



ВЛИЯНИЕ НОКАУТА ПО ГЕНУ УРОКИНАЗЫ НА ДИНАМИКУ ФАКТОРОВ РОСТА У МЫШЕЙ ПРИ МЕЛАНОМЕ, РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ

Е.М.Франциянц, И.В.Каплиева, Е.И.Сурикова, И.В.Нескубина, В.А.Бандовкина, Л.К.Трепитаки, Н.Д.Черярина, Л.А.Немашкалова, Н.С.Лесовая

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Цель исследования. Изучить динамику факторов роста (ФР) у мышей линии с нокаутом по урокиназе (u-PA) при росте меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли (ХНБ).

Материалы и методы. У разнополых мышей линии C57 BL/6 (с нормальным геномом, $n = 75$) и линии C57BL/6-Plautm1.1BugThisPlauGFDhu/GFDhu (с нокаутом по uPA, $n = 46$) методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли VEGFA, VEGFC, sVEGFR1, sVEGFR3, IGF1, IGF2, TGFβ1, FGF21 в опухоли, перифокальной зоне опухоли (ПЗо) и коже на 3-й неделе канцерогенеза на фоне ХНБ.

Результаты. В коже интактных мышей с нокаутом был более высокий уровень ФР, чем у мышей C57BL/6, но у самцов (в отличие от самок) VEGF-A и TGF-β1 были ниже в 4,4 и 5 раз соответственно, чем у самцов линии C57BL/6. Аналогичные изменения наблюдались в коже мышей C57BL/6 в состоянии ХНБ. При меланоме на фоне ХНБ у самок с нокаутом отмечалось увеличение уровня ФР в перифокальной зоне опухоли (ПЗо), особенно значительное для VEGF-A и IGF1 — в 21,5 и 8,1 раза соответственно. У самцов с нокаутом направленность изменений ФР сохранялась, но выраженность была меньше. У мышей обоего пола в опухоли уровень всех ФР был ниже, чем в ПЗо за исключением VEGFA у самцов — в опухоли в 5,6 раза выше. У мышей C57BL/6 в ПЗо изменения были аналогичны — максимально увеличены уровни всех ФР, особенно VEGF, IGF и TGF-β1 — у самок в среднем в 6,2, 15,9 и 5,5 раза соответственно, у самцов — в 9,4, 5,9 и 6,7 раза соответственно по сравнению с уровнем в коже. Абсолютные значения концентраций ФР и выраженность изменений были больше, чем у мышей с uPA-дефицитом.

Заключение. В целом в коже интактных uPA-дефицитных мышей уровень ФР соответствовал показателям у мышей без uPA-дефицита в состоянии ХНБ. При росте меланомы B16/F10 на фоне ХНБ у мышей обеих линий динамика ФР была аналогична, но выраженность изменений у мышей без uPA-дефицита была значительно больше, что предполагает синергическое влияние состояния ХНБ и паракринного влияния меланомы на уровень ФР.

Ключевые слова:

мыши, нокаут по uPA, меланома B16/F10, хроническая нейрогенная боль, факторы роста, кожа, опухоль, перифокальная зона опухоли.

Оформление ссылки для цитирования статьи

Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Бандовкина В.А., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Немашкалова Л.А., Лесовая Н.С. Влияние нокаута по гену урокиназы на динамику факторов роста у мышей при меланоме, развивающейся на фоне хронической нейрогенной боли. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 10-23. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-1

Для корреспонденции

Сурикова Екатерина Игоревна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: sunsur2000@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 04.06.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

THE UROKINASE GENE KNOCKOUT EFFECTS ON GROWTH FACTOR DYNAMICS IN MICE WITH MELANOMA, DEVELOPING ON THE BACKGROUND OF CHRONIC NEUROGENIC PAIN

E.M.Frantsiyants, I.V.Kaplieva, E.I.Surikova, I.V.Neskubina, V.A.Bandovkina, L.K.Trepitaki, N.D.Cheryarina, L.A.Nemashkalova, N.S.Lesovaya

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Studying the dynamics of growth factors (GF) in urokinase (uPA)-deficient mice with chronic neurogenic pain (CNP) and B16/F10 melanoma.

Materials and methods. Levels of VEGFA, VEGFC, sVEGFR1, sVEGFR3, IGF1, IGF2, TGF β 1 and FGF21 were determined by ELISA in tumors, perifocal tissues (PT) and the skin of male and female C57 BL/6 mice (with a normal genome, $n = 75$) and C57BL/6-Plautm1.1BugThisPlauGFDhu/GFDhu mice (uPA-deficient animals, $n = 46$) at 3rd week of the carcinogenesis and CNP.

Results. The skin of intact uPA-deficient mice demonstrated higher GF levels than in C57BL/6 mice, but VEGF-A and TGF- β 1 in males (unlike females) were 4.4 and 5 times lower than in C57BL/6 males. This changes were generally similar in the skin of C57BL/6 mice with CNP. uPA-deficient females showed elevated GF in PT, especially VEGF-A and IGF1 — by 21.5 and 8.1 times, respectively in simultaneously CNP and growth of the melanoma. uPA gene-knockout males had similar changes in GF, although less marked. The levels of all studied GF in tumor tissue were lower than levels in PT in both males and females, except for VEGFA in males — 5.6 times higher in tumor tissue. Changes in PT of C57BL/6 mice were similar: maximally increased levels of all GF, especially VEGF, IGF and TGF- β 1 — in females on average by 6.2, 15.9 and 5.5 times, respectively, in males by 9.4, 5.9 and 6.7 times, respectively, compared to the skin levels. While the absolute values of GF concentrations and the intensity of changes were higher than in uPA-deficient mice.

Conclusion. In general, skin levels of GF in intact uPA-deficient mice were similar to the levels in mice without uPA-deficient with CNP. The GF dynamics was analogous in mice of both lines at simultaneously CNP and growth of the melanoma, but the intensity of changes in mice without uPA-deficient was significantly higher implying a synergic effect of CNP and paracrine influence of melanoma on the GF levels.

Keywords:

mice, uPA gene-knockout, B16/F10 melanoma, chronic neurogenic pain, growth factors, skin, tumor, perifocal tumor tissue

For citation

Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Bandovkina V.A., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Nemashkalova L.A., Lesovaya N.S. The urokinase gene knockout effects on growth factor dynamics in mice with melanoma, developing on the background of chronic neurogenic pain. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 10-23. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-1

For correspondence

Ekaterina I. Surikova, PhD, DSc (Biology), senior researcher of the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors
Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)
Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: sunsur2000@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 04.06.2019, accepted for publication 01.12.2019

АКТУАЛЬНОСТЬ

Развитие многих патологических состояний в организме (диабет, спинномозговые травмы, заболевания опорно-двигательной системы, инсульт, герпесная инфекция, химическое и радиационное воздействие и др.) сопровождается появлением нейрогенной, т.е. связанной с повреждением центральных/периферических отделов нервной системы, боли и ее хронизацией в связи со сложностью купирования процессов, ставших причиной поражения нервной системы. В России среди обратившихся к неврологу пациентов распространенность любой боли составила 39%, среди них у 18% была выявлена нейропатическая боль или ее компонент [1]. Нейропатический компонент присутствует и в так называемой онкологической боли — на боль жалуются до 35–50% онкологических больных на ранних стадиях, в терминальной стадии боль присутствует у 95–100% пациентов. При этом у 10% онкологических больных причиной боли являются сопутствующие заболевания [2, 3].

Одним из результатов исследования механизмов боли стало понимание, что хроническая боль представляет собой самостоятельную болезнь и сама является эндогенным патогенным фактором, способным запускать механизмы нарушения гомеостаза [4]. Было обнаружено, что болевые воздействия разного характера вызывают изменения основных видов обмена веществ, мобилизацию адаптивных метаболических механизмов, повреждение тканей и, что особенно важно, дисфункцию сосудистой системы [5].

Ранее нами было показано, что биологические свойства перевивной меланомы B16/F10 изменялись при ее росте на фоне хронической нейрогенной боли (ХНБ) у самок и самцов мышей линии C57 BL/6, что отражалось на сроках развития меланомы, сроках появления метастазов, их количестве и локализации [6, 7]. При этом ХНБ сама по себе оказалась одним из стимулирующих неоангиогенез процессов, а в совокупности с ростом перевивной меланомы способствовала активации не свойственных коже факторов запуска неоангиогенеза из числа факторов роста [8].

В настоящее время известно, что значительную роль в процессах ангиогенеза и метастазирования опухоли играет система активации плазминогена, состоящая из активатора плазминогена урокиназного типа (урокиназы uPA) и тканевого активатора (tPA), рецептора урокиназы (uPAR), ингибиторов урокиназы (PAI-1,2) [9]. Обнаружено, что компоненты этой системы сверхэкспрессируются в различных опухолях несколькими типами ассоциированных с опухолью

клеток: самими опухолевыми клетками, стромальными и эндотелиальными клетками [10]. Активация плазминогена и запуск перичеллюлярного протеолиза являются основными функциями урокиназы, в результате чего запускается один из механизмов активации митогенов — активация металлопротеиназ, деструкция компонентов соединительнотканного матрикса, освобождение факторов роста и других биологически активных молекул [11]. Координация протеолиза внеклеточного матрикса и передачи сигналов клетками с помощью системы uPA-uPAR играет важную роль при метастазировании опухоли и делает ее привлекательной терапевтической мишенью при раке [12, 13]. Митогенными факторами, высвобождаемыми из соединительнотканного матрикса в результате активации плазминогена урокиназой, являются различные факторы роста, в частности фактор роста фибробластов (FGF), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [14, 15].

В предыдущих исследованиях мы обнаружили, что у самок и самцов здоровых мышей линии C57 BL/6 в состоянии ХНБ, а также у животных с перевивной меланомой, развивающейся на фоне ХНБ, наблюдалась существенная перестройка метаболизма фибринолитической системы, что, возможно, играло важную роль в быстром росте и повышении злокачественности меланомы, развивающейся на фоне ХНБ [16, 17].

Цель исследования: изучить динамику уровня факторов роста у самцов и самок мышей линии с нокаутом по гену *u-PA* (линия C57BL/6-Plautml. lBug-This Plau6FDhu/GFDhu) в процессе роста экспериментальной меланомы B16/F10, развивающейся на фоне хронической нейрогенной боли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальном исследовании были использованы мыши двух линий ($n = 121$). Животных содержали при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Исследование было проведено в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

В 1-ю группу были включены мыши линии C57 BL/6 обоего пола ($n = 75$) с начальной массой 21–23 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область).

Во 2-ю группу были включены мыши линии C57BL/6-Plautm1.1Bug — This PlauGFDhu/GFDhu (нокаут по гену *uPA*) обоего пола ($n = 46$) с начальной массой самок 24–26 г, самцов — 31–33 г, полученные из питомника лабораторных животных «Пушино» филиала Института биоорганической химии им. академиком М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова (Пушино, Московская область). Животные-мутанты могут использоваться в исследованиях хронического воспаления ткани, механизмов фибринолиза, онкогенеза и роста сосудов в опухоли и ткани.

В 1-й и 2-й группах животных были выделены подгруппы: интактные мыши (линия C57 BL/6—10 самцов, 10 самок, линия C57BL/6-Plautm1.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu — 8 самцов, 8 самок), контроль — животные воспроизведенной моделью ХНБ (линия C57 BL/6—12 самцов, 14 самок, линия C57BL/6-Plautm1.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu — 7 самцов, 7 самок), основная — животные с воспроизведенной моделью роста меланомы B16/F10 на фоне ХНБ (линия C57 BL/6—15 самцов, 14 самок, линия C57BL/6-Plautm1.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu — 8 самцов, 8 самок).

Модель ХНБ создавали путем двусторонней перевязки седалищных нервов [6]. Модель роста меланомы B16/F10 на фоне ХНБ создавали путем подкожной перевязки одномоментно всем животным основных подгрупп суспензии опухолевых клеток через 2 нед после лигирования седалищных нервов [6]. Использовали клеточную линию мышинной меланомы B16/F10, полученную из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ (Москва). При стандартной перевязке опухоль появляется в 100% случаев. Клеточная популяция меланомы B16/F10 гетерогенна, включает как фрагменты с незначительным содержанием меланина, так и выраженные пигментированные участки. Проллиферативный пул опухоли составляет 71,6%. Модальный класс опухоли насчитывает 40 хромосом. Материал для перевязки меланомы B16/F10 получали от мышей-доноров на 12–16 сутки развития опухоли.

Животных декапитировали через 3 недели после перевязки. Опухоль, перифокальную зону и кожу выделяли на льду. Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, в которых методами иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, sVEGF-R3, IGF1, IGF2, TGF- β 1 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай) и FGF21 (BioVender, Чехия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандарт-

ная ошибка среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, между зависимыми — с помощью критерия Вилкоксона. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика роста меланомы на фоне ХНБ к 3-й неделе после перевязки опухоли у самок и самцов мышей обеих линий представлена в таблице 1.

Таким образом, при росте меланомы на фоне ХНБ продолжительность жизни у мышей обоего пола с нокаутом гена *uPA* статистически значимо не отличалась от значений у животных с нормальным геномом. *uPA*-дефицит больше отражался на удлинении срока выхода опухоли lungs в среднем в 2,6 раза и у самок, и у самцов линии C57 BL/6-Plautm1.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu — и на величине опухоли на 3-й неделе канцерогенеза — объем первичной опухоли у мышей обоего пола линии с нокаутом был в среднем в 2,2 раза больше, чем у мышей линии C57 BL/6.

В коже мышей обеих линий были определены содержание и активность *uPA*: у животных линии C57 BL/6 эти показатели были у самцов $215,3 \pm 16,8$ нг/г тк и $1,6 \pm 0,1$ ед/г тк соответственно, у самок — $31,7 \pm 2,1$ нг/г тк и $1,6 \pm 0,1$ ед/г тк соответственно; у животных линии C57 BL/6-Plautm1.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu у самцов — $0,2 \pm 0,01$ нг/г тк и $0,01 \pm 0,0004$ ед/г тк соответственно, у самок — $0,2 \pm 0,01$ нг/г тк и $0,01 \pm 0,0004$ ед/г тк соответственно. Эти результаты доказывают конститутивный нокаут гена урокиназы у мышей C57 BL/6-Plautm1.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu обоего пола.

Результаты исследования концентрации факторов роста в экспериментальных группах мышей-самцов линий C57BL/6 и C57BL/6-Plautm1.1Bug-This Plau6FDhu/GFDhu при росте меланомы B16/F10 на фоне ХНБ представлены в таблицах 2 и 3.

В коже мышей-самцов линии C57BL/6 в состоянии ХНБ было обнаружено значительное увеличение концентрации большинства изученных факторов роста по сравнению с уровнем у интактных животных этой же линии (см. табл. 2): уровень VEGF-A и VEGF-C вырос в среднем в 3,2 раза, TGF- β 1 — в 1,5 раза, IGF-I — в 9,5 раза, а IGF-II значимо не изменился. Уровень FGF-21 снизился в 2,1 раза. При этом обнаружено разнонаправленное изменение концентрации растворимых форм рецепторов VEGF: уровень sVEGF-R1 вырос

Таблица 1. Характеристика роста меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли у мышей линий C57BL/6 и C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu

Table 1. Characteristics of B16/F10 melanoma growth against chronic neurogenic pain in C57BL/6 and C57BL/6-Plautml mice. IBug-This Plau6FDhu/GFDhu

Показатели/Indicators	Самцы/Males		Самки/Females	
	C57BL/6	C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu	C57BL/6	C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu
Продолжительность жизни, дни/ Duration of life days	17,2±0,8	23,2±3,2	19,2±1,4	21,3±2,2
Срок выхода опухоли, дни/ Release date of the tumor days	4,0±0,01	>	5,3±0,2	11,7±0,7*
Объем опухоли на 3-й неделе, см ³ / Tumor volume for 3 weeks cm ³	3,0±0,6	5,8±0,8*	2,5±0,5	5,8±0,6*
Сайты метастазирования/ Sites of metastasis	Легкие, селезенка/ Lungs, spleen	Легкие, печень, кровоизлияния в легких, инволюция тимуса / Lungs, the liver, hemorrhage in the lungs, involution, thymus	Легкие, печень, сердце, матка / Lungs, liver, heart, uterus	множественные mts в легкие и кровоизлияния/ multiple mts in the lungs and hemorrhages

Примечание: * - статистически значимые различия по сравнению с показателями у мышей линии C57BL/6
 Note: * - statistically significant differences compared to C57BL/6 mice

Таблица 2. Концентрация факторов роста в тканях мышей-самцов линии C57BL/6 при росте меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли

Table 2. The concentration of growth factors in the tissues of male mice of the C57BL/6 line with the growth of melanoma B16/F10 on the background of chronic neurogenic pain

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей / Skin of intact mice	Кожа мышей с ХНБ (контрольная группа) / Skin of mice with CNP (control gr.)	Мыши с меланомой B16/F10 на фоне ХНБ / Mice with melanoma B16/F10 on the background of CNP		
			Непораженная кожа / Not affected skin	Перифокальная зона опухоли / Perifocal zone of the tumor	Опухоль / The tumor
VEGF-A, пг/г тк / VEGF-A, pg/g tc	209,1±15,1	635,1±42,3 ¹	871,5±54,6 ^{1,2}	12059,6±987,1 ³	5872,4±569,33, ⁴
VEGF-R1, нг/г тк / VEGF-R1, Ng/g tc	1,5±0,1	5,4±0,3 ¹	1,8±0,2 ²	107,5±9,9 ³	1,2±0,4 ⁴
VEGF-C, пг/г тк / VEGF-C, pg/g tc	6,5±1,3	22,4±2,1 ¹	107,1±12,6 ^{1,2}	535,7±41,4 ³	80,6±2,9 ⁴
VEGF-R3, нг/г тк / VEGF-R3, ng/g tc	15,2±1,4	1,9±0,2 ¹	3,3±0,1 ^{1,2}	6,5±0,7 ³	2,4±0,4 ⁴
IGF-I, нг/г тк / IGF-I, ng/g tc	14,9±1,3	141,2±7,4 ¹	71,9±8,3 ^{1,2}	437,1±35,6 ³	19,7±1,2 ^{3,4}
IGF-II, нг/г тк / IGF-II, ng/g tc	10,4±0,9	12,3±0,5	10,2±0,9	58,3±7,1 ³	1,2±0,2 ^{3,4}
TGF-β1, нг/г тк / TGF-β1, ng/g tc	1,5±0,2	2,2±0,3 ¹	2,7±0,4 ¹	18,1±1,5 ³	2,5±0,3 ⁴
FGF-21, пг/г тк / FGF-21, pg/g tc	405,1±34,2	196,4±18,1 ¹	355,7±29,4 ²	784,1±65,1 ³	329,5±31,2 ⁴

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с показателями: 1 – в коже интактных животных; 2 – в контрольной группе (с хронической болью); 3 – в неповрежденной коже; 4 – в перифокальной зоне опухоли

Note: statistically significant differences in comparison with the indicators: 1 – in the skin of intact animals; 2 – in the control group (with chronic pain); 3 – in unaffected skin; 4 – in the perifocal zone of the tumor.

в 3,6 раза, а уровень sVEGF-R3 снизился в 8 раз. Таким образом, наиболее значительное изменение концентрации было отмечено для IGF-I и sVEGF-R3.

При росте меланомы B16/F10 на фоне ХНБ в непораженной опухоли коже уровень VEGF-A и VEGF-C был значимо выше на 37,2% и в 4,8 раза по сравнению с уровнем в контрольной группе, при этом концентрация sVEGF-R1 была ниже в 3,0 раза, а sVEGF-R3 — выше в 1,7 раза. Концентрация IGF-I была ниже уровня в контрольной группе в 2,0 раза, а FGF-21 — выше в 1,8 раза (см. табл. 2). В перифокальной зоне опухоли мы наблюдали значительно более выраженные изменения — концентрации всех изученных факторов роста статистически значимо возросли по сравнению с уровнем в непораженной коже. Максимальное увеличение отмечено для VEGF-A и sVEGF-R1 — в 13,8 и в 59,7 раза соответственно. Значительно вырос уровень VEGF-C — в 5,0 раза, IGF-I и IGF-II — в среднем в 5,9 раза, TGF-β1 — в 6,7 раза. Наименее выраженное увеличение концентрации отмечено для FGF-21 — в 2,2 раза и sVEGF-R3 — в 2,0 раза.

В ткани меланомы концентрация всех изученных факторов роста была ниже, чем в перифокальной зоне опухоли: VEGF-A — в 2,1 раза, а sVEGF-R1 — в 89,6 раза, VEGF-C — в 6,6 раза, sVEGF-R3 — в 2,7 раза, FGF-21 — в 2,4 раза, TGF-β1 — в 7,2 раза. Значительно более выраженное снижение было выявлено для IGF-I и IGF-II — в 22,2 и 48,6 раза соответственно. Причем оказалось, что концентрации VEGF-C, sVEGF-R1 и sVEGF-R3, TGF-β1 и FGF-21 в ткани опухоли были на уровне значений в непораженной опухоли коже мышей-самцов, в то время как в опухоли VEGF-A был в 6,7 раза выше, а IGF-I и IGF-II — в 3,6 и 8,5 раза ниже, чем в непораженной опухоли коже.

У мышей-самцов, нокаутированных по u-PA (линия C57BL/6-Plautml. lBug-This Plau6FDhu/GFDhu), обращает на себя внимание то, что в коже интактных самцов концентрации VEGF-A, TGF-β1 и FGF-21 были ниже по сравнению с соответствующими уровнями у самцов линии C57BL/6 в 4,4, 5,0 и 2,2 раза соответственно (см. табл. 3). Концентрации sVEGF-R1 и sVEGF-R3 также были снижены —

Таблица 3. Концентрация факторов роста в тканях мышей-самцов линии C57BL/6-Plautml. lBug-This Plau6FDhu/GFDhu при росте меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли
Table 3. The concentration of growth factors in the tissues of male mice of the C57BL/6-Plautml line. Debug-This Plau6FDhu/GFDhu in the growth of melanoma B16/F10 on the background of chronic neurogenic pain

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей / Skin of intact mice	Кожа мышей с ХНБ (контрольная группа) / Skin of mice with CNP (control gr.)	Мыши с меланомой B16/F10 на фоне ХНБ / Mice with melanoma B16/F10 on the background of CNP		
			Непораженная кожа / Not affected skin	Непораженная кожа / Not affected skin	Непораженная кожа / Not affected skin
VEGF-A, пг/г тк / VEGF-A, pg/g tc	47,8±3,6 ^N	98,2±7,9 ¹	230,1±27,3 ^{1,2}	721,3±68,7 ³	4041,3±554,1 ^{3,4}
VEGF-R1, нг/г тк / VEGF-R1, Ng/g tc	0,51±0,03 ^N	0,7±0,05	0,6±0,1	1,1±0,13	0,4±0,03 ⁴
VEGF-C, пг/г тк / VEGF-C, pg/g tc	27,9±1,9 ^N	115,1±17,2 ¹	136,6±15,4 ¹	130,8±12, ³	33,0±4,1 ^{3,4}
VEGF-R3, нг/г тк / VEGF-R3, ng/g tc	1,5±0,1 ^N	2,5±0,4 ¹	0,8±0,1 ^{1,2}	1,3±0,2 ³	0,9±0,1
IGF-I, нг/г тк / IGF-I, ng/g tc	148,1±12,6 ^N	62,5±5,9 ¹	135,1±14,2 ²	147,1±12,5	30,3±2,7 ^{3,4}
IGF-II, нг/г тк / IGF-II, ng/g tc	13,8±1,1	13,7±1,8	13,0±1,5	13,0±1,2	2,4±0,3 ^{3,4}
TGF-β1, нг/г тк / TGF-β1, ng/g tc	0,3±0,02 ^N	0,8±0,1 ¹	0,8±0,09 ¹	3,4±0,5 ³	2,9±0,5 ³
FGF-21, пг/г тк / FGF-21, pg/g tc	184,1±18,8 ^N	143,2±15,6	107,5±9,8 ¹	208,6±19,6 ³	32,4±4,1 ^{3,4}

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с показателями: 1 – в коже интактных животных; 2 – в контрольной группе (с хронической болью); 3 – в непораженной коже; 4 – в перифокальной зоне опухоли; N – в коже интактных мышей линии C57BL/6

Note: statistically significant differences in comparison with the indicators: 1 – in the skin of intact animals; 2 – in the control group (with chronic pain); 3 – in unaffected skin; 4 – in the perifocal zone of the tumor; N – in the skin of intact mice of the C57BL/6 line

в 2,9 и 10,1 раза соответственно. При этом выявлен значительно более высокий уровень VEGF-C и IGF-I — в 4,3 и 9,9 раза выше уровня в интактной группе линии C57BL/6.

В коже мышей-самцов, нокаутированных по u-PA, в состоянии ХНБ наблюдались изменения, в целом аналогичные по направленности тем, которые мы наблюдали у самцов линии C57BL/6, но менее выраженные: по сравнению с уровнем у интактных животных линии с нокаутом была увеличена концентрация VEGF-A в 2,1 раза (см. табл. 3). Более выражено было увеличение VEGF-C — в 4,1 раза и TGF-β1 — в 2,7 раза. Обращает на себя внимание противоположная (в отличие от животных с ХНБ линии C57BL/6) динамика концентрации sVEGF-R3 — увеличение в 1,7 раза и IGF-I — снижение в 2,4 раза по сравнению с уровнем у интактных животных линии с нокаутом.

При развитии меланомы на фоне ХНБ у самцов мышей с нокаутом по uPA в непораженной опухоли коже статистически значимо по сравнению с уровнем в контрольной группе изменялась кон-

центрация только VEGF-A, IGF-I — увеличение в 2,2–2,3 раза, а также sVEGF-R3 — снижение в 3,5 раза. В перифокальной зоне опухоли мы наблюдали увеличение концентрации VEGF-A в 3,1 раза, TGF-β1 — в 4,2 раза и FGF-21 — в 1,9 раза. Увеличение уровней sVEGF-R1 и sVEGF-R3 составило 83,3% и 62,5% соответственно. Обнаруженные изменения были значительно менее выражены, чем у самцов линии C57BL/6. В ткани меланомы уровень большинства изученных факторов роста был ниже, чем в перифокальной зоне опухоли (как и у самцов линии C57BL/6): VEGF-C — в 4,0 раза, IGF-I и IGF-II — в среднем в 5,1 раза, FGF-21 — в 6,4 раза, sVEGF-R1 — в 2,8 раза, а VEGF-A — выше в 5,6 раза. При этом по сравнению с уровнем в непораженной опухоли коже концентрации VEGF-A и TGF-β1 были выше в 17,6 и в 3,6 раза соответственно, а концентрация остальных факторов роста — ниже от 3,3 до 5,4 раза.

Динамика концентрации факторов роста в экспериментальных группах самок мышей линий C57BL/6 и C57BL/6-Plautml. lBtg-This Plau6FDhu/GFDhu при росте меланомы

Таблица 4. Концентрация факторов роста в тканях мышей-самок линии C57BL/6 при росте меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли
Table 4. The concentration of growth factors in the tissues of female mice line C57BL/6 with the growth of melanoma B16/F10 on the background of chronic neurogenic pain

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей / Skin of intact mice	Кожа мышей с ХНБ (контрольная группа) / Skin of mice with CNP (control gr.)	Мыши с меланомой B16/F10 на фоне ХНБ / Mice with melanoma B16/F10 on the background of CNP		
			Непораженная кожа / Not affected skin	Непораженная кожа / Not affected skin	Непораженная кожа / Not affected skin
VEGF-A, пг/г тк / VEGF-A, pg/g tc	169,4±8,3	452,6±41,3 ¹	5549,5±497,5 ^{1,2}	10365,4±1231,4 ³	10637,5±789,6 ³
VEGF-R1, нг/г тк / VEGF-R1, Ng/g tc	0,95±0,1	2,7±0,3 ¹	3,7±0,4 ^{1,2}	15,2±1,5 ³	6,7±0,8 ^{3,4}
VEGF-C, пг/г тк / VEGF-C, pg/g tc	6,8±0,5	41,5±4,2 ¹	43,4±3,4 ¹	298,5±22,7 ³	90,5±7,8 ^{3,4}
VEGF-R3, нг/г тк / VEGF-R3, ng/g tc	6,7±0,6	1,1±0,13 ¹	1,2±0,15 ¹	2,1±0,2 ²	1,1±0,2 ⁴
IGF-I, нг/г тк / IGF-I, ng/g tc	4,5±0,4	106,5±7,5 ¹	93,6±8,9 ¹	1289,4±106,3 ³	95,6±8,5 ⁴
IGF-II, нг/г тк / IGF-II, ng/g tc	2,0±0,2	5,6±0,5 ¹	5,2±0,6 ¹	93,4±8,1 ³	5,4±0,5 ⁴
TGF-β1, нг/г тк / TGF-β1, ng/g tc	1,4±0,15	1,6±0,15	1,6±0,2	8,8±0,9 ³	1,9±0,2 ⁴
FGF-21, пг/г тк / FGF-21, pg/g tc	379,1±31,9	280,1±28,7	257,6±24,8 ¹	471,6±36,1 ³	338,4±32,4 ⁴

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с показателями: 1 – в коже интактных животных; 2 – в контрольной группе (с хронической болью); 3 – в непораженной коже; 4 – в перифокальной зоне опухоли

Note: statistically significant differences in comparison with the indicators: 1 – in the skin of intact animals; 2 – in the control group (with chronic pain); 3 – in unaffected skin; 4 – in the perifocal zone of the tumor

B16/F10 на фоне ХНБ представлена в таблицах 4 и 5.

В коже самок мышей линии C57BL/6 в состоянии ХНБ мы наблюдали более высокую концентрацию большинства факторов роста (как и у самцов линии C57BL/6), чем в группе интактных самок этой же линии (см. табл. 4): уровни VEGF-A, sVEGF-R1, IGF-II выросли в среднем в 2,75 раза, VEGF-C — в 6,1 раза, а уровень sVEGF-R3 снизился в 6,1 раза. Максимальное увеличение отмечено для IGF-I — в 23,7 раза.

При росте меланомы на фоне ХНБ в непораженной опухоли коже самок мышей было выявлено только значимое изменение концентрации VEGF-A — в 12,3 раза и sVEGF-R1 — в 1,4 раза по сравнению с уровнем в контрольной группе (см. табл. 4). В перифокальной зоне опухоли у самок мышей мы наблюдали картину изменений, аналогичную сложившейся у самцов, — уровни практически всех изученных факторов роста были максимально увеличены по сравнению с уровнями в непораженной коже: VEGF-A и sVEGF-R1 — в 5,4 и 4,1 раза соответственно, VEGF-C и sVEGF-R3 — в 6,9 и 1,8 раза соответственно, FGF-21 — в 1,8 раза, TGF-β1 — в 5,5 раза. Наиболее значи-

тельное увеличение отмечено для IGF-I и IGF-II — в 13,8 и в 18,0 раза соответственно. В ткани меланомы у самок мышей, как и у самцов, концентрация всех факторов роста была ниже, чем в перифокальной зоне. Причем уровни VEGF-A, sVEGF-R1 и VEGF-C были выше в 5,2, 1,8 и в 2,1 раза соответственно, чем уровни в непораженной опухоли коже.

У интактных самок мышей, нокаутированных по u-PA, были выявлены значительно более высокие уровни VEGF-C и IGF-I — в 23,8 и в 11,9 раза выше, чем в коже интактных самок линии C57BL/6, и более низкие уровни sVEGF-R1, sVEGF-R3 и FGF-21 — в 1,7, в 4,5 и в 2,5 раза ниже, чем у интактных самок линии C57BL/6 (табл. 5). Эти изменения были аналогичны по направленности динамике показателей в группе мышей самцов с нокаутом. Однако, в отличие от них, в коже самок мышей с нокаутом наблюдались также более высокие уровни VEGF-A — в 1,8 раза, TGF-β1 — в 3,6 раза и IGF-II — в 5,8 раза по сравнению с уровнями в группе интактных самок без нокаута. При этом следует обратить внимание на то, что уровень некоторых факторов роста

Таблица 5. Концентрация факторов роста в тканях мышей-самок линии C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu при росте меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли
Table 5. The concentration of growth factors in the tissues of female mice of the C57BL/6-Plautml line.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu in the growth of melanoma B16/F10 on the background of chronic neurogenic pain

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей / Skin of intact mice	Кожа мышей с ХНБ (контрольная группа) / Skin of mice with CNP (control gr.)	Мыши с меланомой B16/F10 на фоне ХНБ / Mice with melanoma B16/F10 on the background of CNP		
			Непораженная кожа / Not affected skin	Непораженная кожа / Not affected skin	Непораженная кожа / Not affected skin
VEGF-A, пг/г тк / VEGF-A, pg/g tc	304,2±28,3 ^N	287,7±31,2	406,8±38,12	8764,4±782,3 ³	3855,4±412,3 ^{3,4}
VEGF-R1, нг/г тк / VEGF-R1, Ng/g tc	0,55±0,07 ^N	0,6±0,05	0,4±0,02 ²	1,2±0,1 ³	0,6±0,04 ⁴
VEGF-C, пг/г тк / VEGF-C, pg/g tc	162,2±13,9 ^N	166,6±15,6	54,1±6,6 ^{1,2}	105,6±9,8 ³	21,1±2,3 ^{3,4}
VEGF-R3, нг/г тк / VEGF-R3, ng/g tc	1,5±0,09 ^N	1,5±0,2	0,9±0,04 ¹	0,7±0,05	0,7±0,0 ⁴
IGF-I, нг/г тк / IGF-I, ng/g tc	53,4±5,8 ^N	30,5±4,1 ¹	13,5±1,4 ^{1,2}	110,0±13,5 ³	26,3±2,4 ^{3,4}
IGF-II, нг/г тк / IGF-II, ng/g tc	11,5±1,0 ^N	8,8±1,2	3,5±0,5 ^{1,2}	7,7±1,1 ³	1,6±0,2 ^{3,4}
TGF-β1, нг/г тк / TGF-β1, ng/g tc	5,1±0,4 ^N	5,7±0,5	9,7±1,0 ^{1,2}	7,7±1,0	2,9±0,4 ^{3,4}
FGF-21, пг/г тк / FGF-21, pg/g tc	151,5±12,3 ^N	76,0±13,6 ¹	144,1±12,9 ²	129,7±11,7	104,1±11,9

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с показателями: 1 – в коже интактных животных; 2 – в контрольной группе (с хронической болью); 3 – в непораженной коже; 4 – в перифокальной зоне опухоли; N – в коже интактных мышей линии C57BL/6
 Note: statistically significant differences in comparison with the indicators: 1 – in the skin of intact animals; 2 – in the control group (with chronic pain); 3 – in unaffected skin; 4 – in the perifocal zone of the tumor; N – in the skin of intact mice of the C57BL/6 line

в коже интактных самок и самцов линии с нокаутом по *uPA* был различен: в коже самок мышей концентрации VEGF-A, VEGF-C и TGF- β 1 были выше в 6,4, 5,8 и 17 раз соответственно, а концентрация IGF-I была ниже в 2,8 раза.

Состояние ХНБ оказывало иное воздействие на динамику изученных показателей в коже самок мышей, нокаутированных по *uPA*, по сравнению с самками линии без нокаута: концентрация факторов семейства VEGF, их рецепторов, IGF-II и TGF- β 1 значимо не изменялась относительно показателей в группе интактных самок мышей. Отмечено снижение в коже только уровня IGF-I в 1,8 раза и FGF-21 — в 2 раза (см. табл. 5).

При росте меланомы на фоне ХНБ у самок мышей с нокаутом в отличие от показателей у самок линии C57 BL/6 в непораженной опухоли коже было выявлено значимое увеличение концентрации VEGF-A — в 1,4 раза, TGF- β 1 — в 1,7 раза и FGF-21 — в 1,9 раза по сравнению с уровнем в контрольной группе. Уровни IGF-I и IGF-II были ниже в среднем в 2,4 раза, VEGF-C — в 3,1 раза, чем в контрольной группе. В перифокальной зоне опухоли обнаружен более высокий уровень VEGF-A и sVEGF-R1 — в 21,5 и 3,0 раза соответственно, VEGF-C — в 2,0 раза, а также IGF-I и IGF-II — в 8,1 и 2,2 раза соответственно по сравнению с уровнем в непораженной коже. Значимого изменения sVEGF-R3, TGF- β 1 и FGF-21 не выявлено в отличие от показателей в группе самок без нокаута. В ткани опухоли концентрация большинства факторов роста была значимо ниже, чем в перифокальной зоне, как и у самок мышей линии C57 BL/6: наиболее выраженным было снижение IGF-I и IGF-II — в среднем в 4,5 раза и VEGF-C — в 5,0 раза, уровни VEGF-A и sVEGF-R1 были ниже в среднем в 2,2 раза, а уровень TGF- β 1 — в 2,6 раза. При этом по сравнению с уровнем в непораженной коже концентрация VEGF-A в ткани меланомы была в 9,5 раза выше, а VEGF-C — в 2,6 раза ниже, уровень инсулиноподобных факторов роста изменялся разнонаправленно — IGF-I был выше в 1,9 раза, а IGF-II был ниже в 2,2 раза. Уровень TGF- β 1 был в 3,3 раза ниже, чем в непораженной опухоли коже.

Таким образом, можно отметить, что при росте экспериментальной меланомы B16/F10 на фоне ХНБ у самцов и самок мышей с нокаутом по гену *u-PA* концентрация изученных факторов роста в образцах кожи и опухоли значительно отличалась от соответствующего уровня в образцах у мышей линии C57BL/6 — абсолютные значения большинства изученных факторов роста в целом были ниже, чем у животных без нокаута, выраженность изменений многих показателей была больше у мышей линии C57BL/6.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время исследования на животных моделях большого спектра моделей заболеваний человека, включая онкологические заболевания, широко используются для лучшего понимания механизмов, ведущих к патологии, определения потенциальных биомаркеров, которые будут использоваться в клинической практике, и, в конечном итоге, молекулярных мишеней для терапевтических воздействий. Был разработан большой набор моделей генно-инженерных мышей для изучения молекулярных путей, регулирующих трансформацию меланоцитов и прогрессирование меланомы. Исследования на линиях мышей, дефицитных по компонентам *uPAR*-системы, позволили оценить роль отдельных участников этой системы в ангиогенезе и метастазировании *in vivo*. Было показано, что при дефиците *uPA* ингибируется метастазирование в модели трансгенного рака молочной железы MMTV-PyMT [18]. При дефиците как *uPA*, так и PAI-1 был подавлен рост фибросаркомы и изменена морфология сосудов. У мышей с дефицитом *uPA* или *uPAR* значительно задерживался рост подкожно инъецированных клеток рака предстательной железы по сравнению с линией мышей дикого типа [цит. по 19]. Таким образом, дефицит в *uPAR*-системе сопровождался ингибированием роста опухоли и метастазирования в животных моделях, т.е. ингибирование протеолиза обладает способностью ослаблять инвазию опухоли, ангиогенез и миграцию [19, 20]. Этот вывод подтверждают результаты клинических исследований, в которых повышенные уровни *uPA* и *uPAR* связаны с плохим прогнозом и являются сильными независимыми маркерами при многих типах опухолей [15, 21].

Известно, что урокиназа через протеолитическую активацию плазмينا регулирует деградацию белков внеклеточного матрикса. В результате этого происходит высвобождение и активация различных факторов роста, таких как VEGF, инсулиноподобные факторы роста, TGF- β 1, FGF-21, которые, помимо осуществления своих функций, участвуют в усилении экспрессии различных компонентов *uPAR*-системы [22, 23]. Недостаток экспрессии урокиназы *uPA* и снижение скорости активации плазмينا может негативно влиять на миграцию, в частности, эндотелиальных клеток и, следовательно, на неоваскуляризацию. Однако для поддержки васкуляризации другие протеолитические пути могут компенсировать снижение активности *uPA*. Дегградацию внеклеточного матрикса могут вызывать tPA-активированный плазмин, катепсины, различные типы матриксных металлопротеиназ (MMP),

активация и функционирование которых не всегда зависят от активности плазмина [19,20]. Кроме того, Lund L. R. и соавт. (2006) было показано, что у мышей с двойным дефицитом uPA/tPA наблюдается независимая от этих протеаз активация плазминогена, опосредованная калликреином [24].

В нашем исследовании мы наблюдали более высокий уровень всех изученных факторов роста и более низкий уровень FGF-21 в коже интактных самок мышей с нокаутом по uPA по сравнению с показателями в коже интактных самок линии C57BL/6, что свидетельствует о функционировании uPA-независимых путей протеолитической активации факторов роста. Практически аналогичную картину мы наблюдали в коже самок мышей линии C57BL/6, находящихся в состоянии ХНБ (контрольная группа). Такие изменения, на наш взгляд, позволяют предположить, что в состоянии ХНБ в коже функционируют uPA-независимые пути протеолитической активации факторов роста, что подтверждается отсутствием статистически значимых изменений их уровня в коже самок с нокаутом из контрольной группы (в состоянии ХНБ). Данные о значительном снижении концентрации uPA в коже самок линии C57BL/6, находящихся в состоянии ХНБ, свидетельствуют об ингибирующем эффекте хронической боли на уровень урокиназы и uPA-зависимый протеолиз [16].

В коже самцов интактной группы с нокаутом по uPA изменение уровня факторов роста имеет некоторые особенности — как и у самок с нокаутом, наблюдались более высокие концентрации VEGF-C и IGF-I и более низкие для FGF-21, sVEGF-R1 и sVEGF-R3, но в отличие от самок уровни VEGF-A и TGF- β 1 у самцов с нокаутом были более низкими по сравнению с уровнями у самцов линии C57BL/6. При этом абсолютные значения концентрации VEGF-A, VEGF-C, IGF-I и TGF- β 1 в коже интактных самцов с нокаутом были меньше, чем у самок с нокаутом. Можно предположить, что у самцов с нокаутом uPA-независимые пути протеолитической активации факторов роста функционируют менее активно, чем у самок мышей с нокаутом. Видимо, поэтому состояние ХНБ у самцов с нокаутом по uPA оказывает более значительное влияние на изменение уровня изученных факторов роста (в отличие от самок). В коже самцов мышей линии C57BL/6 в состоянии ХНБ изменение концентрации факторов роста по сравнению с уровнем у интактных самцов было аналогично тому, что мы наблюдали у самок мышей той же линии в состоянии ХНБ. Таким образом, можно предположить, что и у самцов мышей линии C57BL/6 (как и у самок) в состоянии ХНБ функционирует uPA-независимый

механизм протеолитической активации факторов роста, что также подтверждают данные о снижении уровня uPA в коже самцов линии C57BL/6, находящихся в состоянии ХНБ [17].

При росте меланомы на фоне ХНБ у самок мышей с дефицитом uPA отмечалось увеличение уровней сосудистых и инсулиноподобных факторов роста в перифокальной зоне опухоли, особенно значительное для VEGF-A и IGF-I, что может быть обусловлено как паракринным влиянием опухоли, содержащей полноценный ген uPA, так и функционированием uPA-независимого протеолиза. При этом в ткани самой опухоли концентрации всех изученных факторов роста были ниже, чем в перифокальной зоне (за исключением FGF-21). Особенно интересно в данной модели то, что, на наш взгляд, прослеживается влияние опухоли на неповрежденную кожу мышей, в которой увеличивались уровни VEGF-A, TGF- β 1 и FGF-21 и снижались уровни инсулиноподобных факторов роста по сравнению с показателями в коже самок мышей контрольной группы. При росте меланомы на фоне ХНБ у нокаутированных по uPA самцов мышей в целом направленность изменений уровня факторов роста сохранялась, хотя они были гораздо менее выражены, чем у самок с нокаутом. В ткани самой опухоли концентрации изученных факторов роста были ниже, чем в перифокальной зоне, как и у самок с нокаутом, за исключением VEGF-A — в опухоли у самцов его концентрация была значительно выше, чем в перифокальной зоне.

При росте меланомы на фоне ХНБ у самок мышей линии C57BL/6 (с полноценным геномом) в перифокальной зоне опухоли наблюдалась аналогичная картина — максимально увеличенный уровень всех факторов роста, включая также TGF- β 1 и FGF-21, по сравнению с уровнем как в непораженной коже, так и в ткани меланомы. При этом и степень выраженности изменений, и абсолютные значения концентраций факторов роста были больше, чем у самок мышей линии с нокаутом. Такой результат может быть обусловлен функционированием не только uPA-зависимых путей протеолиза, активируемых в процессе роста опухоли, что подтверждают результаты работы [16], но и uPA-независимых путей, активируемых в состоянии ХНБ, что позволяет предположить синергическое влияние состояния хронической боли и паракринного влияния меланомы на уровень факторов роста. Выраженность такого влияния особенно прослеживается на динамике концентрации VEGF-A, IGF-I и IGF-II.

У самцов мышей линии C57BL/6 при росте меланомы на фоне ХНБ мы наблюдали в перифокальной зоне опухоли значительно более выраженные

изменения концентрации всех изученных факторов роста, а также значительно более высокие их абсолютные значения по сравнению с данными у самцов с дефицитом uPA. Как и в группе самок, у самцов мышей с полноценным геномом в перифокальной зоне опухоли концентрация факторов роста достигала максимальных значений как по сравнению с уровнем в неповрежденной коже, так и в опухоли. Таким образом, и у самцов мышей линии C57BL/6 мы наблюдали результат возможного синергического влияния состояния ХНБ и опухолевого роста, что прослеживалось в динамике уровня не только VEGF-A, но также VEGF-C, инсулиноподобных факторов роста и TGF- β 1.

Обращает на себя внимание то, что, несмотря на «полноценность» меланомы по uPA у самок мышей обеих линий, уровень почти всех факторов роста в опухоли у самок-нокаутов был ниже, чем в опухоли у самок без дефицита по uPA. В целом аналогичную картину мы наблюдали и у самцов мышей. Это наблюдение подтверждает предположение о том, что состояние фибринолитической системы организма-хозяина и функционирование uPA-независимых протеолитических путей активации факторов роста могут влиять на рост и инвазию опухоли [25].

К настоящему времени становится понятно, что в основе механизма перехода острой боли в хроническую и поддержания хронической нейрогенной боли находится активация глиальных клеток (и не только их), которая проявляется, в том числе, в синтезе и высвобождении различных медиаторов (цитокинов, хемокинов, факторов роста, протеаз). Среди них значительную роль играют провоспалительные цитокины с широким спектром биологических эффектов, в частности интерлейкин IL-6. В результате развивается воспалительная реакция, активация многих сигнальных путей (JAK/STAT3, ERK, MAPK, пр.), вовлечение в процесс нейровоспаления не только периферических, но и центральных отделов нервной системы. Хроническая нейрогенная боль рассматривается как результат нарушения регуляции глиальных функций и нейроглиального взаимодействия в нервной системе с блокадой ре-

ципрокных сигнальных путей между нейронами и ненейрональными клетками, изменений в периферической иммунной системе [26–28]. Вероятно, что существование в состоянии ХНБ воспалительного фона с признаками иммуносупрессии, с активацией ряда сигнальных путей, играющих определенное значение в опухолевой прогрессии, может оказывать влияние на рост опухоли и метастазирование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в данном исследовании, показали, что в целом в коже интактных самок и самцов мышей линии C57BL/6-Plautml. IBUG-ThisPlau6FDhu/GFDhu (нокаут по uPA) наблюдались изменения уровней факторов роста аналогичные изменениям у мышей линии C57 BL/6 (с полноценным геномом) в состоянии ХНБ. Это может свидетельствовать о том, что в коже мышей в этом состоянии, возможно, функционируют uPA-независимые механизмы протеолитической активации факторов роста, способствующие увеличению их концентрации.

При росте меланомы B16/F10 на фоне ХНБ у самок и самцов мышей линии C57BL/6-Plautml. IBUG-ThisPlau6FDhu/GFDhu наблюдались однонаправленные изменения уровней факторов роста — максимальное увеличение их концентрации в перифокальной зоне опухоли, что может быть связано как с функционированием uPA-независимого протеолиза, так и с паракринным влиянием полноценной по uPA опухоли, при этом у самцов мышей выраженность изменений была меньше, чем у самок. Изменения уровней факторов роста у мышей линии C57 BL/6 при росте меланомы на фоне хронической нейрогенной боли были аналогичны, но в целом более выражены, чем у мышей с нокаутом, что может быть связано с паракринным влиянием растущей опухоли на фоне активированного состоянием хронической боли uPA-независимых путей активации факторов роста, т.е. синергическое влияние ХНБ и растущей опухоли на организм. Подтверждение этого предположения нуждается в дальнейших углубленных исследованиях.

Список литературы

1. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Давыдов О. С., Данилов А. Б., Амелин А. В., Куликов С. М. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу неврологу. Журнал Боль. 2008; 3(20):24–32.
2. Каприн А. Д., Абузарова Г. Р., Хороненко В. Э., Алексеева Г. С., Костин А. А., Старинский В. В., и др. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических пациентов. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России. 2015, 48 с. Доступно по: <http://lgb6.ru/doc/123.pdf>

3. Paice JA, Bell RF, Kalso EA, Soyannwo OA. *Cancer Pain: From Molecules to Suffering*. IASP Press. Seattle; 2010, 354 p. DOI: 10.1007/s12630-010-9438-6
4. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 67(9):54–58.
5. Решетняк Д. В., Смирнова В. С., Кукушкин М. Л. Половые различия при изменении биохимических показателей крови у крыс в ответ на острую соматическую и хроническую нейрогенную боль. *Журнал Боль*. 2004; 2(3):12–16.
6. Кит О. И., Франциянц Е. М., Котиева И. М., Каплиева И. В., Трепитики Л. К., Бандовкина В. А., и др., Некоторые механизмы повышения злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей. *Российский журнал боли*. 2017; 2(53):14–20.
7. Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитики Л. К., Бандовкина В. А., и др. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы В16/F10 у самцов мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2019; 1(201):106–111.
8. Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитики Л. К., Бандовкина В. А., и др. Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. *Российский журнал боли*. 2017; 3–4(54):17–25.
9. Binder BR, Mihaly J, Prager GW. uPAR — uPA — PAI-1 interactions and signaling: A vascular biologist's view. *Thromb Haemost*. 2007; 97(03):336–342. DOI: 10.1160/th06-11-0669
10. Mazar AP. Urokinase plasminogen activator receptor choreographs multiple ligand interactions: implications for tumor progression and therapy. *Clin. Cancer Res*. 2008; 14(18):5649–5655. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4863
11. Дергилев К. В., Степанова В. В., Белоглазова И. Б., Цоколаев З. И., Парфенова Е. В. Многогранные роли урокиназной системы в регуляции ниш стволовых клеток. *Acta naturae*. 2018; 10(4):19–32.
12. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010 Jan; 11(1):23–36. DOI: 10.1038/nrm2821
13. Su S-C, Lin C-W, Yang W-E, Fan W-L, Yang S-F. The urokinase-type plasminogen activator (uPA) system as a biomarker and therapeutic target in human malignancies. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2016 May 3; 20(5):551–566. DOI: 10.1517/14728222.2016.1113260
14. Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(1):39–49. DOI: 10.2174/1381612043453559
15. Ulisse S, Baldini E, Sorrenti S, D'Armiento M. The Urokinase Plasminogen Activator System: A Target for Anti-Cancer Therapy. *Current cancer drug targets*. 2009; 9(1):32–71. DOI: 10.2174/156800909787314002
16. Кит О. И., Франциянц Е. М., Котиева И. М., Каплиева И. В., Трепитики Л. К., Бандовкина В. А., и др. Динамика тканевой системы регуляторов плазминогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей. *Трансляционная Медицина*. 2018; 5(2):38–46.
17. Франциянц Е. М., Кит О. И., Котиева И. М., Каплиева И. В., Козлова Л. С., Бандовкина В. А., и др. Тканевая Система Регуляции Плазминогена В Динамике Меланомы Кожи У Мышей-Самцов, Воспроизведенной На Фоне Хронической Боли. *Известия Высших Учебных Заведений Северо-Кавказский Регион Серия: Естественные Науки*. 2019; 1(201):112–121.
18. Almholt K, Lund LR, Rygaard J, Nielsen BS, Danø K, Rømer J, et al. Reduced metastasis of transgenic mammary cancer in urokinase-deficient mice. *Int J Cancer*. 2005 Feb 10; 113(4):525–532. DOI: 10.1002/ijc.20631
19. Breuss JM, Uhrin P. VEGF-initiated angiogenesis and the uPA/uPAR system. *Cell Adhesion & Migration*. 2012 Nov 17; 6(6):535–540. DOI: 10.4161/cam.22243
20. Wyganowska-Świątkowska M, Tarnowski M, Murtagh D, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. Proteolysis is the most fundamental property of malignancy and its inhibition may be used therapeutically (Review). *Int J Mol Med*. 2019 Jan; 43(1):15–25. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3983
21. Hugdahl E, Bachmann IM, Schuster C, Ladstein RG, Akslen LA. Prognostic value of uPAR expression and angiogenesis in primary and metastatic melanoma. *PLOS ONE*. 2019 Jan 14; 14(1):e0210399. DOI: 10.1371/journal.pone.0210399
22. Кугаевская Е. В., Гуреева Т. А., Тимошенко О. С., Соловьева Н. И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). 2018; 14(6):61–79. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79
23. Mahmood N, Mihalciou C, Rabbani SA. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Oncol*. 2018; 8:24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024
24. Lund LR, Green KA, Stoop AA, Ploug M, Almholt K, Lilla J, et al. Plasminogen activation independent of uPA and tPA maintains wound healing in gene-deficient mice. *The EMBO Journal*. 2006 Jun 21; 25(12):2686–2697. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601173
25. Gutierrez LS, Schulman A, Brito-Robinson T, Noria F, Ploplis VA, Castellino FJ. Tumor development is retarded in mice lacking the gene for urokinase-type plasminogen activator or its inhibitor, plasminogen activator inhibitor-1. *Cancer Res*. 2000; 60(20):5839–5847.
26. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*. 2007 Nov; 10(11):1361–1368. DOI: 10.1038/nn1992
27. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013; 154 Suppl 1:10–28. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.022
28. Liu H, Xia T, Xu F, Ma Z, Gu X. Identification of the key genes associated with neuropathic pain. *Mol Med Rep*. 2018 May; 17(5):6371–6378. DOI: 10.3892/mmr.2018.8718

References

1. Yakhno NN, Kukushkin ML, Davydov OS, Danilov AB, Amelin AV, Kulikov SM. The results of the Russian epidemiological study of the prevalence of neuropathic pain, its causes and characteristics in the outpatient population who contacted a neurologist. *Journal of Pain*. 2008; 3(20):24–32. (In Russian).
2. Kaprin AD, Abuzarova GR, Khoronenko VE, Alekseeva GS, Kostin AA, Starinsky VV, et al. Pharmacotherapy of chronic pain in cancer patients. M.: MNII them. P.A. Herzen a branch of FSBI «Federal Medical Center named after P.A. Herzen »Ministry of Health of Russia. 2015, 48 p. (In Russian). Available at: <http://lgb6.ru/doc/123.pdf>
3. Paice JA, Bell RF, Kalso EA, Soyannwo OA. *Cancer Pain: From Molecules to Suffering*. IASP Press. Seattle; 2010, 354 p. DOI: 10.1007/s12630-010-9438-6
4. Yakhno NN, Kukushkin ML. Chronic pain: biomedical and socio-economic aspects. *Annals of the Russian Academy of medical sciences* 2012; 67(9):54–58. (In Russian).
5. Reshetnyak DV, Smirnova VS, Kukushkin ML. Sexual differences in changing biochemical blood parameters in rats in response to acute somatic and chronic neurogenic pain. *Journal of Pain*. 2004; 2(3):12–16. (In Russian).
6. Kit OI, Franzianz EM, Kotieva IM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Some mechanisms for increasing the malignancy of melanoma against the background of chronic pain in female mice. *Russian Journal of Pain*. 2017; 2(53):14–20. (In Russian).
7. Kit OI, Kotieva IM, Franzianz EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. influence of chronic neuropathic pain on the course of the malignant process of melanoma B16/F10 in male mice. *News of higher educational institutions. North Caucasus region. Series: Natural Sciences*. 2019; 1(201):106–111. (In Russian).
8. Kit OI, Kotieva IM, Franzianz EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Angiogenesis growth factors in the intact and pathologically changed skin of female mice with malignant melanoma, which develops on the background of chronic pain. *Russian Journal of Pain*. 2017; 3–4(54):17–25. (In Russian).
9. Binder BR, Mihaly J, Prager GW. uPAR — uPA — PAI-1 interactions and signaling: A vascular biologist's view. *Thromb Haemost*. 2007; 97(03):336–342. DOI: 10.1160/th06-11-0669
10. Mazar AP. Urokinase plasminogen activator receptor choreographs multiple ligand interactions: implications for tumor progression and therapy. *Clin. Cancer Res*. 2008; 14(18):5649–5655. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4863
11. Dergilev KV, Stepanova VV, Beloglazova IB, Tsokolayev ZI, Parfenova EV. Multifaced Roles of the Urokinase System in the Regulation of Stem Cell Niches. *Acta naturae*. 2018; 10(4):19–32. (In Russian).
12. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010 Jan; 11(1):23–36. DOI: 10.1038/nrm2821
13. Su S-C, Lin C-W, Yang W-E, Fan W-L, Yang S-F. The urokinase-type plasminogen activator (uPA) system as a biomarker and therapeutic target in human malignancies. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2016 May 3; 20(5):551–566. DOI: 10.1517/14728222.2016.1113260
14. Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(1):39–49. DOI: 10.2174/1381612043453559
15. Ulisse S, Baldini E, Sorrenti S, D'Armiento M. The Urokinase Plasminogen Activator System: A Target for Anti-Cancer Therapy. *Current cancer drug targets*. 2009; 9(1):32–71. DOI: 10.2174/156800909787314002
16. Kit OI, Franzianz EM, Kotieva IM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Dynamics of the tissue system of plasminogen regulators in case of skin melanoma against the background of chronic pain in female mice. *Translational Medicine*. 2018; 5 (2):38–46. (In Russian).
17. Franzianz EM, Kit OI, Kotieva IM, Kapliyeva IV, Kozlova LS, Bandovkina VA, et al. Tissue System for Plasminogen Regulation in the Dynamics of Skin Melanoma in Male Mice Reproduced on Chronic Pain Background. *News of Higher Educational Institutions North Caucasus Region Series: Natural Sciences*. 2019; 1(201):112–121. (In Russian).
18. Almholt K, Lund LR, Rygaard J, Nielsen BS, Danø K, Rømer J, et al. Reduced metastasis of transgenic mammary cancer in urokinase-deficient mice. *Int J Cancer*. 2005 Feb 10; 113(4):525–532. DOI: 10.1002/ijc.20631
19. Breuss JM, Uhrin P. VEGF-initiated angiogenesis and the uPA/uPAR system. *Cell Adhesion & Migration*. 2012 Nov 17; 6(6):535–540. DOI: 10.4161/cam.22243
20. Wyganowska-Świątkowska M, Tarnowski M, Murtagh D, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. Proteolysis is the most fundamental property of malignancy and its inhibition may be used therapeutically (Review). *Int J Mol Med*. 2019 Jan; 43(1):15–25. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3983
21. Hugdahl E, Bachmann IM, Schuster C, Ladstein RG, Akslen LA. Prognostic value of uPAR expression and angiogenesis in primary and metastatic melanoma. *PLOS ONE*. 2019 Jan 14; 14(1):e0210399. DOI: 10.1371/journal.pone.0210399
22. Kugaevskaya EV, Gureeva TA, Timoshenko OS, Solovyeva NI. Urokinase-Type Plasminogen Activator System in Norm and in Life-Threatening Processes (Review). 2018; 14(6):61–79. (In Russian). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79
23. Mahmood N, Mihalciou C, Rabbani SA. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Oncol*. 2018; 8:24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024
24. Lund LR, Green KA, Stoop AA, Ploug M, Almholt K, Lilla J, et al. Plasminogen activation independent of uPA and tPA maintains wound healing in gene-deficient mice. *The EMBO Journal*. 2006 Jun 21; 25(12):2686–2697. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601173
25. Gutierrez LS, Schulman A, Brito-Robinson T, Noria F, Ploplis VA, Castellino FJ. Tumor development is retarded in mice lacking the gene for urokinase-type plasminogen activator or its inhibitor, plasminogen activator inhibitor-1. *Cancer Res*. 2000; 60(20):5839–5847.

26. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*. 2007 Nov; 10(11):1361–1368. DOI: 10.1038/nn1992
27. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013 Dec; 154 Suppl 1:S10-28 DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.022
28. Liu H, Xia T, Xu F, Ma Z, Gu X. Identification of the key genes associated with neuropathic pain. *Mol Med Rep*. 2018 May; 17(5):6371-6378. DOI: 10.3892/mmr.2018.8718

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Каплиева Ирина Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Сурикова Екатерина Игоревна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Нескубина Ирина Валерьевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

Бандовкина Валерия Ахтямовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Трепитакки Лидия Константиновна, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>

Немашкалова Людмила Анатольевна, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

Лесовая Наталья Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants, PhD, DSc (Biology), professor, deputy director general for science, head of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Irina V. Kaplieva, MD, PhD, senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Ekaterina I. Surikova, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Irina V. Neskubina, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

Valeria A. Bandovkina, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Lidia K. Trepitaki, assistant researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Natalya D. Cheryarina, laboratory doctor of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>

Lyudmila A. Nemashkalova, assistant researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

Natalya S. Lesovaya, assistant researcher fellow of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>

Список сокращений

ХНБ – хроническая нейрогенная боль
 uPA – урокиназа – активатор плазминогена урокиназного типа
 uPAR – рецептор активатора плазминогена урокиназного типа
 VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
 sVEGFR – R – растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов
 FGF-21 – фактор роста фибробластов-21
 TGF-β – трансформирующий фактор роста бета
 IGF1 и IGF2 – инсулиноподобные факторы роста

List of abbreviations

CNP – chronic neurogenic pain
 uPA – urokinase-urokinase-type plasminogen activator
 uPAR – urokinase-type plasminogen activator receptor
 VEGF – vascular endothelial growth factor
 sVEGFR – soluble vascular endothelial growth factor receptor
 FGF21 – fibroblast growth factor-21
 TGF-β – transforming growth factor beta
 IGF1 and IGF2 – insulin-like growth factors