



ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В ТКАНИ ОПУХОЛИ ПРИ РОСТЕ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА У САМОК КРЫС

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова[✉], Ю. А. Погорелова, Н. Д. Черярина, И. М. Котиева, М. И. Морозова, А. И. Шихлярова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ sunsur2000@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние сахарного диабета на содержание половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли и ее перифокальной зоне у самок нелинейных белых крыс.

Материалы и методы. Самки белых нелинейных крыс были разделены на 2 группы по 18 особей: контрольная группа – рост перевивной карциномы Герена, основная группа – рост перевивной карциномы Герена на фоне СД. Для воспроизведения сахарного диабета животным однократно внутрибрюшинно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса. Животных декапитировали через 10 дней роста опухоли. В опухоли и перифокальной зоне у животных контрольной и основной групп методом ИФА определяли содержание гормонов (эстрадиола (E2), тестостерона (T), прогестерона (P4), пролактина (ПРЛ)) и рецепторов половых гормонов (RE α , RE β , RA и RP4).

Результаты. У самок крыс основной группы выявлено увеличение глюкозы в ткани опухоли и ее перифокальной зоне в 1,8 раза ($p < 0,05$) и 7,6 раз соответственно относительно этих показателей в контрольной группе. Сравнение исследуемых показателей в тканях животных основной группы, по сравнению с контрольной выявило: увеличение в опухоли и перифокальной зоне содержания E2 в 2,4 и 9,5 раза; P4 – в 2,1 и 3,0 раза; ПРЛ – в 2,7 и 4,4 раза; увеличение T в ткани перифокальной зоны в 2,2 раза без изменения этого показателя в ткани опухоли; рост уровня RE α и RP4 в 3,9 раза и 3,0 раза соответственно только в ткани опухоли, а RA в 3,9 раза только в ткани перифокальной зоны. Также в основной группе, по сравнению с контрольной соотношение RE α /RE β было значимо выше в ткани опухоли в 3,2 раза; выявлено увеличение в ткани опухоли и ее перифокальной зоне E2/RE β в 2,0 раза и 9,6 раза соответственно. При этом T/RA снижалось в ткани опухоли и ее перифокальной зоне в 1,4 раза ($p < 0,05$) и 2,0 раза соответственно. Разнонаправленные изменения найдены в соотношениях E2/RE α и P4/RP4: снижение в 1,6 раза и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$) в ткани опухоли и увеличение в 9,8 раза и 2,5 раза соответственно в ткани перифокальной зоны у животных основной группы, по сравнению с контрольной.

Заключение. У самок крыс при росте карциномы Герена на фоне СД выявлена локальная гипергликемия, повышение содержания половых стероидов и нарушение соотношения их рецепторов в ткани опухоли и ее перифокальной зоне, что вызвало активное метастазирование и снижение средней продолжительности жизни животных.

Ключевые слова:

сахарный диабет, карцинома Герена, половые гормоны, рецепторы половых гормонов, крысы, самки

Для корреспонденции:

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.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 линия, д. 63

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Котиева И. М., Морозова М. И., Шихлярова А. И. Влияние сахарного диабета на содержание половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли при росте карциномы Герена у самок крыс. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 23-32. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-2>.

Статья поступила в редакцию 26.04.2021; одобрена после рецензирования 18.01.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Котиева И. М., Морозова М. И., Шихлярова А. И., 2022

THE IMPACT OF DIABETES MELLITUS ON LEVELS OF SEX HORMONES AND THEIR RECEPTORS IN TUMOR TISSUES IN FEMALE RATS WITH GUERIN'S CARCINOMA

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova✉, Yu. A. Pogorelova, N. D. Cheryarina, I. M. Kotieva, M. I. Morozova, A. I. Shikhlyarova

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

✉ sunsur2000@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Analysis of the effect of DM on levels of sex hormones and their receptors in tumor and perifocal tissues in outbred white female rats.

Materials and methods. Outbred white female rats were divided into 2 groups, 18 rats each: control group – with transplantable Guerin's carcinoma, main group – with transplantable Guerin's carcinoma growing in presence of DM. DM was reproduced in animals by the single intraperitoneal alloxan injection (150 mg/kg body weight). Animals were killed after 10 days of the tumor growth. Levels of hormones (estradiol, testosterone, progesterone and prolactin) and their receptors (RE α , RE β , RA and RP4) were measured by ELISA in tumor and perifocal tissues in animals of the control and main groups.

Results. Female rats with Guerin's carcinoma growing in presence of DM showed an increase in glucose in tumor and perifocal tissues by 1.8 times ($p < 0.05$) and 7.6 times, respectively, compared to the levels in the control group. Levels of E2 were increased, respectively, by 2.4 and 9.5 times; P4 – by 2.1 and 3.0 times; PRL – by 2.7 and 4.4 times. T was increased in perifocal tissues by 2.2 times and was unchanged in tumor tissues. RE α and RP4 were elevated by 3.9 and 3.0 times, respectively, only in tumor tissues, and RA by 3.9 times only in perifocal tissues. The RE α /RE β ratio was increased only in the tumor by 3.2 times. The E2/RE β ratio was increased in tumor and perifocal tissues by 2.0 and 9.6 times, respectively. The T/RA ratio was decreased in the tumor and its perifocal area by 1.4 ($p < 0.05$) and 2.0 times, respectively. The opposite changes were observed in the E2/RE α and P4/RP4 ratios: a decrease in the tumor by 1.6 and 1.4 times, respectively ($p < 0.05$), and an increase in the perifocal area by 9.8 and 2.5 times, respectively.

Conclusion. Female rats with Guerin's carcinoma growing in presence of DM demonstrated local hyperglycemia, changes in the levels of sex steroids and a misbalance in their receptors in tumor and perifocal tissues causing active metastasis and reduced average survival of animals.

Keywords:

diabetes mellitus, Guerin's carcinoma, sex hormones, sex hormone receptors, rats, females

For correspondence:

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Pogorelova Yu. A., Cheryarina N. D., Kotieva I. M., Morozova M. I., Shikhlyarova A. I. The impact of diabetes mellitus on levels of sex hormones and their receptors in tumor tissues in female rats with Guerin's carcinoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(1): 23-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-2>.

The article was submitted 26.04.2021; approved after reviewing 18.01.2022; accepted for publication 14.03.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире в 2018 г. на долю рака пришлось 18,1 миллиона новых случаев заболевания и 9,6 миллиона случаев смерти [1]. Заболеваемость раком с годами увеличивается, и ее тенденция к росту частично объясняется растущим распространением факторов риска, таких как диабет, ожирение и других факторов образа жизни [2]. Все больше исследований подтверждают, что диабет связан с повышенным риском рака и смертностью от рака [3]. Действительно, пациенты с диабетом имеют более высокую заболеваемость всеми типами рака с коэффициентом риска 1,23 для азиатских пациентов и 1,15 для неазиатских пациентов [4].

Стероидные гормоны, включая половые стероиды, необходимы для гомеостатического контроля жизненно важных систем, включая метаболизм, иммунную функцию, реакцию на стресс, баланс жидкости и многое другое. Андрогены, эстрогены и прогестины вместе составляют класс стероидных гормонов, известных как половые стероиды [5]. Нарушение канонической передачи сигналов гормонов приводит к широкому спектру болезненных состояний и может управлять фенотипами, связанными с раком, на клеточном уровне, включая пролиферацию, миграцию, инвазию и метастазы [6]. В последние годы становится все более очевидным, что передача сигналов стероидных гормонов имеет как прямое, так и косвенное влияние на стабильность генома и, следовательно, на возникновение и прогрессирование рака. Передача сигналов стероидных гормонов изменяет стабильность генома с помощью нескольких механизмов, включая усиление окислительного стресса [7], индукцию двухцепочечных разрывов ДНК, усиление образования аддуктов ДНК-белок и инициирование событий перестройки генов [8]. Чтобы противодействовать этим эффектам эндокринно-направленная терапия появилась в качестве химиопрофилактических и терапевтических средств для различных распространенных видов рака, особенно рака молочной железы и простаты [7]. Все чаще современные методы лечения, нацеленные на рецепторы гормонов, используются в сочетании с генотоксическими методами лечения рака, такими как лучевая терапия и химиотерапия, что подчеркивает важность понимания сложной взаимосвязи между активностью рецепторов гормонов и стабильностью генома [9–11].

В рамках трансляционной медицины именно экспериментальные модели позволяют понять патогенетические звенья развития болезни и определить тактику воздействия на них [12–14].

Цель исследования: изучение влияния сахарного диабета как сопутствующего злокачественному росту

заболевания на содержание половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли и ее перифокальной зоне у самок нелинейных белых крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены самки белых нелинейных крыс весом 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержащиеся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), с «Международными рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020 г., протокол этического комитета № 21/99.

Животные были разделены на 2 группы по 18 особей: контрольная группа – рост перевивной карциномы Герена, основная группа – рост перевивной карциномы Герена на фоне аллоксанового диабета. Для воспроизведения сахарного диабета животным однократно внутривенно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса. Далее в течение недели каждые два дня у них измеряли содержание глюкозы в крови. Высокое содержание глюкозы в крови, в пределах 15–30 ммоль/л свидетельствовало о развитии сахарного диабета. На момент перевивки карциномы Герена у животных основной группы средние показатели глюкозы в крови составили $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л, тогда как в контрольной группе животных $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л. Крысам контрольной и основной групп (спустя 1 неделю стойкой гипергликемией), подкожно, в поясничной области, вводили по 0,5 мл взвеси клеток опухоли Герена в физиологическом растворе в разведении 1:5. По 8 животных из каждой группы декапитировали через 10 дней роста опухоли для исследования образцов опухоли и их перифокальных зон, по 10 животных основной и контрольной группы выводились из эксперимента только при достижении предтерминальной стадии развития опухолевого процесса, с целью замера опухолевых узлов и определения продолжительности жизни. В опухоли и перифокальной зоне методом ИФА определяли содержание гормонов и их рецепторов: эстрадиола (E2), тестостерона (T), прогестерона (P4), пролактина (ПРЛ), рецепторов эстрогенов (RE α , RE β), рецепторов прогестерона (RP4) и рецепторов андрогенов (RA) (Casabio, Китай). Статистическую

обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента. Наличие корреляционных связей оценивали с помощью критерия Спирмена. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе самок крыс карцинома Герена начинала визуализироваться в те же сроки, что и в контрольной: у 30 % ($n = 3$) через 3 дня, у 100 % ($n = 10$) через 5 дней. Через 10 дней средние показатели объема опухоли в основной группе оказались в 1,5 раза ($p < 0,05$) меньше, чем в контрольной группе (13,5 см³, против 20,4 см³). Средняя продолжительность жизни в контрольной группе была выше в 1,7 раза ($p < 0,05$) (26,5 суток против 15,8 суток). У 80 % ($n = 8$) животных основной группы, выведенных из исследования в предтерминальном состоянии, при некропсии установлена генерализация злокачественного процесса карциномы Герена с метастатическим поражением яичников, почек, париетальной и висцеральной брюшины.

При росте карциномы Герена на фоне сахарного диабета в ткани опухоли у самок крыс увеличилось относительно показателя в ткани опухоли контрольной группы содержание глюкозы в 1,8 раза ($p < 0,05$), E2 в 2,4 раза, P4 в 2,1 раза, их рецепторов RE α – в 3,9 раза, и RP4 – в 3,0 раза, уровень ПРЛ в 2,7 раза. Не найдено изменений уровня T, RE β и RA (табл. 1).

Сравнение показателей в ткани перифокальной зоны основной группы, относительно перифокальной зоны в контрольной группе показало увеличение уровней всех изученных гормонов: E2 – в 9,5 раза, T – в 2,2 раза, P4 – в 3,0 раза, ПРЛ – в 4,4 раза, а также резкое повышение содержания глюкозы – в 7,6 раза. При этом увеличивалось только содержание RA в 3,9 раза, тогда как содержание обеих форм рецепторов эстрогенов и рецептора прогестерона не имели значимых отличий.

Так как нами были установлены статистически значимые различия в объемах опухоли, ее способности к метастазированию и продолжительности жизни у самок основной и контрольной групп, представляло интерес определить: опухоль или окружающая ее зона обладали большей насыщенностью гормонами и рецепторами при самостоятельном и сочетанном с сахарным диабетом росте карциномы Герена.

Было установлено, что в контрольной группе, при самостоятельном росте карциномы Герена, в ткани опухоли самок по сравнению с перифокальной зоной уровень всех изученных половых гормонов и глю-

Таблица 1. Содержание половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли и ее перифокальной зоны у самок крыс
Table 1. Sex hormones and the receptors content in female rats' neoplastic tissue and perifocal zone

Показатели / Indicators	Контрольная группа $n = 8$ / Control group $n = 8$		Основная группа $n = 8$ / Main group $n = 8$	
	Опухоль Герена / Guerin's carcinoma	Перифокальная зона / Perifocal zone	Опухоль Герена / Guerin's carcinoma	Перифокальная зона / Perifocal zone
Глюкоза (мМоль/г тк) / Glucose (mMol/g t)	2,1 \pm 0,2	0,5 \pm 0,04*	3,8 \pm 0,4**	3,8 \pm 0,3**
E2 (пг/г тк) / E2 (pg/g t)	6,8 \pm 0,5	4,6 \pm 0,5*	16,1 \pm 1,3**	43,8 \pm 4,6*,**
T (нг/г тк) / T (ng/g t)	0,8 \pm 0,07	0,6 \pm 0,05*	0,8 \pm 0,06	1,3 \pm 0,12*,**
P4 (нг/г тк) / P4 (ng/g t)	21,7 \pm 2,3	1,3 \pm 0,15*	45,1 \pm 4,2**	3,9 \pm 0,4*,**
ПРЛ (нг/г тк) / PRL (ng/g t)	2,4 \pm 0,2	2,5 \pm 0,3	6,4 \pm 0,4**	11,0 \pm 1,3*,**
RE α (нг/г тк) / RE α (ng/g t)	0,8 \pm 0,06	11,4 \pm 1,2*	3,1 \pm 0,3**	11,1 \pm 1,2*
RE β (нг/г тк) / RE β (ng/g t)	2,7 \pm 0,3	5,8 \pm 0,6*	3,2 \pm 0,4	5,7 \pm 0,6*
RA (нг/г тк) / RA (ng/g t)	0,3 \pm 0,04	1,3 \pm 0,14*	0,4 \pm 0,06	5,1 \pm 0,5*,**
RP4 (нг/г тк) / RP4 (ng/g t)	0,1 \pm 0,01	0,5 \pm 0,04*	0,3 \pm 0,03**	0,6 \pm 0,07*

Примечание: * – статистически значимо по отношению к показателю в ткани опухоли; ** – статистически значимо по отношению к показателю в контрольной группе ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant in relation to the indicator in the neoplastic tissue; ** – statistically significant in relation to the indicator in the control group ($p < 0.05$).

kozy был выше: E2 – в 1,5 раза ($p < 0,05$), T – в 1,3 раза ($p < 0,05$), P4 – в 16,7 раза, глюкозы в 4,2 раза, а уровень рецепторов, напротив, ниже: RE α – в 14,3 раза, RE β – 2,1 раза, RA – в 4,3 раза и RP4 – в 5,0 раз. Не найдено различий в исследованных образцах только в содержании ПРЛ (табл. 1).

В основной группе, при сочетанном с сахарным диабетом росте карциномы Герена, напротив, в ткани опухоли, по сравнению с перифокальной зоной уровни E2, T и ПРЛ оказались ниже в 2,7 раза, в 1,6 раза и в 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно, P4 выше в 11,6 раза, а содержание глюкозы не имело отличий. При этом уровень исследованных рецепторов в образцах опухоли оказался ниже, чем в перифокальной зоне: RE α – в 3,6 раза, RE β – 1,8 раза ($p < 0,05$), RA – в 12,8 раза и RP4 – в 2,0 раза.

Так как рецепторы гормонов, связываясь со своим лигандом, способствуют выживанию, пролиферации опухоли и влияют на стабильность генома [15], мы изучили соотношение гормонов и их рецепторов в исследуемых образцах тканей (табл. 2).

Соотношение RE α /RE β в карциноме у животных основной группы оказалось в 3,2 раза выше, чем в контрольной, при этом значимых отличий данного коэффициента в перифокальной зоне в изучаемых группах не выявлено. Установлено, что в опухолевой ткани самок основной группы соотношение E2/RE α оказалось ниже в 1,6 раза ($p < 0,05$), а E2/RE β напротив, выше в 2,0 раза, по сравнению с показателями контрольной группы. Также выявлено снижение в 1,4 раза P4/RP4 и T/RA ($p < 0,05$). Снижение уровня E2/RE α и P4/RP4 в опухоли у животных основной группы коррелировало с уменьшением размеров первичного опухолевого узла. Так, анализ направленности изменения соотношения половых гормонов и их рецепто-

ров в исследуемых нами образцах тканей опухоли при сахарном диабете выявил высокий уровень положительных корреляционных связей между E2/RE α , P4/RP4 и объемом опухоли для самок – $r = 0,86$, $p < 0,05$ и $r = 0,81$, $p < 0,05$ соответственно.

В перифокальной зоне у животных основной группы, по сравнению с контрольной отмечено повышение соотношения E2/RE α в 9,8 раза, E2/RE β – в 9,6 раза, P4/RP4 – в 2,5 раза, но снижение T/RA в 2,0 раза. То есть в перифокальной зоне опухоли у крыс с сахарным диабетом было отмечено преобладание содержания эстрогенов и прогестиннов над соответствующими рецепторами, но снижение уровня андрогенов к соответствующим рецепторам, по сравнению с показателями при развитии опухоли в самостоятельном варианте.

Сахарный диабет рассматривают как независимый фактор повышенной смертности от рака, однако не совсем понятно, ассоциируется ли эта смертность с более агрессивным течением злокачественного процесса или с повышенной смертностью больных диабетом [16]. Наше исследование демонстрирует один из возможных механизмов повышения агрессивности течения злокачественного заболевания. Известно, что стероидные гормоны и их рецепторы осуществляют регуляцию пролиферации и дифференцировки, вмешиваются в миграцию клеток и реорганизацию цитоскелета как нормальных, так и злокачественных клеток, стимулируют неоангиогенез, а также модулируют стабильность генома в сложных контекстно-зависимых сетях, которые, в свою очередь, играют фундаментальную роль в эндокринном развитии и прогрессировании рака [5; 17; 18].

Хотя механизмы процесса, который может связывать диабет с раком, еще полностью не изучены,

Таблица 2. Соотношение половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли и ее перифокальной зоны у самок крыс
Table 2. The ratio of sex hormones and their receptors in the tumor tissue and it's perifocal zone in female rats

Показатели / Indicators	Контрольная группа / Control group		Основная группа / Main group	
	Опухоль / Tumor	Перифокальная зона / Perifocal zone	Опухоль / Tumor	Перифокальная зона / Perifocal zone
RE α /RE β	0,3 ± 0,03	1,97 ± 0,18*	0,97 ± 0,08**	1,95 ± 0,17*
E2/RE α	8,5 ± 0,75	0,4 ± 0,03*	5,2 ± 0,45**	3,9 ± 0,35*,**
E2/RE β	2,5 ± 0,21	0,8 ± 0,07*	5,0 ± 0,5**	7,7 ± 0,75*,**
T/RA	2,7 ± 0,26	0,5 ± 0,05*	2,0 ± 0,19**	0,25 ± 0,02*,**
P4/RP4	217,0 ± 19,9	2,6 ± 0,25*	150,0 ± 12,9**	6,5 ± 0,54*,**

Примечание: * – статистически значимо по отношению к показателю в ткани опухоли; ** – статистически значимо по отношению к показателю в контрольной группе ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant in relation to the indicator in the neoplastic tissue; ** – statistically significant in relation to the indicator in the control group ($p < 0.05$).

среди основных факторов воздействия выделяют: гипергликемию, гиперинсулинемию, повышенную биоактивность инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), окислительный стресс, нарушение регуляции половых гормонов и хроническое воспаление [19; 20].

Гипергликемия, обнаруженная в настоящем исследовании как в опухоли, так и в окружающих ее тканях у самок основной группы, представляет собой, как известно, мощный источник энергии, необходимый для неопластической трансформации и прогрессирования рака [21]. Более того, гипергликемия ответственна за индукцию окислительного стресса и повреждения ДНК, что может запускать первые фазы онкогенеза [20].

Индуцированный сахарный диабет, на фоне которого происходил рост карциномы Герена, оказывал следующие воздействия на содержание гормонов и рецепторов в опухоли и ее перифокальной зоне:

- в ткани опухоли у животных основной группы, по сравнению с показателями в контрольной группе, увеличивалось содержание эстрадиола и прогестерона, их рецепторов – ER α и RP4, поддержанное повышенным уровнем гипофизарного гормона пролактина.

- в ткани перифокальной зоны у животных основной группы, по сравнению с контрольной группой повышался уровень эстрадиола, тестостерона, прогестерона и пролактина, а также RA.

- при росте опухоли на фоне сахарного диабета гормонально активной зоной выступала именно ткань, окружающая опухоль, а не сама опухоль, как это было в контрольной группе. Так, при самостоятельном росте карциномы Герена уровень эстрадиола, тестостерона и прогестерона в ткани опухоли превосходил значения в ткани перифокальной зоны, а в основной группе содержание эстрадиола, тестостерона и пролактина в ткани перифокальной зоны превосходило показатели в ткани самой опухоли.

Эстрогенам присуща высокая митогенная активность, они стимулируют пролиферацию клеток эстроген-зависимых тканей, влияют на распространение метастазов благодаря клеточной адгезии, участвуют в дифференцировке и апоптозе, в итоге, истинная роль в опухолевом процессе эстрогенов достаточно противоречива [22].

Выявленные в исследовании изменения свидетельствуют о модификации гормонального статуса, как самой опухоли, так и, что не маловажно, ее перифокальной зоны. Особенности роста карциномы Герена на фоне сахарного диабета у самок крыс заключались в том, что объемы первичного опухолевого узла оказались меньше, чем в контрольной группе в одинаковые сроки исследования, однако повышалась биологическая агрессивность, выражающаяся в активном метастазировании опухоли в яичники, почку, париетальную

и висцеральную брюшину. Возможно, повышенное по сравнению с показателями в контрольной группе содержание эстрадиола, прогестерона и пролактина, а также ER α и RP4 связано с высокой агрессивностью опухоли и ее быстрым и множественным метастазированием, а не с объемом первичной опухоли. Вторым моментом, определяющим агрессивное поведение опухоли в плане метастазирования, может быть повышенная относительно самой опухоли, гормональная активность окружающего ее региона.

Циркулирующие эстрогены, превращенные из андрогенов ароматазой, инициируют передачу сигналов рецептора эстрогена (ER) в тканях, вызывая различные клеточные процессы. Клинические и доклинические исследования выявили связь между уровнем эстрогенов в плазме крови и восприимчивостью к диабету. Известно, что самки мышей и крыс гораздо менее восприимчивы к индукции СД, но эта защита отменяется, когда эстрогены и передача сигналов ER подавляются [23], и самки животных с удаленными яичниками более восприимчивы к индукции как СД 1-ого и 2-ого типа [24]. Эти данные предполагают, что эстрогены, продуцируемые гонадами, и передача сигналов ER играют защитную роль при развитии СД.

Используемая нами модель опухолевого процесса, которая является карциномой матки, спонтанно возникающей у крыс, т.е. изначально является опухолью гормонозависимого органа и, очевидно, нуждается в регуляции половых стероидов посредством их связывания с соответствующими рецепторами.

Мы предполагаем, что изменение в балансе соотношения ER α /ER β в сторону превалирования ER α в опухоли, растущей на фоне сахарного диабета, явилось одной из причин изменения биологической агрессивности опухоли. Предполагают, что рецепторы эстрогенов (ER α и ER β) влияют на рост рака противоположным образом: ER α ассоциируется с пролиферативным действием, а ER β с противораковым эффектом [25]. Известно, что ER α кроме классического геномного ответа при связывании эстрогенов, также может активировать неядерную передачу сигналов, которую называют быстрой / негеномной / инициируемой стероидными сигналами в мембранах различных типов клеток [26]. В исследовании [27] была очевидна разница между эпителием, прилегающим к прогрессирующим агрессивным опухолям и к более вялотекущим опухолям. Так, ER α были экспрессированы на высоких уровнях в эпителии, прилегающем к опухолям, проявляющим агрессивное поведение, в то время как экспрессия ER β сильно варьировала [28].

Нами не выявлено повышение уровня тестостерона в опухоли у самок под влиянием сахарного диабета, увеличение его содержания было выявлено только в перифокальной зоне.

Следует отметить, что, когда речь идет о тестостероне и развитии сахарного диабета, существует явный половой диморфизм. Так, для всех исследований, которые показывают, что передача сигналов эстрогенов и ER обеспечивает системную защиту при развитии сахарного диабета у женщин, для тестостерона верно противоположное. Было обнаружено, что женщины с более высоким уровнем тестостерона в плазме подвергаются повышенному риску развития сахарного диабета, а более низкие уровни гормона коррелируют с более низким предполагаемым риском. Напротив, у мужчин более высокий уровень тестостерона связан с меньшим риском, тогда как гипоандрогения рассматривается как фактор риска [23]. Данные факты свидетельствуют о несомненной половой специфичности

влияния такой коморбидной патологии как сахарный диабет на развитие злокачественной патологии и требуют дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сахарный диабет у самок крыс вызвал локальную гипергликемию, а также повысил содержание и изменил соотношение половых стероидов и их рецепторов не только в ткани опухоли, но и в ее перифокальной зоне, в результате чего при значимо меньшем размере первичных опухолевых узлов, по сравнению с показателями в контрольной группе, карцинома Герена активно метастазировала, снижая продолжительность жизни животных.

Список источников

1. Wu T, Yang F, Chan WWL, Lam CLK, Wong CKH. Healthcare utilization and direct medical cost in the years during and after cancer diagnosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2020 Nov;11(6):1661–1672. <https://doi.org/10.1111/jdi.13308>
2. Park Y, Colditz GA. Diabetes and adiposity: a heavy load for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb;6(2):82–83. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30396-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30396-0)
3. Shlomai G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 10;34(35):4261–4269. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4044>
4. Noto H, Tsujimoto T, Noda M. Significantly increased risk of cancer in diabetes mellitus patients: A meta-analysis of epidemiological evidence in Asians and non-Asians. *J Diabetes Investig*. 2012 Feb 20;3(1):24–33. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00183.x>
5. Ganguly S, Naik D, Muskara A, Mian OY. The Nexus of Endocrine Signaling and Cancer: How Steroid Hormones Influence Genomic Stability. *Endocrinology*. 2021 Jan 1;162(1):bqaa177. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa177>
6. Yen PM. Classical nuclear hormone receptor activity as a mediator of complex biological responses: a look at health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;29(4):517–528. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.005>
7. Sastre-Serra J, Valle A, Company MM, Garau I, Oliver J, Roca P. Estrogen down-regulates uncoupling proteins and increases oxidative stress in breast cancer. *Free Radic Biol Med*. 2010 Feb 15;48(4):506–512. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.025>
8. Haffner MC, Aryee MJ, Toubaji A, Esopi DM, Albadine R, Gurel B, et al. Androgen-induced TOP2B-mediated double-strand breaks and prostate cancer gene rearrangements. *Nat Genet*. 2010 Aug;42(8):668–675. <https://doi.org/10.1038/ng.613>
9. Nichol AM, Chan EK, Lucas S, Smith SL, Gondara L, Speers C, et al. The Use of Hormone Therapy Alone Versus Hormone Therapy and Radiation Therapy for Breast Cancer in Elderly Women: A Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jul 15;98(4):829–839. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.094>
10. Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Sep 18;55(9):E602. <https://doi.org/10.3390/medicina55090602>
11. Michmerhuizen AR, Chandler B, Olsen E, Wilder-Romans K, Moubadder L, Liu M, et al. Seviteronel, a Novel CYP17 Lyase Inhibitor and Androgen Receptor Antagonist, Radiosensitizes AR-Positive Triple Negative Breast Cancer Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:35. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00035>
12. Патент № 2375758 С1 Российская Федерация. 10.12.2009. Заявка № 2008133091/14 от 11.08.2008. Сидоренко Ю. С., Франциянц Е. М., Комарова Е. Ф., Погорелова Ю. А., Шихлярова А. И. Способ получения экспериментальных злокачественных опухолей легких.
13. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Евстратова О. Ф. Способ получения метастазов печени в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;157(6):745–747.
14. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(1):20–23.
15. Daniel AR, Hagan CR, Lange CA. Progesterone receptor action: defining a role in breast cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011 May 1;6(3):359–369. <https://doi.org/10.1586/eem.11.25>
16. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020 Jun 15;11(6):227–238. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>

17. Carnesecchi J, Malbouyres M, de Mets R, Balland M, Beauchef G, Vié K, et al. Estrogens induce rapid cytoskeleton re-organization in human dermal fibroblasts via the non-classical receptor GPR30. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120672>
18. Coricovac D, Dehelean C, Moaca E-A, Pinzaru I, Bratu T, Navolan D, et al. Cutaneous Melanoma-A Long Road from Experimental Models to Clinical Outcome: A Review. *Int J Mol Sci*. 2018 May 24;19(6):E1566. <https://doi.org/10.3390/ijms19061566>
19. Noto H. Unfolding link between diabetes and cancer. *J Diabetes Investig*. 2017 Aug 8;9(3):473–474. <https://doi.org/10.1111/jdi.12725>
20. Suh S, Kim KW. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. *Diabetes Metab J*. 2019 Dec;43(6):733–743. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0177>
21. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87(3):627–637. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.627>
22. Williamson TT, Ding B, Zhu X, Frisina RD. Hormone replacement therapy attenuates hearing loss: Mechanisms involving estrogen and the IGF-1 pathway. *Aging Cell*. 2019 Jun;18(3):e12939. <https://doi.org/10.1111/acer.12939>
23. Shepard BD. Sex differences in diabetes and kidney disease: mechanisms and consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Aug 1;317(2):F456–F462. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00249.2019>
24. Hong J, Stubbins RE, Smith RR, Harvey AE, Núñez NP. Differential susceptibility to obesity between male, female and ovariectomized female mice. *Nutr J*. 2009 Feb 17;8:11. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-8-11>
25. Renoir J-M, Marsaud V, Lazennec G. Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics. *Biochem Pharmacol*. 2013 Feb 15;85(4):449–465. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.10.018>
26. Arnal J-F, Lenfant F, Metivier R, Flouriot G, Henrion D, Adlanmerini M, et al. Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications. *Physiol Rev*. 2017 Jul 1;97(3):1045–1087. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2016>
27. Verma A, Schwartz N, Cohen DJ, Patel V, Nageris B, Bachar G, et al. Loss of Estrogen Receptors is Associated with Increased Tumor Aggression in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Sci Rep*. 2020 Mar 6;10(1):4227. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60675-2>
28. Roma A, Spagnuolo PA. Estrogen Receptors Alpha and Beta in Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 8;12(4):E907. <https://doi.org/10.3390/cancers12040907>

References

1. Wu T, Yang F, Chan WWL, Lam CLK, Wong CKH. Healthcare utilization and direct medical cost in the years during and after cancer diagnosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2020 Nov;11(6):1661–1672. <https://doi.org/10.1111/jdi.13308>
2. Park Y, Colditz GA. Diabetes and adiposity: a heavy load for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb;6(2):82–83. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30396-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30396-0)
3. Shlomai G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 10;34(35):4261–4269. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4044>
4. Noto H, Tsujimoto T, Noda M. Significantly increased risk of cancer in diabetes mellitus patients: A meta-analysis of epidemiological evidence in Asians and non-Asians. *J Diabetes Investig*. 2012 Feb 20;3(1):24–33. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00183.x>
5. Ganguly S, Naik D, Muskara A, Mian OY. The Nexus of Endocrine Signaling and Cancer: How Steroid Hormones Influence Genomic Stability. *Endocrinology*. 2021 Jan 1;162(1):bqaa177. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa177>
6. Yen PM. Classical nuclear hormone receptor activity as a mediator of complex biological responses: a look at health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;29(4):517–528. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.005>
7. Sastre-Serra J, Valle A, Company MM, Garau I, Oliver J, Roca P. Estrogen down-regulates uncoupling proteins and increases oxidative stress in breast cancer. *Free Radic Biol Med*. 2010 Feb 15;48(4):506–512. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.025>
8. Haffner MC, Aryee MJ, Toubaji A, Esopi DM, Albadine R, Gurel B, et al. Androgen-induced TOP2B-mediated double-strand breaks and prostate cancer gene rearrangements. *Nat Genet*. 2010 Aug;42(8):668–675. <https://doi.org/10.1038/ng.613>
9. Nichol AM, Chan EK, Lucas S, Smith SL, Gondara L, Speers C, et al. The Use of Hormone Therapy Alone Versus Hormone Therapy and Radiation Therapy for Breast Cancer in Elderly Women: A Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jul 15;98(4):829–839. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.094>
10. Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Sep 18;55(9):E602. <https://doi.org/10.3390/medicina55090602>
11. Michmerhuizen AR, Chandler B, Olsen E, Wilder-Romans K, Moubadder L, Liu M, et al. Seviteronel, a Novel CYP17 Lyase Inhibitor and Androgen Receptor Antagonist, Radiosensitizes AR-Positive Triple Negative Breast Cancer Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:35. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00035>
12. Patent No. 2375758 C1 Russian Federation. 10.12.2009. Application No. 2008133091/14 dated 11.08.2008. Sidorenko YuS, Frantsiyants EM, Komarova EF, Pogorelova YuA, Shikhlyarova AI. Method of obtaining experimental malignant lung tumors. (In Russ.).
13. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Tripitaki LK, Evstratova OF. A method for reproduction of metastases in the liver. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;157(6):745–747. (In Russ.).

14. Kit OI, Franciyan EM, Dimitriadi SN, Shevchenko AN, Kaplieva IV, Tripitaki LK. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;(1):20–23. (In Russ.).
15. Daniel AR, Hagan CR, Lange CA. Progesterone receptor action: defining a role in breast cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011 May 1;6(3):359–369. <https://doi.org/10.1586/eem.11.25>
16. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020 Jun 15;11(6):227–238. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>
17. Carnesecchi J, Malbouyres M, de Mets R, Balland M, Beauchef G, Vié K, et al. Estrogens induce rapid cytoskeleton re-organization in human dermal fibroblasts via the non-classical receptor GPR30. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120672>
18. Coricovac D, Dehelean C, Moaca E-A, Pinzaru I, Bratu T, Navolan D, et al. Cutaneous Melanoma-A Long Road from Experimental Models to Clinical Outcome: A Review. *Int J Mol Sci*. 2018 May 24;19(6):E1566. <https://doi.org/10.3390/ijms19061566>
19. Noto H. Unfolding link between diabetes and cancer. *J Diabetes Investig*. 2017 Aug 8;9(3):473–474. <https://doi.org/10.1111/jdi.12725>
20. Suh S, Kim KW. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. *Diabetes Metab J*. 2019 Dec;43(6):733–743. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0177>
21. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87(3):627–637. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.627>
22. Williamson TT, Ding B, Zhu X, Frisina RD. Hormone replacement therapy attenuates hearing loss: Mechanisms involving estrogen and the IGF-1 pathway. *Aging Cell*. 2019 Jun;18(3):e12939. <https://doi.org/10.1111/acer.12939>
23. Shepard BD. Sex differences in diabetes and kidney disease: mechanisms and consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Aug 1;317(2):F456–F462. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00249.2019>
24. Hong J, Stubbins RE, Smith RR, Harvey AE, Núñez NP. Differential susceptibility to obesity between male, female and ovariectomized female mice. *Nutr J*. 2009 Feb 17;8:11. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-8-11>
25. Renoir J-M, Marsaud V, Lazennec G. Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics. *Biochem Pharmacol*. 2013 Feb 15;85(4):449–465. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.10.018>
26. Arnal J-F, Lenfant F, Metivier R, Flouriot G, Henrion D, Adlanmerini M, et al. Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications. *Physiol Rev*. 2017 Jul 1;97(3):1045–1087. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2016>
27. Verma A, Schwartz N, Cohen DJ, Patel V, Nageris B, Bachar G, et al. Loss of Estrogen Receptors is Associated with Increased Tumor Aggression in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Sci Rep*. 2020 Mar 6;10(1):4227. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60675-2>
28. Roma A, Spagnuolo PA. Estrogen Receptors Alpha and Beta in Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 8;12(4):E907. <https://doi.org/10.3390/cancers12040907>

Информация об авторах:

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

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией 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

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей», ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Котиева Инга Мовлиевна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>, SPIN: 3478-5811, AuthorID: 637665

Морозова Мария Игоревна – врач-педиатр ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>, SPIN: 6030-8108, AuthorID: 1116725

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229

Information about authors:

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

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

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

Ekaterina I. Surikova ✉ – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400

Natalia D. Cheryarina – laboratory assistant at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Inga M. Kotieva – Dr. Sci. (Med.), senior research fellow, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>, SPIN: 3478-5811, AuthorID: 637665

Maria I. Morozova – pediatrician, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>, SPIN: 6030-8108, AuthorID: 1116725

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

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – концепция эксперимента, анализ и интерпретация результатов;

Бандовкина В. А. – концепция и дизайн эксперимента, написание текста;

Каплиева И. В. – анализ и интерпретация результатов;

Сурикова Е. И. – научное редактирование;

Погорелова Ю. А. – проведение эксперимента, выполнение ИФА-анализа;

Черярина Н. Д. – редактирование рукописи, оформление библиографии;

Котиева И. М. – научное редактирование;

Морозова М. И. – анализ и интерпретация результатов;

Шихлярова А. И. – научное редактирование.

Authors contribution:

Frantsiyants E. M. – concept of the experiment, analysis and interpretation of results;

Bandovkina V. A. – concept and design of the experiment, writing the text;

Kaplieva I. V. – analysis and interpretation of results;

Surikova E. I. – scientific editing;

Pogorelova Yu. A. – conducting an experiment, performance of ELISA analysis;

Cheryarina N. D. – editing the manuscript, bibliography design;

Kotieva I. M. – scientific editing;

Morozova M. I. – analysis and interpretation of results;

Shikhlyarova A. I. – scientific editing.