



РЕГУЛЯТОРЫ ПЛАЗМИНОГЕНА В КОЖЕ ИНТАКТНЫХ МЫШЕЙ, НОКАУТНЫХ ПО ГЕНУ *uPA* ЛИНИИ C57BL/6-PLAUTM1.IBUG-THISPLAU6FDHU/GFDHU, И В МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ

Е.М.Франциянц, Е.И.Сурикова, И.В.Каплиева, И.В.Нескубина, Л.С.Козлова, В.А.Бандовкина, Л.К.Трепитики, В.В.Позднякова

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. Изучение компонентов каскада регуляторов плазминогена (ПГ) в коже интактных мышей с нокаутом по гену *uPA* (урокиназы – активатора ПГ урокиназного типа), а также в модели хронической нейрогенной боли (ХНБ).

Материалы и методы. Использованы 76 мышей, разделенные на группы по полу, наличию или отсутствию нокаута по гену *uPA* и ХНБ. Воспроизведение модели ХНБ осуществляли лигированием седалищных нервов; содержание и активность компонентов каскада активации ПГ – методами ИФА со стандартными тест-системами.

Результаты. Интактные *uPA*-дефицитные мыши линии C57BL/6-Plautm1.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu отличались от мышей C57BL/6 сниженным уровнем регуляторов ПГ, исключая плазмин у всех мышей, ПГ у самцов и рецептор урокиназы (*uPAR*). При ХНБ у *uPA*-дефицитных мышей снижение уровня регуляторов плазминогена продолжалось, кроме *uPAR* у всех мышей, ПГ у самцов и активности ингибитора-1 активаторов плазминогена (*PAI-1*-акт) у самок.

Заключение. У интактных *uPA*-дефицитных мышей обоего пола подавлен практически весь каскад регуляторов ПГ, сравнительно с животными линии C57BL/6, кроме *uPAR* у самок, ПГ у самцов и плазмину у всех животных. При ХНБ регуляторы ПГ у *uPA*-дефицитных мышей подавлены относительно фона, кроме *uPAR* у самцов и самок. Сравнение с данными мышей C57BL/6 демонстрирует, что в модели ХНБ у них было получено состояние *uPA*-системы, весьма напоминающее таковое у интактных *uPA*-дефицитных животных линии C57BL/6-Plautm1.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu. У мышей C57BL/6 в модели ХНБ содержание *uPA* было снижено на 2 порядка от нормы при практически полном истощении активности *uPA*. Нокаутирование гена *uPA* вызывает не только стойкое подавление системы регуляторов ПГ, на которое практически не влияет ХНБ, кроме уровня *uPAR*, но и вызывает изменения, аналогичные происходящим при моделировании ХНБ у нормальных мышей.

Ключевые слова:

uPA-дефицитные мыши, регуляторы плазминогена, хроническая нейрогенная боль

Оформление ссылки для цитирования статьи

Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Нескубина И.В., Козлова Л.С., Бандовкина В.А., Трепитики Л.К., Позднякова В.В. Регуляторы плазминогена в коже интактных мышей, нокаутных по гену *uPA* линии C57BL/6-Plautm1.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu, и в модели хронической нейрогенной боли. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 24-33. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-2

Для корреспонденции

Козлова Лариса Степановна, к.б.н., доцент, 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: 79094277471@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3907-0976>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 18.04.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

SYSTEM OF PLASMINOGEN REGULATORS IN THE SKIN OF INTACT *uPA* GENE-KNOCKOUT C57BL/6-PLAUTMI.IBUG-THIS PLAU6FDHU/GFDHU MICE AND IN A MODEL OF CHRONIC NEUROGENIC PAIN

E.M.Frantsiyants, E.I.Surikova, I.V.Kaplieva, I.V.Neskubina, L.S.Kozlova,
V.A.Bandovkina, L.K.Trepitaki, V.V.Pozdnyakova

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

Abstract

Purpose of the study. Studying the components of the cascade of plasminogen (PG) regulator in the skin of intact *uPA* (urokinase plasminogen activator) gene-knockout mice and in a model of chronic neurogenic pain (CNP).

Materials and methods. The study included 76 mice divided in groups depending on the gender, presence or absence of *uPA* gene knockout and CNP. A CNP model was created by sciatic nerve ligation; levels and activity of components of PG activation cascade were studied by ELISA using standard test systems.

Results. Intact *uPA*-deficient C57BL/6-PlautmI.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu mice differed from C57BL/6 mice by a decreased level of PG regulators, excluding plasmin in all mice, PG in males and urokinase receptor (uPAR). *uPA*-deficient mice with CNP showed continuing decrease in levels of plasminogen regulators, except for uPAR in all mice, PG in males and the activity of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1-act) in females.

Conclusion. Almost the entire cascade of PG regulators was inhibited in intact *uPA*-deficient mice of both genders, compared to C57BL/6 animals, except for uPAR in females, PG in males and plasmin in all animals. In CNP, PG regulators in *uPA*-deficient mice were inhibited compared to the background, excluding uPAR in males and females. The comparison with C57BL/6 mice demonstrated that the CNP model resulted in the *uPA* system state very similar to that in intact *uPA*-deficient C57BL/6-PlautmI.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu animals. In C57BL/6 mice with CNP, levels of *uPA* were reduced by 2 orders of magnitude, relative to the norm, with the almost complete depletion of *uPA* activity. *uPA* gene knockout results in a persistent suppression of the system of PG regulators which is practically not affected by CNP, except for the uPAR level, and causes changes similar to that in the CNP modeling in normal mice.

Keywords:

uPA-deficient mice, plasminogen regulators, chronic neurogenic pain

For citation

Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Kaplieva I.V., Neskubina I.V., Kozlova L.S., Bandovkina V.A., Trepitaki L.K., Pozdnyakova V.V. System of plasminogen regulators in the skin of intact *uPA* gene-knockout C57BL/6-PlautmI.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu mice and in a model of chronic neurogenic pain. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 24-33. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-2

For correspondence

Larisa S. Kozlova, PhD (Biology), associate professor, senior researcher of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors
Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)
Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: 79094277471@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3907-0976>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 18.04.2019, accepted for publication 01.12.2019

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мышь является наиболее адекватным модельным животным для изучения результата инактивации генов. Нокаут гена *uPA* — молекулярно-генетический метод, в ходе которого изменения вносятся в нуклеотидную последовательность гена *uPA*. По изучению *uPA*-дефицитных мышей пока имеется немного исследований, сообщалось, что мыши, дефицитные по генам *uPA* и *uPAR*, демонстрируют спонтанное возникновение эпилептических судорог и сниженную скорость восстановления периферических нервов после их повреждений, по сравнению с животными дикого типа, у них быстрее развиваются воспаление, дисплазия эпителия и предраковые изменения в ткани [1–4]. Есть сведения, что система *uPA-uPAR* вовлечена в регуляцию роста и ветвления аксонов, миграцию нервных клеток [5, 6]. Фибринолитическая система считается одним из ведущих участников злокачественного процесса, в каскаде ее регуляции при онкопатологии заметная роль отводится урокиназному активатору плазминогена — *uPA*, его рецептору — *uPAR*, плазмину [7, 8]. Ранее мы исследовали систему фибринолиза у мышей C57 BL/6 и обнаружили, что ХНБ вызывала истощение *uPA*, тем не менее, на ее фоне экспериментальная меланома кожи развивалась и метастазировала быстрее, чем в традиционном варианте, особенно у мышей-самок [9, 10].

Мы сосредоточили внимание на сериновых протеиназах каскада регуляции плазминогена (ПГ) в мышинной модели хронической нейрогенной боли (ХНБ), воспроизведенной у *uPA*-дефицитных мышей, т.к. клетки в пределах микросреды болевого и/или опухолевого очага производят белки и медиаторы, активирующие ноцицепторы и сопряженные ферментные системы [11, 12]. Необходимо выяснить, существуют ли особенности в тканевом каскаде регуляции плазминогена у интактных *uPA*-дефицитных мышей с нокаутом по гену *uPA*, сравнительно с мышами линии C57 BL/6. Сведений по этому вопросу в доступной литературе не обнаружено, поэтому нами предпринято собственное сравнительное исследование.

Целью являлось изучение компонентов каскада регуляторов ПГ в коже интактных мышей с нокаутом по гену *uPA*, а также в модели ХНБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на самках и самцах мышей, нокаутных по гену *uPA* — C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu (по 12 половозрелых животных обоего пола, массой 24–33 г). Мыши этой линии

были получены из питомника лабораторных животных «Пушино» филиала Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, г. Пушкино Московской области. Характеристика животных: C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu (окраска шерсти: черные, метод модификации — нокаут *uPA*); животные выведены целевой мутацией с получением белка, неспособного связываться с рецептором активатора плазминогена урокиназного типа (*uPAR*); животные-мутанты могут использоваться в исследованиях процессов воспаления, онкогенеза, механизмов фибринолиза и других в опухолях и другой ткани.

Результаты сравнивали с данными мышей линии C57 BL/6 (по 14 животных обоего пола, 8-недельного возраста, массой 21–26 г), полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область).

Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Распределение животных

Интактные животные:

- мыши линии C57 BL/6 (по 7 животных обоего пола, самки с начальной массой 21–23 г и самцы с начальной массой 24–26 г) — норма, исходный фон;
- мыши с нокаутом по гену *uPA* линии C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu (по 12 животных обоего пола, самки с начальной массой 24–26 г и самцы с начальной массой 31–33 г) — исходный фон.

В модели ХНБ:

- группа сравнения — мыши линии C57 BL/6 с ХНБ (по 7 животных обоего пола, самки с начальной массой 21–23 г и самцы с начальной массой 24–26 г);
- основная группа — мыши с нокаутом по гену *uPA* линии C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu после воспроизведения ХНБ (по 12 шт. обоего пола, самки с начальной массой 24–26 г и самцы с начальной массой 31–33 г).

Воспроизведение модели ХНБ осуществляли общепринятым способом путем двустороннего лигирования седалищного нерва [13]. В цитозольной фракции кожи мышей изучены содержание (АГ — антиген) и активность (АК) растворимых компонентов каскада активации ПГ: *uPAR*, *uPA*-АГ и *uPA*-АК, *tPA*-АГ и *tPA*-АК, ПГ, плазмина, связанного

с α -2-антиплазмином (РАР), ингибитора-1 активаторов плазминогена (РАI-1-АГ и РАI-1-акт) методами ИФА со стандартными тест-системами.

Статистика: программа Statistica 10.0 с определением среднего $\pm$ стандартного отклонения. Различия между средними величинами оценивались с помощью непараметрического критерия суммы рангов Вилкоксона–Манна–Уитни и параметрического t-критерия Стьюдента для малых выборок, при $p < 0,05$ считали значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование компонентов фибринолиза в коже интактных мышей с нокаутом по гену uPA линии C57BL/6-Plautmi. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu

В цитозольной фракции кожи у всех интактных мышей с нокаутом по гену uPA линии C57BL/6-Plautmi. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu (uPA-дефицитные мыши) регистрировались следы uPA и наличие

uPAR, ПГ, РАР, активатора плазминогена tPA, ингибитора РАI-1 (табл. 1).

У интактных uPA-дефицитных мышей-самок привлекает внимание высокое содержание РАР, превосходящее таковое в 4,2 раза у самок мышей C57 BL/6, при содержании ПГ ниже в 1,3 раза. У uPA-дефицитных мышей-самцов уровень РАР также был повышен, но в меньшей степени — в 2,1 раза, сравнительно с таковым у мышей C57 BL/6; ПГ, наоборот, — повышен в 1,8 раза, относительно данных самцов мышей линии C57 BL/6.

В условиях дефицита uPA при высоком содержании РАР ожидалось возрастание уровня второго активатора ПГ — tPA. Однако его определение у uPA-дефицитных мышей показало в основном снижение, относительно данных мышей C57 BL/6: уровень tPA-акт был ниже нормы у самок в 2,5 раза, у самцов — в 1,7 раза, содержание tPA-АГ у самок было выше нормы в 1,7 раза, у самцов — ниже в 4,3 раза.

Найденные различия вызывают вопрос: почему у uPA-дефицитных мышей обоего пола практиче-

Таблица 1. Компоненты фибринолитической системы в цитозольной фракции кожи интактных мышей линии C57BL/6 и мышей, нокаутированных по гену uPA линии C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu
Table 1. Fibrinolytic system components in the cytosolic fraction of intact C57BL/6 mice and C57BL/6-Plautmi knockout mice. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей линии C57BL/6 (норма, исходный фон) / The skin of intact mice of the line C57BL/6 (OK, the original background)		Кожа интактных мышей линии C57BL/6-Plautmi.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu (исходный фон) / The skin of intact mice of the line C57BL/6-Plautmi.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu (the original background)	
	Самки / Females	Самцы / Males	Самки / Females	Самцы / Males
uPA-акт (ед/г тк) / uPA-act (u/g tc)	1,611 $\pm$ 0,10	1,561 $\pm$ 0,10	0,010 $\pm$ 0,001 ¹	0,010 $\pm$ 0,001 ¹
uPA-АГ (нг/г тк) / uPA-AG (ng/g tc)	31,72 $\pm$ 2,1	215,3 $\pm$ 16,8	0,220 $\pm$ 0,02 ¹	0,250 $\pm$ 0,02 ¹
uPAR (пг/г тк) / uPAR (pg/g tc)	56,06 $\pm$ 4,5	110,3 $\pm$ 6,5	58,20 $\pm$ 4,3	56,90 $\pm$ 4,3 ¹
РАР (нг/г тк) / RAP (ng/g tc)	10,71 $\pm$ 0,7	14,52 $\pm$ 0,9	45,0 $\pm$ 3,4 ¹	30,0 $\pm$ 2,5 ¹
ПГ (нг/г тк) / PG (ng/g tc)	10,25 $\pm$ 0,8	6,851 $\pm$ 0,5	7,70 $\pm$ 0,6 ¹	12,50 $\pm$ 0,9 ¹
tPA-акт (ед/г тк) / tPA-act (u/g tc)	0,603 $\pm$ 0,05	0,551 $\pm$ 0,04	0,240 $\pm$ 0,02 ¹	0,320 $\pm$ 0,02 ¹
tPA-АГ (нг/г тк) / tPA-AG (ng/g tc)	0,404 $\pm$ 0,02	2,981 $\pm$ 0,2	0,670 $\pm$ 0,05 ¹	0,70 $\pm$ 0,05 ¹
РАI-1-акт (ед/г тк) / PAI-1-act (u/g tc)	24,01 $\pm$ 0,16	12,61 $\pm$ 1,02	1,60 $\pm$ 0,1 ¹	2,60 $\pm$ 0,2 ¹
РАI-1-АГ (нг/г тк) / PAI-1-AG (ng/g tc)	9,911 $\pm$ 0,4	40,0 $\pm$ 3,5	3,30 $\pm$ 0,3 ¹	4,10 $\pm$ 0,3 ¹

Примечание: 1 – различия статистически значимы относительно нормы у животных соответствующего пола ($p < 0,05$)

Note: 1 – differences are statistically significant relative to the norm in animals of the corresponding sex ($p < 0.05$)

ски при отсутствии uPA и сниженном уровне tPA-акт увеличено количество PAR, ведь это означает стимуляцию образования не только фермента, но и его специфического ингибитора α -2-антиплазмина, образующего с плазмином ковалентный комплекс.

В связи с этим, обращает на себя внимание содержание рецептора uPAR, являющегося сериновой протеиназой и имеющего свойства, присущие всей трипсиновой группе. Количество рецептора uPAR у uPA-дефицитных мышей-самок было на том же уровне, что и у мышей линии C57 BL/6, а у uPA-дефицитных самцов было снижено в 1,9 раза относительно данных мышей C57 BL/6. Иными словами, содержание uPAR в коже uPA-дефицитных мышей-самок оказалось устойчивым к модификации нокаутированием по гену *uPA*, а у самцов реакция этого рецептора оказалась слабовыраженной, т.к. его уровень снижен только до уровня такового у самок.

Значительные различия с нормой замечены и по PAI-1: уровень PAI-1-акт и содержание PAI-1-АГ

оказались ниже нормы у самок в 15,0 и 3,0 раза, у самцов — в 4,9 и 9,8 раза соответственно.

Таким образом, нами обнаружены существенные различия в метаболизме системы регуляторов ПГ у uPA-дефицитных мышей обоего пола, относительно данных линии C57 BL/6. Пока нет ясности в том, каким образом нокаутирование гена *uPA* у мышей влияет на снижение tPA-акт и PAI-1 в коже. Можно только предполагать, что от момента нокаутирования гена *uPA*, далее в процессе созревания плода, после рождения и до половозрелого возраста реализуются компенсаторные механизмы, обеспечивающие баланс ферментов и ингибиторов, необходимый для полноценного существования нового организма. Ранее нами было показано снижение uPA, вплоть до полного истощения uPA-акт, у мышей линии C57 BL/6 в модели ХНБ [9, 10]. В настоящем исследовании представляло интерес определение компонентов фибринолитической системы у uPA-дефицитных мышей при ХНБ.

Таблица 2. Компоненты фибринолитической системы в цитозольной фракции кожи мышей, нокаутированных по гену *uPA* линии C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu, в модели хронической нейрогенной боли
Table 2. Components of the fibrinolytic system in the cytosolic fraction of the skin of mice knocked out by the *uPA* gene of the C57BL/6-Plautmi line.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu, in a model of chronic neurogenic pain

Показатели / Indicators	Кожа мышей линии C57BL/6 с нейрогенной болью (группа сравнения) / The skin of the mice of line C57BL/6 with neurogenic pain (comparison group)		Кожа мышей C57BL/6-Plautmi.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu с нейрогенной болью / The skin of mice C57BL/6-Plautmi.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu with neurogenic pain	
	Самки / Females	Самцы / Males	Самки / Females	Самцы / Males
uPA-акт (ед/г тк) / uPA-act (u/g tc)	1,611±0,10	1,561±0,10	0,010±0,001 ¹	0,010±0,001 ¹
uPA-АГ (нг/г тк) / uPA-AG (ng/g tc)	31,72±2,1	215,3±16,8	0,220±0,02 ¹	0,250±0,02 ¹
uPAR (пг/г тк) / uPAR (pg/g tc)	56,06±4,5	110,3±6,5	58,20±4,3	56,90±4,3 ¹
PAR (нг/г тк) / PAR (ng/g tc)	10,71±0,7	14,52±0,9	45,0±3,4 ¹	30,0±2,5 ¹
ПГ (нг/г тк) / PG (ng/g tc)	10,25±0,8	6,851±0,5	7,70±0,6 ¹	12,50±0,9 ¹
tPA-акт (ед/г тк) / tPA-act (u/g tc)	0,603±0,05	0,551±0,04	0,240±0,02 ¹	0,320±0,02 ¹
tPA-АГ (нг/г тк) / tPA-AG (ng/g tc)	0,404±0,02	2,981±0,2	0,670±0,05 ¹	0,70±0,05 ¹
PAI-1-акт (ед/г тк) / PAI-1-act (u/g tc)	24,01±0,16	12,61±1,02	1,60±0,1 ¹	2,60±0,2 ¹
PAI-1-АГ (нг/г тк) / PAI-1-AG (ng/g tc)	9,911±0,4	40,0±3,5	3,30±0,3 ¹	4,10±0,3 ¹

Примечание: 1 – различия статистически значимы относительно нормы у животных соответствующего пола ($p < 0,05$)

Note: 1 – differences are statistically significant relative to the norm in animals of the corresponding sex ($p < 0.05$)

Исследование компонентов фибринолиза в коже мышей с нокаутом по гену uPA линии C57BL/6-Plautmi. Ibug-This Plau6FDhu/GFDhu в модели хронической нейрогенной боли

Важно, что после воспроизведения модели ХНБ (через 2 недели эксперимента) у uPA-дефицитных мышей обоего пола содержание и активность uPA регистрировались по-прежнему в следовых количествах (табл. 2). Поскольку цифры у них не изменились, результат следует считать сохраненным следствием целевого нокаутирования по гену uPA, а не воздействия ХНБ. У мышей группы сравнения в таких же условиях уровень uPA-акт в коже фиксировался также в следовых количествах при истощении uPA-АГ, но это был результат воздействия ХНБ, как описано ранее О. И. Китом и др. [9] и Е. М. Франциянц и др. [10].

Содержание рецептора урокиназы uPAR под влиянием ХНБ у uPA-дефицитных самок мышей было ниже, чем в группе сравнения в 1,6 раза (на уровне нормы), у самцов — выше, чем в группе сравнения, в 1,9 раза.

Механизмы активации ПГ в модели ХНБ у uPA-дефицитных мышей линии C57BL/6-Plautmi. Ibug-ThisPlau6FDhu/GFDhu могут отличаться от таковых у мышей C57 BL/6, поскольку содержание PAP оказалось сравнимым у всех мышей с ХНБ с небольшими различиями у самок и самцов uPA-дефицитных мышей (см. табл. 2). Однако к этим величинам у uPA-дефицитных мышей привело понижение содержания PAP от исходного фона, у группы сравнения, наоборот, — повышение (см. табл. 1, 2). Количество ПГ в модели ХНБ у uPA-дефицитных мышей-самок было ниже, чем в группе сравнения в 1,3 раза, у самцов было выше в 3,2 раза, чем у мышей C57 BL/6 с ХНБ. Это свидетельствует и о половых различиях в реагировании на ХНБ тканевой системы фибринолиза в коже самок и самцов uPA-дефицитных мышей.

Уровень tPA-акт при ХНБ у самок и самцов uPA-дефицитных мышей был ниже в 3,1 и 1,8 раза соответственно, чем у животных группы сравнения (см. табл. 2). Содержание tPA-АГ у самок и самцов uPA-дефицитных мышей оказалось ниже, чем у мышей того же пола из группы сравнения в 2,1 и 27,4 раза соответственно. Столь существенная разница свидетельствует о том, что у мышей линии C57BL/6-Plautmi. Ibug-ThisPlau6FDhu/GFDhu подавлен и второй активатор ПГ — tPA, ХНБ не вызвала его увеличения, в отличие от животных группы сравнения, у которых в модели ХНБ его содержание увеличивалось.

Аналогична картина и по PAI-1 у uPA-дефицитных мышей при ХНБ: у самок и самцов со-

держание PAI-1-АГ было ниже данных мышей C57 BL/6 в 5,1 и 1,7 раза; уровень PAI-1-акт — в 4,3 и 19,3 раза соответственно. При анализе данных замечено, что относительно исходного фона при ХНБ у uPA-дефицитных мышей все показатели PAI-1, кроме PAI-1-акт у самок, понижены (см. табл. 1, 2). Особенности динамики PAI-1 у сравниваемых групп мышей в модели ХНБ также являются показателем различной реакции регуляторов ПГ на ХНБ у uPA-дефицитных мышей и группы сравнения.

Таким образом, у uPA-дефицитных мышей линии C57BL/6-Plautmi. Ibug-ThisPlau6FDhu/GFDhu показатели, наблюдаемые в модели ХНБ: снижение PAP, tPA, разнонаправленные изменения uPAR и PAI-1 у самок и самцов, значимо различающиеся с аналогичными показателями мышей C57 BL/6, говорят об иных закономерностях развития ХНБ в организме с нокаутом по гену uPA.

ОБСУЖДЕНИЕ

Труды, посвященные изучению uPA-дефицитных мышей, пока немногочисленны. J. Rantala et al., предполагая, что дефицит uPA может привести к обострению эпилептогенеза, провели обширную серию неврологических тестов и пришли к выводу о том, что у uPA-дефицитных мышей не наблюдалось ухудшения эпилептического фенотипа, но снижался болевой порог, ухудшались общая реактивность, спонтанная исследовательская активность, координация движений, память, усиливались страх и беспокойство [2]. П. С. Климович и др. [5] считают, что эффекты uPA реализуются только при взаимодействии со специфическим рецептором uPAR, так как в их эксперименте блокирование взаимодействия uPA с uPAR антителами к uPAR изменяло траекторию роста аксонов и усиливало их ветвление, снижало миграцию клеток из спинальных ганглиев в экстрацеллюлярный матрикс. Такого же мнения придерживаются Е. Semina et al. [6]. Однако в эксперименте П. С. Климович и др. одновременное блокирование uPA и uPAR антителами практически полностью подавляло рост аксонов из спинальных ганглиев в окружающую ткань. В этой работе при блокировании uPA и uPAR специфическими антителами у мышей сохранялось нормальное содержание других компонентов фибринолиза. Сообщалось, что у uPA-дефицитных мышей дисплазия эпителия, воспаление и предраковое состояние (на примере толстой кишки) развиваются в более короткие сроки, чем у мышей дикого типа [1, 3, 4].

В обзоре Jin-Shuen Chen et al. сообщается, что протеолитическое расщепление uPAR зависит от связывания uPA и плазмина. Рецептор uPAR свя-

зывает uPA в кармане, содержащем три активных центра, тогда как вся внешняя поверхность продолжает взаимодействовать с другими сигнальными молекулами. Активация ПГ катализируется связыванием uPA и uPAR на клеточной поверхности, что контролирует фибринолиз [14]. Кроме того, uPAR, обладая свойствами сериновых протеиназ, участвует во многих других биологических процессах. Содержание uPAR в коже intactных самок и самцов линии C57 BL/6 различно с приоритетом у самцов, а у intactных uPA-дефицитных мышей обоего пола — совпадает с таковым у самок из группы сравнения.

Известно, что uPAR конкурирует с uPA за участие во многих непротеолитических биологических процессах, таких как миграция, адгезия, пролиферация клеток и ангиогенез [14]. У uPA-дефицитных мышей функции uPA могут замещаться растворимым рецептором uPAR, тем более что в модели ХНБ его содержание в коже мышей-самцов возрастает, а у самок остается на исходном уровне.

Функции системы фибринолиза заключаются, прежде всего, в растворении фибрина, как внутри-, так и внесосудистого, поэтому при недостатке uPA мы ожидали увидеть возрастание активности других ферментов, однако у intactных uPA-дефицитных мышей регистрировалось увеличенное содержание только плазмينا. При дефиците uPA у мышей C57BL/6-Plautmi. Ibug-ThisPlau6FDhu/GFDhu в нашем эксперименте активность плазмينا могла найти и другие мишени. Значимо увеличенное количество плазмينا (по PAP) относительно нормы у intactных uPA-дефицитных мышей обоего пола выглядит защитной, как постепенно развившаяся компенсаторная реакция, направленная на расщепление uPAR в условиях дефицита uPA. Плазмин является очень активной и в то же время широко специфичной сериновой протеиназой, которая разрушает фибрин и фибриноген. При ХНБ количество PAP у uPA-дефицитных мышей значимо снижается от исходного фона при различном содержании ПГ у самок и самцов, что говорит о различном ее влиянии на компенсаторные возможности женского и мужского организма. У мышей группы сравнения в тех же условиях, при ХНБ, уровень PAP увеличен относительно нормы при сниженном содержании ПГ у самцов, что подтверждает предположение. В растворении внесосудистого фибрина задействованы, прежде всего, tPA и tPA-зависимый плазмин [7].

Относительно сниженного уровня tPA у intactных uPA-дефицитных мышей, сравнительно с нормой, возникает вопрос, уместно ли в этом случае предположение о «компенсаторных изменени-

ях», вызванных целевым нокаутированием гена uPA. Увеличение tPA играет важную роль в развитии нейропатической боли после повреждения периферического нерва, и подчеркивалось, что tPA в нескольких моделях боли является участником нарушений метаболизма ткани дорсального рога спинного мозга [15,16]. У мышей с tPA-нокаутом исследовано потенциальное участие tPA в хронической индуцированной антиноцицептивной толерантности, активации спинальных астроцитов в культуре клеток и установлено, что tPA при увеличении концентрации вызывает стойкую механическую аллодинию [17].

Как сообщалось, в модели ХНБ у мышей C57 BL/6 содержание tPA-АГ значимо увеличивалось в коже, но уровень tPA-акт снижался [9, 10]. У uPA-дефицитных мышей почти такая же картина, но со значительно меньшей амплитудой, наблюдалась у самок, а у uPA-дефицитных мышей-самцов при ХНБ обнаружено истощение tPA-АГ. Возможно, это и есть проявление компенсаторной реакции, направленной на ограничение образования избытка tPA у uPA-дефицитных мышей, «во избежание» кровоизлияний, описанных многими исследователями при лечении экзогенным tPA [18–20].

Можно также предположить, что у intactных uPA-дефицитных мышей tPA ингибируется PAI-1, и этот эффект сохраняется в модели ХНБ, ведь ковалентный комплекс PAI-1 и tPA не позволяет определить содержание составляющих компонентов, а у uPA-дефицитных мышей уровень ингибитора также уменьшен и у самок, и у самцов. Это вписывается в рамки высказанного предположения о компенсаторных изменениях, развивающихся после нокаутирования гена uPA. H. Yamanaka et al. [15,16], изучая динамику uPA, tPA и PAI-1 в развитии нейрогенной боли, показали, что совместная экспрессия PAI-1 и PAI-2 с tPA и uPA в нейронах достигает пика на 3-й день после травмы периферического нерва, а затем снижается. Авторы считают, что оба PAI действуют аутокринно, модулируя внесклеточный протеолиз после повреждения седалищного нерва. Однако в исследованиях Yamanaka H. et al. показаны изменения uPA, tPA и PAI-1 через 3 дня после моделирования острой нейрогенной боли у нормальных мышей с полноценным составом этих белков [15, 16]. При нокауте гена uPA в модели ХНБ модуляция протеолиза, зависящая от метаболизма uPA, tPA и PAI-1, может быть изменена, тем более что у всех intactных uPA-дефицитных мышей наблюдали снижение tPA и PAI-1, сравнительно с мышами C57 BL/6 обоего пола, а в модели ХНБ у uPA-дефицитных самок немного повышался только уровень PAI-1-акт, не достигая нормы, и не изменялось коли-

чество tPA-АГ. У мышей, нокаутных по PAI-1, в исследовании R. Zhao et al. [21], уменьшались адгезивные свойства моноцитов при увеличении uPA и uPAR, сравнительно с мышами дикого типа. В нашем эксперименте содержание и активность PAI-1 были значимо снижены у интактных uPA-дефицитных животных обоего пола, относительно нормы, и продолжали снижаться в модели ХНБ, кроме уровня PAI-1-акт у самок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У интактных uPA-дефицитных мышей обоего пола линии C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu подавлен практически весь каскад регуляторов ПГ, сравнительно с интактными животными линии C57 BL/6. Исключением является увеличенное содержание ПГ у самцов и плазмину у всех uPA-дефицитных мышей, которое может быть результатом активации ПГ ферментами сопряженных систем той же трипсиновой группы и рассматривается

нами как компенсаторная реакция, направленная на ограничение уровня uPAR.

В модели ХНБ состояние каскада регуляторов ПГ у uPA-дефицитных мышей остается подавленным, кроме uPAR у самцов, уровень которого значимо повышен, и сохранения uPAR у самок относительно исходных данных. Проведенное сравнение демонстрирует, что ранее в модели ХНБ у мышей C57BL/6 была получена картина по uPA, весьма напоминающая таковую у интактных uPA-дефицитных животных линии C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu. У мышей C57 BL/6 в модели ХНБ содержание uPA-АГ было снижено на 2 порядка относительно нормы, при практически полном истощении uPA-акт.

Таким образом, нокаутирование гена uPA вызывает не только стойкое подавление системы регуляторов ПГ, на которое практически не влияет ХНБ, кроме уровня uPAR, но и вызывает изменения, аналогичные происходящим при моделировании ХНБ у нормальных мышей.

Список литературы

- Karamanavi E, Angelopoulou K, Lavrentiadou S, Tsingotjidou A, Abas Z, Taitzoglou I. et al. Urokinase-type plasminogen activator deficiency promotes neoplasmatogenesis in the colon of mice. *Transl Oncol.* 2014 Apr 1; 7(2):174–187.e5. DOI: 10.1016/j.tranon.2014.02.002
- Rantala J, Kempainen S, Ndode-Ekane XE, Lahtinen L, Bolkvadze T, Gurevicius K. et al. Urokinase-type plasminogen activator deficiency has little effect on seizure susceptibility and acquired epilepsy phenotype but reduces spontaneous exploration in mice. *Epilepsy Behav.* 2015 Jan 1; 42:117–128. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.11.001
- Karagiannis GS, Afaloniati H, Karamanavi E, Poutahidis T, Angelopoulou K. BMP pathway suppression is an early event in inflammation-driven colon neoplasmatogenesis of uPA-deficient mice. *Tumour Biol.* 2016; 37(2):2243–2255. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.10.025
- Afaloniati H, Karagiannis GS, Hardas A, Poutahidis T, Angelopoulou K. Inflammation-driven colon neoplasmatogenesis in uPA-deficient mice is associated with an increased expression of Runx transcriptional regulators. *Exp Cell Res.* 2017 Dec 15; 361(2):257–264. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.10.025
- Климович П. С., Семина Е. В., Рысенкова К. Д., Рубина К. А., Ткачук В. А. Зависимость формирования, скорости роста и ветвления аксонов от активности урокиназной системы. *АСТА NATURAE.* 2016; 1:46.
- Semina E, Rubina K, Sysoeva V, Rysenkova K, Klimovich P, Plekhanova O, et al. Urokinase and urokinase receptor participate in regulation of neuronal migration, axon growth and branching. *Eur J Cell Biol.* 2016 Sep 1; 95(9):295–310. DOI: 10.1016/j.ejcb.2016.05.003
- Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:9. DOI: 10.1155/2015/437695
- Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H. et al. Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. *Int J Oncol.* 2016 Feb 1; 48(2):829–835. DOI: 10.3892/ijo.2015.3283
- Кит О. И., Франциянц Е. М., Котиева И. М., Каплиева И. В., Трепятаки 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.
- Кит О. И., Франциянц Е. М., Котиева И. М., Каплиева И. В., Трепятаки 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. DOI:10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46
- Франциянц Е. М., Кит О. И., Котиева И. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Козлова Л. С. и др. Тканевая система регуляции плазминогена в динамике меланомы кожи у мышей-самцов, воспроизведенной на фоне хронической боли. *Известия вузов Северо-Кавказского региона. Естественные науки.* 2019; 1(201):112–121. DOI: 10.23683/0321-3005-2019-1-112-121
- Сидоренко Ю. С., Мусиенко Н. В., Франциянц Е. М. Некоторые показатели активности протеолитической системы в ткани злокачественной опухоли и перифокальной зоны при различных локализациях рака. *Вестник Южного научного центра РАН.* 2008; 4(2):93–98.

13. Scheff NN, Ye Y, Bhattacharya A, MacRae J, Hickman DH, Sharma AK, et al. Tumor necrosis factor alpha secreted from oral squamous cell carcinoma contributes to cancer pain and associated inflammation. *Pain*. 2017; 158(12):2396–2409. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001044
14. Chen J-S, Chang L-C, Wu C-Z, Tseng T-L, Lin J-A, Lin Y-F, Cheng C-W. Significance of the urokinase-type plasminogen activator and its receptor in the progression of focal segmental glomerulosclerosis in clinical and mouse models. *J Biomed Sci*. 2016 Feb 4; 23(1):24. DOI: 10.1186/s12929-016-0242-7
15. Yamanaka H, Obata K, Fukuoka T, Dai Y, Kobayashi K, Tokunaga A, Noguchi K. Induction of plasminogen activator inhibitor-1 and -2 in dorsal root ganglion neurons after peripheral nerve injury. *Neuroscience*. 2005 Jan 1; 132(1):183–191. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.12.003
16. Yamanaka H, Kobayashi K, Okubo M, Noguchi K. Annexin A2 in primary afferents contributes to neuropathic pain associated with tissue type plasminogen activator. *Neuroscience*. 2016 Feb 9; 314:189–199. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.058
17. Berta T, Liu Y-C, Xu Z-Z, Ji R-R. Tissue plasminogen activator contributes to morphine tolerance and induces mechanical allodynia via astrocytic IL-1 β and ERK signaling in the spinal cord of

- mice. *Neuroscience*. 2013 Sep 5; 247:376–385. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.018
18. Morimoto T, Yoshihara T, Yakushiji Y, Eriguchi M, Hara H, Sonohata M, et al. Worsening Cervical Epidural Hematoma After Tissue Plasminogen Activator Administration for Stroke Like Symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016; 41(7):E437–E440. DOI:10.1097/BRS.0000000000001243
19. Tversky S, Libman RB, Schloss ER, Arora R, Patel AV, Salamon EJ et al. Catastrophic Intracranial Hemorrhages after IV tPA in a Patient with Insidious Onset of Fever and Back Pain. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 May 1; 25(5):E69–E70. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.004
20. Kim SY, Cheon SY, Kim EJ, Lee JH, Kam EH, Kim JM et al. Isoflurane Postconditioning Inhibits tPA-Induced Matrix Metalloproteinases Activation After Hypoxic Injury via Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein and Extracellular Signal-Regulated Kinase Pathway. *Neurochem Res*. 2017 May 1; 42(5):1533–1542. DOI: 10.1007/s11064-017-2211-2
21. Zhao R, Le K, Moghadasian MH, Shen GX. Reduced monocyte adhesion to aortae of diabetic plasminogen activator inhibitor-1 knockout mice. *Inflamm Res*. 2017 Sep 1; 66(9):783–792. DOI: 10.1007/s00011-017-1057-z

References

1. Karamanavi E, Angelopoulou K, Lavrentiadou S, Tsingotjidou A, Abas Z, Taitzoglou I. et al. Urokinase-type plasminogen activator deficiency promotes neoplasmatogenesis in the colon of mice. *Transl Oncol*. 2014 Apr 1; 7(2):174–187.e5. DOI: 10.1016/j.tranon.2014.02.002
2. Rantala J, Kempainen S, Ndode-Ekane XE, Lahtinen L, Bolkvadze T, Gurevicius K. et al. Urokinase-type plasminogen activator deficiency has little effect on seizure susceptibility and acquired epilepsy phenotype but reduces spontaneous exploration in mice. *Epilepsy Behav*. 2015 Jan 1; 42:117–128. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.11.001
3. Karagiannis GS, Afaloniati H, Karamanavi E, Poutahidis T, Angelopoulou K. BMP pathway suppression is an early event in inflammation-driven colon neoplasmatogenesis of uPA-deficient mice. *Tumour Biol*. 2016; 37(2):2243–2255. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.10.025
4. Afaloniati H, Karagiannis GS, Hardas A, Poutahidis T, Angelopoulou K. Inflammation-driven colon neoplasmatogenesis in uPA-deficient mice is associated with an increased expression of Runx transcriptional regulators. *Exp Cell Res*. 2017 Dec 15; 361(2):257–264. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.10.025
5. Klimovich PS, Semina EV, Rysenkova KD, Rubina KA, Tkachuk VA. Dependence of the formation, growth rate and branching of axons on the activity of the urokinase system. *ACTA NATURAE*. 2016; 1:46. (In Russian).
6. Semina E, Rubina K, Sysoeva V, Rysenkova K, Klimovich P, Plekhanova O, et al. Urokinase and urokinase receptor participate in regulation of neuronal migration, axon growth and branching. *Eur J Cell Biol*. 2016 Sep 1; 95(9):295–310. DOI: 10.1016/j.ejcb.2016.05.003
7. Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015:9. DOI: 10.1155/2015/437695
8. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H. et al. Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. *Int J Oncol*. 2016; 48(2):829–835. DOI: 10.3892/ijo.2015.3283
9. Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Some Mechanisms of increasing Malignancy of B16/F10 Melanoma in Female Mice with Chronic Pain. *Russian journal of pain*. 2017; 2(53):14–20. (In Russian).
10. Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Dynamics of the Tissue System of Plasminogen Regulator Sincutaneous Melanoma with Chronic Pain in Female Mice. *Translational Medicine*. 2018; 5(2):38–46. (In Russian). DOI:10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46
11. Frantsiyants EM, Kit OI, Kotieva IM, Kaplieva IV, Kozlova LS, Bandovkina VA, et al. Tissue System of Plasminogen Regulation in Dynamics of Cutaneous Melanoma in Male Mice with Chronic Pain. *Izvestiya VUZov. Severo-Kavkazskii region. Natural Science*. 2019; 1(201):112–121. (In Russian). DOI: 10.23683/0321-3005-2019-1-112-121
12. Sidorenko YuS, Musienko NV, Frantsiyants EM. Some Indices of Activity of Proteolytic System in Tissue of Malignant Tumor and Perifocal Zone at Different Cancer Localizations. *Bulletin of the Southern Scientific Center of Russian Academy of Sciences*. 2008; 4(2):93–98. (In Russian).
13. Scheff NN, Ye Y, Bhattacharya A, MacRae J, Hickman DH, Sharma AK, et al. Tumor necrosis factor alpha secreted from oral

squamous cell carcinoma contributes to cancer pain and associated inflammation. *Pain*. 2017; 158(12):2396–2409. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001044

14. Chen J-S, Chang L-C, Wu C-Z, Tseng T-L, Lin J-A, Lin Y-F, et al. Significance of the urokinase-type plasminogen activator and its receptor in the progression of focal segmental glomerulosclerosis in clinical and mouse models. *J Biomed Sci*. 2016 Feb 4; 23(1):24. DOI: 10.1186/s12929-016-0242-7

15. Yamanaka H, Obata K, Fukuoka T, Dai Y, Kobayashi K, Tokunaga A, et al. Induction of plasminogen activator inhibitor-1 and -2 in dorsal root ganglion neurons after peripheral nerve injury. *Neuroscience*. 2005 Jan 1; 132(1):183–191. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.12.003

16. Yamanaka H, Kobayashi K, Okubo M, Noguchi K. Annexin A2 in primary afferents contributes to neuropathic pain associated with tissue type plasminogen activator. *Neuroscience*. 2016 Feb 9; 314:189–199. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.058

17. Berta T, Liu Y-C, Xu Z-Z, Ji R-R. Tissue plasminogen activator contributes to morphine tolerance and induces mechanical allodynia via astrocytic IL-1 β and ERK signaling in the spinal cord of mice. *Neuroscience*. 2013 Sep 5; 247:376–385. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.018

18. Morimoto T, Yoshihara T, Yakushiji Y, Eriguchi M, Hara H, Sonohata M, et al. Worsening Cervical Epidural Hematoma After Tissue Plasminogen Activator Administration for Stroke Like Symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016; 41(7):E437–E440. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001243

19. Tversky S, Libman RB, Schloss ER, Arora R, Patel AV, Salmon EJ et al. Catastrophic Intracranial Hemorrhages after IV tPA in a Patient with Insidious Onset of Fever and Back Pain. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 May 1; 25(5):E69–E70. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.004

20. Kim SY, Cheon SY, Kim EJ, Lee JH, Kam EH, Kim JM et al. Isoflurane Postconditioning Inhibits tPA-Induced Matrix Metalloproteinases Activation After Hypoxic Injury via Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein and Extracellular Signal-Regulated Kinase Pathway. *Neurochem Res*. 2017 May 1; 42(5):1533–1542. DOI: 10.1007/s11064-017-2211-2

21. Zhao R, Le K, Moghadasian MH, Shen GX. Reduced monocyte adhesion to aortae of diabetic plasminogen activator inhibitor-1 knockout mice. *Inflamm Res*. 2017 Sep 1; 66(9):783–792. DOI: 10.1007/s00011-017-1057-z

Информация об авторах:

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

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>

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

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>

Козлова Лариса Степановна, к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3907-0976>

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>

Трепитки 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>

Позднякова Виктория Вадимовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения опухолей кожи, мягких тканей и молочной железы № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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>

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

Irina V. Nesukubina, 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>

Larisa S. Kozlova, PhD (Biology), associate professor, senior researcher of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3907-0976>

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>

Victoria V. Pozdnyakova, MD, PhD, DSc, professor, leading researcher of the department of skin, soft tissue and breast tumors No. 2 Rostov Research Institute of Oncology (RRIO).