

Как уже было упомянуто, для “ухода” от иммунного ответа важную роль играет хроническое воспаление, формируемое в опухолевом микроокружении. Данное воспаление во многом опосредовано конститу-

Таблица 1. Влияние исследуемых соединений на уровень ИЛ-6 в инкубационной среде клеток линии K562 ($M \pm SD$, % по отношению к контролю)

Соединение	10 мкМ	1 мкМ
Дигидрокверцетин (ДГК)	100 ± 6	92 ± 2*
Эпигаллокатехина галлат (ЭГКГ)	78 ± 3*	96 ± 27
Рутин	95 ± 7	95 ± 6
Куркумин	81 ± 7*	92 ± 24
Уролитин А	78 ± 19*	80 ± 22
Эстрадиол		94 ± 12
Прогестерон		90 ± 24
Гестабутаноил		81 ± 5*

* Различия с контролем статистически значимы ($p < 0,05$). Средняя конститутивная продукция ИЛ-6 клетками K562 составила 200 пг/млн клеток.

тивной продукцией ряда цитокинов и факторов роста опухолевыми клетками [4].

ИЛ-6 является важнейшим регулятором активации иммуносупрессорных клеток MDSC (супрессорные клетки миелоидного происхождения), а также фактором, стимулирующим пролиферацию, выживаемость, инвазию и метастазирование опухолевых клеток. Индукция MDSC (а также родственных им M2-макрофагов) зависит от гиперэкспрессии различных провоспалительных цитокинов в опухолевом микроокружении. Данные клетки способны к презентации антигенов лимфоцитам, индуцируя антигенспецифическую иммуносупрессию как в норме (например, в иммуноприлегирированных органах), так и при патологии [14].

Уровень ИЛ-6 коррелирует с прогрессированием опухолевых заболеваний и обратно коррелирует с ответом на лечение и выживаемостью. ИЛ-6 является аутокринным и паракринным фактором роста при различных видах опухолей [4].

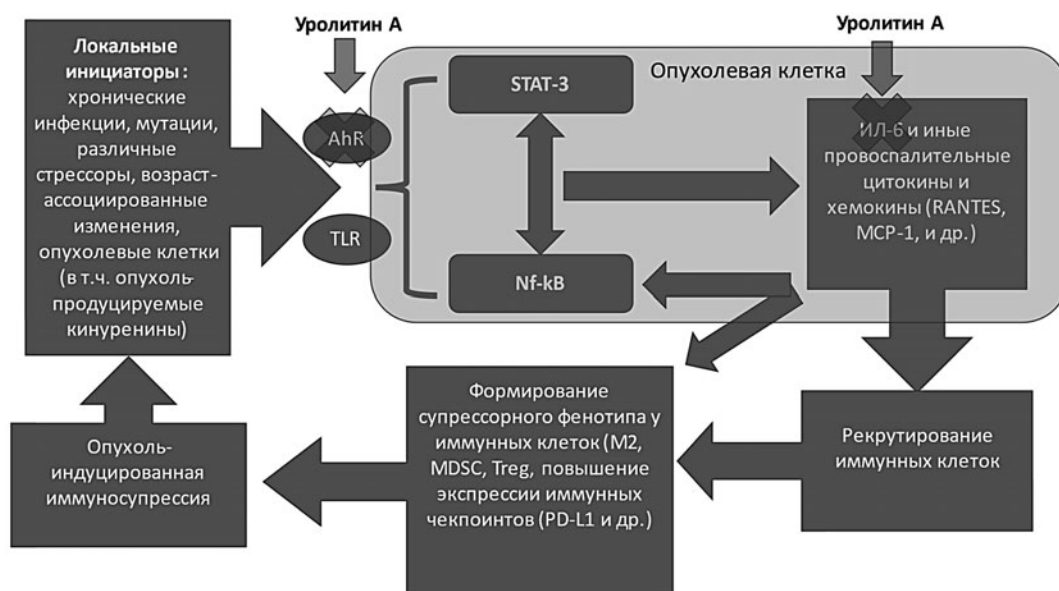
Интересным представляется вопрос о молекулярных механизмах эффекта изучаемых соединений на продукцию ИЛ-6 опухолевыми клеточными линиями. Можно предположить, что данные соединения влияют на клеточные механизмы, ответственные за постоянную нестимулированную цитокиновую продукцию (рисунок).

Особенности химического строения (наличие повышенной электронной плотности благодаря обилию фенольных групп и двойных связей) позволяют полифенолам влиять на различные внутриклеточные сигнальные пути, ингибируя такие факторы транскрипции, как STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3, сигнальный белок и активатор транскрипции 3) и NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), играющие важную роль

Таблица 2. Влияние исследуемых соединений на уровень ИЛ-6 в инкубационной среде клеток линии HeLa ($M \pm SD$, % по отношению к контролю)

Соединения	10 мкМ	1 мкМ	0,1 мкМ
Куркумин	42 ± 5*	95 ± 3*	101 ± 2
Уролитин А	74 ± 3*	96 ± 4	98 ± 4
Дигидрокверцетин (ДГК)	95 ± 3	96 ± 1*	111 ± 8
Эпигаллокатехина галлат (ЭГКГ)	108 ± 8	111 ± 2*	106 ± 7
ДГК (1 мкМ) + ЭГКГ (1 мкМ)		109 ± 8	
Уролитин А (10 мкМ) + куркумин (1 мкМ)		65 ± 2*. [#]	
Прогестерон (1 мкМ)		80 ± 11	
Гестабутаноил (1 мкМ)		65 ± 1*	

* Различия с контролем статистически значимы ($p < 0,05$). [#] Различия с группой Уролитин А статистически значимы ($p < 0,01$). Средняя конститутивная продукция ИЛ-6 клетками линии HeLa составила 1000 пг/млн клеток.



Предполагаемый механизм действия исследуемых соединений на примере уролитина А [12]. Снижение продукции ИЛ-6 опухолевыми клетками, вероятно, обусловленное антагонизмом к рецепторам AhR, может подавить опухоль-индуцированную иммуносупрессию.

в уходе опухолевых клеток от иммунного ответа. Активация подобных транскрипционных факторов ведет к постоянной цитокиновой продукции, характерной для опухолевых клеток.

Синергические взаимодействия между NF-κB и STAT3 вызывают гиперактивацию NF-κB с последующей продукцией различных цитокинов. При этом запускается положительная обратная связь между активацией NF-κB и продукцией ИЛ-6. Данная положительная обратная связь получила название “амплификатора ИЛ-6” (ИЛ-6 Amp) [4].

ИЛ-6 Amp является основным звеном в модели локальной инициации патологического воспаления, которая утверждает, что локальные факторы (инициаторы), такие как старение, избыточная масса тела, стрессоры, инфекции, травмы и курение табака, вызывают иммуноопосредованные нарушения, способствуя взаимодействию между неиммунными и иммунными клетками [4]. Данные факторы реализуют свой эффект посредством различных механизмов, включая рецепторы AhR (aryl hydrocarbon receptors, рецепторы ароматических углеводородов). Таким образом, одной из целей применения полифенолов, снижающих продукцию ИЛ-6, является ослабление влияния вышеописанных факторов, вовлеченных в этиологию и патогенез опухолевых заболеваний. Данные факторы носят долговременный характер, следовательно, попытка их нивелировать также должна носить долговременный характер.

Вещества, подавляющие конститутивную продукцию ИЛ-6 опухолевыми клетками, перспективны для изучения в качестве ЛС, изменяющих течение онкологических заболеваний. Подобный вид терапии можно

определить как длительное лечение, оказывающее положительное влияние на течение онкологических заболеваний [11].

Примеры эндогенных лигандов AhR — кинуренины и иные метаболиты кинуренинового пути метаболизма триптофана, а также метаболиты арахидоновой кислоты (липоксин А4 и простагландин G2). Рецепторы AhR представляют собой активируемый лигандом фактор транскрипции. Первоначально AhR был охарактеризован как ксенобиотический рецептор, который индуцирует транскрипцию ферментов семейства цитохрома P450 (CYP 450), метаболизирующих различные ксенобиотики, в том числе различные ЛС. Экзогенными лигандами AhR являются, в частности, диоксины и полициклические ароматические углевод-

Таблица 3. Влияние исследуемых соединений на жизнеспособность клеток линии HeLa (МТТ-тест, % клеточной жизнеспособности по отношению к контролю (100 %))

Соединение	10 мкМ	1 мкМ
Куркумин	27 ± 6*	99 ± 4
Уролитин А	100 ± 12	101 ± 7
Дигидрокверцетин (ДГК)	106 ± 6	119 ± 23
Эпигаллокатехина галлат (ЭГКГ)	93 ± 13	100 ± 6
ДГК (1 мкМ) + ЭГКГ (1 мкМ)		106 ± 7
Уролитин А (10 мкМ) + куркумин (1 мкМ)		99 ± 7
Прогестерон (1 мкМ)		98 ± 7
Гестабутаноил (1 мкМ)		102 ± 12

Примечание. Различия с контролем статистически значимы ($p < 0,05$).

роды (ПАУ). Показано, что уролитин А является антагонистом рецепторов AhR [9].

В современной фармакологии уже созданы ЛС, подавляющие активность ИЛ-6 при ревматоидном артрите и иных заболеваниях, сопровождающихся чрезмерной воспалительной реакцией. В настоящей же работе рассматриваются вещества, способные уменьшать образование ИЛ-6. ЛС, подавляющие активность ИЛ-6, представляют собой моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 (в частности, тоцилизумаб) или же непосредственно к ИЛ-6 (силтуксимаб). С одной стороны, данные ЛС в значительной степени подавляют активность ИЛ-6. С другой стороны, они обладают существенными побочными эффектами, такими как скрытые инфекционные заболевания [10]. Соединения, рассматриваемые в данной работе, могут занять нишу лучше переносимых регуляторов образования ИЛ-6.

Показано, что ряд полифенолов и стероидов обладают потенциалом к подавлению продукции ИЛ-6 опухолевыми клеточными линиями, характеризующимися конститутивной продукцией ИЛ-6. В частности, полифенольный метаболит кишечной микробиоты уролитин А способен подавлять продукцию ИЛ-6 опухолевыми клетками. Данный феномен может свидетельствовать о перспективности уролитина А, а также его комбинаций с различными соединениями, усиливающими фармакологический эффект, в качестве ЛС для терапии хронических воспалительных и онкологических заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Полифенольный метаболит кишечной микробиоты уролитин А (10 мкМ), комбинация уролитина А (10 мкМ) с куркумином (1 мкМ), а также гестабутаноил (1 мкМ) способны подавлять продукцию ИЛ-6 клетками линии HeLa (аденокарцинома шейки матки) на $26 \pm 3 \%$, $35 \pm 2 \%$, и $35 \pm 1 \%$ ($p < 0,05$), соответ-

ственно. Уролитин А и гестабутаноил подавляют продукцию ИЛ-6 клетками линии K562 (хроническая миелогенная лейкемия) на $22 \pm 19 \%$ и $19 \pm 5 \%$ ($p < 0,05$), соответственно.

2. Куркумин (10 мкМ) подавляет жизнеспособность клеток линии HeLa на $73 \pm 6 \%$ ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Гриф и К, Москва (2012).
2. Т. А. Федотчева, Е. Д. Свешникова, Н. И. Шеина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **54**(2), 17–23 (2020); *Pharm. Chem. J.*, **54**(2), 119–125 (2020); doi: 10.1007/s11094-020-02167-1.
3. O. J. Hall, S. L. Klein, *Mucosal. Immunol.*, **10**(5), 1097–1107 (2017); doi: 10.1038/mi.2017.35.
4. T. Hirano, *Int. Immunol.*, **33**(3), 127–148 (2021); doi: 10.1093/intimm/dxaa078.
5. D. B. Johnson, C. A. Nebhan, J. J. Moslehi, J. M. Balko, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **19**(4), 254–267 (2022); doi: 10.1038/s41571-022-00600-w.
6. T. K. Kim, J. H. Park, *Korean J. Anesthesiol.*, **72**(4), 331–335 (2019); doi: 10.4097/kja.d.18.00292.
7. A. M. Mileo, P. Nistico, S. Miccadei, *Front. Immunol.*, **10**, 729 (2019); doi: 10.3389/fimmu.2019.00729.
8. F. Mo, Y. Xiao, H. Zeng, et al., *Front. Cell Dev. Biol.*, **8**, 588299 (2020); doi: 10.3389/fcell.2020.588299.
9. G. E. Muku, I. A. Murray, J. C. Espin, G. H. Perdew, *Metabolites*, **8**(4), 86 (2018); doi: 10.3390/metabo8040086.
10. A. Ogata, Y. Kato, S. Higa, K. Yoshizaki, *Mod. Rheumatol.*, **29**(2), 258–267 (2019); doi: 10.1080/14397595.2018.1546357.
11. V. Rogovskii, *Anticancer Agents Med. Chem.*, **22**(13), 2385–2392 (2022); doi: 10.2174/1871520622666220201105204.
12. V. Rogovskii, *Curr. Cancer Drug Targets*, **2**(9), 717–724 (2022); doi: 10.2174/1568009622666220602125343.
13. V. Rogovskii, *Front. Immunol.*, **11**, 2061 (2020); doi: 10.3389/fimmu.2020.02061.
14. R. Weber, C. Groth, S. Lasser, et al., *Cell Immunol.*, **359**, 104254 (2021); doi: 10.1016/j.cellimm.2020.104254.

Поступила 19.08.22

SUPRESSING EFFECT OF POLYPHENOLS AND STEROIDS ON THE PRODUCTION OF INTERLEUKIN-6 BY TUMOR CELL LINES HeLa AND K562

V. S. Rogovskii^{1,2,*}, M. V. Melnikov², A. I. Matyushin¹, and N. L. Shimanovskii¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, ul. Bolshaya Pirogovskaya, 9A, building 1 Moscow, 117321 Russia

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia,

ul. Ostrovityanova, 1, building 10, Moscow, 117997 Russia

* e-mail: qwer555@mail.ru

The effect of polyphenols (rutin, dihydroquercetin (taxifolin), epigallocatechin gallate, curcumin, urolithin A (a polyphenolic metabolite of the intestinal microbiota)), and steroids (estradiol, progesterone, and gestabutanoyl (a synthetic analog of progesterone)) on the production of interleukin-6 (IL-6) by tumor cell lines HeLa (cervical adenocarcinoma) and K562 (chronic myelogenous leukemia) was studied. The studied compounds possess anti-inflammatory activity and might be used in long-term treatment (polyphenols — due to a favorable safety profile, and steroids — in hormone replacement therapy). It is shown that the polyphenolic metabolite of the intestinal microbiota urolithin A (10 mcM), the combination of urolithin A (10 mcM) with curcumin (1 mcM), as well as gestabutanoyl (1 mcM) suppress the production of IL-6 by HeLa cells by $26 \pm 3\%$, $35 \pm 2\%$, and $35 \pm 1\%$ ($p < 0,05$), respectively. Urolithin A (10 mcM) and gestabutanoyl (1 mcM) suppress the production of IL-6 by K562 cells by $22 \pm 19\%$ and $19 \pm 5\%$ ($p < 0,05$), respectively. These compounds are promising for further study as agents for the relief of chronic inflammation, in particular, in cancer diseases, as well as in other pathologies, such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, and others.

Keywords: polyphenols; urolithin A; curcumin; gestobutanoyl; tumor; HeLa; K562; interleukin 6.