



ВЛИЯНИЕ ВАРИАНТА РАЗВИТИЯ МЕЛАНОМЫ В16/F10 НА СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ В МИТОХОНДРИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ САМОК МЫШЕЙ

О.И.Кит, Е.М.Франциянц, И.В.Нескубина, Е.И.Сурикова*, И.В.Каплиева, В.А.Бандовкина

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

Резюме

Цель исследования. Изучить уровень кальция в митохондриях клеток различных органов при стандартном и стимулированном росте экспериментальной меланомы В16/F10.

Материалы и методы. Работа выполнена на самках мышей линии С57BL/6 ($n=168$). Экспериментальные группы: интактная ($n=21$), группа с воспроизведением модели хронической нейрогенной боли (ХНБ) ($n=21$), группа М – меланома В16/F10 ($n=63$), группа М+ХНБ – мыши ($n=63$), которым меланому В16/F10 трансплантировали через 3 недели после создания модели ХНБ. В митохондриальных образцах биохимическим методом определяли концентрацию кальция с арсеназо III (Абрист, Россия). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. Установлено, что ХНБ вызывает снижение уровня кальция в митохондриях клеток мозга в 1,4 раза ($p=0,00153$), печени в 2,6 раза, сердца в 3,2 раза и повышение в коже в 97,1 раза. При стандартном росте меланомы В16/F10 уровень кальция в митохондриях клеток большей части исследуемых органов на начальном этапе роста меланомы увеличивался, а к терминальному этапу опухолевого роста снижался до интактных величин и ниже. В митохондриях клеток опухоли на всех этапах стандартного роста меланомы уровень кальция был стабильно высоким. На начальном этапе стимулированного опухолевого роста по средствам ХНБ фиксировали снижение кальция в митохондриях кожи в 5,7 раза и накопление его в митохондриях мозга в 6,6 раза, сердца в 5,5 раза, почек в 1,5 раза. На терминальном этапе стимулированного роста меланомы в митохондриях абсолютно всех органов зафиксировали предельно низкие значения кальция. В митохондриях клеток опухоли на всех этапах стимулированного роста меланомы отмечали стабильно низкий уровень кальция.

Заключение. Рост меланомы В16/F10 у самок мышей сопровождается нарушением содержания кальция, что является проявлением митохондриальной дисфункции, затрагивающей большинство органов. Стимуляция роста меланомы посредством ХНБ в отличие от стандартного варианта роста вносит определенные изменения по накоплению кальция в митохондриях клеток не только органов, но и в самой опухоли. Хронический болевой синдром, который сопровождает злокачественный процесс, способен влиять на его течение с вовлечением митохондрий и модификацией их функций.

Ключевые слова:

митохондрии, кальций, хроническая нейрогенная боль, экспериментальная меланома В16/F10, мыши-самки, внутренние органы.

Для цитирования

Кит О.И., Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А. Влияние варианта развития меланомы В16/F10 на содержание кальция в митохондриях различных органов самок мышей. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(1): 20-29.
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-2>

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-я линия, д. 63

E-mail: sunsur2000@mail.ru

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

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 05.06.2020, Рецензия (1) 22.06.2020, Рецензия (2) 25.06.2020, Принята к печати 10.03.2021

INFLUENCE OF B16/F10 MELANOMA GROWTH VARIANT ON CALCIUM LEVELS IN MITOCHONDRIA IN VARIOUS ORGANS OF FEMALE MICE

O.I.Kit, E.M.Frantsiyants, I.V.Neskubina, E.I.Surikova*, I.V.Kaplieva, V.A.Bandovkina

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. To analyze the calcium levels in mitochondria of cells in different organs in standard and stimulated growth of experimental B16/F10 melanoma.

Materials and Methods. The study included female C57BL/6 mice ($n=168$). Experimental groups: intact group ($n=21$), group with a model of chronic neurogenic pain (CNP) ($n=21$), group M – B16/F10 melanoma ($n=63$), group M+CNP – mice ($n=63$) with transplantation of B16/F10 melanoma 3 weeks after CNP model creation. The concentration of calcium in mitochondrial samples was determined by a biochemical method (Abris+, Russia). Results were statistically analyzed using the Statistica 10.0 program.

Results. CNP decreased calcium levels in mitochondria of cells in the brain by 1.4 ($p=0.00153$) times, liver by 2.6 times and heart by 3.2 times and increased the levels in the skin by 97.1 times. In standard growth of experimental melanoma, levels of calcium in cell mitochondria in most of the studied organs increased at the initial stage of the melanoma growth, and decreased to intact values and lower by the terminal stage. In the mitochondria of tumor cells, calcium levels were stably high at all stages of standard tumor growth. At the initial stage of CNP-stimulated tumor growth, a decrease in calcium in the mitochondria of the skin by 5.7 times and its accumulation in the mitochondria of the brain by 6.6 times, heart, and kidneys were recorded by 1.5 times. At the terminal stage of stimulated melanoma growth, extremely low calcium values were recorded in the mitochondria of all organs. A stably low level of calcium was registered in the mitochondria of tumor cells at all stages of stimulated melanoma growth.

Conclusions. The growth of experimental B16/F10 melanoma in female mice is accompanied by mitochondrial dysfunction affecting most organs. Stimulation of the growth of experimental melanoma with chronic neurogenic pain, unlike the standard growth variant, changes accumulation of calcium in the mitochondria of cells both in organs and in the tumor itself. The chronic pain syndrome accompanying a malignant process can influence its course with the involvement of mitochondria and the modification of their functions.

Keywords:

mitochondria, calcium, chronic neurogenic pain, experimental B16/F10 melanoma, female mice, internal organs.

For citation

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Surikova E.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A. Influence of B16/F10 melanoma growth variant on calcium levels in mitochondria in various organs of female mice. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(1): 20-29. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-2>

For correspondence

Ekaterina I. Surikova – Cand. 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.

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

E-mail: sunsur2000@mail.ru

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

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 05.06.2020, Review (1) 22.06.2020, Review (2) 25.06.2020, Accepted 10.03.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак характеризуется неконтролируемой скоростью пролиферации клеток даже при низкой доступности питательных веществ, что поддерживается метаболическим перепрограммированием, которое в настоящее время признано одним из ведущих признаков рака [1]. Митохондрии являются динамическими органеллами, участвующими в многочисленных физиологических функциях. Помимо своей функции в производстве аденозинтрифосфата (АТФ), митохондрии регулируют процесс гибели клеток, образование активных форм кислорода (АФК), участвуют в активации иммунитета и обмене веществ. Митохондрии также играют ключевую роль в буферизации цитозольного кальция, а кальций, транспортируемый в матрикс, регулирует метаболизм митохондрий. Недавно идентификация митохондриального кальциевого унипортера (MCU) и связанных с ним регуляторов позволила охарактеризовать новые физиологические роли кальция как в митохондриальном, так и в клеточном гомеостазе [2]. Отто Варбург был первым, кто установил связь между раком и митохондриями; однако он интерпретировал усиленный аэробный гликолиз как митохондриальную дисфункцию. Сегодня принято считать, что многие типы раковых клеток для поддержания своего гомеостаза нуждаются в полностью функциональных митохондриях. Кальций (Ca^{2+}) – ключевой регулятор нескольких клеточных процессов – доказал свою важность для митохондриального метаболизма. Для поддержания митохондриальной функции и клеточного энергетического баланса необходим инозитол-1,4,5-трифосфатный рецептор (IP3R) – опосредованный перенос Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула в митохондрии через MCU. Как IP3R, так и MCU сверхэкспрессируются в нескольких типах раковых клеток, и ингибирование связи Ca^{2+} между этими двумя переносчиками вызывает остановку пролиферации, уменьшение миграции и гибель клеток через механизмы, которые не до конца понятны [1].

Накопление Ca^{2+} в митохондриальном матриксе имеет важные последствия для нескольких процессов, включая аутофагию, метаболизм и апоптоз [3, 4]. Во многих типах клеток для поддержания многоклеточных ответов используется повсеместный сигнальный механизм Ca^{2+} , представленный динамическим изменением концентрации свободного цитозольного Ca^{2+} , что обычно называют « Ca^{2+} колебания». Эти внутриклеточные переходные и локальные повышения Ca^{2+} генерируются каналами его высвобождения, расположенными в эндоплазматическом ретикулуме (ER). Кальций может

распространяться внутри клетки с помощью сложной сети высвобождающих Ca^{2+} эффекторов (таких как IP3, cADPR и NAADP), которые по отдельности или в комбинации управляют преобразованием локальных сигналов для достижения четко определенной пространственно-временной картины передачи сигналов [5]. В то время как колебания Ca^{2+} имеют решающее значение для стимулирования митохондриального метаболизма, постоянное увеличение митохондриального Ca^{2+} вызывает гибель клеток, например, через открытые поры перехода проницаемости митохондрий (mPTP) [3, 4]. Другая важная находка касается белка GPX8, глутатионпероксидазы, в наружной митохондриальной мембране (ММ), где он избирательно регулирует накопление и поток Ca^{2+} через свой трансмембранный домен [6]. ММ также играет роль в митохондриальной биоэнергетике, митохондриальной морфологии и подвижности митохондрий, а непосредственная близость органелл регулирует механизм, ответственный за митохондриальную динамику [7]. Сообщалось, что митохондриальный белок – Miro-1, который прикреплен к внутренней митохондриальной мембране (ОММ) своим трансмембранным доменом и выступает в цитозоль, – взаимодействует с некоторыми белками и организует движение митохондрий вдоль микротрубочек в зависимости от уровня кальция [8].

Взаимодействие между ER и митохондриями при раке было описано во многих исследованиях, обсуждающих функцию онкогенов и онкосупрессоров в модуляции переноса Ca^{2+} и активных форм кислорода (ROS) в ММ [9, 10]. В частности, доклад Sassano et al. [11] обрисовывает в общих чертах роль ММ в росте рака. Таким образом, ММ и Ca^{2+} играют ключевую роль в клеточной адаптации и путях гибели клеток, влияя на функцию раковых клеток [12].

Цель исследования: изучить уровень кальция в митохондриях клеток различных органов при стандартном и стимулированном росте экспериментальной меланомы B16/F10.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на мышах-самках линии C57BL/6 ($n=168$), 8-недельного возраста с начальной массой 21–22 г. Животные были распределены методом случайной выборки на следующие экспериментальные группы: интактная группа ($n=21$), группа с воспроизведением модели хронической нейрогенной боли (ХНБ) ($n=21$), группа М меланома B16/F10 – мыши ($n=63$) со стандартной подкожной трансплантацией меланомы B16/F10,

группа ХНБ+М – мыши ($n=63$), которым меланому B16/F10 трансплантировали через 3 недели после создания модели хронической нейрогенной боли. В исследовании были использованы животные, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). В работе использовали штамм мышинной меланомы B16/F10, полученный из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики. Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 31.05.2018 г. был одобрен протокол исследования (протокол этического комитета № 2).

Трансплантация меланомы B16/F10 животным осуществлялась путем стандартного подкожного введения опухолевой взвеси под правую лопатку в объеме по 0,5 мл взвеси клеток в разведении 1:10 в физиологическом растворе. При стандартной трансплантации опухоль появляется в 100% случаев, достаточно быстро растёт и на 12–16 сутки роста метастазирует преимущественно гематогенно в легкие (60–90%), реже – в печень и селезенку.

Модель хронической нейрогенной боли (ХНБ) воспроизводили наложением лигатуры на седалищный нерв с двух сторон под ксила-золетилловым наркозом [13]. Наркоз: ксила-золетилловый, за 10 минут до основного наркоза; премедикация: ксилазин (препарат Ксила) внутримышечно, в дозе 0,05 мл/кг массы тела (по инструкции), затем через 10 минут вводили Золетил-50 в дозе 10 мг на 100 г массы.

Декапитацию животных производили на гильотине, в группе М и в группе М+ХНБ после трансплантации меланомы B16/F10 в сроки: 1-я неделя – 7 день роста меланомы, 2-я неделя – 14 день роста меланомы и 3-я неделя – 21 день роста меланомы. Животных группы ХНБ выводили из эксперимента через 3 недели после воспроизведения модели ХНБ, одновременно декапитировались интактные животные. У животных после декапитации быстро иссекали кожу, опухоль, а также извлекали мозг, печень, почки и сердце. Условно здоровую кожу

иссекали на максимально удаленном расстоянии от опухолевого узла. Митохондрии выделяли по методу Егоровой М.В., Афанасьева С.А. [14] (с применением хладагентов и дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER USA). Полученные митохондриальные образцы (концентрация белка 4–6 г/л) до анализа хранили при -80°C в среде выделения. Биохимическим методом определяли концентрацию кальция (Ca^{2+}) с арсеназо III (Абрис+, Россия), белка – биуретовым методом (Ольвекс Диагностика, Россия) на автоматическом анализаторе ChemWell (Awareness Technology INC, USA).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса (множественные сравнения). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего, за уровень достоверности или статистической значимости принимали $p \leq 0,05$. При статистической обработке, полученных результатов соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего, обращает внимание различное содержание кальция в митохондриях клеток исследуемых органов у интактных животных (табл. 1). Так минимальный уровень обнаружен в коже мышей, после этого следуют митохондрии сердца и мозга – в 19 раз и 26 раз выше относительно митохондрий кожи, затем почки – в 41 раз выше и печень – в 79 раз. Механизмы этих эффектов не ясны, хотя предположительно они должны зависеть от вида и возраста животного, а также от типа ткани.

В качестве фактора, стимулирующего рост меланомы, выбрали воздействие хронической нейрогенной боли – ХНБ [13]. Установлено, что у самок мышей линии C57BL/6 ХНБ вызывала разнонаправленные изменения уровня кальция в митохондриях изученных органов относительно митохондрий органов интактных животных: он снизился в мозге в 1,4 раза, в печени – в 2,6 раза, в сердце – в 3,2 раза, не изменился в почках и повысился в коже в 97 раз.

Далее изучили уровень кальция в митохондриях клеток указанных органов в динамике стандартного роста экспериментальной меланомы (М). Обна-

ружено, что в мозге животных на протяжении 1–2 недель уровень кальция превосходил контрольные значения в соответствующем органе в 3,1 раза, снижаясь в 2,1 раза через 3 недели, но оставаясь в 1,5 раза выше контрольных величин. В митохондриях клеток печени через 1 и 2 недели роста меланомы уровень кальция не имел статистически значимых отличий от показателя в соответствующем органе интактных животных, а через 3 недели снижался в 4,6 раза. В митохондриях клеток сердца уровень кальция через 1 неделю снизился в 2,7 раза относительно показателя в митохондриях сердца интактных мышей, через 2 недели – в 6,3 раза, через 3 недели – в 9,5 раза. В митохондриях клеток почек через 1 неделю роста меланомы уровень кальция был выше показателя в митохондриях почек интактных мышей в 1,9 раза, через 2 недели снизился относительно предыдущего срока исследования в 2,8 раза и был в 1,5 раза ниже контрольных величин,

а через 3 недели снизился в 28 раз относительно предыдущего срока исследования и стал в 41 раз ниже контрольных показателей. В митохондриях клеток кожи, непораженной злокачественным процессом, уровень кальция через 1 неделю роста экспериментальной меланомы был в 84 раза выше показателя в митохондриях кожи интактных животных, через 2 недели показатель снизился в 1,9 раза относительно предыдущего срока и был в 45 раз выше контроля, а через 3 недели уровень кальция в митохондриях непораженной кожи был в пределах нормы. В ткани меланомы на протяжении всех трех недель ее роста уровень кальция вне зависимости от этапа исследования был выше контрольных величин в среднем в 60 раз.

Иная динамика уровня кальция в митохондриях клеток органов зарегистрирована у мышей с ростом меланомы на фоне ХНБ. Найдено, что в митохондриях мозга животных с меланомой на фоне ХНБ че-

Таблица 1. Динамика кальция в митохондриях органов при стандартном и стимулированном росте меланомы B16/F10 у самок линии C57BL/6
Table 1. The dynamics of calcium in organ mitochondria in standard and stimulated B16/F10 melanoma growth in C57BL/6 females

Группы Животных / Animal groups	мозг / brain	печень / liver	сердце / heart	почки / kidneys	кожа / skin	опухоль / tumor
Интактные / Intact	0,263±0,0144	0,79±0,031	0,194±0,010	0,409±0,030	0,01±0,001	-
ХНБ / CNP	0,192±0,0097 ¹ p ¹ =0,00153	0,295±0,019 ¹ p ¹ =0,00000	0,061±0,0033 ¹ p ¹ =0,00000	0,441±0,023	0,967±0,01 ¹ p ¹ =0,00000	-
М 1 неделя / M 1 st week	0,868±0,0399 ² p ² =0,00000	0,761±0,027	0,067±0,0153 ² p ² =0,00000	0,776±0,027 ² p ² =0,00000	0,837±0,162 ² p ² =0,00000	0,575±0,018 ² p ² =0,00000
М 2 неделя / M 2 nd week	0,801±0,0522 ² p ² =0,00000	1,014±0,035 ^{2,3} p ² =0,00042 p ³ =0,00017	0,0294±0,0025 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,03037	0,283±0,022 ^{2,3} p ² =0,00640 p ³ =0,00000	0,453±0,113 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,675±0,052 ² p ² =0,00000
М 3 неделя / M 3 rd week	0,377±0,0195 ^{2,3} p ² =0,00051 p ³ =0,00000	0,167±0,0136 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,024±0,0019 ² p ² =0,00000	0,009±0,0006 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,01±0,001 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,561±0,046 ² p ² =0,00000
ХНБ+М 1 неделя / CNP + M 1 st week	1,248±0,0389 ² p ² =0,00000	0,335±0,017	0,326±0,0157 ² p ² =0,00000	0,645±0,031 ² p ² =0,00021	0,173±0,034 ² p ² =0,00000	0,026±0,002 ² p ² =0,00000
ХНБ+М 2 неделя / CNP + M 2 nd week	0,010±0,0009 ^{2,3} p ² =0,0000 p ³ =0,00000	0,010±0,0004 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,010±0,0006 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,01±0,0009 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,01±0,001 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,01±0,001 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000
ХНБ+М 3 неделя / CNP + M 3 rd week	0,010±0,00090 ² p ² =0,00000	0,009±0,0009 ² p ² =0,00000	0,010±0,0007 ² p ² =0,00000	0,013±0,0009 ² p ² =0,00000	0,01±0,001 ² p ² =0,00000	0,01±0,001 ² p ² =0,00000

Примечание: ¹ – статистически значимо по отношению к показателю в интактной группе; ² – статистически значимо по отношению к показателю в соответствующей контрольной группе; ³ – статистически значимо по отношению к показателю на предыдущем сроке исследования.

Note: ¹ – statistically significant in relation to the indicator in the intact group; ² – statistically significant in relation to the corresponding control group indicator; ³ – statistically significant in relation to the indicator during the previous period of the study.

рез 1 неделю уровень кальция возрос относительно соответствующих контрольных значений в 6,6 раза, снижаясь со 2-й недели, и оставаясь в этот и последующий сроки в 19 раз ниже контрольных величин. В митохондриях клеток печени через 1 неделю не найдено статистически значимых изменений уровня кальция, а через 2 и 3 недели показатель резко снижался и оставался в 30 раз ниже значений в митохондриях печени у интактных мышей с ХНБ. В митохондриях клеток сердца уровень кальция через 1 неделю повысился в 5,5 раза относительно показателя в митохондриях сердца интактных мышей, через 2 и 3 недели снизился в 33 раза относительно предыдущего срока и оставался в 6 раз ниже контрольных величин. В митохондриях клеток почек животных с меланомой на фоне ХНБ через 1 неделю роста меланомы уровень кальция был выше показателя в митохондриях почек интактных мышей в 1,5 раза, через 2–3 недели снизился относительно предыдущего срока исследования в 65 раз, и был в 44 раза ниже контрольных величин. В митохондриях клеток кожи, непораженной злокачественным процессом, уровень кальция через 1 неделю роста экспериментальной меланомы на фоне ХНБ был в 5,7 раза ниже показателя в соответствующем контроле, снизившись через 2–3 недели в 17 раз относительно предыдущего срока и оставаясь в 97 раз ниже контроля. В ткани меланомы, растущей на фоне ХНБ, на протяжении всех трех недель ее роста уровень кальция вне зависимости от этапа исследования был ниже контрольных величин в коже с ХНБ в среднем в 57,1 раза.

Контроль митохондриальной концентрации Ca^{2+} имеет важное значение для функционирования клеток организма. Многие митохондриальные функции напрямую регулируются уровнем ионов Ca^{2+} внутри органелл. Существует концепция, в которой говорится о том, что его дисрегуляция имеет первостепенное значение в возникновении патологических состояний. Приток Ca^{2+} в митохондрии необходим для активации митохондрий и почти всегда свидетельствует о повышенном потреблении энергии в клетках [15].

Обнаруженное в настоящем исследовании различное содержание кальция в митохондриях органов интактных мышей свидетельствует об их различной потребности в энергии в физиологических условиях. ХНБ воздействует на организм мышей как возмущающий фактор, приводящий к изменению функциональной способности митохондрий ряда органов. Падение уровня кальция в мозге, печени и сердце свидетельствует о снижении активации митохондрий и уменьшении потребления энергии в этих клетках. Напротив, увеличение уровня каль-

ция в митохондриях кожи указывает на то, что ХНБ вызвала активацию этих органелл и усиление энергетических процессов. ХНБ не оказала влияние на метаболизм кальция в почках. Выявленная дисфункция митохондрий согласуется и с гипотезой этиопатогенеза хронической нейрогенной боли [16].

Одна неделя стандартного развития меланомы привела к значимому повышению уровня кальция в митохондриях мозга, почек и кожи. В митохондриях мозга такая ситуация сохранялась и через 2 недели, снижение найдено только через 3 недели, но при этом уровень кальция все равно не достиг интактных значений. В митохондриях печени повышение уровня кальция происходит через 2 недели развития меланомы и отмечено падение ниже интактных значений через 3 недели. В митохондриях сердца, почек и кожи падение уровня кальция начинается со второй недели и через 3 недели определяются лишь его следы. Вместе с тем в митохондриях самой меланомы, начиная с первой недели и на протяжении всего срока исследования, отмечалась значительная его концентрация.

Другая динамика уровня кальция наблюдается в митохондриях органов при стимулированном ХНБ росте меланомы. Через 1 неделю ее развития уровень кальция в митохондриях мозга, сердца и почек резко возрос, это не коснулось митохондрий печени, а в органеллах кожи его уровень снизился относительно соответствующего контроля с ХНБ. Начиная со 2 недели роста меланомы уровень кальция в митохондриях всех исследованных органов, резко упал до следовых количеств. В ткани опухоли, растущей на фоне ХНБ, через 1 неделю уровень кальция был значительно ниже показателя в соответствующей интактной коже с ХНБ, начиная со второй недели его уровень упал во всех других исследуемых образцах до следовых значений.

В различных исследованиях диабета I типа у животных сообщалось, что как поглощение Ca^{2+} клетками и митохондриями, так и открытие поры МРТ (митохондриальная проницаемость переходной поры) либо стимулируются, либо подавляются [17, 18]. Механизмы этих эффектов часто не ясны, хотя предположительно они должны зависеть от вида и возраста животного, а также от типа ткани.

Поглощение Ca^{2+} органеллами в первую очередь достигается за счет митохондриального унипортерного комплекса Ca^{2+} MCU, основным компонентом которого является порообразующий белок MCU. Переходные поры MCU представляют собой высокоселективный Ca^{2+} канал, который переносит Ca^{2+} через внутреннюю митохондриальную мембрану и связан с другими субъединицами, как структурными, так и регуляторными: MCUb, MICU1–2, EMRE

и MCUR1 [19]. Предполагают, что изменения в митохондриальном транспорте Ca^{2+} происходят преимущественно на уровне поровых, а не регуляторных субъединиц унипортерного комплекса. Кроме того, структурно-функциональные изменения в унипортерном комплексе Ca^{2+} , по-видимому, зависят от ткани.

Известно, что избыточное накопление Ca^{2+} в митохондриях способствует открытию Ca^{2+} -зависимых митохондриальных пор, что является ключевым этапом в механизме запрограммированной гибели клеток. Митохондриальная проницаемость переходной поры (MPT pore) рассматривается как белковый мега канал, включающий в себя белки внутренней и внешней мембран митохондрий. Не совсем ясно, какие именно белки формируют пору, но в настоящее время считается, что они являются либо митохондриальной АТФ-синтазой, либо аденилатным транслокатором. Также установлено, что поры MPT включают циклофилин D, регуляторный белок, нацеленный на ингибитор пор циклоспорин А (CsA) [19, 20].

Как уже упоминалось выше, избыточное накопление Ca^{2+} в митохондриях приводит к открытию пор в мембране органелл [19]. В результате трансмембранные градиенты ионов и мембранный потенциал ($\Delta\psi$) разрушаются, а митохондрии набухают, что приводит к разрыву их наружной мембраны и высвобождению проапоптотических белков из органелл. Одним из факторов, способствующих открытию пор в митохондриях, является окислительный стресс [19]. Продукты перекисного окисления липидов могут изменять упаковку мембраны и увеличивать ее микровязкость. Образование липидных пор в мембране зависит от физико-химических свойств и структуры ее липидного бислоя. Было показано, что изменения липидного состава и микровязкости мембраны (индуцированные ненасыщенным кардиолипином или ненасыщенными свободными жирными кислотами) приводят к стимуляции образования липидных пор как в липосомах, так и в митохондриях [21]. Следует отметить, что, как и липидные поры, индуцированные пальмитатом/ Ca^{2+} поры имеют тенденцию самопроизвольно закрываться, что может привести к восстановлению $\Delta\psi$. Восстановление $\Delta\psi$ было продемонстрировано в работе, в которой также предположили, что эти поры могут быть неспецифической системой для высвобождения Ca^{2+} из органелл [22]. Образование липидных пор можно рассматривать как экстренный вариант быстрого высвобождения Ca^{2+} из митохондрий, который, в отличие от CsA- и повреждению органелл.

Митохондрии сердца имеют низкий порог активации для транспорта Ca^{2+} и более низкую емкость Ca^{2+} по сравнению с печенью, что объясняется низким уровнем экспрессии MICU1 в сердце [23]. Кальций, высвобождаемый из саркоплазматического ретикулума (SR), особо ценен для связи возбуждения–сокращения (E–C) сердечной мышцы. Митохондрии, главный источник энергии, в виде АТФ, необходимых для сердечной сократимости, тесно связаны с SR, и Ca^{2+} имеет большое значение для оптимальной функции этих органелл. Однако накопление Ca^{2+} может ухудшать митохондриальную функцию, приводя к снижению выработки АТФ и увеличению высвобождения активных форм кислорода. Santulli G. et al. [24] впервые показали, что диастолическая утечка Ca^{2+} вызывает перегрузку митохондрий Ca^{2+} и дисфункцию в мышечной модели постмиокардиального инфаркта миокарда. Существуют две формы каналов высвобождения Ca^{2+} в сердечной мышце: рецепторы типа 1 ryanodine (RyR2s) и рецепторы типа 2 inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R2s). Авторы обнаружили, что каналы RyR2 приводят к митохондриальной перегрузке Ca^{2+} , дисморфологии и дисфункции. В отличие от этого, кардиоспецифическая блокировка IP3R2 не оказывала существенного влияния на адаптацию митохондрии к сердечной недостаточности. Кроме того, генетически обусловленное усиление антиоксидантной активности митохондрий улучшило митохондриальную функцию и уменьшило посттрансляционные модификации макромолекулярного комплекса RyR2. Эти данные показали, что комплекс RyR2, но не рецептор IP3R2, вызывает перегрузку митохондрий Ca^{2+} и их дисфункцию [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что рост экспериментальной меланомы B16/F10 у самок мышей сопровождается нарушением содержания кальция, что является проявлением митохондриальной дисфункции, затрагивающей большинство органов. Стимуляция роста экспериментальной меланомы посредством хронической нейрогенной боли, в отличие от стандартного варианта роста, вносит определенные изменения в накопление кальция в митохондриях клеток не только органов, но и непосредственно самой опухоли. Хронический болевой синдром, который сопровождает злокачественный процесс, способен влиять на его течение с вовлечением митохондрий и модификацией их функций.

Участие авторов:

Кит О.И. – научное редактирование.

Франциянц Е.М. – концепция и дизайн исследования, написание текста, анализ и интерпретация данных.

Нескубина И.В. – анализ и интерпретация данных, техническое редактирование, оформление библиографии.

Сурикова Е.И. – техническое редактирование, обработка материала.

Каплиева И.В. – ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Бандовкина В.А. – ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Authors contribution:

Kit O.I. – scientific editing

Frantsiyants E.M. – research concept and design, text writing, data analysis and interpretation.

Neskubina I.V. – data analysis and interpretation, technical editing, bibliography design.

Surikova E.I. – technical editing, processing of the material.

Kaplieva I.V. – assistance during the surgeries, preparation of an article.

Bandovkina V.A. – assistance during the surgeries, preparation of an article.

Список литературы

- Bustos G, Cruz P, Lovy A, Cárdenas C. Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Calcium Communication and the Regulation of Mitochondrial Metabolism in Cancer: A Novel Potential Target. *Front Oncol.* 2017;7:199. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00199>
- Paupe V, Prudent J. New insights into the role of mitochondrial calcium homeostasis in cell migration. *Biochemical and biophysical research communications.* 2018 May 27;500(1):75–86. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.039>
- Bonora M, Morganti C, Morciano G, Pedriali G, Lebedzinska-Arciszewska M, Aquila G, et al. Mitochondrial permeability transition involves dissociation of F1FO ATP synthase dimers and C-ring conformation. *EMBO Rep.* 2017 Jul;18(7):1077–1089. <https://doi.org/10.15252/embr.201643602>
- Morciano G, Marchi S, Morganti C, Sbano L, Bittremieux M, Kerkhofs M, et al. Role of Mitochondria-Associated ER Membranes in Calcium Regulation in Cancer-Specific Settings. *Neoplasia.* 2018 May;20(5):510–523. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.03.005>
- Wu W, Lin C, Wu K, Jiang L, Wang X, Li W, et al. FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics at the ER-mitochondrial contact site under hypoxic conditions. *EMBO J.* 2016 Jul 1;35(13):1368–1384. <https://doi.org/10.15252/embj.201593102>
- Yoboue ED, Rimessi A, Anelli T, Pinton P, Sitia R. Regulation of Calcium Fluxes by GPX8, a Type-II Transmembrane Peroxidase Enriched at the Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membrane. *Antioxid Redox Signal.* 2017 Sep 20;27(9):583–595. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6866>
- Rowland AA, Voeltz GK. Endoplasmic reticulum-mitochondria contacts: function of the junction. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012 Oct;13(10):607–625. <https://doi.org/10.1038/nrm3440>
- Wang X, Schwarz TL. The mechanism of Ca²⁺-dependent regulation of kinesin-mediated mitochondrial motility. *Cell.* 2009 Jan 9;136(1):163–174. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.11.046>
- Booth DM, Enyedi B, Geiszt M, Várnai P, Hajnóczky G. Redox Nanodomains Are Induced by and Control Calcium Signaling at the ER-Mitochondrial Interface. *Mol Cell.* 2016 Jul 21;63(2):240–248. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.040>
- Gutierrez T, Simmen T. Endoplasmic reticulum chaperones tweak the mitochondrial calcium rheostat to control metabolism and cell death. *Cell Calcium.* 2018 Mar;70:64–75. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.05.015>
- Sassano ML, van Vliet AR, Agostinis P. Mitochondria-Associated Membranes As Networking Platforms and Regulators of

Cancer Cell Fate. *Front Oncol.* 2017;7:174.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00174>

12. Ivanova H, Kerkhofs M, La Rovere RM, Bultynck G. Endoplasmic Reticulum-Mitochondrial Ca²⁺ Fluxes Underlying Cancer Cell Survival. *Front Oncol.* 2017;7:70.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00070>

13. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепитаки 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.

14. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;26(1-1):22–28.

15. Umamoto T, Hashimoto M, Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Suda T. Ca²⁺-mitochondria axis drives cell division in hematopoietic stem cells. *J Exp Med.* 2018 Aug 6;215(8):2097–2113. <https://doi.org/10.1084/jem.20180421>

16. Favero G, Bonomini F, Franco C, Rezzani R. Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 11;20(3):765. <https://doi.org/10.3390/ijms20030765>

17. Da Silva MF, Natali AJ, da Silva E, Gomes GJ, Teodoro BG, Cunha DNQ, et al. Attenuation of Ca²⁺ homeostasis, oxidative stress, and mitochondrial dysfunctions in diabetic rat heart: insulin therapy or aerobic exercise? *J Appl Physiol (1985).* 2015 Jul 15;119(2):148–156.

<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00915.2014>

18. Diaz-Juarez J, Suarez J, Cividini F, Scott BT, Diemer T, Dai A, et al. Expression of the mitochondrial calcium uniporter in cardiac myocytes improves impaired mitochondrial calcium handling and metabolism in simulated hyperglycemia. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016 Dec 1;311(6):C1005–1013.

<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00236.2016>

19. Belosludtsev KN, Dubinin MV, Belosludtseva NV, Mironova GD. Mitochondrial Ca²⁺ Transport: Mechanisms, Molecular Structures, and Role in Cells. *Biochemistry (Mosc).* 2019 Jun;84(6):593–607. <https://doi.org/10.1134/S0006297919060026>

20. Briston T, Selwood DL, Szabadkai G, Duchon MR. Mitochondrial Permeability Transition: A Molecular Lesion with Multiple Drug Targets. *Trends Pharmacol Sci.* 2019 Jan;40(1):50–70.

<https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.004>

21. Belosludtsev KN, Belosludtseva NV, Agafonov AV, Asta-

shev ME, Kazakov AS, Saris N-EL, et al. Ca(2+)-dependent permeabilization of mitochondria and liposomes by palmitic and oleic acids: a comparative study. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Oct;1838(10):2600–2606.

<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.06.017>

22. Mironova GD, Saris N-EL, Belosludtseva NV, Agafonov AV, Elantsev AB, Belosludtsev KN. Involvement of palmitate/Ca²⁺(S-r2+)-induced pore in the cycling of ions across the mitochondrial membrane. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Feb;1848(2):488–495.

<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.10.027>

References

1. Bustos G, Cruz P, Lovy A, Cárdenas C. Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Calcium Communication and the Regulation of Mitochondrial Metabolism in Cancer: A Novel Potential Target. *Front Oncol*. 2017;7:199. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00199>

2. Paupe V, Prudent J. New insights into the role of mitochondrial calcium homeostasis in cell migration. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018 May 27;500(1):75–86.

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.039>

3. Bonora M, Morganti C, Morciano G, Pedriali G, Lebedzinska-Arciszewska M, Aquila G, et al. Mitochondrial permeability transition involves dissociation of F1FO ATP synthase dimers and C-ring conformation. *EMBO Rep*. 2017 Jul;18(7):1077–1089.

<https://doi.org/10.15252/embr.201643602>

4. Morciano G, Marchi S, Morganti C, Sbrano L, Bittremieux M, Kerkhofs M, et al. Role of Mitochondria-Associated ER Membranes in Calcium Regulation in Cancer-Specific Settings. *Neoplasia*. 2018 May;20(5):510–523.

<https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.03.005>

5. Wu W, Lin C, Wu K, Jiang L, Wang X, Li W, et al. FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics at the ER-mitochondrial contact site under hypoxic conditions. *EMBO J*. 2016 Jul 1;35(13):1368–1384.

<https://doi.org/10.15252/embj.201593102>

6. Yoboue ED, Rimessi A, Anelli T, Pinton P, Sitia R. Regulation of Calcium Fluxes by GPX8, a Type-II Transmembrane Peroxidase Enriched at the Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membrane. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Sep 20;27(9):583–595.

<https://doi.org/10.1089/ars.2016.6866>

7. Rowland AA, Voeltz GK. Endoplasmic reticulum-mitochondria contacts: function of the junction. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012 Oct;13(10):607–625. <https://doi.org/10.1038/nrm3440>

8. Wang X, Schwarz TL. The mechanism of Ca²⁺-dependent regulation of kinesin-mediated mitochondrial motility. *Cell*. 2009 Jan 9;136(1):163–174. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.11.046>

9. Booth DM, Enyedi B, Geiszt M, Várnai P, Hajnóczky G. Redox Nanodomains Are Induced by and Control Calcium Signaling at the ER-Mitochondrial Interface. *Mol Cell*. 2016 Jul 21;63(2):240–248. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.040>

10. Gutierrez T, Simmen T. Endoplasmic reticulum chaperones tweak the mitochondrial calcium rheostat to control metabolism and cell death. *Cell Calcium*. 2018 Mar;70:64–75.

<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.05.015>

23. Paillard M, Csordás G, Szanda G, Golenár T, Debattisti V, Bartok A, et al. Tissue-Specific Mitochondrial Decoding of Cytoplasmic Ca²⁺ Signals Is Controlled by the Stoichiometry of MICU1/2 and MCU. *Cell Rep*. 2017 Mar 7;18(10):2291–2300.

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.032>

24. Santulli G, Xie W, Reiken SR, Marks AR. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Sep 8;112(36):11389–11394.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1513047112>

11. Sassano ML, van Vliet AR, Agostinis P. Mitochondria-Associated Membranes As Networking Platforms and Regulators of Cancer Cell Fate. *Front Oncol*. 2017;7:174.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00174>

12. Ivanova H, Kerkhofs M, La Rovere RM, Bultynck G. Endoplasmic Reticulum-Mitochondrial Ca²⁺ Fluxes Underlying Cancer Cell Survival. *Front Oncol*. 2017;7:70.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00070>

13. 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).

14. Egorova MV, Afanasiev SA. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *Siberian Medical Journal*. 2011;26(1-1):22–28. (In Russian).

15. Umemoto T, Hashimoto M, Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Suda T. Ca²⁺-mitochondria axis drives cell division in hematopoietic stem cells. *J Exp Med*. 2018 Aug 6;215(8):2097–2113. <https://doi.org/10.1084/jem.20180421>

16. Favero G, Bonomini F, Franco C, Rezzani R. Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 11;20(3):765. <https://doi.org/10.3390/ijms20030765>

17. Da Silva MF, Natali AJ, da Silva E, Gomes GJ, Teodoro BG, Cunha DNQ, et al. Attenuation of Ca²⁺ homeostasis, oxidative stress, and mitochondrial dysfunctions in diabetic rat heart: insulin therapy or aerobic exercise? *J Appl Physiol* (1985). 2015 Jul 15;119(2):148–156.

<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00915.2014>

18. Diaz-Juarez J, Suarez J, Cividini F, Scott BT, Diemer T, Dai A, et al. Expression of the mitochondrial calcium uniporter in cardiac myocytes improves impaired mitochondrial calcium handling and metabolism in simulated hyperglycemia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016 Dec 1;311(6):C1005–1013.

<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00236.2016>

19. Belosludtsev KN, Dubinin MV, Belosludtseva NV, Mironova GD. Mitochondrial Ca²⁺ Transport: Mechanisms, Molecular Structures, and Role in Cells. *Biochemistry (Mosc)*. 2019 Jun;84(6):593–607. <https://doi.org/10.1134/S0006297919060026>

20. Briston T, Selwood DL, Szabadkai G, Duchon MR. Mitochondrial Permeability Transition: A Molecular Lesion with

Multiple Drug Targets. *Trends Pharmacol Sci.* 2019 Jan;40(1):50–70. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.004>

21. Belosludtsev KN, Belosludtseva NV, Agafonov AV, Astashev ME, Kazakov AS, Saris N-EL, et al. Ca(2+)-dependent permeabilization of mitochondria and liposomes by palmitic and oleic acids: a comparative study. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Oct;1838(10):2600–2606.

<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.06.017>

22. Mironova GD, Saris N-EL, Belosludtseva NV, Agafonov AV, Elantsev AB, Belosludtsev KN. Involvement of palmitate/Ca²⁺(S-r2+)-induced pore in the cycling of ions across the mitochondrial

membrane. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Feb;1848(2):488–495. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.10.027>

23. Paillard M, Csordás G, Szanda G, Golenár T, Debattisti V, Bartok A, et al. Tissue-Specific Mitochondrial Decoding of Cytoplasmic Ca²⁺ Signals Is Controlled by the Stoichiometry of MICU1/2 and MCU. *Cell Rep.* 2017 Mar 7;18(10):2291–2300. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.032>

24. Santulli G, Xie W, Reiken SR, Marks AR. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Sep 8;112(36):11389–11394. <https://doi.org/10.1073/pnas.1513047112>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus AuthorID: 55994103100, ResearcherID: U-2241-2017

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, 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 AuthorID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Нескубина Ирина Валерьевна – 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/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

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: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

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

Бандовкина Валерия Ахтямовна – к.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

Information about authors:

Oleg I. Kit – corresponding member of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, Scopus AuthorID: 55994103100, ResearcherID: U-2241-2017

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 AuthorID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Ekaterina I. Surikova* – Cand. 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/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

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

Valeriya A. Bandovkina – Cand. 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