СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА В ЛЁГКИХ ПРИ ИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ 1,3-ДИЭТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ ТРИЙОДИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.М.Франциянц, И.В.Каплиева*, Л.К.Трепитики

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Цель исследования. Изучить динамику VEGF-A, TGF- β и их рецепторов в ткани легкого крыс на фоне антиканцерогенного действия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланина).

Материалы и методы. Исследование проведено на белых беспородных крысах массой 180–220 грамм. Основную группу составили самцы ($n=27$) и самки ($n=27$) с перевитой в подключичную вену, но не выросшей в лёгких, саркомой 45 (с45) (2×10^6 клеток в 0,5 мл физ. раствора) вследствие последующего внутрижелудочного введения Стелланина (0,4 мг/кг 1 раз в день) по прерывистой схеме: 5 дней — введение, 2 дня — перерыв. Контроль — самцы ($n=14$) и самки ($n=14$) без лечения с ростом с45 в лёгких. В интактные группы вошло по 5 крыс обоего пола. Через 4, 5 и 8 недель эксперимента крыс декапитировали, в 10% гомогенатах лёгких методом ИФА определяли: VEGF-A, sVEGF-R1, sVEGF-R2, TGF- β и sTGF β R2 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай).

Результаты. У интактных самок в ткани лёгкого содержалось в 1,4 раза ($p<0,05$) меньше VEGF-A и в 3,3 раза больше sVEGF-R1, чем у самцов. Формирование неоплазм в лёгких у всех контрольных крыс сопровождалось ростом VEGF-A (в 1,6–3,0 раза) и трёхкратной редукцией TGF- β . Динамика обоих рецепторов VEGF у самцов и самок была разнонаправленной. Количество sVEGF-R1 у самцов увеличивалось в 1,5 раза ($p<0,05$), у самок — уменьшалось в 1,8 раз ($p<0,05$) и, в результате, становилось одинаковым у всех животных. Содержание sVEGF-R2 у самцов двукратно уменьшалось, у самок — увеличивалось в 1,4 раза ($p<0,05$), как итог, у самок концентрация sVEGF-R2 становилась в 2,4 раза больше, чем у самцов. У 2/3 крыс Стелланин предупреждал развитие с45 в лёгких за счёт торможения роста VEGF-A — более чем в 2,0 раза и увеличения концентраций: sVEGF-R1 — в 10,0 раз и TGF- β — в 6,0 раз на фоне нормализации sVEGF-R2 и sTGF β R2.

Заключение. Стелланин предупреждает развитие злокачественного процесса в лёгких путём угнетения неоангиогенеза (дефицит VEGF-A и избыток sVEGF-R1) и подавления пролиферации злокачественных клеток (рост TGF- β).

Ключевые слова:

злокачественная опухоль лёгкого, факторы роста, профилактическое лечение, 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид (Стелланин), крысы.

Оформление ссылки для цитирования статьи

Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитики Л.К. Содержание факторов роста в лёгких при их злокачественном поражении и профилактическом действии 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида в эксперименте. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 27–35.
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-3>

Для корреспонденции

Каплиева Ирина Викторовна — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: kaplirina@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Scopus AuthorID: 23994000800

Researcher ID: AAE-3540-2019

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 20.08.2020, Рецензия (1) 19.10.2020, Рецензия (2) 28.10.2020, Принята к печати 21.12.2020

LEVELS OF GROWTH FACTORS IN THE LUNGS AFFECTED BY CANCER WITH PREVENTIVE EFFECT OF 1,3-DIETHYLBENZIMIDAZOLIUM TRIIODIDE IN THE EXPERIMENT

E.M.Frantsiyants, I.V.Kaplieva*, L.K.Trepitaki

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Analyzing the dynamics of VEGF-A, TGF- β and their receptors in the lung tissues in rats with anti-tumor effect of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide (Stellanin).

Material and methods. The study included white outbred rats weighing 180–220 g. The main group included males ($n=27$) and females ($n=27$) with sarcoma 45 (s45) inoculated into the subclavian vein but not developed in the lungs (2×10^6 cells in 0.5 ml of saline) due to the subsequent intragastric administration of Stellanin (0.4 mg/kg once a day) according to an intermittent scheme: administration for 5 days and a break for 2 days. The control group included males ($n=14$) and females ($n=14$) without treatment with growing s45 in the lungs. Intact groups included 5 males and 5 females. After 4, 5 and 8 weeks of the experiment animals were decapitated, and levels of VEGF-A, sVEGF-R1, sVEGF-R2, TGF- β and sTGF β R2 were measured in 10% lung homogenates by ELISA (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., China).

Results. Lung tissues of intact females showed 1.4 times ($p<0.05$) lower VEGF-A and 3.3 times higher sVEGF-R1, compared to males. The development of tumors in all control rats was accompanied by the VEGF-A increase (by 1.6–3.0 times) and the TGF- β reduction (by 3 times). The dynamics of both VEGF receptors differed in males and females. The levels of sVEGF-R1 in males increased by 1.5 times ($p<0.05$), while in females it decreased by 1.8 times ($p<0.05$), and as a result, the levels became similar in all animals. The levels of sVEGF-R2 in males decreased by 2 times, and in females it increased by 1.4 times ($p<0.05$), so the sVEGF-R2 content in females became 2.4 times higher than in males. In two-thirds of rats, Stellanin prevented s45 development in the lungs due to inhibition of VEGF-A growth by more than 2.0 times and an increase in concentrations of sVEGF-R1 by 10.0 times and TGF- β by 6.0 times, together with normalization of sVEGF-R2 and sTGF β R2.

Conclusions. Stellanin prevents the development of malignant process in the lungs by inhibiting neoangiogenesis (deficiency of VEGF-A and excess of sVEGF-R1) and suppressing the proliferation of malignant cells (TGF- β growth).

Keywords:

lung cancer, growth factors, preventive treatment, 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide (Stellanin), rats.

For citation

Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K. Levels of growth factors in the lungs affected by cancer with preventive effect of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide in the experiment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 27-35. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-3>

For correspondence

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory for the study of malignant tumors pathogenesis National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: kaplirina@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Scopus AuthorID: 23994000800

Researcher ID: AAE-3540-2019

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 20.08.2020, Review (1) 19.10.2020, Review (2) 28.10.2020, Accepted 21.12.2020

АКТУАЛЬНОСТЬ

Разработка различных способов предупреждения злокачественного поражения легких является эффективным инструментом снижения заболеваемости/ смертности от данной патологии и, как следствие, экономически целесообразна ввиду сокращения расходов на здравоохранение, что и определяет настоятельную необходимость активизировать усилия в этом направлении [1].

Достаточно давно известно благотворное влияние миллимолярных концентраций молекулярного йода (I_2) при фиброзно-кистозной патологии молочных желёз или масталгии у женщин, без каких-либо неблагоприятных эффектов, связанных с функцией их щитовидной железы или общим состоянием здоровья [2]. В доклинических и клинических исследованиях обнаружен выраженный противоопухолевый эффект йода *in vivo*, в основе которого лежат изменения инвазивных маркеров — аналогичные наблюдаемым *in vitro* в опухолях мышей, обработанных йодом: значительное снижение экспрессии CD44, VEGF, uPA и uPAR [3]. Интересно, что наряду с антибластомным действием, йод предотвращал потерю массы тела на 18–20%, развивающуюся у животных контрольной группы вследствие раковой кахексии [4]. Экспериментально установлено, что йод увеличивает противоопухолевый эффект доксорубина, ослабляет его побочные эффекты и на 33% увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с монотерапией цитостатиком [5]. Молекулярные механизмы эффективности йода включают снижение пролиферации в доксорубин-резистентных клетках, уменьшение уровня маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, индукцию повторной дифференцировки опухолевых клеток и усиление противоопухолевого иммунного ответа [5, 6]. Пилотное исследование Moreno-Vega A. et al. (2019) проанализировало адъювантный эффект молекулярного йода вместе с наиболее широко используемым химиотерапевтическим лечением против рака молочной железы. Авторы оценили эффекты добавки йода на начальной и поздней стадиях рака молочной железы в отношении токсичности, опухолевого ответа, выживаемости через 5 лет и транскриптомного ответа. Установлено, что опухоли, обработанные йодом, обладают меньшим инвазивным потенциалом, значительным увеличением апоптоза, экспрессии рецепторов эстрогенов и инфильтрации иммунными клетками [7].

Известно, что VEGF, TGF- β и другие факторы роста, а также их рецепторы, участвуют в прогрессировании злокачественных опухолей [3].

Цель исследования: изучить динамику VEGF-A, TGF- β и их рецепторов в ткани легкого крыс на фоне

антиканцерогенного действия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланина).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальное исследование включено 89 белых беспородных половозрелых крыс обоего пола массой 180–220 грамм. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к еде и воде. 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 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Крысы были разделены на 6 групп: 1 и 2 группы составили интактные самцы и самки (по 5 особей); 3 и 4 группы — контроль 1 и 2 — самцы и самки с экспериментальной моделью злокачественного поражения легких (по 14 особей); 5 и 6 группы — основные группы 1 и 2 — самцы и самки с экспериментальной моделью злокачественного поражения легких и применением препарата Стелланин (по 27 особей). Надо отметить, что у контрольных крыс — 3 и 4 группа, в 100% случаев развивался злокачественный процесс в лёгких. В основных группах у большей части животных неопластическое поражение лёгких на фоне приёма Стелланина не развивалось и только в среднем у 30% самок (6 группа) оно регистрировалось, такие самки были исключены из дальнейшего исследования, а их количество в рамках данной работы не учитывалось. В первый день эксперимента крысам контрольных и основных групп внутривенно в подключичную вену была введена взвесь опухолевых клеток саркомы 45 в количестве 2×10^6 в физиологическом растворе, объем 0,5 мл [8], затем практически сразу крысам из основных групп внутрижелудочно ввели Стелланин в разовой дозе 0,4 мг/кг и объеме 0,5 мл. Препарат применяли в течение всего эксперимента по прерывистой схеме: 5 дней — введение препарата, 2 дня — перерыв. Стелланин (1,3-диэтилбензимидазолия трийодид) разработан и зарегистрирован фирмой ООО «Фармпрепарат» (РУ ЛСП-000161/09 от 16.01.2009 г.) и разрешен для практического применения (РУ ЛСП-002261/10 от 18.03.2010 г.). Крысам контрольных групп с 1 дня внутрижелудочно вводили воду в том же объеме и по той же схеме.

Животных из основных групп декапитировали через четыре, пять и восемь недель от момента переливки. Выбранные сроки исследования обусловлены особенностями течения злокачественного процесса в лёгких у крыс из контрольных групп. Так, начальные этапы — через 1–2 недели после переливки были

исключены из исследования в связи с обилием геморрагических очагов в лёгких, а также с развитием глубоких структурно-метаболических нарушений их аэрогематического барьера (АГБ) и сурфактантной системы, что стимулировало процессы гипоксии в пульмональной ткани [9]. Известно, что гипоксия оказывает заметное влияние на факторы роста [10]. Сроки через 4 и 5 недель после перевивки были выбраны, поскольку через 3–4 недели в лёгких крыс из контрольных групп на фоне уменьшения площади и выраженности пульмональных геморрагий начинали визуализироваться опухолевые узелки, их диаметр составил 2–3 мм; через 5–6 недель крысы погибали вследствие прогрессирования злокачественного процесса. В основных группах пало в среднем треть животных, при этом у павших самцов лёгкие были обычного вида, тогда как у павших самок в лёгких развивался неопластический процесс, выраженность которого была такой же, как и в контроле; продолжительность жизни всех павших крыс на фоне приёма Стелланина не отличалась от продолжительности жизни контрольных животных. Продолжительность жизни большей части выживших после введения Стелланина крыс из основных групп была сопоставима с интактными животными, через 1,5 месяца после прекращения введения препарата при некропсии у них отсутствовали признаки злокачественного повреждения лёгких [11]. В связи с вышесказанным, для крыс из основных групп был введён дополнительный срок исследования — через 8 недель после пере-

вивки. Животных контрольных групп декапитировали через 4 и 5 недель от момента перевивки.

Лёгкие выделяли на льду. Из ткани получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем методом ИФА определяли уровень: VEGF-A, sVEGF-R1, sVEGF-R2, TGF- β и sTGF β R2 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай).

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica 10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро-Уилка). Для показателей с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента, для показателей, распределение которых не соответствовало нормальному — критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения некоторых факторов роста в ткани легкого у самцов крыс представлены в таблице 1.

Найдено, что концентрация VEGF-A в легких самцов контрольной группы через 4 недели после внутривенной перевивки становилась в 1,7 раза ($p < 0,05$), а через 5 недель — в 1,9 раза ($p < 0,05$) больше со-

Таблица 1. Содержание факторов роста и их рецепторов в ткани легкого самцов крыс на фоне введения 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида
Table 1. The content of growth factors and their receptors in the lung tissue of male rats against the background of administration of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide

	интактные / intact	с45 в/в / s45 v/v		с45 в/в + проф. лечение / s45 v/v + Prof. treatment		
		4 неделя / 4 th week	5 неделя / 5 th week	4 неделя / 4 th week	5 неделя / 5 th week	8 неделя / 8 th week
VEGFA пг/г тк / pg/g tk	1015,32 $\pm$ 121,71	1678,64 ¹ $\pm$ 149,28	1957,83 ¹ $\pm$ 186,44	846,71 ³ $\pm$ 92,62	961,30 ³ $\pm$ 93,56	1492,51 ^{1,2} $\pm$ 122,82
sVEGFR1 нг/г тк / ng/g tk	1,40 $\pm$ 0,16	2,10 ¹ $\pm$ 0,30	2,20 ¹ $\pm$ 0,70	4,22 ^{1,3} $\pm$ 0,35	10,21 ^{1,2,3} $\pm$ 0,80	22,15 ^{1,2} $\pm$ 2,34
sVEGFR2 пг/г тк / pg/g tk	2,16 $\pm$ 0,22	1,22 ¹ $\pm$ 0,19	1,09 ¹ $\pm$ 0,10	1,51 ¹ $\pm$ 0,17	2,22 ^{2,3} $\pm$ 0,33	2,12 ² $\pm$ 0,24
TGF β пг/г тк / pg/g tk	2004,01 $\pm$ 196,54	2120,14 $\pm$ 241,36	636,63 ^{1,2} $\pm$ 71,85	2148,18 $\pm$ 192,42	3911,12 ^{1,2,3} $\pm$ 248,10	3906,08 ¹ $\pm$ 311,24
sTGF β R2 пг/ г тк / pg/g tk	220,05 $\pm$ 21,45	280,16 ¹ $\pm$ 16,34	300,28 ¹ $\pm$ 31,56	240,24 $\pm$ 34,20	270,16 $\pm$ 24,61	260,33 $\pm$ 28,47

Примечание: статистически значимые отличия ¹ — от показателей интактных животных; ² — от показателей в предыдущий период исследования; ³ — от показателей в соответствующий период в группе без лечения.

Note: statistically significant differences ¹ — from indicators of intact animals; ² — from indicators in the previous study period; ³ — from indicators in the corresponding period in the group without treatment.

ответствующего показателя интактных животных. Содержание sVEGF-R1 увеличивалось в среднем в 1,5 раза ($p<0,05$), а sVEGF-R2, напротив, уменьшалось в 1,9 раза ($p<0,05$) (табл. 1). Соотношение VEGF-A/sVEGF-R1 в легких самцов контрольной группы через 4 и 5 недель злокачественного роста соответствовало интактному, а VEGF-A/sVEGF-R2 — было выше, чем у интактных животных: через 4 недели — в 2,9 раза ($1398,8\pm140,3$ против $470,0\pm51,2$), через 5 недель — в 3,8 раза ($1796,1\pm159,4$ против $470,0\pm51,2$).

Уровень TGF- β в ткани легкого самцов через 4 недели роста опухоли не имел значимых отличий от интактных значений, а через 5 недель становился в 3,2 раза ниже (табл. 1). В результате, TGF- β — единственный исследуемый показатель, концентрация которого в лёгких у крыс через 5 недель от момента перевивки отличалась от предыдущего срока наблюдения: была в 3,3 раза меньше. Содержание sTGF β R2 через 4–5 недель увеличивалось в среднем в 1,3 раза (табл. 1). Соотношение TGF- β /sTGF β R2 через 4 недели не отличалось от значений у интактных самцов, а через 5 недель уменьшалось 1,6 раза ($p<0,05$) ($7,5\pm0,6$ против $9,1\pm1,1$).

Иная динамика показателей имела место в ткани легкого крыс-самцов на фоне лечения йодсодержащим препаратом: уровень VEGF-A через 4 и 5 недель не отличался от соответствующего показателя у интактных самцов, а через 8 недель — увеличивался в 1,5 раза ($p<0,05$) (табл. 1). Количество sVEGF-R1 в диапазоне 4–5–8 недель увеличивалось относи-

тельно значений у интактных животных в 3,0 раза, в 7,3 раза и в 15,8 раза соответственно; содержание sVEGF-R2 уменьшалось через 4 недели в 1,4 раза ($p<0,05$), а через 5 и 8 недель — не имело отличий от нормативных величин (табл. 1). Соотношение VEGF-A/sVEGF-R1 в легких самцов основной группы становилось меньше: через 4 недели — в 3,6 раза ($201,6\pm19,8$ против $725,3\pm65,2$), через 5 недель — в 7,7 раза ($94,2\pm11,4$ против $725,3\pm65,2$), через 8 недель — в 10,7 раза ($67,5\pm8,1$ против $725,3\pm65,2$).

Концентрация TGF- β в ткани легкого самцов через 4 недели от момента перевивки опухоли на фоне профилактического лечения не имела значимых отличий от интактных цифр, тогда как через 5 недель — увеличивалась практически в 2,0 раза, сохраняясь на этом уровне и через 8 недель от начала эксперимента (табл. 1). Содержание sTGF β R2 во все сроки исследования оставалось стабильным и не отличалось от показателей у интактных самцов (табл. 1). В этой связи соотношение TGF- β /sTGF β R2 не изменялось через 4 недели и возрастало через 5 и 8 недель в среднем в 1,5 раза ($13,6\pm1,6$ против $9,1\pm1,1$).

Таким образом, в лёгких самцов из основной группы через 4–5 недель после перевивки содержание VEGF-A было в 2,0 раза меньше, чем в контроле, тогда как количество других факторов было больше контрольных значений: sVEGF-R1 через 4 недели — в 2,0 раза, через 5 недель — в 4,6 раза; sVEGF-R2 через 5 недель — в 2,0 раза и TGF- β через 5 недель — в 6,2 раза (табл. 1).

Таблица 2. Содержание факторов роста и их рецепторов в ткани легкого самок крыс на фоне введения 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида

Table 2. The content of growth factors and their receptors in the lung tissue of female rats against the background of the introduction of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide

	интактные / intact	с45 в/в / s45 v/v		с45 в/в + проф. лечение / s45 v/v + Prof. treatment		
		4 неделя / 4 th week	5 неделя / 5 th week	4 неделя / 4 th week	5 неделя / 5 th week	8 неделя / 8 th week
VEGFA пг/г тк / pg/g tk	707,13 ^c $\pm$ 61,70	1678,65 ¹ $\pm$ 119,71	2166,54 ¹ $\pm$ 201,44	848,26 ³ $\pm$ 81,75	897,43 ³ $\pm$ 78,59	1062,40 ^{1,2} $\pm$ 122,82
sVEGFR1 нг/г тк / ng/g tk	4,61 ^c $\pm$ 0,60	2,55 ¹ $\pm$ 0,36	2,64 ¹ $\pm$ 0,43	5,34 ³ $\pm$ 0,55	20,18 ^{1,2,3, c} $\pm$ 1,84	24,51 ^{1,2} $\pm$ 2,97
sVEGFR2 пг/г тк / pg/g tk	2,16 $\pm$ 0,31	2,93 ^{1, c} $\pm$ 0,19	2,90 ^{1, c} $\pm$ 0,30	2,52 ^c $\pm$ 0,17	2,63 $\pm$ 0,13	2,12 ² $\pm$ 0,21
TGF β пг/г тк / pg/g tk	1815,46 $\pm$ 124,54	1303,18 ^{1, c} $\pm$ 123,36	557,00 ^{1,2} $\pm$ 31,17	2087,37 $\pm$ 99,49	3670,05 ^{1,2,3} $\pm$ 175,12	3723,55 ¹ $\pm$ 105,25
sTGF β R2 пг/г тк / pg/g tk	200,00 $\pm$ 17,41	180,48 ^c $\pm$ 13,33	310,64 ^{1,2} $\pm$ 24,54	150,24 ^{1,3, c} $\pm$ 14,35	170,36 ^{3, c} $\pm$ 24,61	160,29 ^c $\pm$ 41,45

Примечание: статистически значимые отличия ¹ — от показателей интактных животных; ² — от показателей в предыдущий период исследования; ³ — от показателей в соответствующий период в группе без лечения; ^c — самок от самцов.

Note: statistically significant differences ¹ — from indicators of intact animals; ² — from indicators in the previous study period; ³ — from indicators in the corresponding period in the group without treatment; ^c — females from males.

Результаты изучения факторов роста в ткани легкого самок крыс представлены в таблице 2.

Найдено, что количество VEGF-A в легких со злокачественным процессом у самок из контрольной группы было выше, чем у интактных животных: через 4 недели — в 2,4 раза, через 5 недель — в 3,1 раза (табл. 2). Содержание sVEGF-R1 в эти сроки исследования уменьшалось в 1,7–1,8 раза ($p<0,05$), а sVEGF-R2, напротив, увеличивалось в 1,4 раза ($p<0,05$) (табл. 2). Величина VEGF-A/sVEGF-R1 и VEGF-A/sVEGF-R2 становилась больше, чем у интактных крыс: VEGF-A/sVEGF-R1 через 4 недели — в 4,4 раза ($671,4\pm74,3$ против $153,7\pm14,6$), через 5 недель — в 5,2 раза ($833,3\pm91,7$ против $153,7\pm14,6$); VEGF-A/sVEGF-R2 через 4 недели — в 1,7 раза ($p<0,05$) ($578,8\pm40,7$ против $336,7\pm32,2$), через 5 недель — в 2,2 раза ($747,1\pm55,3$ против $336,7\pm32,2$).

У самок без лечения уровень TGF- β в легком на фоне развития опухоли уменьшался: через 4 недели — в 1,4 раза ($p<0,05$), через 5 недель — в 3,3 раза (табл. 2). Концентрация sTGF β R2 через 4 недели от начала эксперимента не изменялась, тогда как через 5 недель — увеличивалась в 1,6 раза (табл. 2). Соотношение TGF- β /sTGF β R2 через 4 недели не имело значимых отличий от интактных крыс соответствующего пола, а через 5 недель — было снижено в 5,1 раза ($1,8\pm0,2$ против $9,1\pm1,0$).

На фоне лечения через 4 и 5 недель от момента перевивки у большей части самок опухоли в легких не развивались, при этом содержание VEGF-A в ткани легкого соответствовало интактному уровню, а через 8 недель — увеличивалось в 1,5 раза ($p<0,05$). Концентрации sVEGF-R1 и sVEGF-R2 через 4 недели соответствовали интактным цифрам. Через 5–8 недель уровень sVEGF-R1 возрастал относительно показателя у интактных животных в 4,4 раза и 5,3 раза соответственно (табл. 2). Соотношение VEGF-A/sVEGF-R1 в легких крыс-самок из основной группы через 4 недели от начала эксперимента не изменялось, через 5 и 8 недель уменьшалось в среднем в 3,5 раза ($44,6\pm5,8$ против $153,7\pm14,6$ и $43,4\pm3,7$ против $153,7\pm14,6$).

Через 4 недели эксперимента в ткани легкого самок основной группы содержание TGF- β не изменялось, тогда как через 5 недель двукратно увеличивалось, сохраняя этот уровень и через 8 недель (табл. 2). Уровень sTGF β R2 через 4 недели был снижен в 1,3 раза ($p<0,05$), а через 5 и 8 недель — не отличался от показателя у интактных самок. В этой связи соотношение TGF- β /sTGF β R2 через 4 недели возрастало в 1,5 раза ($p<0,05$) ($13,9\pm0,9$ против $9,1\pm1,0$), через 5 и 8 недель в среднем в 2,5 раза ($21,6\pm2,2$ против $9,1\pm1,0$ и $23,3\pm2,5$ против $9,1\pm1,0$).

При сравнении исследуемых факторов в легких у интактных животных разного пола обращает на

себя внимание в 1,4 раза ($p<0,05$) большее содержание VEGF-A и в 3,3 раза меньшее количество sVEGF-R1 у самцов по сравнению с самками (табл. 1, 2). У контрольных самок через 4–5 недель количество sVEGF-R2 становилось в среднем в 2,5 раза больше, чем у самцов из-за разнонаправленной динамики этого показателя, возникающей на фоне развития злокачественного процесса в легких: у самцов — редукция, у самок — рост. Количество TGF- β и его рецептора у крыс разного пола отличалось только через 4 недели от момента перевивки — у самок было в 1,6 раза ($p<0,05$) меньше, чем у самцов (табл. 1, 2). У самок на фоне приёма Стелланина через 4 недели содержалось в 1,7 раза ($p<0,05$) больше sVEGF-R2, через 5 недель — в 2,0 раза больше sVEGF-R1, чем у самцов; количество sTGF β R2, напротив, во все сроки исследования было выше у самцов в среднем в 1,6 раза (табл. 1, 2).

VEGF-A является наиболее широко изученной молекулой суперсемейства VEGF, он может образовывать гетеродимерные комплексы с другими членами семейства, активируя рецепторы VEGF и модулируя передачу сигналов. VEGFR2 рассматривается многими как основной сигнальный рецептор для биоактивности VEGF [12]. Он широко экспрессируется в сосудистом русле, где, по-видимому, является критическим для нормального развития в некоторых неэндотелиальных клетках, в том числе в макрофагах легких [13] и клетках альвеолярного эпителия типа II [14]. VEGFR1 представляет собой гликопротеин 180–185 кДа, который также существует в виде альтернативно сплайсированной растворимой изоформы. Растворимые рецепторы-ловушки обычно короче и не охватывают клеточную мембрану, но могут связывать те же лиганды, что и трансмембранные рецепторы, не вызывая сигнальный ответ. Оба рецептора: sVEGFR1 и sVEGFR2 принимают VEGF-A в качестве лиганда [15].

Прежде, чем перейти к обсуждению основных полученных результатов, хочется отметить, что в данной работе была установлена исходная количественная специфика компонентов системы VEGF в легких у интактных крыс, зависящая от их пола: у самцов, содержалось больше VEGF-A и меньше sVEGF-R1, чем у самок. Такая особенность, на наш взгляд, обусловлена обеспечением эстрогенами: дефицитом у самцов и большим количеством у самок. Известно, что после овариэктомии — при недостатке эстрогенов, в легких крыс содержится больше VEGF, чем у крыс с нормальным функционированием яичников [16].

Развитие неопластического процесса в легких, как у самцов, так и у самок сопровождалось накоплением VEGF-A. При этом динамика рецепторов VEGF зависела от пола животных. Так, на фоне злокачественного роста стирались половые различия в содержании

sVEGFR1: исходно низкий уровень рецептора у самцов увеличивался, а исходно высокий уровень у самок — уменьшался. Динамика sVEGFR2 была диаметрально противоположной: у самцов его количество уменьшалось, у самок — увеличивалось. При этом сигнальные пути VEGFR1 и VEGFR2 в легком у контрольной группы крыс обоего пола мало ингибировались рецепторами-приманками.

Установлено, что большое количество опухолей экспрессируют VEGFA и его рецепторы, все они служат предикторами быстрой прогрессии, рецидивирования и метастазирования злокачественных новообразований: почек, мочевого пузыря, головы и шеи, ротовой полости, гортани, пищевода, желудка, колоректальной области, молочной железы, эндометрия, шейки матки, яичников, легких, щитовидной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, меланомы и других [17, 18, 19]. VEGFA, высвобождаемый опухолью или её стромальными клетками, увеличивает разветвление сосудов и делает опухолевые сосуды ненормальными, повышает способность опухолевых клеток к инвазии за счёт активации урокиназы и коллагеназы, в результате чего происходит лизис эндотелиального матрикса [19].

Вместе с тем, действие Стелланина в легком самцов и самок оказывал однонаправленное действие, а именно, ингибирование ангиогенеза. Помимо отчетливого влияния на снижение уровня VEGF-A, препарат вызывал активацию sVEGFR1, который, в свою очередь, еще больше ингибировал образование новых сосудов путем связывания лиганда, действуя как приманка для VEGF и уменьшая количество свободного VEGF для рецепторов, фиксированных на мембранах, тем самым способствуя их инактивации [20].

Хотя первоначально предполагалось, что TGF-β стимулирует пролиферацию клеток, как и многие

факторы роста, быстро стало известно, что он является бифункциональным регулятором, который либо ингибирует, либо стимулирует пролиферацию клеток. В настоящее время общепризнанно, что TGF-β регулирует множество ключевых событий в нормальном развитии, а нарушение передачи сигналов TGF-β было вовлечено в патогенез таких заболеваний, как нарушения соединительной ткани, фиброз и рак [21]. Было установлено, что три изоформы TGF-β являются одними из самых сильных ингибиторов роста и подавляют пролиферацию большинства типов клеток. Вероятно, в ткани легкого животных основной группы, получавших Стелланин, TGF-β и оказывал тормозящее на рост опухоли действие. Причем на всех животных препарат действовал одинаково — активировал TGF-β без активации его растворимого рецептора. Противоположный процесс мы наблюдали при росте опухоли в легком без воздействия Стелланина. У животных обоего пола в динамике роста опухоли регистрировалась редукция TGF-β, усугубляемая дополнительным ингибированием роста sTGFβR2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стелланин предупреждает развитие злокачественного процесса в лёгких путём угнетения неоангиогенеза (дефицит VEGF-A и избыток sVEGF-R1) и подавления пролиферации злокачественных клеток (рост TGF-β).

Исследования на животных проводились с соблюдением принципов гуманности, которые изложены в Директиве Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование одобрено на заседании биоэтического комитета по работе с животными ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 28.01.2015 г., протокол этического комитета № 3/5.

Участие авторов:

Франциянц Е.М. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Каплиева И.В. — анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Трепитики Л.К. — проведение эксперимента, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Authors contribution:

Frantsiyants E.M. — concept and design development, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication.

Kaplieva I.V. — data analysis and interpretation, verification of critical intellectual content.

Trepitaki L.K. — conducting an experiment, collecting, analyzing and interpreting the data, and preparing the article.

Список литературы

- Shankar A, Dubey A, Saini D, Singh M, Prasad CP, Roy S, et al. Environmental and occupational determinants of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2019 May;8(Suppl 1):S31–49. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.05>
- Kessler JH. The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. *Breast J.* 2004 Aug;10(4):328–336. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2004.21341.x>
- Mendieta I, Nuñez-Anita RE, Nava-Villalba M, Zambrano-Es-

- trada X, Delgado-González E, Anguiano B, et al. Molecular iodine exerts antineoplastic effects by diminishing proliferation and invasive potential and activating the immune response in mammary cancer xenografts. *BMC Cancer.* 2019 Mar 22;19(1):261. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5437-3>
- Winje IM, Sheng X, Hansson K-A, Solbrå A, Tennøe S, Saatcioglu F, et al. Cachexia does not induce loss of myonuclei or muscle fibres during xenografted prostate cancer in mice. *Acta Physiol*

(Oxf). 2019;225(3):e13204. <https://doi.org/10.1111/apha.13204>

5. Zambrano-Estrada X, Landaverde-Quiroz B, Dueñas-Bocanegra AA, De Paz-Campos MA, Hernández-Alberto G, Solorio-Perusquia B, et al. Molecular iodine/doxorubicin neoadjuvant treatment impair invasive capacity and attenuate side effect in canine mammary cancer. *BMC Vet Res*. 2018 Mar 12;14(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1411-6>
6. Bontempo A, Ugalde-Villanueva B, Delgado-González E, Rodríguez ÁL, Aceves C. Molecular iodine impairs chemoresistance mechanisms, enhances doxorubicin retention and induces downregulation of the CD44+/CD24+ and E-cadherin+/vimentin+ subpopulations in MCF-7 cells resistant to low doses of doxorubicin. *Oncol Rep*. 2017 Nov;38(5):2867–2876. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5934>
7. Moreno-Vega A, Vega-Riveroll L, Ayala T, Peralta G, Torres-Martel JM, Rojas J, et al. Adjuvant Effect of Molecular Iodine in Conventional Chemotherapy for Breast Cancer. Randomized Pilot Study. *Nutrients*. 2019 Jul 17;11(7):1623. <https://doi.org/10.3390/nu11071623>
8. Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М., Ткаля Л.Д. Способ воспроизведения злокачественного процесса в эксперименте. Патент №2388064. Дата начала действия: 11.08.2010. Опубликовано: 27.04.2010, Бюлл. №12.
9. Шихлярова А.И., Франциянц Е.М., Непомнящая Е.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А. Особенности структурных изменений в легких крыс-самцов и самок при внутривенной перевивке саркомы-45. *Вопросы онкологии*. 2010;56(5):632–637.
10. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Шевченко А.Н., Каплиева И.В., Трипитакис Л.К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(1):20–23.
11. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Тrepитакис Л.К., Страдомский Б.В. Способ профилактики метастатического поражения легких в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;81(10):20–24. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-10-24-28>
12. Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal

transduction. *Sci STKE*. 2001 Dec 11;2001(112):re21. <https://doi.org/10.1126/stke.2001.112.re21>

13. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun;9(6):669–676. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
14. Barratt SL, Flower VA, Pauling JD, Millar AB. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and Fibrotic Lung Disease. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 24;19(5):1269. <https://doi.org/10.3390/ijms19051269>
15. Logan SM, Storey KB. Angiogenic signaling in the lungs of a metabolically suppressed hibernating mammal (*Ictidomys tridecemlineatus*). *PeerJ*. 2019;7:e8116. <https://doi.org/10.7717/peerj.8116>
16. Abib Abib AL de O, Correia C de J, Armstrong-Jr R, Ricardo-da-Silva FY, Ferreira SG, Vidal-Dos-Santos M, et al. The influence of female sex hormones on lung inflammation after brain death – an experimental study. *Transpl Int*. 2020 Mar;33(3):279–287. <https://doi.org/10.1111/tri.13550>
17. Gupta DK, Singh N, Sahu DK. TGF-β Mediated Crosstalk Between Malignant Hepatocyte and Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Growth Metastasis*. 2014;7:1–8. <https://doi.org/10.4137/CGM.S14205>
18. Кит О.И., Франциянц Е.М., Колесников Е.Н., Черярина Н.Д., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А. и др. Факторы роста в ткани рака пищевода различного гистогенеза. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(2):12.
19. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.В., Туманян В.Г., Герштейн Е.С., Дутов В.В., Кушлинский Н.Е. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор второго типа в сыворотке крови и в опухоли больных раком почки. *Клиническая геронтология*. 2011;(9-10):14–19.
20. Thielemann A, Baszczuk A, Kopczyński Z, Kopczyński P, Grodecka-Gazdecka S. Clinical usefulness of assessing VEGF and soluble receptors sVEGFR-1 and sVEGFR-2 in women with breast cancer. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20(2):293–297.
21. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF-β and the TGF-β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016 May 2;8(5):a021873. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021873>

References

1. Shankar A, Dubey A, Saini D, Singh M, Prasad CP, Roy S, et al. Environmental and occupational determinants of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 May;8(Suppl 1):S31–49. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.05>
2. Kessler JH. The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. *Breast J*. 2004 Aug;10(4):328–336. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2004.21341.x>
3. Mendieta I, Nuñez-Anita RE, Nava-Villalba M, Zambrano-Estrada X, Delgado-González E, Anguiano B, et al. Molecular iodine exerts antineoplastic effects by diminishing proliferation and invasive potential and activating the immune response in mammary cancer xenografts. *BMC Cancer*. 2019 Mar 22;19(1):261. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5437-3>

4. Winje IM, Sheng X, Hansson K-A, Solbrå A, Tennøe S, Saatcioglu F, et al. Cachexia does not induce loss of myonuclei or muscle fibres during xenografted prostate cancer in mice. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019;225(3):e13204. <https://doi.org/10.1111/apha.13204>
5. Zambrano-Estrada X, Landaverde-Quiroz B, Dueñas-Bocanegra AA, De Paz-Campos MA, Hernández-Alberto G, Solorio-Perusquia B, et al. Molecular iodine/doxorubicin neoadjuvant treatment impair invasive capacity and attenuate side effect in canine mammary cancer. *BMC Vet Res*. 2018 Mar 12;14(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1411-6>
6. Bontempo A, Ugalde-Villanueva B, Delgado-González E, Rodríguez ÁL, Aceves C. Molecular iodine impairs chemoresistance mechanisms, enhances doxorubicin retention and induces

downregulation of the CD44+/CD24+ and E-cadherin+/vimentin+ subpopulations in MCF-7 cells resistant to low doses of doxorubicin. *Oncol Rep.* 2017 Nov;38(5):2867–2876.

<https://doi.org/10.3892/or.2017.5934>

7. Moreno-Vega A, Vega-Riveroll L, Ayala T, Peralta G, Torres-Martel JM, Rojas J, et al. Adjuvant Effect of Molecular Iodine in Conventional Chemotherapy for Breast Cancer. Randomized Pilot Study. *Nutrients.* 2019 Jul 17;11(7):1623.

<https://doi.org/10.3390/nu11071623>

8. Sidorenko YuS, Frantsiyants EM, Tkalya LD. A Method for reproducing the malignant process in an experiment. Patent No. 2388064. Effective date: 11.08.2010. Published: 27.04.2010, Byull. No. 12. (In Russian).

9. Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Nepomnyashchaya EM, Komarova EF, Pogorelova YuA. Features of structural changes in the lungs of male and female rats with intravenous inoculation of sarcoma-45. *Journal of Oncology Issues.* 2010;56(5):632–637. (In Russian).

10. Kit OI, Frantsiyants EM, Dimitriadi SN, Shevchenko AN, Kaplieva IV, Trepitaki LK. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. *Journal of Experimental and Clinical Urology.* 2015;(1):20–23. (In Russian).

11. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Stradomskiy BV. Method of lung metastasis prevention in experiment. *Journal of Experimental and Clinical Pharmacology.* 2018;81(10):20–24. (In Russian). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-10-24-28>

12. Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction. *Sci STKE.* 2001 Dec 11;2001(112):re21.

<https://doi.org/10.1126/stke.2001.112.re21>

13. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003 Jun;9(6):669–676.

<https://doi.org/10.1038/nm0603-669>

14. Barratt SL, Flower VA, Pauling JD, Millar AB. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and Fibrotic Lung Disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr 24;19(5):1269. <https://doi.org/10.3390/ijms19051269>

15. Logan SM, Storey KB. Angiogenic signaling in the lungs of a metabolically suppressed hibernating mammal (*Ictidomys tridecemlineatus*). *PeerJ.* 2019;7:e8116.

<https://doi.org/10.7717/peerj.8116>

16. Abib Abib AL de O, Correia C de J, Armstrong-Jr R, Ricardo-da-Silva FY, Ferreira SG, Vidal-Dos-Santos M, et al. The influence of female sex hormones on lung inflammation after brain death – an experimental study. *Transpl Int.* 2020 Mar;33(3):279–287. <https://doi.org/10.1111/tri.13550>

17. Gupta DK, Singh N, Sahu DK. TGF- β Mediated Crosstalk Between Malignant Hepatocyte and Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Growth Metastasis.* 2014;7:1–8. <https://doi.org/10.4137/CGM.S14205>

18. Kit OI, Frantsiyants EM, Kolesnikov EN, Cheryarina ND, Kozlova LS, Pogorelova YuA, et al Growth factors in tissues of esophageal cancer of different histogenesis. *Journal of Modern problems of science and education.* 2016;(2):12. (In Russian).

19. Trapeznikova MF, Glybin PV, Tumanyan VG, Gershtein ES, Dutov VV, Kushlinskii NE. Vascular endothelial growth factor and its second type receptor in serum in patients with kidney cancer. *Journal of Clinical Gerontology.* 2011;(9-10):14–19. (In Russian).

20. Thielemann A, Baszczuk A, Kopczyński Z, Kopczyński P, Grodecka-Gazdecka S. Clinical usefulness of assessing VEGF and soluble receptors sVEGFR-1 and sVEGFR-2 in women with breast cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(2):293–297.

21. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016 May 2;8(5):a021873.

<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021873>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Каплиева Ирина Викторовна* – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

Трепитики Лидия Константиновна – лаборант-исследователь лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, ResearcherID: NAAG-9218-2019

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, deputy director general for science, head of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Irina V. Kaplieva* – Dr. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory for the study of malignant tumors pathogenesis National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

Lidiya K. Trepitaki – laboratory assistant-researcher of the laboratory for the study of malignant tumors pathogenesis National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, ResearcherID: NAAG-9218-2019