



© CC Коллектив авторов, 2021
УДК 616-006.81 + 616.1/9 :577.25]-092.4
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-9-16

Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева*, В. А. Бандовкина, Е. И. Сурикова,
И. В. Нескубина, Н. Д. Черярина, Л. К. Трепитаки, Н. С. Лесовая, С. Г. Власов,
Р. Г. Луганская, Е. С. Босенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

УРОВЕНЬ НЕЙРОТРОФИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У МЫШЕЙ С НОКАУТОМ ГЕНА УРОКИНАЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЕ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Поступила в редакцию 16.09.2021 г.; принята к печати 06.12.2021 г.

Резюме

Цель — изучить уровень нейротрофинов в головном мозге мышей с нокаутом гена урокиназы (*uPA*), носителей меланомы B16/F10, растущей на фоне коморбидной патологии — хронической нейрогенной боли (ХНБ).

Методы и материалы. Работа выполнена на самках мышей линий C57BL/6 ($n=40$) и C57BL/6-Plautm.I.Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu ($n=28$). В основных группах моделировали ХНБ двусторонней перевязкой седалищных нервов и через 2 недели под кожу спины перевивали меланому B16/F10. Группы сравнения — ложнооперированные животные с перевязкой меланомы. Контрольные группы — ложнооперированные животные и животные с ХНБ. На 21-е сутки опухолевого роста мышей декапитировали и в головном мозге методом иммуноферментного анализа определяли содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF); фактора роста нервов (NGF), нейротрофинов-3 (NT3) и -4 (NT4).

Результаты. У мышей с нокаутом по *uPA* было больше NT3 (в 1,3 раза ($p=0,0146$)), NT4 (в 2,6 раза) и NGF- β (в 1,9 раза ($p=0,0021$)) и меньше BDNF (в 1,7 раза ($p=0,0203$)). Неспецифическим ответом головного мозга самок мышей на ХНБ и неопластический рост являлась церебральная редукция NGF- β , выраженность которой увеличивалась при сочетании патологических факторов. Большая стимуляция подкожного роста меланомы у самок мышей с нокаутом *uPA* под влиянием ХНБ сочеталась с двухкратным уменьшением содержания NT3 и BDNF в мозге на фоне в 2,2 раза большего, чем у самок без нокаута, церебрального уровня NGF- β .

Заключение. У самок мышей с нокаутом гена *uPA*, в отличие от мышей без нокаута, выявлены фоновые отличия и иная динамика уровней нейротрофинов в головном мозге при росте меланомы в самостоятельном варианте и на фоне коморбидной патологии — ХНБ.

Ключевые слова: нейротрофины, головной мозг, мыши, нокаут гена урокиназы, хроническая нейрогенная боль, меланома B16/F10

Для цитирования: Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., Трепитаки Л. К., Лесовая Н. С., Власов С. Г., Луганская Р. Г., Босенко Е. С. Уровень нейротрофинов в головном мозге у мышей с нокаутом гена урокиназы при экспериментальной меланоме и коморбидной патологии. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(3):9–16. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-9-16.

* Автор для связи: Ирина Викторовна Каплиева, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. E-mail: kaplirina@yandex.ru.

Elena M. Frantsiyants, Irina V. Kaplieva*, Valerija A. Bandovkina, Ekaterina I. Surikova,
Irina V. Neskubina, Natalia D. Cheryarina, Lidija K. Trepitaki, Natalia S. Lesovaya,
Stanislav G. Vlasov, Roza G. Luganskaya, Ekaterina S. Bosenko

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

THE LEVEL OF NEUROTROPHINS IN THE BRAIN OF MICE WITH UROKINASE GENE KNOCKOUT IN EXPERIMENTAL MELANOMA AND COMORBID PATHOLOGY

Received 16.09.2021; accepted 06.12.2021

Summary

The objective was to evaluate the levels of neurotrophins in the brain of mice with urokinase (*uPA*) gene knockout, carriers of B16/F10 melanoma developing in presence of comorbid pathology — chronic neurogenic pain (CNP).

Methods and materials. The study included female mice of two strains: C57BL/6 (n = 40) and C57BL/6-Plautm.IBug-This-Plau6FDhu/GFDhu (n = 28). In the main groups, CNP was created by the bilateral sciatic nerve ligation, with B16/F10 melanoma transplanted under the skin of the back 2 weeks after. The comparison groups included sham operated animals with melanoma transplantation, the control groups — sham operated animals and animals with CNP. Mice were decapitated on day 21 of the tumor growth, and the brain levels of brain neurotrophic factor (BDNF); nerve growth factor (NGF), neurotrophins 3 (NT3) and 4 (NT4) were studied by ELISA.

Results. The brain of mice with uPA gene knockout demonstrated higher levels of NT3 (by 1.3 times (p = 0.0146)), NT4 (by 2.6 times) and NGF- β (by 1.9 times (p = 0.0021)) and lower BDNF (by 1.7 times (p = 0.0203)), compared to mice without knockout. Cerebral reduction of NGF- β was a nonspecific brain response to CNP and neoplastic growth in female mice, enhanced in the combination of the pathological factors. Greater stimulation of subcutaneous melanoma growth in female mice with uPA knockout under the influence of CNP combined with a 2-fold decrease in levels of NT3 and BDNF in the brain, along with 2.2 times higher cerebral levels of NGF- β , compared to female mice without knockout.

Conclusions. In female mice with uPA gene knockout compared to mice without knockout, we revealed background differences and other dynamics of neurotrophin levels in the brain at melanoma growth both alone and in combination with comorbid pathology — CNP.

Keywords: neurotrophins, brain, mice, urokinase gene knockout, chronic neurogenic pain, B16/F10 melanoma

For citation: Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Bandovkina V. A., Surikova E. I., Neskubina I. V., Cheryarina N. D., Trepitaki L. K., Lesovaya N. S., Vlasov S. G., Luganskaya R. G., Bosenko E. S. The level of neurotrophins in the brain of mice with urokinase gene knockout in experimental melanoma and comorbid pathology. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(3):9–16. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-9-16.

* **Corresponding author:** Irina V. Kaplieva, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14 liniya str., Rostov-on-Don, 344037, Russia. E-mail: kaplirina@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Классический каскад реакций в фибринолитической системе, происходящий на клеточной поверхности «урокиназа (uPA) — ее рецептор (uPAR) — плазминоген, приводящий к протеолизу внеклеточного матрикса», является одним из важнейших механизмов миграции эндотелиальных клеток и инвазии опухолевых клеток [1]. F. Margheri et al. (2014) [2] продемонстрировали участие uPAR в амебoidalной инвазии раковых клеток. Установлено, что некоторые аспекты метаболизма неоплазм могут регулироваться через uPAR. Известен факт регуляции им гликолитического фенотипа клеток меланомы путем образования комплекса « $\alpha 5\beta 1$ — интегрин — uPAR — EGFR» [3], при этом генетически идентичные первичная и метастатическая меланома экспрессируют разные уровни uPAR [1].

Нейротрофины представляют собой небольшое ортологическое семейство факторов роста, состоящее у млекопитающих из фактора роста нервов (NGF), нейротрофического фактора мозга (BDNF), нейротрофина-3 (NT3) и нейротрофина-4 (NT4). Нейротрофины обладают удивительно широким диапазоном критически важных функций в различных тканях организма [4]. В центральной нервной системе нейротрофины являются медиаторами выживания и регенерации нейронов. Первоначально они синтезируются в виде белков-предшественников, известных как про-нейротрофины [5]. Про-нейротрофины могут затем расщепляться внутриклеточно фурином или проконвертазами или внеклеточно металлопротеиназами и плазмином с образованием стабильных зрелых нейротрофинов. В то время как зрелые нейротрофины, селективно связываясь с соответствующей тирозинкиназой, оказывают нейротрофические эффекты; про-нейротрофины, напротив, оказывают про-апоптотическое действие через p75NTR/sortilin-рецептор. Это открытие застави-

ло научный мир пересмотреть свое отношение к пассивной функции этих про-доменов и привело к новому пониманию сложности передачи сигналов посредством нейротрофинов [6].

Нейротрофины играют ключевую роль не только в нейрональных, но и в других тканях организма. Доказано их участие в патогенезе рака. Так, определено, что чрезмерная экспрессия нейротрофинов в злокачественных опухолях предсказывает низкую выживаемость у пациентов с раком молочной железы, яичников, мочевого пузыря и нейробластомой; BDNF участвует в аутокринной регуляции пролиферации немелкоклеточного рака легкого; уровень экспрессии NGF и его рецептора коррелирует с пролиферацией, дифференцировкой и миграцией опухолевых клеток при раке пищевода и толстой кишки; нейротрофины и их рецепторы способствуют гематогенному распространению клеток меланомы, острого лейкоза и рака поджелудочной железы, регулируя этот процесс как паракринным, так и аутокринным способом [7, 8].

Боль является частым спутником онкологических больных и может возникать на этапах развития злокачественного процесса и при проведении антибластомной терапии, а также предшествовать онкологическому заболеванию. В норме ноцицепция обеспечивает обратную связь, позволяющую центральной нервной системе выявлять и избегать вредных и потенциально вредных стимулов и в активной, и в пассивной обстановке, однако в условиях онкологической патологии формирование болевого синдрома вносит дополнительный повреждающий фактор, усугубляющий течение основного заболевания. Хроническая нейрогенная боль (ХНБ) возникает в результате заболеваний или повреждений, опосредованных сенсорными нервами, но затрагивает всю нервную систему, включая ганглии дорсального корешка, спинной и головной мозг [9]. В доклинических условиях

большинство исследований влияния ХНБ проводится на грызунах и включает в себя прямое повреждение нерва, чаще — седалищного [10]. Несмотря на то, что практически любые модели на животных (модели нейрогенной боли, экспериментальные опухолевые модели) имеют свои ограничения, они позволяют изучать изменения на всех уровнях регуляции организма и лучше понять механизмы развития патологических состояний [9, 11–13]. Известно, что нейротрофические факторы церебральной локализации и фибринолитическая система участвуют в патогенезе ХНБ [14, 15]. Однако до сих пор отсутствует информация о взаимосвязи нейротрофинов головного мозга и системы uPA как в здоровом организме, так и в условиях множественной патологии.

Целью исследования явилось изучение уровня нейротрофинов в головном мозге мышей с нокаутом гена uPA, носителей меланомы B16/F10, растущей на фоне хронической нейрогенной боли.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Работа выполнена на самках мышей двух линий, так как именно у самок мышей с нокаутом uPA были выявлены наиболее выраженные отличия в течении меланомы, как в самостоятельном варианте, так и на фоне ХНБ [16]. Мыши линии C57BL/6 (n = 40) получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий „Андреевка“» ФМБА; мыши линии C57BL/6-Plautm.I.Bug-This Plau6FDhu/GFDhu (C57BL/6-Plau) (n = 28) с целевой мутацией, приводящей к синтезу белка, не способного связываться с uPAR, получены из питомника лабораторных животных «Пушино» (Филиал Института биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова). Возраст животных — 8 недель, начальная масса — 21–22 г. Мышей содержали при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище.

Животные каждой линии были распределены методом случайной выборки на группы: контрольная группа 1 — ложноперированные мыши, контрольная группа 2 — мыши с воспроизведением модели ХНБ, группа сравнения — ложноперированные мыши, которым через 2 недели после операции перевивали меланому, и основная группа — мыши, которым через 2 недели после воспроизведения модели ХНБ перевивали меланому.

Алгоритм выполнения оперативных пособий. Предварительно всех животных вводили в ксила-золетилловый наркоз: сначала — Ксилазин (0,05 мл/кг массы тела), затем, через 10 мин, — Золетил 50 (1 мг/10 г массы тела), способ введения — внутримышечный.

После наступления медикаментозного сна животным контрольной группы 1 и группы сравнения выполняли ложную операцию: в стерильных условиях разрезали кожу в месте проекции седалищного нерва и сразу ее ушивали; манипуляцию

повторяли с другой стороны. Животным контрольной группы 2 и основной группы воспроизводили модель ХНБ: в стерильных условиях выделяли седалищные нервы с двух сторон, накладывали на них лигатуры, ушивали раны [14].

Перевивка злокачественной опухоли. В работе использовали клеточную линию мышшиной меланомы B16/F10, полученную из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Перевивка меланомы состояла в подкожном введении под угол правой лопатки 0,5 мл взвеси опухолевых клеток в физиологическом растворе в разведении 1:10. При стандартной подкожной перевивке опухоль появляется в 100 % случаев, растет и метастазирует, чаще — в легкие. Материал для перевивки меланомы B16/F10 получали от мышей-доноров на 12–16-е сутки развития опухоли.

Животных декапитировали на 21-е сутки со дня перевивки опухоли, так как ранее нами было показано, что после этого срока погибает большинство экспериментальных животных с меланомой [16]. Головной мозг выделяли на льду, отмывали от крови и готовили 10 %-е гомогенаты вещества мозга, используя 0,1М калий-фосфатный буфер с pH 7,4, содержащий 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем ИФА-методом определяли BDNF — R&D System (USA&Canada), β -NGF, NT-3 и NT-4 — RayBiotech (USA).

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе «Statistica 10.0». Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро — Уилка). Большая часть выборок соответствовала нормальному распределению, но при этом в части из них не соблюдалось равенство дисперсий (критерий Левена), в части выборок распределение отличалось от нормального. Для единообразия данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me; Q1; Q3). В случае множественных сравнений значимость различий между выборками мы оценивали с помощью критерия Манна — Уитни, а затем использовали метод Холма для коррекции значения p. Вне множественных сравнений использовали критерий Манна — Уитни или t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего, представляло интерес сравнить содержание нейротрофинов в мозге мышей двух линий. Найдено, что содержание NT3, NT4 и NGF- β у ложноперированных самок линии C57BL/6-Plau было в 1,3, в 2,6 и в 1,9 раза выше, чем у животных линии C57BL/6, тогда как уровень BDNF, напротив, был в 1,7 раза ниже (таблица).

При коморбидной патологии изменялось содержание некоторых нейротрофинов в головном мозге животных. Так, под влиянием ХНБ содержание NT3 и NT4 в мозге самок линии C57BL/6 увеличивалось в 2,0 и 1,6 раза соответственно, в то время как у са-

мок с нокаутом по *uPA* уровни NT3 и NT4 не имели статистически значимых отличий от показателей у соответствующих ложнооперированных животных. У всех мышей на фоне ХНБ уменьшался церебральный уровень NGF- β : у самок линии C57BL/6 — в 1,4 раза, у самок линии C57BL/6-Plau — в 1,7 раза ($p=0,0556$). ХНБ увеличивала количество BDNF в головном мозге только у самок линии C57BL/6-Plau в 1,3 раза, тогда как у самок без нокаута уровень BDNF в мозге не отличался от показателей у ложнооперированных животных (таблица).

Далее мы изучили содержание нейротрофинов в головном мозге мышей обеих линий с традиционной перевивкой меланомы в самостоятельном варианте и на фоне ХНБ.

При исследовании содержания нейротрофинов в головном мозге у самок двух линий со злокачественным процессом были найдены определенные отличия. Так, в мозге мышей линии C57BL/6 — носителей меланомы уровни NT3 и NT4 не изменялись, вместе с тем содержание BDNF и NGF- β уменьшалось, соответственно, в 4,0 и 1,4 раза относительно показателей у ложнооперированных животных соответствующей линии. В мозге мышей линии C57BL/6-Plau — носителей меланомы уровень NT3 увеличивался в 1,4 раза, NT4 оставался без изменений, а BDNF и NGF- β снижались в среднем в 1,5 раза относительно показателей у ложнооперированных животных соответствующей линии. В целом в головном мозге самок линии C57BL/6-Plau на 21-е сутки опухолевого роста регистрировался бо́льший уровень всех исследуемых нейротрофинов по сравнению с их количеством у мышей линии C57BL/6: NT3 — в 1,5 раза, NT4 — в 2,2 раза, BDNF — в 1,5 раза и NGF- β — в 1,8 раза (таблица).

При росте меланомы на фоне ХНБ у мышей линии C57BL/6 в ткани мозга найдено снижение уровня NT3 — в 1,4 раза, BDNF — в 3,4 раза и NGF- β — в 2,0 раза ($p=0,0618$) относительно показателей животных с ХНБ соответствующей линии. Не обнаружено изменение содержания NT4. Развитие злокачественного процесса на фоне ХНБ сопровождалось более выраженным (в 2,0 раза, $p=0,0612$), чем у самок с меланомой B16/F10, растущей без боли, уменьшением церебральной концентрации NGF- β . В ткани головного мозга мышей линии C57BL/6-Plau, у которых рост меланомы сочетался с ХНБ, выявлено снижение уровня BDNF в 3,9 раза и NGF- β в 1,5 раза относительно показателей животных с ХНБ соответствующей линии, а также уменьшение содержания NT3 в 2,0 раза, BDNF — в 2,2 раза и NGF- β в 1,6 раза относительно показателей у самок линии C57BL/6-Plau — носителей меланомы без боли. Следовательно, у мышей линии C57BL/6-Plau развитие меланомы в сочетании с ХНБ протекало на фоне меньших церебральных концентраций NT3 (в 1,6 раза) и BDNF (в 1,5 раза) и бо́льших церебральных уровней NT4 (в 1,7 раза) и NGF- β (в 2,2 раза) по сравнению с соответствующими пока-

зателями у самок мышей линии C57BL/6 с аналогичным сочетанием патологических факторов — боли и опухолевой нагрузки (таблица).

В настоящем исследовании обнаружено, что генетически измененный фибринолитический статус сочетается с определенным церебральным уровнем нейротрофинов у самок мышей с нокаутом гена *uPA*: в их головном мозге содержится больше NT3, NT4 и NGF- β и меньше BDNF, чем у самок без нокаута *uPA*.

Известно, что мыши, лишённые BDNF, редко достигают зрелого возраста, а если достигают, то имеют несколько сенсорных нарушений. Многие патологии головного мозга сопровождаются снижением уровня BDNF как в мозге, так и в крови [17]. К сожалению, до сих пор не ясно, отражает ли концентрация BDNF в крови уровень BDNF в мозге [18].

R. Levi-Montalcini [19] впервые обнаружил NGF, продемонстрировав его способность регулировать выживание и созревание развивающихся нейронов. С тех пор NGF стал одним из наиболее охарактеризованных членов семейства нейротрофинов. Установлено, что он способствует прорастанию аксонов, дендритов и росту клеточного тела многих популяций нейронов и глиальных клеток [5]. Была найдена связь NGF с иммуногемопоэтическими клетками. В частности, недавно стало известно, что NGF способствует выживанию тучных клеток, причем тучные клетки могут синтезировать и высвобождать NGF [20].

NT3 — еще один член нейротрофического семейства, имеет 55 %-ю гомологию аминокислот с BDNF и NGF. В отличие от других членов семейства нейротрофинов, экспрессия NT3 в центральной нервной системе достигает пика в период развития плода, в течение которого NT3 играет важную роль в выживании и дифференцировке нейронов [5].

NT4, так же как и BDNF, связывается с рецепторами тирозинкиназ, но вызывает отличные от него эффекты. В то время как BDNF является основным регулятором синаптической пластичности и когнитивных функций более высокого порядка, начиная от обучения и памяти до психических расстройств, роль NT4 в синаптической передаче менее выражена, однако NT4 более мощно поддерживает выживание сенсорных нейронов [21].

Несмотря на некоторую функциональную специфичность тех или иных нейротрофинов, их конечным эффектом в центральной нервной системе является нейрогенез, способствующий росту и дифференцировке новых нейронов и синапсов, поддерживающий аксоны и рост дендритов, развитие синаптической пластичности и сохранение существующих нейронов [22, 23].

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что выявленные в нашей работе количественные особенности содержания церебральных нейротрофинов у самок линии C57BL/6-Plau предполагают мышей с нокаутом по *uPA* к принци-

Содержание нейротрофинов в головном мозге самок мышей разных линий при различных вариантах роста меланомы B16/F10

The content of neurotrophins in the brain of female mice of different strains with different variants of the growth of melanoma B16/F10

Группа	NT3, пг/г тк	NT4, пг/г тк	BDNF, пг/г тк	NGF-β, пг/г тк
<i>Мыши линии C57BL/6</i>				
Ложнооперированные (контроль 1), n = 10	79,1; 70,4; 86,2	7,7; 6,3; 8,6	10361,6; 9321,1; 11089,1	1439,4; 1042,9; 1975,6
ХНБ (контроль 2), n = 10	144,2; 111,1; 197,6 $p_1=0,0129^*$	11,2; 10,3; 15,4 $p_1=0,0191^{M-W}$	10694,6; 8085,9; 11624,1	941,2; 718,4; 1294,6 $p_1=0,0418^*$
Меланома B16/F10, n = 10	85,1; 71,2; 124,9	6,8; 5,9; 13,4	2429,7; 1902,2; 2788,9 $p_1=0,0003^{M-W}$	1026,4; 829,4; 1310,6 $p_1=0,0376^*$
Меланома B16/F10 + ХНБ, n = 10	107,1; 100,4; 120,4 $p_1=0,0274^*$ $p_3=0,0224^*$	11,4; 8,3; 12,4	3199,8; 2173,2; 3459,2 $p_1=0,0007^*$ $p_3=0,0012^*$	472,6; 397,4; 707,9 $p_1=0,0155^*$ $p_3=0,0618^*$ $p_4=0,0612^*$
<i>Мыши линии C57BL/6-Plautm.IBug-This Plau6Fdhu/GFDhu</i>				
Ложнооперированные (контроль 1), n = 7	95,9; 87,3; 123,1 $p_1=0,0146^{St}$	20,5; 13,5; 25,2 $p_1=0,0004^{M-W}$	5543,2; 3795,1; 7086,4 $p_1=0,0203^{M-W}$	2613,5; 2273,4; 3136,7 $p_1=0,0021^{M-W}$
ХНБ (контроль 2), n = 7	77,5; 71,6; 102,6	16,8; 14,3; 18,4	7169,0; 5945,2; 8937,2 $p_2=0,0439^*$	1674,5; 1538,2; 1943,7 $p_2=0,0556^*$
Меланома B16/F10, n = 7	N 149,2; 125,9; 162,9 $p_2=0,0161^*$ $p_4=0,0256^*$	N 18,4; 15,4; 24,4 $p_4=0,0013^{M-W}$	N 3883,2; 3137,8; 4037,1 $p_2=0,0371^*$ $p_4=0,0426^*$	N 1945,4; 1397,9; 2115,4 $p_2=0,0381^*$ $p_4=0,0262^*$
Меланома B16/F10 + ХНБ, n = 7	64,6; 52,6; 88,7 $p_5=0,0022^*$ $p_6=0,0083^*$	19,8; 14,6; 20,7 $p_6=0,0172^{M-W}$	1739,5; 1346,2; 2146,2 $p_2=0,0028^*$ $p_3=0,0015^*$ $p_5=0,0204^*$ $p_6=0,0524^*$	1019,6; 919,6; 1338,0 $p_2=0,0065^*$ $p_3=0,0388^*$ $p_5=0,0420^*$ $p_6=0,0372^*$

Примечание: статистически значимые отличия p_1 – по сравнению с показателями ложнооперированных животных линии C57BL/6; p_2 – по сравнению с показателями ложнооперированных животных линии C57BL/6-Plau; p_3 – по сравнению с показателями животных с ХНБ соответствующей линии; p_4 – по сравнению с показателями животных линии C57BL/6 – носителей меланомы B16/F10; p_5 – по сравнению с показателями животных линии C57BL/6-Plau – носителей меланомы B16/F10; p_6 – по сравнению с показателями животных линии C57BL/6 – носителей меланомы B16/F10 с ХНБ; * – откорректированные значения p в связи с множественностью сравнений, в остальных случаях значение p получены с помощью двухвыборочных тестов – t -критерия Стьюдента (St) или критерия Манна – Уитни ($^{M-W}$).

пиально отличающимся ответам головного мозга на различные патологические стимулы, чем у мышей с полноценным *uPA*.

Действительно, мы установили, что уровень нейротрофинов головного мозга у мышей, формирующийся под влиянием ХНБ, зависит от статуса их гена *uPA*: у самок линии C57BL/6 увеличивается содержание NT3 и NT4, а у самок с нокаутом по *uPA* возрастает количество BDNF. Однако был выявлен и общий признак – в обоих случаях уменьшается церебральная концентрация NGF-β.

Рядом авторов [24, 25] было установлено, что боль активирует BDNF в жидкостях организма, коре головного мозга и спинном мозге. В нашей работе выявлено, что в головном мозге самок мышей без нокаута *uPA* в состоянии ХНБ уровень BDNF не отличался от значений в группе ложнооперированных животных. Однако у самок линии C57BL/6-Plau

(с нокаутом *uPA*), имевших более низкий исходный уровень BDNF, он существенно увеличивался под влиянием ХНБ. BDNF широко экспрессируется в головном мозге, где выполняет множество функций: участвует в пластичности, выживании нейронов, образовании новых синапсов, ветвлении дендритов и модуляции возбуждающих и ингибирующих профилей нейротрансмиттеров [25].

Нами определено, что более высокий церебральный уровень исследуемых нейротрофических факторов у самок с нокаутом по *uPA* сочетается с торможением у них неопластического роста меланомы [16]. Механизм этого эффекта, возможно, связан со способностью нейротрофинов (BDNF) участвовать в модуляции возбуждающего и тормозного профилей нейротрансмиттеров [26]. С другой стороны, важную роль в процессе торможения роста опухоли мог играть NT3, количество

которого в мозге у мышей линии C57BL/6-Plau увеличивается, а у мышей без нокаута не изменяется. Известно, что NT3, высвобождаемый эндотелиальными клетками головного мозга и капиллярами хориоидального сплетения, способствует покою других нейротрофинов [22]. При этом уменьшение церебральных уровней BDNF и NGF- β на фоне неизменного содержания NT4, по всей видимости, является патогенетически значимой спецификой злокачественного роста меланомы, не зависящей от состояния системы *uPA* мышей.

Ранее нами было показано, что, несмотря на одинаковую продолжительность жизни мышей обеих линий на фоне роста меланомы, скорость роста опухоли была различна. Регистрировалось торможение роста подкожного узла меланомы B16/F10 у самок C57BL/6-Plau, у которых объем опухоли на 21-е сутки после перевивки (срок, когда изучали уровень нейротрофинов в головном мозге) составлял $(0,04 \pm 0,01)$ против $(2,75 \pm 0,73)$ см³ у самок линии C57BL/6 [16].

ХНБ стимулировала рост первичных опухолей у самок мышей — носителей меланомы и уменьшала продолжительность их жизни. При этом продолжительность жизни мышей разных линий уменьшалась практически одинаково: у мышей линии C57BL/6 — с $(30,25 \pm 1,67)$ до $(19,17 \pm 1,35)$ дня, у мышей линии C57BL/6-Plau — с $(34,67 \pm 0,67)$ до $(21,33 \pm 2,19)$ дня, тогда как стимуляция опухолевого роста была более выраженной у самок линии C57BL/6-Plau: объем первичной опухоли на 21-е сутки после перевивки составил $(5,76 \pm 0,98)$ против $(2,50 \pm 0,49)$ см³ у самок линии C57BL/6 [16].

Сопоставив особенности роста перевивной меланомы и содержание нейротрофинов в головном мозге мышей разных линий, мы пришли к выводу, что патогномичным, не зависящим от фибринолитического статуса животного, фактором стимуляции неоплазмы под действием боли может являться церебральная редукция NGF- β , при этом уровень этого нейротрофина становится меньше не только по сравнению с соответствующим показателем у ложнопериоперированных животных, но и по сравнению с соответствующим показателем у мышей, находящихся под влиянием какого-то одного патологического фактора — или ХНБ, или опухолевой нагрузки. Большая стимуляция опухолевого роста у самок с нокаутом по *uPA* сочетается с редукцией NT3 и BDNF на фоне большей, по сравнению с мышами без нокаута *uPA*, церебральной концентрации NGF- β .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самки мышей с нокаутом гена *uPA* имеют специфический нейротрофический статус головного мозга, характеризующийся более низким содержанием BDNF на фоне больших уровней других нейротрофинов. Неспецифическим ответом головного мозга самок мышей на ХНБ и рост мела-

номы, возможно, является церебральная редукция NGF- β , выраженность которой увеличивается при сочетании патологических факторов. Большая стимуляция подкожного роста меланомы у самок мышей линии C57BL/6-Plau под влиянием ХНБ сочетается с уменьшением церебрального содержания NT3 и BDNF на фоне большего, чем у обычных мышей, уровня NGF- β . Таким образом, у самок мышей с нокаутом гена урокиназы, в отличие от мышей с полноценным геном *uPA*, выявлены фоновые отличия и иная динамика уровней нейротрофинов в головном мозге при росте меланомы под кожей в самостоятельном варианте и на фоне коморбидной патологии — хронической нейрогенной боли.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие норм этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов. Работу с животными осуществляли в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС) и приказом Минздрава России № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования одобрен Этическим комитетом по работе с животными ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, протокол № 2 от 29.05.2018 г.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information. The work with animals was carried out in accordance with the rules of the «European Convention for the Protection of Animals Used for Experiments» (Directive 86/609/EEC) and the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 267 of 19.06.2003 «On approval of the rules of laboratory practice». The protocol of the study was approved by the Animal Ethics Committees of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Centre for Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Protocol № 2 of 29.05.2018.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biagioni A., Laurenzana A., Chillà A. et al. uPAR Knock-out Results in a Deep Glycolytic and OXPHOS Reprogramming in Melanoma and Colon Carcinoma Cell Lines // *Cells*. — 2020. — Vol. 9, № 2. — P. 308. Doi: 10.3390/cells9020308.
2. Margheri F., Luciani C., Taddei M. L. et al. The receptor for urokinase-plasminogen activator (uPAR) controls plasticity of cancer cell movement in mesenchymal and amoeboid migration style // *Oncotarget*. — 2014. — Vol. 5. — P. 1538–1553. Doi: 10.18632/oncotarget.1754.
3. Laurenzana A., Chillà A., Luciani C. et al. uPA/uPAR system activation drives a glycolytic phenotype in melanoma cells // *Int. J. Cancer*. — 2017. — Vol. 141, № 6. — P. 1190–1200. Doi: 10.1002/ijc.30817.

4. Bothwell M. Recent advances in understanding context-dependent mechanisms controlling neurotrophin signaling and function // *F1000Res*. – 2019. – № 8. – P. 1000. Doi: 10.12688/f1000research.19174.1.

5. Therapeutic Potential of Neurotrophins for Repair After Brain Injury: A Helping Hand From Biomaterials. *Front Neurosci / J. Houlton, N. Abumaria, S. F. R. Hinkley, A. N. Clarkson*. – 2019. – Vol. 13. – P. 790. Doi: 10.3389/fnins.2019.00790.

6. Zanin J. P., Unsain N., Anastasia A. Growth factors and hormones pro-peptides: the unexpected adventures of the BDNF prodomain // *J. Neurochem*. – 2017. – Vol. 141, № 3. – P. 330–340. Doi: 10.1111/jnc.13993.

7. Tsai Y. F., Tseng L. M., Hsu C. Y. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) -TrkB signaling modulates cancer-endothelial cells interaction and affects the outcomes of triple negative breast cancer // *PLoS One*. – 2017. – № 12. – P. E0178173. Doi: 10.1371/journal.pone.0178173.

8. Yu X., Liu Z., Hou R. et al. Nerve growth factor and its receptors on onset and diagnosis of ovarian cancer // *Oncol. Lett*. – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 2864–2868. Doi: 10.3892/ol.2017.6527.

9. St. John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain // *J Neurol*. – 2018. – Vol. 265, № 2. – P. 231–238. Doi: 10.1007/s00415-017-8641-6.

10. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation / N. E. Burma, H. Leduc-Pessah, C. Y. Fan, T. Trang // *J. Neurosci. Res*. – 2017. – Vol. 95, № 6. – P. 1242–1256. Doi: 10.1002/jnr.23768.

11. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В. и др. Способ получения метастазов печени в эксперименте // *Бюлл. эксперимент. биологии и мед.* – 2014. – Т. 157, № 6. – С. 745–747.

12. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н. и др. Экспрессия маркеров неоплазии и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс // *Эксперимент. и клин. урология*. – 2015. – № 1. – С. 20–23.

13. О расширении вариантов использования мышей BALB/C NUDE для экспериментального изучения злокачественных опухолей человека in vivo / Г. В. Жукова, А. И. Шихлярова, А. Б. Сагакянц, Т. П. Протасова // *Южно-российский онколог. журн.* – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 28–35. Doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-4.

14. Кит О. И., Франциянц Е. М., Котиева И. М. др. Динамика тканевой системы регуляторов плазминогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей // *Трансляц. мед.* – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 38–46. Doi: 10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46.

15. Stem cell therapy in pain medicine / Y. H. Han, K. H. Kim, S. Abdi, T. K. Kim // *Korean J. Pain*. – 2019. – Vol. 32, № 4. – P. 245–255. Doi: 10.3344/kjp.2019.32.4.245.

16. Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Сурикова Е. И. и др. Влияние нокаута по гену урокиназы на рост меланомы в эксперименте // *Сибир. науч. мед. журн.* – 2019. – Т. 39, № 4. – С. 62–70. Doi: 10.15372/SSMJ20190408.

17. Jiang H., Chen S., Li C., Lu N. et al. The serum protein levels of the tPA-BDNF pathway are implicated in depression and antidepressant treatment // *Transl. Psychiatry*. – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. E1079. Doi: 10.1038/tp.2017.43.

18. Klein A. B., Williamson R., Santini M. A., Clemmensen C. et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species // *Int J. Neuropsychopharmacol*. – 2011. – Vol. 14, № 3. – P. 347–353. Doi: 10.1017/S1461145710000738.

19. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later // *Science*. – 1987. – Vol. 237, № 4819. – P. 1154–1162. Doi: 10.1126/science.3306916.

20. Skaper S. D. Nerve growth factor: a neuroimmune crossstalk mediator for all seasons // *Immunology*. – 2017. – Vol. 151, № 1. – P. 1–15. Doi: 10.1111/imm.12717.

21. Proenca C. C., Song M., Lee F. S. Differential effects of BDNF and neurotrophin 4 (NT4) on endocytic sorting of TrkB receptors // *J. Neurochem*. – 2016. – Vol. 138, № 3. – P. 397–406. Doi: 10.1111/jnc.13676.

22. Vilar M., Mira H. Regulation of Neurogenesis by Neurotrophins during Adulthood: Expected and Unexpected Roles // *Front Neurosci*. – 2016. – Vol. 10. – P. 26. Doi: 10.3389/fnins.2016.00026.

23. Rozanska O., Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes // *Int. J. Mol. Sci*. – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 841. Doi: 10.3390/ijms21030841.

24. Ding S., Zhu T., Tian Y. et al. Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Endometriosis Pain // *Reprod Sci*. – 2018. – Vol. 25, № 7. – P. 1045–1057. Doi: 10.1177/1933719117732161.

25. Donnerer J., Liebmann I. Upregulation of BDNF and Interleukin-1 β in rat spinal cord following noxious hind paw stimulation // *Neurosci Lett*. – 2018. – Vol. 665. – P. 152–155. Doi: 10.1016/j.neulet.2017.12.008.

26. Lima Giacobbo B., Doorduyn J., Klein H. C. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation // *Mol. Neurobiol*. – 2019. – Vol. 56, № 5. – P. 3295–3312. Doi: 10.1007/s12035-018-1283-6.

REFERENCES

1. Biagioni A., Laurenzana A., Chillà A., Del Rosso M., Andreucci E., Poteti M., Bani D., Guasti D., Fibbi G., Margheri F. uPAR Knockout Results in a Deep Glycolytic and OXPHOS Reprogramming in Melanoma and Colon Carcinoma Cell Lines // *Cells*. 2020;9(2):308. Doi: 10.3390/cells9020308.

2. Margheri F., Luciani C., Taddei M. L., Giannoni E., Laurenzana A., Biagioni A., Chillà A., Chiarugi P., Fibbi G., Del Rosso M. The receptor for urokinase-plasminogen activator (uPAR) controls plasticity of cancer cell movement in mesenchymal and amoeboid migration style // *Oncotarget*. 2014;(5):1538–1553. Doi: 10.18632/oncotarget.1754.

3. Laurenzana A., Chillà A., Luciani C., Peppicelli S., Biagioni A., Bianchini F., Tenedini E., Torre E., Mocali A., Calorini L., Margheri F., Fibbi G., Del Rosso M. uPA/uPAR system activation drives a glycolytic phenotype in melanoma cells // *Int J Cancer*. 2017;141(6):1190–1200. Doi: 10.1002/ijc.30817.

4. Bothwell M. Recent advances in understanding context-dependent mechanisms controlling neurotrophin signaling and function // *F1000Res*. 2019;(8):1000. Doi: 10.12688/f1000research.19174.1.

5. Houlton J., Abumaria N., Hinkley S. F. R., Clarkson A. N. Therapeutic Potential of Neurotrophins for Repair After Brain Injury: A Helping Hand From Biomaterials // *Front Neurosci*. 2019;(13):790. Doi: 10.3389/fnins.2019.00790.

6. Zanin J. P., Unsain N., Anastasia A. Growth factors and hormones pro-peptides: the unexpected adventures of the BDNF prodomain // *J. Neurochem*. 2017;141(3):330–340. Doi: 10.1111/jnc.13993.

7. Tsai Y. F., Tseng L. M., Hsu C. Y., Yang M. H., Chiu J. H., Shyr Y. M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) -TrkB signaling modulates cancer-endothelial cells interaction and affects the outcomes of triple negative breast cancer // *PLoS One*. 2017;12(6):E0178173. Doi: 10.1371/journal.pone.0178173.

8. Yu X., Liu Z., Hou R., Nie Y., Chen R. Nerve growth factor and its receptors on onset and diagnosis of ovarian cancer // *Oncol Lett*. 2017;14(3):2864–2868. Doi: 10.3892/ol.2017.6527.

9. St John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain // *J Neurol*. 2018;265(2):231–238. Doi: 10.1007/s00415-017-8641-6.

10. Burma N. E., Leduc-Pessah H., Fan C. Y., Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. // *Neurosci Res*. 2017;95(6):1242–1256. Doi: 10.1002/jnr.23768.

11. Кит О. И., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Tripitaki L. K., Evstratova O. F. A method for reproduction of metastases in the liver // *Bulletin of experimental Biology and Medicine*. 2014;157(6):773–775. (In Russ.)

12. Кит О. И., Frantsiyants E. M., Dimitriadi S. N., Shevchenko A. N., Kaplieva I. V., Tripitaki L. K. Neovascularization and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats // *Experimental & Clinical Urology*. 2015;(1):20–23. (In Russ.)

13. Zhukova G. V., Shikhliarova A. I., Sagakyants A. B., Protasova T. P. About expanding options for using BALB/C NUDE mice for experimental study of human malignant tumors in vivo // South Russian Journal of Cancer. 2020;1(2):28–35. Doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-4. (In Russ.).
14. Kit O. I., Frantsiyants E. M., Kotieva I. M. et al. Dynamics of the tissue system of plasminogen regulators in cutaneous melanoma with chronic pain in female mice // Translyatsionnaya meditsina. 2018;5(2):38–46. (In Russ.). Doi: 10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46.
15. Han Y. H., Kim K. H., Abdi S., Kim T. K. Stem cell therapy in pain medicine // Korean J Pain. 2019;32(4):245–255. Doi: 10.3344/kjp.2019.32.4.245.
16. Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Neskubina I. V., Bandovkina V. A., Trepitaki L. K., Lesovaya N. S., Cheryarina N. D., Pogorelova Y. A., Nemashkalova L. A. Effect of urokinase gene-knockout on growth of melanoma in experiment // Sibirskiy nauchny meditsinskiy zhurnal. 2019;39(4):62–70. (In Russ.). Doi: 10.15372/SSMJ20190408.
17. Jiang H., Chen S., Li C., Lu N., Yue Y., Yin Y., Zhang Y., Zhi X., Zhang D., Yuan Y. The serum protein levels of the tPA-BDNF pathway are implicated in depression and antidepressant treatment // Transl Psychiatry. 2017;7(4):E1079. Doi: 10.1038/tp.2017.43.
18. Klein A. B., Williamson R., Santini M. A., Clemmensen C., Etrup A., Rios M., Knudsen G. M., Aznar S. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species // Int J Neuropsychopharmacol. 2011;14(3):347–353. Doi: 10.1017/S1461145710000738.
19. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later // Science. 1987;237(4819):1154–1162. Doi: 10.1126/science.3306916.
20. Skaper S. D. Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons // Immunology. 2017;151(1):1–15. Doi: 10.1111/imm.12717.
21. Proenca C. C., Song M., Lee F. S. Differential effects of BDNF and neurotrophin 4 (NT4) on endocytic sorting of TrkB receptors // J Neurochem. 2016;138(3):397–406. Doi: 10.1111/jnc.13676.
22. Vilar M., Mira H. Regulation of Neurogenesis by Neurotrophins during Adulthood: Expected and Unexpected Roles // Front Neurosci. 2016;(10):26. Doi: 10.3389/fnins.2016.00026.
23. Rozanska O., Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes // Int J Mol Sci. 2020 Jan 28;21(3):841. Doi: 10.3390/ijms21030841.
24. Ding S., Zhu T., Tian Y., Xu P., Chen Z., Huang X., Zhang X. Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Endometriosis Pain // Reprod Sci. 2018;25(7):1045–1057. Doi: 10.1177/1933719117732161.
25. Donnerer J., Liebmann I. Upregulation of BDNF and Interleukin-1 β in rat spinal cord following noxious hind paw stimulation // Neurosci Lett. 2018;(665):152–155. Doi: 10.1016/j.neulet.2017.12.008.
26. Lima Giacobbo B., Doorduyn J., Klein H. C., Dieckx R. A. J. O., Bromberg E., de Vries E. F. J. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation // Mol Neurobiol. 2019;56(5):3295–3312. Doi: 10.1007/s12035-018-1283-6.

Информация об авторах

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, зам. генерального директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0003-3618-6890; **Каплиева Ирина Викторовна**, доктор медицинских наук, зав. лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-3972-2452; **Бандовкина Валерия Ахтямовна**, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-2302-8271; **Сурикова Екатерина Игоревна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-4318-7587; **Нескубина Ирина Валерьевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-3711-8155; **Трепитакли Лидия Константиновна**, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-9749-2747; **Лесовая Наталья Сергеевна**, младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0001-5686-8659; **Власов Станислав Григорьевич**, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-4680-8991; **Луганская Роза Генриковна**, врач-хирург отделения опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-5608-3816; **Босенко Екатерина Сергеевна**, врач-хирург отделения опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-9465-9935.

Information about authors

Frantsiyants Elena M., Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0003-3618-6890; **Kaplieva Irina V.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-3972-2452; **Bandovkina Valerija A.**, Dr. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-2302-8271; **Surikova Ekaterina I.**, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-4318-7587; **Neskubina Irina V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-3711-8155; **Trepitaki Lidija K.**, Research Fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-9749-2747; **Lesovaya Natalia S.**, Junior Research Fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0001-5686-8659; **Vlasov Stanislav G.**, Postgraduate Student, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-4680-8991; **Luganskaya Roza G.**, Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Department of skin, bone, soft tissue and breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-5608-3816; **Bosenko Ekaterina S.**, Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Department of skin, bone, soft tissue and breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-9465-9935.