



Исследование факторов апоптоза в митохондриях ткани колоректального рака

О. И. Кит¹, Е. М. Франциянц¹, С. А. Ильченко¹, В. А. Бандовкина¹, И. В. Нескубина^{1✉},
А. И. Шихлярова¹, Ю. А. Петрова¹, А. А. Верескунова², Л. К. Трепитак¹,
Г. Г. Белошапкина¹, А. Ю. Аракелова¹, У. М. Газиев¹, С. В. Санамянц¹,
О. В. Быкадорова¹, Е. В. Сердюкова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить некоторые факторы апоптоза в митохондриях клеток различных отделов толстой кишки у пациентов обоего пола больных колоректальным раком.

Пациенты и методы. В исследование включены результаты, полученные от 132 больных раком толстой кишки T2–3N0M0, из них 52 женщины и 80 мужчин. Митохондрии из клеток тканей кишки и опухоли человека выделяли с применением дифференциального центрифугирования. В митохондриях методом иммуноферментного анализа (ИФА) и спектрометрически определяли концентрацию цитохрома С (нг/мг белка), AIF (пг/мг белка), Bcl-2 (пг/мг белка) и кальция (мМ/мг белка).

Результаты. У мужчин в митохондриях клеток как ткани опухоли прямой кишки, так и ткани опухоли левой половины толстой кишки уровень кальция был снижен относительно показателя в соответствующей ткани по линии резекции, а уровни Bcl-2, цитохрома С и AIF напротив были повышены. При этом в митохондриях тканей опухоли правой половины толстой кишки уровни кальция и Bcl-2 не имели статистически значимых отличий от соответствующих показателей в ткани правой половины толстой кишки по линии резекции, в то же время уровни цитохрома С и AIF в 2,0 раза и 3,1 раза были повышены. У женщин в митохондриях клеток тканей опухоли прямой кишки уровень кальция был снижен относительно показателя в ткани прямой кишки по линии резекции в 1,5 раза ($p < 0,05$). Уровни Bcl-2, цитохрома С и AIF повышены в 1,5, 2,9 и 2,1 раза. В митохондриях тканей опухоли левой половины толстой кишки женщин уровень кальция был снижен относительно показателя в ткани левой половины толстой кишки по линии резекции в 1,6 раза ($p < 0,05$) и статистически значимо увеличен AIF в 2,7 раза. У женщин в митохондриях клеток тканей опухоли правой половины толстой кишки уровни цитохрома С и AIF в 2,0 и 1,7 раза ($p < 0,05$) превосходили показатели в ткани правой половины толстой кишки по линии резекции.

Заключение. Изучив совокупность исследованных показателей, можно сделать обоснованный вывод об угнетении апоптоза во всех отделах толстой кишки мужчин и женщин и, напротив, стимуляции в митохондриях процессов дыхания и энергетики.

Ключевые слова:

митохондрии, колоректальный рак, мужчины, женщины, Bcl-2, цитохром С, кальций, AIF, ткань опухоли, ткань кишки

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Петрова Ю. А., Верескунова А. А., Трепитак Л. К., Белошапкина Г. Г., Аракелова А. Ю., Газиев У. М., Санамянц С. В., Быкадорова О. В., Сердюкова Е. В. Исследование факторов апоптоза в митохондриях ткани колоректального рака. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(1): 26–39. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-2> EDN: UXUZQG

Для корреспонденции: Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От всех пациентов получено подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально-полезных целях. Протокол этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России утвержден 30.01.2023, №1.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 26.11.2024; одобрена после рецензирования 24.02.2025; принята к публикации 04.03.2025.

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Петрова Ю. А., Верескунова А. А., Трепитак Л. К., Белошапкина Г. Г., Аракелова А. Ю., Газиев У. М., Санамянц С. В., Быкадорова О. В., Сердюкова Е. В., 2025

Mitochondrial apoptosis factors in colorectal cancer tissue

O. I. Kit¹, E. M. Frantsiyants¹, S. A. Ilchenko¹, V. A. Bandovkina¹, I. V. Neskubina^{1✉}, A. I. Shikhlyarova¹, Yu. A. Petrova¹, A. A. Vereskunova², L. K. Trepitaki¹, G. G. Beloshapkina¹, A. Yu. Arakelova¹, U. M. Gaziev¹, S. V. Sanamyants¹, O. V. Bykadorova¹, E. V. Serdyukova¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To examine the influence of specific factors on the apoptosis process in the mitochondria of cells located in various regions of the colon, with a focus on patients of both sexes.

Patients and methods. The study included results obtained from 132 patients with T2–3N0M0 colon cancer, comprising 52 women and 80 men. Mitochondria were isolated from human intestinal and tumor tissue cells using differential centrifugation. The concentration of cytochrome C (ng/mg protein), AIF (pg/mg protein), Bcl-2 (pg/mg protein), and calcium (mM/mg protein) were determined.

Results. In men, the calcium level in the mitochondria of both rectal tumor tissue and left colon tumor tissue was reduced relative to the corresponding tissue along the resection line, while the levels of Bcl-2, cytochrome C, and AIF were, on the contrary, increased. At the same time, the calcium and Bcl-2 levels in the mitochondria of the right colon tumor tissue did not differ statistically significantly from the corresponding values in the right colon tissue along the resection line, while the levels of cytochrome C and AIF were increased by 2.0 and 3.1 times. The calcium level was observed to be reduced by a factor of 1.5 in the mitochondria of rectal tumor tissue cells in women, in comparison to the indicator in the rectal tissue along the resection line ($p < 0.05$). The levels of Bcl-2, Cytochrome C, and AIF were increased by 1.5, 2.9, and 2.1 times, respectively. In the mitochondria of tumor tissue in the left half of the colon of women, the calcium level was reduced relative to the indicator in the tissue of the left half of the colon along the resection line by 1.6 times ($p < 0.05$), and AIF was statistically significantly increased by 2.7 times. In women, the levels of cytochrome C and AIF in the mitochondria of tumor tissue cells in the right half of the colon were 2.0 and 1.7 times higher, respectively, than the corresponding indicators in the tissue of the right half of the colon along the resection line ($p < 0.05$).

Conclusion. A comprehensive analysis of the studied indicators suggests that apoptosis is suppressed in all regions of the large intestine in both men and women. Conversely, the processes of respiration and mitochondrial energy production appear to be enhanced.

Keywords:

mitochondria, colorectal cancer, men, women, Bcl-2, cytochrome C, calcium, AIF, tumor tissue, intestinal tissue

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Ilchenko S. A., Bandovkina V. A., Neskubina I. V., Shikhlyarova A. I., Petrova Yu. A., Vereskunova A. A., Trepitaki L. K., Beloshapkina G. G., Arakelova A. Yu., Gaziev U. M., Sanamyants S. V., Bykadorova O. V., Serdyukova E. V. Mitochondrial apoptosis factors in colorectal cancer tissue. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(1): 26-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-2>
EDN: UXUZQG

For correspondence: Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Signed informed consent was received from all patients for the removal and transfer of biological material in terms of scientific research and government assignments for socially and socially useful purposes. The Protocol of the Ethics Committee of the NMRC for Oncology, the Russian Federation Ministry of Health, was approved on 30.01.2023, No. 1.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 26.11.2024; approved after reviewing 24.02.2025; accepted for publication 04.03.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место среди наиболее часто диагностируемых видов злокачественных новообразований, как у мужчин, так и у женщин [1, 2]. Заболеваемость КРР растет среди молодых людей, что делает его все более актуальной социальной проблемой. Несмотря на достижения в технологии лечения, он остается одним из самых смертоносных типов рака из-за проблем, связанных с метастазированием и лекарственной устойчивостью. Развитие КРР связывают с митохондриальной дисфункцией [3]. Митохондрии могут адаптироваться к высоким метаболическим потребностям злокачественных клеток благодаря своей пластичности и динамичной природе. Динамика слияния–деления митохондрий способствует метаболическому перепрограммированию клеток и играет решающую роль в передаче сигнала и метаболических функциях клеток КРР, что приводит к клеточной пролиферации, метастазированию и химиорезистентности. Избыточное деление также может вызвать митохондриально-опосредованный апоптоз [4].

Запрограммированная клеточная смерть – важный процесс, регулирующий гомеостаз тканей и реакцию на стресс у многих организмов. Одной из наиболее широко изученных и хорошо охарактеризованных форм запрограммированной клеточной смерти является апоптоз. В ответ на различные сигналы внешней и внутренней природы, апоптотические белки запускают каскад реакций, которые в конечном итоге определяют выбор между жизнью и смертью. Апоптоз – это ключевой механизм гибели клеток, который может препятствовать образованию и росту опухолей, и по этой причине он часто нарушается при различных видах рака [5, 6]. Повышенная пролиферация, вызванная онкогенными мутациями, усугубляется генетическими и эпигенетическими изменениями в апоптотических путях, которые в конечном итоге приводят к неконтролируемому росту опухоли. Гомеостаз в толстой кишке строго регулируется балансом между пролиферацией и апоптозом. Нарушение этого баланса является важным этапом развития и прогрессирования КРР. Кроме того, в опухолях КРР часто наблюдается повышенный порог апоптоза, что способствует устойчивости к терапии [7].

Роль митохондрий в клеточной смерти однозначна установлена в случае апоптоза, когда изменения проницаемости внешней мембраны митохондрий (МОМР), вызванные проапоптотическими эффекторными белками семейства В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), в частности, BAX и BAK; Bax1, инициирует сигнальный каскад. Это позволяет высвободить белки межмембранного пространства митохондрий,

которые активируют каспазы, в первую очередь цитохром С. Цитохром С связывается с фактором активации апоптотической пептидазы 1 (AIF1), образуя гептамерную структуру, называемую апоптосомой. Однако индукция МОМР не является синонимом апоптоза, и решение клетки о гибели не является окончательным после МОМР. Кроме того, МОМР имеет другие последствия, помимо осуществления клеточной гибели, включая индукцию провоспалительной сигнализации [8].

Цель исследования – изучить некоторые факторы апоптоза в митохондриях клеток различных отделов толстой кишки у пациентов обоего пола больных колоректальным раком.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 132 больных раком толстой кишки T2–T3N0M0, из них 52 женщины и 80 мужчин. Средний возраст составил 66 (58–73) лет, 68 (51,5 %) человек находились в возрасте старше 65 лет, 64 (48,5 %) человека – в возрасте до 65 лет. Раком сигмовидной кишки страдали 46 (34,8 %) больных, из них 19 женщин, раком прямой кишки – 44 (33,7 %) больных, из них 18 женщин, и раком восходящего отдела ободочной кишки – 42 (31,5 %) больных, из них 15 женщин. Гистологический тип опухоли – аденокарцинома, степень дифференцировки опухоли у всех больных соответствовала G2. Никто из больных до операции не получал адъювантного лечения. Хороший статус показателей (ECOG 0 или 1) имелся у 98,5 % больных. Все больные были прооперированы.

Во время операции – после лапаротомии выполняли мобилизацию пораженного опухолью участка толстой кишки с перевязкой и пересечением питающих кровеносных сосудов, далее производили лимфодиссекцию и выполняли резекцию пораженного органа (в объеме правосторонней гемиколэктомии, левосторонней гемиколэктомии, резекции сигмовидной кишки, резекции прямой кишки) с удалением злокачественной опухоли у больного. Часть опухолевого материала и фрагмент ткани кишки по линии резекции сразу помещали в холодную стерильную среду выделения, содержащую 0,22 М маннитол, 0,3 М сахарозу, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4. Дальнейший ход операции завершался восстановительным этапом с наложением межкишечного анастомоза, дренированием брюшной полости и ушиванием лапаротомной раны.

После лапаротомии от пациентов был взят биоматериал – ткань опухоли и ткань кишки по линии резекции для дальнейшего выделения митохондрий и биохимических исследований. Митохондрии из кле-

ток тканей опухоли и кишки выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA по методу М. В. Егоровой и С. А. Афанасьева (2011); А. П. Гуреев, А. В. Кокина и соавт. (2015) [9, 10]. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера-Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл стерильной среды выделения (0,22 М маннитол, 0,3 М сахараза, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4). Ткани гомогенизировали и центрифугировали первый раз 10 мин при скорости 1000 g, температура 0–2 °С, второе и третье центрифугирование осуществляли при 20 000 g, 20 мин, температура 0–2 °С. Между центрифугированием проводили процедуру ресуспендирования осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, пероксисом, меланосом и т.п., центрифугируя в 23 % градиенте Перколла. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколла, центрифугировали 15 мин при 21 000 g, после этого наблюдали разделение на 3 фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали средой выделения. Следующую «промывку» митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 мин при 15 000 g, температура 0–2 °С. Полученные митохондриальные образцы до анализа хранили при - 80 °С. Перед проведением анализа образцы разводили до концентрации белка 6 г/л [9]. В митохондриальных образцах с помощью тест-систем на ИФА-анализаторе (Infinite F50 Tecan, Austria) определяли концентрации: цитохрома С (нг/мг белка) (Bioscience, Austria), AIF (пг/мг белка), Bcl-2 (пг/мг белка) (Cloud-CloneCorp., China) и кальция (мМ/мг белка) (Абрис, Россия), белка (г/л) – биуретовым методом (Ольвекс Диагностикум, Россия) на автоматическом анализаторе ChemWell (Awareness Technology INC, USA).

Статистический анализ

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Распределение нормальности оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием критериев Стьюдента и Манна – Уитни. Значение $p < 0,05$ было сохранено в качестве предела статистической значимости. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты изучения ряда показателей апоптоза в митохондриях клеток различных отделов толстой кишки мужчин представлены в таблице 1.

Установлено, что у мужчин в митохондриях клеток ткани опухоли прямой кишки уровень кальция был снижен относительно показателя в ткани прямой кишки по линии резекции в 1,4 раза ($p < 0,05$). При этом уровень Bcl-2, цитохрома С и AIF, напротив, был повышен в 1,4 ($p < 0,05$), 1,8 ($p < 0,05$) и 2,3 раза соответственно. В митохондриях клеток ткани опухоли левой половины толстой кишки у мужчин уровень кальция был снижен относительно показателя в ткани левой половины толстой кишки по линии резекции в 3,2 раза, а уровень Bcl-2, цитохрома С и AIF, напротив, был повышен в 1,4 ($p < 0,05$), 1,6 ($p < 0,05$) и 1,6 раза ($p < 0,05$) соответственно. В митохондриях клеток ткани опухоли правой половины толстой кишки уровень кальция и Bcl-2 не имел статистически значимых отличий от соответствующих показателей в ткани правой половины толстой кишки по линии резекции. Уровень цитохрома С и AIF в 2,0 и 3,1 раза соответственно превосходил показатели в ткани правой половины толстой кишки по линии резекции.

Результаты изучения уровня ряда показателей апоптоза в митохондриях различных отделов толстой кишки женщин представлены в таблице 2.

Обнаружено, что у женщин в митохондриях клеток ткани опухоли прямой кишки уровень кальция был снижен относительно показателя в ткани прямой кишки по линии резекции в 1,5 раза ($p < 0,05$). Уровень Bcl-2, цитохрома С и AIF, при этом, был повышен в 1,5 ($p < 0,05$), 2,9 и 2,1 раза соответственно. В митохондриях тканей опухоли левой половины толстой кишки уровень кальция был снижен относительно показателя в ткани левой половины толстой кишки по линии резекции в 1,6 раза ($p < 0,05$), уровни Bcl-2 и цитохрома С не имели статистически значимых отличий от показателя по линии резекции, а AIF был повышен в 2,7 раза. У женщин в митохондриях клеток ткани опухоли правой половины толстой кишки уровень кальция и Bcl-2 не имел статистически значимых отличий от показателя в ткани по линии резекции, а уровень цитохрома С и AIF в 2,0 и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно превосходил показатели в ткани правой половины толстой кишки по линии резекции.

При анализе приведенных результатов выявлена схожесть метаболического состояния митохондрий тканей опухоли различных отделов толстой кишки мужчин и женщин, заключающаяся в сниженном (прямая кишка и левая половина толстой кишки) или неизменном (правая половина толстой кишки) уровне кальция, повышенном (прямая кишка мужчин

Таблица 1. Некоторые показатели апоптоза в митохондриях клеток толстой кишки мужчин
Table 1. Some indicators of apoptosis in the mitochondria of colon cells in males

Показатели / Parameters	Кальций, мМ/мг белка / Calcium, mM/mg of protein	Bcl-2, пг/мг белка / Bcl-2, pg/mg of protein	Цитохром С, пг/мг белка / Cytochrome C, pg/mg protein	AIF, пг/мг белка / AIF, pg/mg of protein
Прямая кишка / Rectum				
Ткань кишки / Intestinal tissue	0,284 ± 0,01	36,5 ± 2,83	3,9 ± 0,14	237,7 ± 14,07
Ткань опухоли / Cancer tissue	0,197 ± 0,01 $p = 0,0000$	52,4 ± 3,89 $p = 0,0000$	7,2 ± 0,35 $p = 0,0000$	539,3 ± 37,64 $p = 0,0000$
Левая половина / Left half				
Ткань кишки / Intestinal tissue	0,584 ± 0,03	46,1 ± 3,24	4,9 ± 0,2	451,5 ± 20,76
Ткань опухоли / Cancer tissue	0,184 ± 0,01 $p = 0,0000$	66,1 ± 3,15 $p = 0,0000$	7,7 ± 0,41 $p = 0,0000$	739,9 ± 54,44 $p = 0,0000$
Правая половина / Right half				
Ткань кишки / Intestinal tissue	0,195 ± 0,01	39,4 ± 3,43	5,1 ± 0,37	176,8 ± 8,88
Ткань опухоли / Cancer tissue	0,169 ± 0,009	39,6 ± 4,05	10,4 ± 0,72 $p = 0,0000$	541,4 ± 30,25 $p = 0,0000$

Примечание: p – статистически значимые различия по отношению к показателю в соответствующей ткани кишки.Note: p is a statistically significant difference in relation to the indicator in the corresponding intestinal tissue.**Таблица 2. Некоторые показатели апоптоза в митохондриях клеток толстой кишки женщин**
Table 2. Some indicators of apoptosis in the mitochondria of colon cells in women

Показатели / Parameters	Кальций, мМ/мг белка / Calcium, mM/mg of protein	Bcl-2, пг/мг белка / Bcl-2, pg/mg of protein	Цитохром С, пг/мг белка / Cytochrome C, pg/mg protein	AIF, пг/мг белка / AIF, pg/mg of protein
Прямая кишка / Rectum				
Ткань кишки / Intestinal tissue	0,166 ± 0,01	36,0 ± 1,98	2,4 ± 0,16	381,4 ± 30,91
Ткань опухоли / Cancer tissue	0,11 ± 0,007 $p = 0,0007$	52,5 ± 3,1 $p = 0,0016$	7,0 ± 0,65 $p = 0,0000$	817,7 ± 49,95 $p = 0,0000$
Левая половина / Left half				
Ткань кишки / Intestinal tissue	0,261 ± 0,015	45,5 ± 2,62	5,1 ± 0,31	403,7 ± 28,87
Ткань опухоли / Cancer tissue	0,167 ± 0,01 $p = 0,0000$	46,5 ± 3,91	4,7 ± 0,33	1086,9 ± 69,85 $p = 0,0000$
Правая половина / Right half				
Ткань кишки / Intestinal tissue	0,369 ± 0,03	45,3 ± 2,71	2,9 ± 0,25	426,4 ± 39,06
Ткань опухоли / Cancer tissue	0,343 ± 0,03	45,4 ± 2,34	5,8 ± 0,56 $p = 0,0000$	716,4 ± 85,29 $p = 0,0044$

Примечание: p – статистически значимые различия по отношению к показателю в соответствующей ткани кишки.Note: p is a statistically significant difference in relation to the indicator in the corresponding intestinal tissue.

и женщин и левая половина толстой кишки мужчин) или неизменном (правая половина мужчин и женщин и левая половина толстой кишки женщин) уровня Bcl-2, повышенном уровне цитохрома С и повышенном во всех образцах митохондрий ткани опухоли содержании AIF.

ОБСУЖДЕНИЕ

Злокачественные опухоли характеризуются высокой скоростью пролиферации и сопутствующим повышенным энергетическим метаболизмом. Хотя повышенный гликолиз является общепризнанным признаком выработки энергии при раке, считается, что важную роль играют митохондрии, влияющие на энергетический баланс злокачественных клеток. Действительно, возникновение дисфункции митохондрий, вызванной раком, было установлено во многих исследованиях. В частности, трансформации злокачественных клеток были связаны с мутациями митохондриальной ДНК, влияющими на активность «дыхательных» белков и антиапоптотических белков [11], изменениями в мембранном потенциале митохондрий и образованием активных форм кислорода [12–14]. Сообщалось также о других связанных с раком изменениях метаболических и сигнальных функций митохондрий [15]. Митохондрии и митохондриальные белки представляют собой важные маркеры рака и мишени для противораковых препаратов [16].

Кальций, важнейший вторичный мессенджер в клетках, контролирует множество клеточных функций, в том числе гибель клеток. Концентрация кальция варьируется в разных клеточных компартментах. Злокачественные клетки характеризуются изменениями в функциях кальциевых каналов, насосов и связывающих белков, что приводит к повышению концентрации кальция, превышающей пределы, наблюдаемые в здоровых клетках. Избыток кальция способствует росту клеток и злокачественному перерождению. Центральная роль кальция в апоптозе связана с его влиянием на ключевые молекулярные события и сигнальные пути, определяющие судьбу клетки [17]. Митохондрии, которые имеют важнейшее значение в управлении апоптозом, зависят от кальция в своих функциях, включая выработку энергии и метаболическую активность. В нормальных клетках, когда уровень кальция в митохондриях превышает норму, это может привести к сбоям в работе митохондрий и стрессу, что в свою очередь приводит к апоптозу [18]. Это происходит из-за высвобождения специфических белков, таких как цитохром С, которые запускают цепную реакцию, приводящую к гибели клетки. Раковые клетки часто адаптируют

свои физиологические процессы, чтобы избежать апоптоза. Один из способов для этого – регулирование уровня кальция в митохондриях. Злокачественные клетки достигают этого за счет сверхэкспрессии белков, которые выводят кальций из митохондрий, подавляя белки, которые способствуют проникновению кальция [19]. Подавляя избыток кальция в митохондриях, раковые клетки могут обойти механизм апоптоза, тем самым способствуя своему дальнейшему существованию и размножению. Блокируя избыток кальция в митохондриях и, тем самым, избегая митохондриальный стресс и дисфункцию, злокачественные клетки могут поддерживать нормальную работу своих митохондрий. Это включает в себя цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) – важнейший метаболический путь, протекающий в митохондриях [17].

Как показали наши результаты, только в образцах митохондрий ткани опухоли правой половины толстой кишки, как мужчин, так и женщин уровень кальция не имел статистически значимых отличий от показателей в соответствующей ткани по линии резекции, тогда как в остальных исследуемых образцах митохондрий ткани опухоли (прямой кишки и левой половины толстой кишки) уровень кальция был значимо снижен от 1,4 раза до 3,2 раза.

Известно, что Bcl-2 напрямую взаимодействует с рецептором инозитола 1,4,5-трифосфата (IP3R), приводя к колебаниям кальция, способствующим выживанию, предотвращая апоптоз и апоптотическое высвобождение кальция [20]. Bcl-2 точно регулирует поглощение кальция митохондриями, избегая чрезмерного уровня кальция в митохондриях, а также может «привлекать» дополнительные белки, которые оказывают косвенное влияние на IP3R [21]. Во многих случаях рака повышенная экспрессия Bcl-2 помогает раковым клеткам избежать клеточной гибели, что делает нацеливание на Bcl-2 привлекательной противоопухолевой стратегией [22].

Во внутреннем пути апоптоза семейство белков Bcl-2 играет ключевую роль в определении решения подвергнуться апоптозу или нет. Первым идентифицированным членом семейства Bcl-2 был ген В-клеточной лимфомы-2, способствующий выживанию (Bcl-2), который, как было обнаружено, часто амплифицируется при лимфомах в результате онкогенной транслокации. Вскоре было обнаружено, что этот белок способствует выживанию раковых клеток путем предотвращения апоптоза. Антиапоптотические белки Bcl-2 могут ингибировать апоптоз двумя способами: либо напрямую взаимодействуя с BAX/BAK и подавляя их активацию, либо связывая белки-активаторы BH3 домена, которые предотвращают олигомеризацию BAX и BAK. Согласно другой «косвенной» модели, белки миметики BH3

не взаимодействуют напрямую с BAX/BAK, а вместо этого связываются с антиапоптотическими белками и нейтрализуют их, высвобождая BAX/BAK и позволяя сформировать пору [22, 23].

Нами обнаружено повышение в 1,4–2,0 раза уровня Bcl-2 в образцах трех из шести изученных локализаций – митохондрий опухоли прямой кишки мужчин и женщин и левой половины толстой кишки мужчин. В остальных образцах трех локализаций уровень Bcl-2 соответствовал его содержанию в соответствующей ткани по линии резекции. Это снова касалось митохондрий правой половины толстой кишки мужчин и женщин и добавочно митохондрий опухоли левой половины толстой кишки женщин. Обращает внимание, что в митохондриях опухоли правой половины толстой кишки и мужчин, и женщин уровень как кальция, так и Bcl-2 одновременно не имел значимых отличий от показателя в митохондриях соответствующей ткани по линии резекции.

Повышенная экспрессия белков Bcl-2, способствующих выживанию, обнаружена при нескольких типах рака. Это увеличение может быть достигнуто несколькими механизмами, включая посттранскрипционные и посттрансляционные модификации [24, 25]. Учитывая частые изменения в семействе Bcl-2, которые происходят при КРР, в различных исследованиях оценивался потенциал разных членов этого семейства в качестве прогностических биомаркеров этого заболевания. Однако из-за сложных взаимодействий различных регуляторов этого пути ни один из белков сам по себе не может достоверно предсказать клиническую реакцию на терапию. По этой причине в исследовании использовалась вычислительная модель, которая отражает динамическую регуляцию МОР белками Bcl-2, чтобы успешно выявлять пациентов с КРР высокого риска [26]. Это подчеркивает важность различных взаимодействий между членами семейства Bcl-2, которые играют не последнюю роль в определении прогрессирования опухоли и реакции на терапию. L. Xu и соавт. показали, что сверхэкспрессия Bcl-2 блокирует апоптоз в раковых клетках яичников человека [27].

Проницаемость внешней мембраны митохондрий считается точкой невозврата в запуске внутреннего пути апоптоза [28]. Одним из его прямых последствий является отток цитохрома С из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму. Снижение уровня цитохрома С было обнаружено в раковых тканях, что свидетельствует об ингибировании апоптоза [29].

Цитохром С выполняет как жизнеобеспечивающие, так и связанные с клеточной смертью функции в зависимости от субклеточной локализации. В митохондриях он действует как переносчик одного

электрона в составе цепи переноса электронов. Попадая в цитозоль после повреждения клетки, цитохром С запускает сборку апоптосомы, приводящую к внутреннему апоптозу. Из-за этих двойственных функций цитохром С требует строгого контроля со стороны клетки, включая посттрансляционные модификации, такие как фосфорилирование и ацетилирование. Цитохром С действует в точке перехода на путь дыхания, способствующего выживанию клеток, и путь апоптоза, способствующего смерти, его эффект зависит от субклеточной локализации белка и, следовательно, является идеальной регуляторной мишенью [30]. Было показано, что цитохром С, имеющий решающее значение для физиологического функционирования митохондрий, обладает тканеспецифическими посттрансляционными модификациями, которые реагируют на ишемически-реперфузионное повреждение.

Однако определение уровня цитохрома С в ткани опухоли и митохондриях опухоли несопоставимы, так как в митохондриях этот многоплановый белок имеет прямое отношение к процессу дыхания и окислительному фосфорилированию.

В нашем исследовании уровень цитохрома С был повышен практически во всех образцах митохондрий ткани опухоли относительно показателя в митохондриях соответствующей ткани, за исключением левой половины толстой кишки у женщин.

В межмембранном пространстве митохондрий основная роль цитохрома С заключается в передаче одиночных электронов от комплекса III к комплексу IV (цитохром С оксидаза, циклооксигеназа) как части цепи переноса электронов [31]. Это запускает процесс окислительного фосфорилирования (OxPhos), приводящий к выработке АТФ. Цитохром С также выполняет другие функции поддержания жизни, включая поглощение активных форм кислорода (АФК) и импорт окислительно-восстановительных белков [30]. Во время гибели клеток высвобождение цитохрома С из митохондрий в цитозоль приводит клетку к внутреннему апоптозу, тем самым подчеркивая функцию цитохрома С либо как поддерживающего жизнь, либо как проапоптотического белка в зависимости от его субклеточной локализации. В цитозоле цитохром С связывает фактор-1, активирующий протеазу апоптоза (Araf-1), формируя апоптосому [32]. Однако сублетальное высвобождение цитохрома С может снизить чувствительность клетки к апоптозу [33]. Также было показано, что повреждение ДНК индуцирует транслокацию цитохрома С в ядро [34]. Учитывая эти важные процессы, цитохром С в значительной степени регулируется АТФ, экспрессией тканеспецифичных изоформ и посттрансляционными модификациями [35].

Фактор, вызывающий апоптоз – AIF, который содержится в митохондриях нормальных здоровых клеток, является первым идентифицированным независимым от каспаз фактором клеточной гибели. Более того, AIF необходим для оптимального функционирования дыхательной цепи митохондрий. В дополнение к его хорошо известной, но все еще изучаемой проапоптотической функции, которая также связана с его недавно обнаруженной внутренней нуклеазной активностью [36].

AIF играет важную роль в эффективном окислительном фосфорилировании – OXPHOS [37], связанном с образованием высокостабильного комплекса с переносом заряда FADH – NAD⁺ (СТ). Образование комплекса СТ запускает конформационные перестройки, включая высвобождение С-петли (остатков 509–561 С-концевого домена) из ядра белка, приводящее к димеризации AIF, что предполагает возможную роль белка в качестве окислительно-восстановительного сенсора в межмембранном пространстве митохондрий [38–41].

Такая гипотеза подтверждается открытием взаимодействия между AIF и CHCHD4 (ортологом дрожжевого белка Mia40), важнейшим компонентом регулируемого окислительно-восстановительными процессами механизма MIA, отвечающего за импорт и сборку различных белков, включая субстраты, участвующие в биогенезе комплексов дыхательной цепи [42]. Таким образом, истощение AIF связано с дефектами дыхательной цепи в сочетании с пост-

трансляционной понижающей регуляцией комплексов дыхательной цепи I, III и VI. На сегодняшний день было обнаружено более 20 миссенс-мутаций в гене *AIFM1*, которые являются причиной нескольких заболеваний, девять из которых были зарегистрированы как митохондриальные нарушения [43, 44].

В нашем исследовании уровень AIF был повышен в 1,6–3,1 раза во всех исследуемых образцах митохондрий ткани опухоли толстой кишки вне зависимости от локализации и пола больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено исследование факторов апоптоза в митохондриях клеток различных отделов толстой кишки больных обоего пола, которое показало увеличение концентраций цитохрома С, белков AIF и Bcl-2, снижение кальция в образцах КРР как у мужчин, так и женщин, за некоторым исключением для право- и левостороннего КРР. Полученные результаты расширяют теоретические представления о митохондриальном сигнальном пути апоптоза, выявляют особенности митохондриального метаболизма злокачественных клеток аденокарциномы кишки с учетом многопрофильности апоптотических факторов, а именно влияния на процессы дыхания и энергетики, и открывают потенциальные возможности более точной клинической оценки критериев, вовлеченных в процесс прогрессии КРР, и новых подходов к лекарственной терапии этого заболевания.

Список источников

1. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(3):262–274. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(21\)00426-x](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00426-x)
2. Кит О. И., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Геворкян Ю. А., Сагакянц А. Б., Тимошкина Н. Н., и др. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(2):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>
3. Abancens M, Bustos V, Harvey H, McBryan J, Harvey BJ. Sexual Dimorphism in Colon Cancer. *Front Oncol*. 2020 Dec 9;10:607909. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.607909>
4. Wu Z, Xiao C, Long J, Huang W, You F, Li X. Mitochondrial dynamics and colorectal cancer biology: mechanisms and potential targets. *Cell Comm Sig*. 2024;22(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01490-4>
5. Zhang L, Yu J. Role of apoptosis in colon cancer biology, therapy, and prevention. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2013 Dec;9(4):10. <https://doi.org/10.1007/s11888-013-0188-z>
6. Кит О. И., Шихлярова А. И., Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Каплиева И. В., Гончарова А. С., и др. Процессы самоорганизации митохондрий при росте экспериментальных опухолей в условиях хронической нейрогенной боли. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2019;2(202):97–105. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-2-97-105>
7. Ramachandran A, Madesh M, Balasubramanian KA. Apoptosis in the intestinal epithelium: its relevance in normal and pathophysiological conditions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Feb;15(2):109–120. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02059.x>
8. Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(2):85–100. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0173-8>

9. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. Сибирский медицинский журнал. 2011;26(1–1):22–28.
10. Гуреев А. П., Кокина А. В., Сыромятникова М. Ю., Попов В. Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мыши. Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. 2015;4:61–65.
11. Carew JS, Huang P. Mitochondrial defects in cancer. *Mol Cancer*. 2002;1:9. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-1-9>
12. Lagadinou ED, Sach A, Callahan K, Rossi RM, Nearing SJ, Minhajuddin M, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively kills quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cells*. 2013;12(3):329–341. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.12.013>
13. Panov A, Orynbayeva Z. Bioenergetic and antiapoptotic properties of mitochondria from cultured human prostate cancer cell lines PC-3, DU145 and LNCaP. *PLoS One*. 2013;8(8):e72078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072078>
14. Zhang BB, Wang DG, Guo FF, Xuan C. Mitochondrial membrane potential and reactive oxygen species in cancer stem cells. *Fam Cancer*. 2015;14(1):19–23. <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9757-9>
15. Sullivan LB, Chandel NS. Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Metabol Cancer*. 2014;2:17. <https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-17>
16. Corbet C, Pinto A, Martherus R, Santiago de Jesus JP, Polet F, Feron O. Acidosis drives the reprogramming of fatty acid metabolism in cancer cells through changes in mitochondrial and histone acetylation. *Cell Metab*. 2016;24(2):311–323. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.003>
17. Moon DO. The role of calcium in orchestrating apoptosis in cancer: a mitochondrial perspective. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):8982. <https://doi.org/10.3390/ijms24108982>
18. Pinton P, Giorgi C, Siviero R, Zecchini E, Rizzuto R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca^{2+} transfer in the control of apoptosis. *Oncogene*. 2008 Oct 27;27(50):6407–6418. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.308>
19. Patergnani S, Danese A, Bouhamida E, Aguiari G, Previati M, Pinton P, Giorgi C. Various Aspects of Calcium Signaling in the Regulation of Apoptosis, Autophagy, Cell Proliferation, and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 6;21(21):8323. <https://doi.org/10.3390/ijms21218323>
20. Eckenrode EF, Yang J, Velmurugan GV, Foscett JK, White C. Apoptosis protection by Mcl-1 and Bcl-2 modulation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-dependent Ca^{2+} signaling. *J Biol Chem*. 2010 Apr 30;285(18):13678–13684. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.096040>
21. Chang MJ, Zhong F, Lavik AR, Parys JB, Berridge MJ, Distelhorst CW. Feedback regulation mediated by Bcl-2 and DARPP-32 regulates inositol 1,4,5-trisphosphate receptor phosphorylation and promotes cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jan 21;111(3):1186–1191. <https://doi.org/10.1073/pnas.1323098111>
22. Vervloessem T, Kerkhofs M, La Rovere RM, Sneyers F, Parys JB, Bultynck G. Bcl-2 inhibitors as anti-cancer therapeutics: The impact of and on calcium signaling. *Cell Calcium*. 2018 Mar;70:102–116. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.05.014>
23. Andreu-Fernandez V, Sancho M, Genoves A, Lucendo E, Todt F, Lauterwasser J, et al. The Bax transmembrane domain interacts with Bcl-2 pro-survival proteins in biological membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(2):310–315. <https://doi.org/10.1073/pnas.1612322114>
24. Ramesh P, Medema JP. BCL-2 family deregulation in colorectal cancer: potential for BH3 mimetics in therapy. *Apoptosis*. 2020;25(5-6):305–320. <https://doi.org/10.1007/s10495-020-01601-9>
25. Cui J, Placzek WJ. Post-Transcriptional regulation of anti-apoptotic BCL2 family members. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):308. <https://doi.org/10.3390/ijms19010308>
26. Lindner AU, Salvucci M, Morgan C, Monsefi N, Resler AJ, Cremona M, et al. BCL-2 system analysis identifies high-risk colorectal cancer patients. *Gut*. 2017;66(12):2141–2148. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312287>
27. Xu L, Xie Q, Qi L, Wang C, Xu N, Liu W, et al. Bcl-2 overexpression reduces cisplatin cytotoxicity by decreasing ER-mitochondrial Ca^{2+} signaling in SKOV3 cells. *Oncol Rep*. 2018;39(3):985–992. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6164>
28. Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing effect of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biology*. 2019;20(1):175–193. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8>
29. Rana R, Huirem RS, Kant R, Chauhan K, Sharma S, Yashavardhan MH, et al. Cytochrome C as a potential clinical marker for diagnosis and treatment of glioma. *Front Oncol*. 2022;12:960787. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.960787>
30. Morse PT, Arroum T, Wan J, Pham L, Vaishnav A, Bell J, et al. Phosphorylations and Acetylations of Cytochrome c Control Mitochondrial Respiration, Mitochondrial Membrane Potential, Energy, ROS, and Apoptosis. *Cells*. 2024;13(6):493. <https://doi.org/10.3390/cells13060493>
31. Culpaga HA, Wang J, Morse PT, Zurek MP, Turner AA, Khobeir A, et al. Cytochrome c phosphorylation: control of electron flow in the mitochondrial electron transport chain and apoptosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2020;121:105704. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105704>
32. Cheng TS, Hong K, Eiki YW, Yuan S, Eiki KW. Near-atomic structure of the active human apoptosome. *eLife*. 2016;5:e17755. <https://doi.org/10.7554/eLife.17755>

33. Kalkavan H, Chen MJ, Crawford JC, Quarato G, Fitzgerald P, Tait SWG, Goding CR, Green DR. Sublethal cytochrome c release generates drug-tolerant persister cells. *Cell*. 2022 Sep 1;185(18):3356–3374.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.025>
34. González-Arzola C, Díaz-Quintana A, Bernardo-García N, Martínez-Fábregas J, Rivero-Rodríguez F, Casado-Combreras MA, et al. Nuclear-translocated mitochondrial cytochrome c releases the nucleophosmin-sequestered tumor suppressor ARF by altering nucleolar fluid-phase partitioning. *Nat Struct Mol Biol*. 2022 Oct;29(10):1024–1036. <https://doi.org/10.1038/s41594-022-00842>
35. Kalpage HA, Bazylianska V, Recanati MA, Fite A, Liu J, Wan J, et al. Tissue-specific regulation of cytochrome c by post-translational modifications: respiration, the mitochondrial membrane potential, ROS, and apoptosis. *FASEB J*. 2019;33(2):1540–1553. <https://doi.org/10.1096/fj.201801417R>
36. Novo N, Romero-Tamayo S, Marcuello C, Boneta S, Blasco-Machin I, Velazquez-Campoy A, et al. A platform protein for degradosome assembly: apoptosis-inducing factor as an efficient nuclease involved in chromatinolysis. *PNAS Nexus*. 2022;2(2):pgac312. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgac312>
37. Norberg E, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondrial regulation of cell death: processing of apoptosis-inducing factor (AIF). *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;396(1):95–100. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.163>
38. Sorrentino L, Calogero AM, Pandini V, Vanoni MA, Sevrioukova IF, Aliverti A. Key role of the adenylate moiety and integrity of the adenylate-binding site for the NAD(+)/H binding to mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Biochemistry*. 2015;54(47):6996–7009. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00898>
39. Sorrentino L, Cossu F, Milani M, Aliverti A, Mastrangelo E. Structural bases of the altered catalytic properties of a pathogenic variant of apoptosis inducing factor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;490(3):1011–1017. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.156>
40. Brosey CA, Ho C, Long WZ, Singh S, Burnett K, Hura GL, et al. Defining NADH-Driven allostery regulating apoptosis-inducing factor. *Structure*. 2016;24(12):2067–2079. <https://doi.org/10.1016/j.str.2016.09.012>
41. Novo N, Ferreira P, Medina M. The apoptosis-inducing factor family: Moonlighting proteins in the crosstalk between mitochondria and nuclei. *IUBMB Life*. 2021;73(3):568–581. <https://doi.org/10.1002/iub.2390>
42. Dixon-Murray E, Nedara K, Mojtahedi N, Tokatlidis K. The Mia40/CHCHD4 oxidative folding system: regulation of redox processes and signaling in the mitochondrial intermembrane space. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(4):592. <https://doi.org/10.3390/antiox10040592>
43. Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBio-Medicine*. 2018 Apr;30:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>
44. Wischhof L, Scifo E, Ehninger D, Bano D. AIFM1 beyond cell death: An overview of this OXPHOS-inducing factor in mitochondrial diseases. *EBioMedicine*. 2022 Sep;83:104231. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104231>

References

1. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(3):262–274. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(21\)00426-x](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00426-x)
2. Kit OI, Dzhenkova EA, Mirzoyan EA, Gevorgyan YuA, Sagakyants AB, Timoshkina NN, et al. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(2):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>
3. Abancens M, Bustos V, Harvey H, McBryan J, Harvey BJ. Sexual Dimorphism in Colon Cancer. *Front Oncol*. 2020 Dec 9;10:607909. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.607909>
4. Wu Z, Xiao C, Long J, Huang W, You F, Li X. Mitochondrial dynamics and colorectal cancer biology: mechanisms and potential targets. *Cell Comm Sig*. 2024;22(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01490-4>
5. Zhang L, Yu J. Role of apoptosis in colon cancer biology, therapy, and prevention. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2013 Dec;9(4):10. <https://doi.org/10.1007/s11888-013-0188-z>
6. Kit OI, Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Kaplieva IV, Goncharova AS, et al. Processes of mitochondrial self-organization in experimental tumor growth with chronic neurogenic pain. *Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences*. 2019;2(202):97–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-2-97-105>
7. Ramachandran A, Madesh M, Balasubramanian KA. Apoptosis in the intestinal epithelium: its relevance in normal and pathophysiological conditions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Feb;15(2):109–120. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02059.x>
8. Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(2):85–100. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0173-8>
9. Egorova MV, Afanasyev SA. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *Siberian Medical Journal*. 2011;26(1–1):22–28. (In Russ.).
10. Gureev AP, Kokina AV, Syromyatnikov MYu, Popov VN. Optimization of methods for the mitochondria isolation from different mice tissues. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2015;4:61–65. (In Russ.).

11. Carew JS, Huang P. Mitochondrial defects in cancer. *Mol Cancer*. 2002;1:9. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-1-9>
12. Lagadinou ED, Sach A, Callahan K, Rossi RM, Nearing SJ, Minhajuddin M, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively kills quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cells*. 2013;12(3):329–341. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.12.013>
13. Panov A, Orynbayeva Z. Bioenergetic and antiapoptotic properties of mitochondria from cultured human prostate cancer cell lines PC-3, DU145 and LNCaP. *PLoS One*. 2013;8(8):e72078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072078>
14. Zhang BB, Wang DG, Guo FF, Xuan C. Mitochondrial membrane potential and reactive oxygen species in cancer stem cells. *Fam Cancer*. 2015;14(1):19–23. <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9757-9>
15. Sullivan LB, Chandel NS. Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Metabol Cancer*. 2014;2:17. <https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-17>
16. Corbet C, Pinto A, Martherus R, Santiago de Jesus JP, Polet F, Feron O. Acidosis drives the reprogramming of fatty acid metabolism in cancer cells through changes in mitochondrial and histone acetylation. *Cell Metab*. 2016;24(2):311–323. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.003>
17. Moon DO. The role of calcium in orchestrating apoptosis in cancer: a mitochondrial perspective. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):8982. <https://doi.org/10.3390/ijms24108982>
18. Pinton P, Giorgi C, Siviero R, Zecchini E, Rizzuto R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca²⁺ transfer in the control of apoptosis. *Oncogene*. 2008 Oct 27;27(50):6407–6418. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.308>
19. Patergnani S, Danese A, Bouhamida E, Aguiari G, Prevati M, Pinton P, Giorgi C. Various Aspects of Calcium Signaling in the Regulation of Apoptosis, Autophagy, Cell Proliferation, and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 6;21(21):8323. <https://doi.org/10.3390/ijms21218323>
20. Eckenrode EF, Yang J, Velmurugan GV, Foscett JK, White C. Apoptosis protection by Mcl-1 and Bcl-2 modulation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-dependent Ca²⁺ signaling. *J Biol Chem*. 2010 Apr 30;285(18):13678–13684. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.096040>
21. Chang MJ, Zhong F, Lavik AR, Parys JB, Berridge MJ, Distelhorst CW. Feedback regulation mediated by Bcl-2 and DARPP-32 regulates inositol 1,4,5-trisphosphate receptor phosphorylation and promotes cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jan 21;111(3):1186–1191. <https://doi.org/10.1073/pnas.1323098111>
22. Vervloessem T, Kerkhofs M, La Rovere RM, Sneyers F, Parys JB, Bultynck G. Bcl-2 inhibitors as anti-cancer therapeutics: The impact of and on calcium signaling. *Cell Calcium*. 2018 Mar;70:102–116. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.05.014>
23. Andreu-Fernandez V, Sancho M, Genoves A, Lucendo E, Todt F, Lauterwasser J, et al. The Bax transmembrane domain interacts with Bcl-2 pro-survival proteins in biological membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(2):310–315. <https://doi.org/10.1073/pnas.1612322114>
24. Ramesh P, Medema JP. BCL-2 family deregulation in colorectal cancer: potential for BH3 mimetics in therapy. *Apoptosis*. 2020;25(5-6):305–320. <https://doi.org/10.1007/s10495-020-01601-9>
25. Cui J, Placzek WJ. Post-Transcriptional regulation of anti-apoptotic BCL2 family members. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):308. <https://doi.org/10.3390/ijms19010308>
26. Lindner AU, Salvucci M, Morgan C, Monsefi N, Resler AJ, Cremona M, et al. BCL-2 system analysis identifies high-risk colorectal cancer patients. *Gut*. 2017;66(12):2141–2148. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312287>
27. Xu L, Xie Q, Qi L, Wang C, Xu N, Liu W, et al. Bcl-2 overexpression reduces cisplatin cytotoxicity by decreasing ER-mitochondrial Ca²⁺ signaling in SKOV3 cells. *Oncol Rep*. 2018;39(3):985–992. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6164>
28. Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing effect of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biology*. 2019;20(1):175–193. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8>
29. Rana R, Huire RS, Kant R, Chauhan K, Sharma S, Yashavardhan MH, et al. Cytochrome C as a potential clinical marker for diagnosis and treatment of glioma. *Front Oncol*. 2022;12:960787. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.960787>
30. Morse PT, Arroum T, Wan J, Pham L, Vaishnav A, Bell J, et al. Phosphorylations and Acetylations of Cytochrome c Control Mitochondrial Respiration, Mitochondrial Membrane Potential, Energy, ROS, and Apoptosis. *Cells*. 2024;13(6):493. <https://doi.org/10.3390/cells13060493>
31. Culpaga HA, Wang J, Morse PT, Zurek MP, Turner AA, Khobeir A, et al. Cytochrome c phosphorylation: control of electron flow in the mitochondrial electron transport chain and apoptosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2020;121:105704. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105704>
32. Cheng TS, Hong K, Eiki YW, Yuan S, Eiki KW. Near-atomic structure of the active human apoptosome. *eLife*. 2016;5:e17755. <https://doi.org/10.7554/eLife.17755>
33. Kalkavan H, Chen MJ, Crawford JC, Quarato G, Fitzgerald P, Tait SWG, Goding CR, Green DR. Sublethal cytochrome c release generates drug-tolerant persister cells. *Cell*. 2022 Sep 1;185(18):3356–3374.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.025>
34. González-Arzola C, Díaz-Quintana A, Bernardo-García N, Martínez-Fábregas J, Rivero-Rodríguez F, Casado-Combreras MA, et al. Nuclear-translocated mitochondrial cytochrome c releases the nucleophosmin-sequestered tumor suppressor ARF by altering nucleolar fluid-phase partitioning. *Nat Struct Mol Biol*. 2022 Oct;29(10):1024–1036. <https://doi.org/10.1038/s41594-022-00842>

35. Kalpage HA, Bazylianska V, Recanati MA, Fite A, Liu J, Wan J, et al. Tissue-specific regulation of cytochrome c by post-translational modifications: respiration, the mitochondrial membrane potential, ROS, and apoptosis. *FASEB J.* 2019;33(2):1540–1553. <https://doi.org/10.1096/fj.201801417R>
36. Novo N, Romero-Tamayo S, Marcuello C, Boneta S, Blasco-Machin I, Velazquez-Campoy A, et al. A platform protein for degradosome assembly: apoptosis-inducing factor as an efficient nuclease involved in chromatinolysis. *PNAS Nexus.* 2022;2(2):pgac312. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgac312>
37. Norberg E, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondrial regulation of cell death: processing of apoptosis-inducing factor (AIF). *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(1):95–100. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.163>
38. Sorrentino L, Calogero AM, Pandini V, Vanoni MA, Sevrioukova IF, Aliverti A. Key role of the adenylate moiety and integrity of the adenylate-binding site for the NAD(+)/H binding to mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Biochemistry.* 2015;54(47):6996–7009. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00898>
39. Sorrentino L, Cossu F, Milani M, Aliverti A, Mastrangelo E. Structural bases of the altered catalytic properties of a pathogenic variant of apoptosis inducing factor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;490(3):1011–1017. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.156>
40. Brosey CA, Ho C, Long WZ, Singh S, Burnett K, Hura GL, et al. Defining NADH-Driven allosteric regulating apoptosis-inducing factor. *Structure.* 2016;24(12):2067–2079. <https://doi.org/10.1016/j.str.2016.09.012>
41. Novo N, Ferreira P, Medina M. The apoptosis-inducing factor family: Moonlighting proteins in the crosstalk between mitochondria and nuclei. *IUBMB Life.* 2021;73(3):568–581. <https://doi.org/10.1002/iub.2390>
42. Dixon-Murray E, Nedara K, Mojtahedi N, Tokatlidis K. The Mia40/CHCHD4 oxidative folding system: regulation of redox processes and signaling in the mitochondrial intermembrane space. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(4):592. <https://doi.org/10.3390/antiox10040592>
43. Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBioMedicine.* 2018 Apr;30:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>
44. Wischhof L, Scifo E, Ehninger D, Bano D. AIFM1 beyond cell death: An overview of this OXPHOS-inducing factor in mitochondrial diseases. *EBioMedicine.* 2022 Sep;83:104231. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104231>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, Researcher ID: U-2241-2017

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Ильченко Сергей Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1, заместитель генерального директора по образовательной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>, SPIN: 2396-8795, AuthorID: 705986, Scopus Author ID: 57201300417

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

Петрова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Researcher ID WoS: AAE-4168-2022

Верескунова Александра Алексеевна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Трепитики Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

Белошапкина Галина Григорьевна – аспирант отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Аракелова Алина Юрьевна – аспирант отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2739-1307>, SPIN: 2942-3694, AuthorID: 1259008

Газиев Умар Мухмадович – врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6501-1147>, SPIN: 3483-9294, AuthorID: 960917

Санамьянц Сергей Владимирович – врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5687-6229>

Быкадорова Оксана Владимировна – врач функциональной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4644-5171>, SPIN: 4814-9722, AuthorID: 961513

Сердюкова Елизавета Владимировна – врач функциональной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9902-0487>

Information about authors:

Oleg I. Kit – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of RAS, General Director, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, Researcher ID: U-2241-2017

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Sergey A. Ilchenko – Cand. Sci. (Medicine), oncologist of the Abdominal Oncology Department № 1, Deputy Director General for Educational Activities, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>, SPIN: 2396-8795, AuthorID: 705986, Scopus Author ID: 57201300417

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Irina V. Neskubina ✉ – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

Yulia A. Petrova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Researcher ID WoS: AAE-4168-2022

Aleksandra A. Vereskunova – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Lidia K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biology), Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

Galina G. Beloshapkina – postgraduate student of the Department of Abdominal Oncology №1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Alina Yu. Arakelova – postgraduate student of the Department of Abdominal Oncology №1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2739-1307>, SPIN: 2942-3694, AuthorID: 1259008

Umar M. Gaziev – oncologist of the Department of Abdominal Oncology №1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6501-1147>, SPIN: 3483-9294, AuthorID: 960917

Sergey V. Sanamyants – oncologist of the Department of Abdominal Oncology №1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5687-6229>

Oksana V. Bykadorova – MD, doctor of functional diagnostics, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4644-5171>, SPIN: 4814-9722, AuthorID: 961513

Elizaveta V. Serdyukova – MD, doctor of functional diagnostics, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9902-0487>

Участие авторов:

Кит О. И. – научное руководство;
 Франциянц Е. М. – научное руководство, написание текста, анализ и интерпретация данных;
 Ильченко С. А. – проверка критически важного интеллектуального содержания;
 Бандовкина В. А. – написание текста, анализ и интерпретация данных;
 Нескубина И. В. – итоговые выводы;
 Шихлярова А. И. – научное редактирование;
 Петрова Ю. А. – техническое редактирование;
 Верескунова А. А. – оформление библиографии;
 Трепитакки Л. К. – техническое редактирование;
 Белошапкина Г. Г. – оформление библиографии;
 Аракелова А. Ю. – доработка текста, анализ и интерпретация данных;
 Газиев У. М. – доработка текста, анализ и интерпретация данных;
 Санамянц С. В. – проверка критически важного интеллектуального содержания;
 Быкадорова О. В. – анализ и интерпретация данных;
 Сердюкова Е. В. – анализ и интерпретация данных.
 Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – scientific editing.
 Frantsiyants E. M. – scientific supervision, writing, data analysis and interpretation.
 Ilchenko S. A. – checking for critical intellectual content.
 Bandovkina V. A. – writing text, analyzing and interpreting data.
 Neskubina I. V. – final conclusions.
 Shikhlyarova A. I. – scientific editing.
 Petrova Yu. A. – technical editing.
 Trepitaki L. K. – technical editing.
 Vereskunova A. A. – bibliography design.
 Beloshapkina G. G. – bibliography design.
 Arakelova A. Yu. – text revision, analyzing and interpreting data;
 Gaziev U. M. – text revision, analyzing and interpreting data;
 Sanamyants S. V. – checking for critical intellectual content.
 Bykadorova O. V. – analyzing and interpreting data.
 Serdyukova E. V. – analyzing and interpreting data.
 All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.