

УДК 616-092:616-006:616.36-006:616-036:577.1

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.89><https://elibrary.ru/QEHVCY>

## Динамика свободнорадикальных окислительных процессов в латентный период экспериментального метастазирования в печень

Елена Михайловна Франциянц<sup>1</sup>, Екатерина Игоревна Сурикова<sup>1</sup>✉, Ирина Викторовна Каплиева<sup>1</sup>, Ирина Валерьевна Нескубина<sup>1</sup>, Элионора Григорьевна Шакарян<sup>2</sup>, Александр Владимирович Снежко<sup>1,2</sup>, Валерия Ахтямовна Бандовкина<sup>1</sup>, Лидия Константиновна Трепитаки<sup>1</sup>, Юлия Александровна Погорелова<sup>1</sup>, Людмила Анатольевна Немашкалова<sup>1</sup>, Наталья Сергеевна Лесовая<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

✉ [sunsur2000@mail.ru](mailto:sunsur2000@mail.ru)

### Аннотация

**Цель работы** — изучение динамики содержания антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза 1 (СОД1), глутатионпероксидаза 1 (ГПО1) и глутатионредуктаза (ГР)) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА)) в селезенке и печени в латентный период роста и метастазирования экспериментальных опухолей.

**Материалы и методы.** В экспериментах на 28 белых нелинейных крысах-самцах создана модель гематогенного метастазирования в печень путем перевивки саркомы 45 (С45) в селезенку, предварительно выведенную под кожу за 3 недели до этого. Ранее установлены характерные для модели сроки выхода опухоли в селезенку (5 недель) и визуализации метастазов в печени (7 недель) после трансплантации С45. В гомогенатах селезенки и печени методом иммуноферментного анализа определено содержание СОД1, ГПО1, ГР, МДА, биохимическим методом — содержание ДК в латентный период роста опухоли в селезенке и метастазирования ее в печень (1–2 недели после перевивки).

**Результаты.** В указанные сроки описаны выраженные (в 1,5–5,2 раза,  $p < 0,050–0,001$ ) изменения уровня исследованных факторов в сравнении с показателями у интактных животных и крыс с выведенной под кожу селезенкой. Полученные результаты свидетельствовали о параллельной активизации процессов ПОЛ и защитной антиоксидантной системы в селезенке (органе-опухоленосителе) в латентный период роста и метастазирования С45. Наблюдаемые в эти же сроки изменения исследованных показателей в печени (органе-мишени метастазирования) также указывали на активацию ПОЛ, но сопровождалась выраженным снижением содержания ГР (в 5 раз,  $p < 0,001$ ) без изменения уровня СОД1.

**Заключение.** Результаты свидетельствуют о неполноценности антиоксидантной защиты и формировании прооксидантных условий в печени в латентный период роста опухоли, что может подготавливать почву для метастазирования.

**Ключевые слова:** метастазирование, печень, селезенка, саркома 45, крысы, свободнорадикальное окисление, модель

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (протокол № 14/23 от 14 сентября 2023 г.).

**Для цитирования:** Динамика свободнорадикальных окислительных процессов в латентный период экспериментального метастазирования в печень / Е.М. Франциянц, Е.И. Сурикова, И.В. Каплиева [и др.] // Уралский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 89–103. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.89>. EDN: <https://elibrary.ru/QEHVCY>.

## Dynamics of Free Radical Oxidative Processes During the Latent Period of Experimental Metastasizing to the Liver

Elena M. Frantsiyants<sup>1</sup>, Ekaterina I. Surikova<sup>1</sup>✉, Irina V. Kaplieva<sup>1</sup>, Irina V. Neskubina<sup>1</sup>, Elionora G. Shakaryan<sup>2</sup>, Alexander V. Snezhko<sup>1,2</sup>, Valeria A. Bandovkina<sup>1</sup>, Lidia K. Trepitaki<sup>1</sup>, Yulia A. Pogorelova<sup>1</sup>, Ludmila A. Nemashkalova, Natalia S. Lesovaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

✉ sunsur2000@mail.ru

### Abstract

**Purpose** — to investigate the dynamics of the content of antioxidant enzymes superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPO1), glutathione reductase (GR) and lipid peroxidation products diene conjugates (DC), malondialdehyde (MDA) in the spleen and liver during the latent period of growth and metastasis of experimental tumor.

**Materials and methods.** Using 28 white male rats, a model of hematogenous liver metastasis was created by transplanting sarcoma 45 cells (S45) into the spleen, previously lead out under the skin 3 weeks before. Previously, was determined that a tumor visualized in the spleen at 5 weeks, and liver metastases at 7 weeks after transplantation S45. Levels of SOD1, GPO1, GR and MDA were determined using ELISA and DC by biochemical method in spleen and liver homogenates during the latent period of tumor growth and metastasis (1–2 weeks post-transplantation).

**Results.** Significant changes (1.5–5.2 times,  $p < 0.050–0.001$ ) in studied factors levels were observed compared to intact rats and rats with the spleen lead out. Activation of lipid peroxidation and antioxidant system was noted in the spleen (tumor-carrying organ) during tumor growth and metastasis. At the same time, in the liver (the target organ of metastasis) observed also increased lipid peroxidation but simultaneously a pronounced decreased GR levels (5 times,  $p < 0.001$ ) without affecting SOD1 levels.

**Conclusion.** Liver tissue exhibited the inferiority of antioxidant protection and the formation of pro-oxidant condition during the latent period of tumor growth, which may prepare the soil for metastasis.

**Keywords:** metastasizing, rats, liver, spleen, sarcoma 45, free radical oxidation, model

**Conflicts of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the Ethical Committee of the Rostov State Medical University (protocol No. 14/23 dated 14 September 2023).

**For citation:** Frantsiyants EM, Surikova EI, Kaplieva IV, Neskubina IV, Shakaryan EG, Snezhko AV, et al. Dynamics of free radical oxidative processes during the latent period of experimental metastasizing to the liver. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):89–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.89>. EDN: <https://elibrary.ru/QEHVCY>.

© Франциянц Е. М., Сурикова Е. И., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Шакарян Э. Г., Снежко А. В., Бандовкина В. А., Трепитаки Л. К., Погорелова Ю. А., Немашкалова Л. А., Лесовая Н. С., 2024

© Frantsiyants E. M., Surikova E. I., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Shakaryan E. G., Snezhko A. V., Bandovkina V. A., Trepitaki L. K., Pogorelova Y. A., Nemashkalova L. A., Lesovaya N. S., 2024

### Список сокращений

АФА — активные формы азота

АФК — активные формы кислорода

ГПО1 — глутатионпероксидаза 1

ГР — глутатионредуктаза

ДК — диеновые конъюгаты

**ИЛ** — интерлейкин

**МДА** — малоновый диальдегид

**ПОЛ** — перекисное окисление липиды

**C45** — саркома 45

**СОД1** — супероксиддисмутаза 1

**DAMP** — молекулярные паттерны, связанные с повреждением (*англ.* Damage-Associated Molecular Pattern)

**ERK1/2** — киназы 1/2, регулируемые внеклеточными сигналами (*англ.* Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2)

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** — пероксид водорода

**NADPH** — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (*англ.* Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate)

**NF-κB** — ядерный фактор каппа В (*англ.* Nuclear Factor Kappa B)

**NO•** — оксид азота

**HO•** — гидроксильный радикал

**O<sub>2</sub><sup>-•</sup>** — супероксидный анион-радикал

**p38-MAPK** — митогенаактивируемая протеинкиназа p38 (*англ.* p38 Mitogen-Activated Protein Kinases)

## Введение

Одним из основных признаков злокачественности опухоли является ее распространение в организме — метастазирование; понимание механизмов этого является актуальной проблемой онкологии. Наиболее частым органом-мишенью метастазирования множества опухолей является печень — самый крупный орган в брюшной полости. Вторичное опухолевое поражение печени встречается до 30 раз чаще, чем первичное (гепатоцеллюлярная карцинома), при этом до 70 % больных с опухолями различной локализации имеет метастазы в печень на момент постановки диагноза. Метастазирование в печень наиболее характерно для опухолей пищеварительной системы (колоректальный рак, рак поджелудочной железы, желудка, пищевода). Кроме этого, в печень метастазируют рак легких, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, меланомы и пр. В связи с бессимптомным началом и поздней диагностикой метастатического поражения печени эффективность лечения таких пациентов невелика, а их выживаемость значительно ниже, чем в случае отсутствия метастазов в печень. В целом метастатическое поражение является причиной более 90 % смертности, связанной с солидными опухолями [1, 2].

Печень обеспечивает поддержание гомеостаза, выполняя ряд важнейших функций и являясь метаболически очень активным органом — это основной орган производства энергии, депонирования питательных веществ, детоксикации эндо- и экзогенных токсических соединений. В настоящее время установлена тесная взаимосвязь печени с другими органами и их системами, что обуславливает ее активное включение в адаптивные реакции при патологии других органов, а также усугубляет течение патологического процесса при функциональной недостаточности печени в случае ее поражения [3, 4]. В настоящее время установлено, что сложная функциональность печени обеспечивается уникальной иммунной системой органа. Особенности кровоснабжения печени приводят к тому, что в нее транспортируется большое количество как токсичных, так и безвредных соединений. В связи с этим из-за постоянного воздействия низких концентраций антигенов клетки им-

мунной системы печени в значительной степени находятся в активированном состоянии, а иммунный статус по умолчанию является противовоспалительным или иммунотолерантным, что является его ключевой особенностью [4–6].

Печень является не только метаболическим центром, но и органом, обладающим очень сложным иммунным микроокружением, состоящим из разнообразных иммунных клеток и секретируемых иммунных молекул, в совокупности тонко регулирующих иммунное состояние печени [7]. Преобладающая роль клеток врожденного иммунитета в иммунном статусе печени приводит к постоянной значительной продукции противовоспалительных медиаторов и ограничению адаптивного иммунного ответа; одновременно с этим в здоровой печени поддерживается базальная экспрессия провоспалительных цитокинов (интерлейкинов ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-15 и интерферона гамма) [8, 9]. В результате физиология здоровой печени представляет собой циклическую смену толерогенного и иммуногенного состояний, находящихся в хрупком балансе. При этом факторы, опосредующие регуляцию иммунной системы печени, вырабатываются и в других органах, а не только в печени, учитывая ее двойное кровоснабжение (кровь воротной вены и артериальная кровь) и иннервацию [4].

С биохимической точки зрения этот баланс представляет собой жесткий контроль постоянно протекающих окислительных процессов в метаболически очень активном органе и поддержание в целом восстановительной среды, обеспечивающей высокую чувствительность механизмов редокс-регуляции. Это обеспечивается за счет высокого молярного соотношения восстановленной и окисленной форм глутатиона, которое поддерживается ферментом, регенерирующим окисленную форму глутатиона, — глутатионредуктазой (ГР). Поддержание редокс-баланса обеспечивает функционирование транскрипционных факторов и внутриклеточных сигнальных путей, управляющих программами выживания, апоптоза и некроза [10, 11].

Важным аспектом концепции метастазирования является формирование метастатической ниши и предшествующей этому прениши в органе-мишени метастазирования, т. е. возникновение молекулярно-клеточных изменений в месте будущего развития метастаза до поступления в него опухолевых клеток в условиях хронического персистирующего воспаления [12–14].

Иными словами, изменение внутренней среды органа-мишени предопределяет успешность метастазирования. Исходя из этой концепции, интересно проследить, насколько ранними могут быть сроки и какие изменения будут происходить в печени как органе-мишени метастазирования. Сделать это возможно только в условиях экспериментального моделирования, которое позволяет изучать патогенез созданного искусственно сложного онкологического процесса, имитирующего частые клинические ситуации [15, 16]. На созданной ранее модели гематогенного метастазирования в печень саркомы 45 (С45), перевитой в селезенку, выведенную под кожу белой крысы, показано, что через 5 недель после внесения опухолевых клеток в селезенку обнаруживался первичный опухолевый узел, при этом печень уже была визуальным изменена (цвет), но метастатические узлы в ней визуализировались позже (6–7 неделя) [1].

В связи с вышесказанным **цель нашего исследования** — изучить активность свободно-радикальных процессов, определяемую динамикой содержания антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза 1 (СОД1), глутатионпероксидаза 1 (ГПО1) и ГР) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диаль-

дегида (МДА)) в селезенке и печени в латентный период роста и метастазирования С45 (1–2 недели после перевивки опухоли).

### Материалы и методы

В эксперименте использованы белые нелинейные крысы-самцы ( $n = 28$ ) массой 180–250 г собственного разведения.

Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации об этических принципах медицинских исследований, директивой 2010/63/EU от 22 сентября 2010 г. по защите животных, используемых для научных целей.

В эксперименте использована модель гематогенного метастазирования в печень злокачественной опухоли, перевитой в селезенку. Модель предусматривала предварительное выведение селезенки под кожу брюшной стенки и последующую (спустя 3 недели) перевивку С45 путем введения 0,1 мл суспензии клеток С45 в физиологическом растворе в разведении  $1 \times 10^6$  кл/мл [17]. Исходный штамм С45 получен из банка опухолевых штаммов Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н. Н. Блохина. Ориентировочные сроки появления опухоли в селезенке и визуализации метастатических узлов в печени составили 5 и 7 недель соответственно. Материал для трансплантации получен от крыс-опухоленосителей на 12–16 сутки подкожного роста опухоли.

Для проведения исследований животные были разделены на экспериментальные группы: интактную ( $n = 7$ ); контрольную, включающую в себя животных с выведенной под кожу селезенкой ( $n = 7$ ); основную — крысы с С45, перевитой в селезенку, выведенную под кожу, исследованные через 1 ( $n = 7$ ) и 2 ( $n = 7$ ) недели после перевивки С45 соответственно (сроки в рамках латентного периода роста и метастазирования опухоли). Эвтаназия проведена животным контрольной группы через 3 недели после дислокации селезенки, основной — через 1 и 2 недели после трансплантации С45 в селезенку. В приготовленных на льду 10%-х гомогенатах селезенки и печени (с использованием 0,1 М калий-фосфатного буфера (pH 7,4), содержащего 0,1 % твин-20 и 1 % бычьего сывороточного альбумина) методом иммуноферментного анализа определено содержание СОД1 (Cayman Chemical, США), ГПО1 и ГР (Abfrontier, Республика Корея), МДА (CUSABIO, Китай). Биохимически определено содержание ДК на микропланшетном анализаторе Infinite M Nano (Tecan, Австрия) при 233 нм [18].

Статистический анализ результатов проведен с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Для оценки нормальности распределения использовался  $W$ -тест Шапиро — Уилка. Значимость различий оценивалась  $t$ -критерием Стьюдента, при  $p \leq 0,05$  различия считались значимыми. Данные в таблицах представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее значение (англ. Mean),  $m$  — стандартная ошибка.

### Результаты

Результаты изучения динамики содержания антиоксидантных ферментов (СОД1, ГПО1 и ГР) и продуктов ПОЛ (ДК и МДА) в тканях селезенки (орган-опухоленоситель С45) и печени (орган-мишень метастазирования) на протяжении латентного периода роста и метастазирования опухоли представлены в табл. 1 и 2. У животных контрольной группы по сравнению с показателями в интактной группе в селезенке выявлены статистически значимое увеличение содержания ДК в 3,6 раза ( $p = 0,0009$ ), МДА — в 2,8 раза ( $p < 0,0001$ ), СОД1 — в 1,7 раза ( $p = 0,0493$ ) и отсутствие статистически значимых изменений ГПО1 и ГР (табл. 1). В то же время в печени не отмечено статистически значимых изменений содер-

жания продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов СОД1 и ГПО1, кроме уровня ГР, который был ниже в 3,2 раза ( $p = 0,0235$ ), чем в группе интактных животных (табл. 2). Эти результаты свидетельствуют об активации окислительных процессов в селезенке после ее дислокации, одновременно с этим в печени не выявлено признаков активации свободнорадикального окисления, но обращает внимание значительное снижение содержания важного антиоксидантного фермента — ГР (табл. 1, 2).

Через 1 неделю после перевивки С45 в селезенке уровень ДК не изменялся, оставаясь статистически значимо выше в 3,1 раза ( $p = 0,0018$ ), чем в интактной группе, а уровень МДА статистически значимо снижался по сравнению с контролем в 1,5 раза ( $p = 0,0295$ ) (табл. 1). При этом содержание СОД1 статистически значимо было увеличено в 4,8 раза ( $p = 0,0182$ ) по сравнению с уровнем в контрольной группе, в 8,3 раза ( $p = 0,0284$ ) по сравнению с показателем в интактной группе. Содержание ГР было статистически значимо повышено в среднем в 5,5 раза ( $p = 0,0003$ ) по сравнению с уровнем у животных интактной и контрольной групп, однако содержание ГПО1 не отличалось от показателей в этих группах (табл. 1).

В печени на этом же сроке уровни ДК и МДА были статистически значимо выше в среднем в 3,0 раза ( $p < 0,050-0,001$ ) по сравнению с уровнем в интактной и контрольной группах (табл. 2). При этом содержание СОД1 не отличалось, а ГПО1 было статистически значимо выше в среднем в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ) уровня у интактных и контрольных крыс, содержание ГР было статистически значимо ниже в 4,8 раза ( $p = 0,0108$ ), чем у интактных крыс (табл. 2).

Таблица 1

**Динамика содержания антиоксидантных ферментов и продуктов ПОЛ в селезенке крыс  
в латентный период роста и метастазирования С45**

| Показатель         | Интактная группа ( $n = 7$ ) | Контрольная группа ( $n = 7$ ) | Основная группа — после перевивки опухоли |                            |
|--------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|
|                    |                              |                                | через 1 неделю ( $n = 7$ )                | через 2 недели ( $n = 7$ ) |
| ДК, мкмоль/г ткани | $0,44 \pm 0,14$              | $1,58 \pm 0,26^1$              | $1,36 \pm 0,22^1$                         | $4,37 \pm 1,07^{1-3}$      |
| МДА, нмоль/г ткани | $30,97 \pm 5,08$             | $86,52 \pm 9,28^1$             | $58,98 \pm 9,52^2$                        | $116,48 \pm 16,67^{1,3}$   |
| СОД1, нг/г ткани   | $1,59 \pm 0,50$              | $2,76 \pm 0,54^1$              | $13,23 \pm 5,57^1$                        | $2,72 \pm 0,68^2$          |
| ГПО1, нг/г ткани   | $113,41 \pm 29,44$           | $158,92 \pm 27,14$             | $158,24 \pm 23,53$                        | $160,17 \pm 27,45$         |
| ГР, мЕД/г ткани    | $11,89 \pm 2,14$             | $11,59 \pm 3,90$               | $64,86 \pm 11,43^{1,2}$                   | $11,10 \pm 0,51^3$         |

Примечание. Статистически значимые отличия ( $p < 0,050-0,001$ ) от показателя: <sup>1</sup> в интактной группе; <sup>2</sup> контрольной; <sup>3</sup> основной через 1 неделю после перевивки.

Таблица 2

**Динамика содержания антиоксидантных ферментов и продуктов ПОЛ в печени крыс  
в латентный период роста и метастазирования С45**

| Показатель         | Интактная группа ( $n = 7$ ) | Контрольная группа ( $n = 7$ ) | Основная группа — после перевивки опухоли |                            |
|--------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|
|                    |                              |                                | через 1 неделю ( $n = 7$ )                | через 2 недели ( $n = 7$ ) |
| ДК, мкмоль/г ткани | $0,60 \pm 0,13$              | $0,70 \pm 0,13$                | $2,04 \pm 0,70^{1,2}$                     | $1,51 \pm 0,59^{1,2}$      |
| МДА, нмоль/г ткани | $49,30 \pm 5,28$             | $52,95 \pm 5,50$               | $142,41 \pm 2,44^{1,2}$                   | $92,20 \pm 20,5$           |
| СОД1, нг/г ткани   | $1,15 \pm 0,57$              | $3,05 \pm 0,91$                | $1,37 \pm 0,60$                           | $1,15 \pm 0,39$            |
| ГПО1, нг/г ткани   | $101,96 \pm 17,79$           | $123,74 \pm 17,72$             | $322,72 \pm 35,33^{1,2}$                  | $117,69 \pm 21,23^3$       |
| ГР, мЕД/г ткани    | $299,90 \pm 89,93$           | $94,05 \pm 28,07^1$            | $61,76 \pm 15,08^1$                       | $58,16 \pm 9,08^1$         |

Примечание. Статистически значимые отличия ( $p < 0,050-0,001$ ) от показателя: <sup>1</sup> в интактной группе; <sup>2</sup> контрольной; <sup>3</sup> основной через 1 неделю после перевивки.

Через 2 недели после перевивки С45 в селезенке содержание ДК статистически значимо увеличилось, достигнув уровня выше, чем на предыдущем сроке наблюдения и у интактных крыс, в 3,2 раза ( $p = 0,0074$ ) и в 9,9 раза ( $p = 0,0013$ ) соответственно (табл. 1). Содержание МДА также стало статистически значимо выше уровня предыдущего срока в 2,0 раза ( $p = 0,0043$ ), в 3,8 раза ( $p = 0,0002$ ) выше уровня у интактных крыс. При этом содержание СОД1 снизилось до уровня значений в контрольной и интактной группах, содержание ГР статистически значимо снизилось в 5,8 раза ( $p = 0,0003$ ) до уровня в интактной и контрольной группах, а ГПО1 статистически значимо не изменялось, оставаясь на уровне значений у интактных животных (табл. 1).

В это же время в печени уровень ДК оставался статистически значимо повышенным в среднем в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями в интактной и контрольной группах, статистически значимых отличий уровня МДА не выявлено (табл. 2). Содержание СОД1 не изменялось, оставаясь на уровне значений у интактных крыс, как и у животных в контроле и через 1 неделю после перевивки. Содержание ГПО1 было статистически значимо ниже в 2,7 раза ( $p < 0,0001$ ), чем на предыдущем сроке наблюдения, не отличаясь от значений у крыс в интактной и контрольной группах. Содержание ГР продолжало снижаться, достигнув уровня ниже, чем в интактной группе, в 5,2 раза ( $p = 0,0101$ ) (табл. 2).

Таким образом, в латентный период роста опухоли в ткани селезенки через 1 неделю после перевивки С45 отмечено значительное увеличение содержания антиоксидантных ферментов СОД1 и ГР, а через 2 недели — их снижение и значительное увеличение уровня продуктов ПОЛ: ДК и МДА. При этом содержание ГПО1 не изменялось, оставаясь на уровне показателей у интактных животных. Одновременно с этим в немалигнизированной ткани печени уже через 1 неделю после перевивки опухоли отмечалось существенное увеличение уровня продуктов ПОЛ и антиоксидантного фермента ГПО1 при значительном снижении содержания ГР. Через 2 недели после перевивки содержание ДК и МДА оставалось высоким, ГР низким, а ГПО1 снижалось до уровня в интактной группе. При этом значимых изменений содержания СОД1 в печени в этот период не выявлено. Такие изменения могут свидетельствовать об активации окислительных процессов и возможном их дисбалансе (проявлением которого может быть накопление продуктов ПОЛ, особенно МДА) в латентный период роста опухоли не только в селезенке (как органе, где уже был инициирован злокачественный процесс), но и в немалигнизированной ткани печени (как в преметастатической нише).

## Обсуждение

Протекание множества физиологических процессов в клетке сопряжено с образованием активных форм кислорода и азота (АФК и АФА), которые при низких концентрациях функционируют как сигнальные молекулы, активируя (пероксид водорода,  $H_2O_2$ ) или ингибируя (супероксидный анион-радикал,  $O_2^{\cdot-}$ ) пути пролиферации и выживания клеток. Повышение уровня АФК усиливает повреждение ДНК и активирует мутагенез, а высокая концентрация приводит к развитию в клетке окислительного стресса, что может запускать программы гибели. Таким образом, функциональность АФК — сигнальный или токсический агент — определяется их химическими свойствами и локальной концентрацией, а также полноценностью многокомпонентной защитной антиоксидантной системы, которая активируется в клетке при усилении окислительных процессов [19–21]. Ферментом первой линии антиоксидантной защиты является СОД, который экспрессируется конститутивно,

но возможна и его индукция как стресс-белка в ответ на увеличение уровней АФК и АФА (прежде всего  $O_2^{\cdot-}$ ) [22, 23]. В связи с этим значительное увеличение содержания СОД1 в селезенке через 1 неделю после перевивки опухоли может быть отражением активации окислительных процессов, в частности значительной генерации  $O_2^{\cdot-}$ , скорее всего, в результате развития воспаления в ткани селезенки после внесения опухолевой взвеси, т. е. чужеродного для организма этих животных материала, а также повышения метаболической активности в органе. При этом происходит избыточное образование оксидантов ( $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$ , оксида азота ( $NO^{\cdot}$ ), пероксинитрита, гидроксильного радикала ( $HO^{\cdot}$ )) в клетках и внеклеточном матриксе, что является важным защитным механизмом неспецифического иммунитета [24, 25]. В связи с тем, что селезенка является одним из важнейших депо железа в организме, значительное увеличение уровня СОД1 и утилизации  $O_2^{\cdot-}$  приводит к наработке  $H_2O_2$ , что увеличивает риск образования очень токсичного  $HO^{\cdot}$ . Детоксикация  $H_2O_2$  осуществляется многими ферментами — перокси-редоксинами, глутатионпероксидазами, каталазой; кроме этого, неферментативно — глутатионом [26].

В нашем исследовании увеличения содержания ГПО1 одновременно с ростом СОД1 не отмечено, однако значительно возросло содержание ГР. Основной биологической функцией этого фермента является поддержание внутри клетки определенного уровня восстановленного глутатиона (без увеличения активности его синтеза) путем регенерации его формы, окисленной в результате прямого взаимодействия с оксидантами и работы глутаредоксиновой системы, связанной с системами тио- и перокси-редоксинов [27–29]. В связи с этим рост содержания только ГР позволяет предположить прежде всего участие восстановленного глутатиона и активацию связанных с ним систем в ограничении интенсивности окислительных реакций в селезенке и клеточной редокс-сигналикации. Высокое содержание ГР обеспечивает поддержание высокого уровня восстановленного глутатиона и в целом восстановительной среды, что повышает чувствительность к редокс-сигналикации клеточных компонентов и сигнальных путей [30]. Здесь надо отметить, что значительное увеличение содержания ГР может также отражать активацию метаболизма в селезенке через 1 неделю после перевивки опухоли, в результате чего происходит наработка необходимого для фермента кофактора —  $NADPH^1$ , — без которого невозможно восстановление окисленного глутатиона.

Известно, что восстановленный глутатион участвует в инициации рака, а после возникновения опухоли необходимость в его высоком уровне уменьшается из-за активации альтернативных антиоксидантных путей, в частности системы тиоредоксина [31]. Отмеченное нами снижение содержания ГР, значительно повышенного в селезенке через 1 неделю после перевивки опухоли (для обеспечения высокого уровня восстановленного глутатиона), до исходного уровня через 2 недели может быть связано с активацией альтернативных антиоксидантных путей. В то же время установлено, что восстановленный глутатион используется в качестве кофактора при работе глиоксалазной системы, участвующей в метаболизме МДА [29, 32]. Через 1 неделю после перевивки уровень этого метаболита не был повышен в отличие от уровня ДК, что может быть связано с усилением метаболизма МДА, которое обеспечивается высоким уровнем ГР и, соответственно, восстановленного глутатиона.

Острая воспалительная реакция разрешается после нейтрализации ее возбудителя, но если ресурсов организма недостаточно, то воспаление становится хроническим. При

<sup>1</sup>  $NADPH$  — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (англ. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate).

этом в воспалительном микроокружении продолжается менее интенсивное высвобождение множества провоспалительных медиаторов — NO, цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа), факторов роста, хемокинов, — которые делают это микроокружение более уязвимым к онкогенезу [33]. Наши результаты показывают значительное снижение содержания СОД1 через 2 недели после перевивки, что может говорить об ослаблении генерации O<sub>2</sub><sup>•-</sup> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и, соответственно, уменьшении вовлеченности восстановленного глутатиона в процесс детоксикации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, а также ослаблении интенсивности воспаления, но не его купировании. Косвенным подтверждением этого также может быть значительный рост на 2 неделе уровня продуктов ПОЛ (ДК и МДА) по сравнению с показателями на 1 неделе, что может свидетельствовать о сохранении активности процессов ПОЛ в ткани селезенки. На этом сроке, вероятно, формируются прооксидантные условия, благоприятствующие выживанию опухолевых клеток и формированию опухоли, что соответствует современным взглядам на производство АФК как адаптивный процесс, который опухолевые клетки используют для индукции изменений в сигнальных путях, важных для их выживания и нормального функционирования [20].

Конечным продуктом ПОЛ является МДА, широко признанный в качестве чувствительного маркера окислительного повреждения липидов [34]. Следует обратить внимание на то, что образуемые в процессе ПОЛ альдегиды, в частности МДА, обладают высокой цитотоксичностью. Являясь стабильными метаболитами, они способны оказывать дистантное действие на молекулы-мишени. Большое значение имеет образование аддуктов альдегидов (и МДА) с молекулами белков и нуклеиновых кислот, т. е. их ковалентная модификация, в результате чего изменяются их функциональные свойства, ферментативная активность, процессы рецепции, происходят точечные мутации, хромосомные aberrации, приводящие к нарушениям основных клеточных процессов. МДА считается наиболее мутагенным продуктом ПОЛ [32, 35], а аддукты МДА могут быть ключевыми медиаторами воспаления при его хронизации через активацию воспалительных сигнальных путей (включая протеинкиназу C, p38-MAPK, ERK1/2, NF- $\kappa$ B<sup>1</sup>) [36]. К настоящему времени установлено, что аддукты МДА обладают иммуногенностью и могут оказывать регуляторное воздействие на клетки, в частности иммунной системы, таким образом реализуя взаимосвязь ПОЛ и противоопухолевого иммунитета [37].

В здоровой печени превалирует противовоспалительное состояние иммунной системы, сопровождающееся поддержанием в целом восстановительной среды, несмотря на постоянно протекающие окислительные реакции, что обеспечивает высокую чувствительность механизмов редокс-регуляции и жесткий контроль окислительных процессов на низком уровне в метаболически очень активном органе. Это обеспечивается за счет высокого содержания восстановленного глутатиона и регенерирующего его окисленную форму фермента ГР [10, 29]. С этим согласуются наши данные о значительно более высоком содержании ГР в ткани печени по сравнению с тканью селезенки у крыс интактной группы. Поддерживая восстановительную иммуносупрессивную среду, здоровая печень быстро восстанавливает гомеостаз после его нарушения. Однако перепроизводство АФК и нарушение внутриклеточного и тканевого баланса восстановленной и окисленной форм глутатиона ослабляет его гепатозащитную функцию. Как следствие, увеличивается восприимчивость печени

<sup>1</sup> p38-MAPK — митоген активируемая протеинкиназа p38 (англ. p38 Mitogen-Activated Protein Kinases). ERK1/2 — киназы 1/2, регулируемые внеклеточными сигналами (англ. Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2). NF- $\kappa$ B — ядерный фактор каппа В (англ. Nuclear Factor  $\kappa$ B).

к окислительному стрессу, способствуя возникновению патологических состояний и их прогрессированию, т.е. окислительный стресс является патофизиологическим признаком метаболического заболевания печени [11, 38]. Установлено, что соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона модулирует иммунный ответ как в Т-клетках, так и других иммунных клетках (макрофагах, дендритных клетках, В-клетках) [39, 40].

Одной из причин увеличения производства АФК, метаболитов липидного происхождения, молекулярных паттернов, связанных с повреждением (*англ.* Damage-Associated Molecular Pattern, DAMP), может быть так называемое стерильное воспаление, хронизация которого приводит к патологии [41]. Существующая тесная связь селезенки и печени обуславливает изменение редокс-состояния печени и ее иммунного статуса вслед за усилением окислительных процессов в селезенке в результате ее транслокации под кожу (изменения в контрольной группе), внесения в нее суспензии опухолевых клеток и начала развития из них опухоли (изменения через 1–2 недели после перевивки). В результате воспалительного процесса в селезенке с током крови в печень попадает множество продуктов окисления макромолекул, распада клеток, что должно интенсифицировать процесс детоксикации в печени и изменить редокс-состояние органа. Длительность этих процессов в селезенке приводит к дисбалансу редокс-состояния печени — усилению окислительных процессов. Об этом свидетельствует не только значительный рост содержания ГПО1, являющийся защитной реакцией печени, т.к. субстратами фермента являются  $H_2O_2$ , органические гидропероксиды полиненасыщенных жирных кислот, но и рост уровня ДК и МДА через 1–2 недели после перевивки опухоли. Также дисбалансу редокс-состояния способствует значительное снижение содержания ГР в печени, начиная с момента транслокации селезенки под кожу и на протяжении первых двух недель после перевивки опухоли, в результате чего тиол-дисульфидный баланс может смещаться в сторону окисленных форм тиолов. Хронизация дисбаланса в сторону окисления, вероятно, предотвращает возникновение эффективного адаптивного ответа иммунной системы печени против опухолевых клеток [5]. Кроме этого, выявлено, что образуемые аддукты МДА и продуктов его ферментативного метаболизма обладают высокой иммуногенностью. Их взаимодействие с клетками врожденной иммунной системы связано с экспрессией провоспалительных генов и активацией воспалительных сигнальных путей (в частности, протеинкиназы C, p38-MAPK, ERK1/2 и NF-κB). Различные типы клеток печени реагируют на наличие аддуктов, которые могут образовываться в печени в больших количествах, а также поступают в нее из селезенки, активируя провоспалительные реакции [36]. Таким образом, вероятно, в печени формируется прооксидантная провоспалительная проопухолевая среда, в которой будут активироваться механизмы выживания опухолевых клеток.

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что в срок 1–2 недели после перевивки опухоли, т.е. в латентный период роста и метастазирования С45, в селезенке — органе-опухоленосителе — происходит одномоментная активация процессов свободнорадикального окисления и защитной антиоксидантной системы, что связано, скорее всего, с воспалительной реакцией на внесение опухолевых клеток в селезенку. В печени первые изменения активности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты отмечены еще на этапе транслокации селезенки под кожу, а затем с 1 недели после перевивки опухоли в органе-мишени метастазирования также интенсифицируется ПОЛ, но антиоксидантная

защита не полноценна. Хронизация воспалительных реакций в селезенке приводит к дисбалансу редокс-состояния печени в сторону окислительных процессов, что, вероятно, способствует созданию прооксидантных провоспалительных условий в органе, подготавливая почву для метастазирования.

## Список источников | References

1. Kaplieva IV, Frantsiyants EM, Kit OI. *Pathogenetic aspects of metastatic liver damage (experimental study)*. Moscow: Kredo; 2022. 356 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/CCLUYR>.
2. Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, Dawson LA, Tchelebi L, Gusani NJ, et al. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiology*. 2020;67:101760. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101760>.
3. Belova YV, Altufiev YV. Mechanisms of development of pathological processes in the liver. *Natural Sciences*. 2009;(3):114–120. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/LHMRGV>.
4. Zhang S, Lu S, Li Z. Extrahepatic factors in hepatic immune regulation. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:941721. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941721>.
5. Zheng M, Tian Z. Liver-mediated adaptive immune tolerance. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2525. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02525>.
6. Ahmed O, Robinson MW, O'Farrelly C. Inflammatory processes in the liver: Divergent roles in homeostasis and pathology. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18:1375–1386. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00639-2>.
7. Zhao J, Zhang X, Li Y, Yu J, Chen Z, Niu Y, et al. Interorgan communication with the liver: Novel mechanisms and therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1314123. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1314123>.
8. Kelly AM, Golden-Mason L, Traynor O, Geoghegan J, McEntee G, Hegarty JE, et al. Changes in hepatic immunoregulatory cytokines in patients with metastatic colorectal carcinoma: Implications for hepatic anti-tumour immunity. *Cytokine*. 2006;35(3–4):171–179. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2006.07.019>.
9. Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology*. 2008;47(2):729–736. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.22034>.
10. Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Ferrigno A, Berardo C. Changes in glutathione content in liver diseases: An update. *Antioxidants*. 2021;10(3):364. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10030364>.
11. Santacroce G, Gentile A, Soriano S, Novelli A, Lenti MV, Di Sabatino A. Glutathione: Pharmacological aspects and implications for clinical use in non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1124275. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1124275>.
12. Perelmuter VM, Manskikh VN. Preniche as missing link of the metastatic niche concept explaining organ-preferential metastasis of malignant tumors and the type of metastatic disease. *Biochemistry*. 2012;77(1):111–118. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297912010142>.
13. Akhtar M, Haider A, Rashid S, Al-Nabet ADMH. Paget's "seed and soil" theory of cancer metastasis: An idea whose time has come. *Advances In Anatomic Pathology*. 2019;26(1):69–74. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000219>.
14. Izraely S, Witz IP. Site-specific metastasis: A cooperation between cancer cells and the metastatic microenvironment. *International Journal of Cancer*. 2021;148(6):1308–1322. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33247>.
15. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Pogorelova YuA, et al. Changes in pathophysiology of tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats of both sexes with the development of Guerin's carcinoma on the background of hypothyroidism. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(4):26–39. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>.
16. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Surikova EI, Neskubina IV, Trepitaki LK, et al. Modeling of multiple primary malignant tumors in experiment. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(2):14–21. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>.
17. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Evstratova OF. A method for reproduction of metastases in the liver. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;157(6):773–775. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2664-0>.
18. Kopylova TN. A new method for the determination of conjugated dienes in blood serum. In: Majore AJa (ed.). *Cellular and subcellular experimental pathology of the liver*. Riga: Zinatne; 1982. P. 135. (In Russ.).
19. Reczek CR, Chandel NS. The two faces of reactive oxygen species in cancer. *Annual Review of Cancer Biology*. 2017;1(1):79–98. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-041916-065808>.

20. Wang Y, Branicky R, Noë A, Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *Journal of Cell Biology*. 2018;217(6):1915–1928. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.201708007>.
21. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*. 2023;97(10):2499–2574. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>.
22. Miao L, St Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: Implications in disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(4):344–356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018>.
23. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: Antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Archives of Toxicology*. 2024;98(5):1323–1367. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4>.
24. Pinegin BV, Vorobjeva NV, Pashenkov MV, Chernyak BV. The role of mitochondrial reactive oxygen species in activation of innate immunity. *Immunology*. 2018;39(4):221–229. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tkjtza>.
25. Chelombitko MA. The role of reactive oxygen species in inflammation. Mini-review. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2018;73(4):242–246. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ypxdhv>.
26. Andrés CMC, Pérez de la Lastra JM, Juan CA, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. Chemistry of hydrogen peroxide formation and elimination in mammalian cells, and its role in various pathologies. *Stresses*. 2022;2(3):256–274. DOI: <https://doi.org/10.3390/stresses2030019>.
27. Kulinsky VI, Kolesnichenko LS. The glutathione system. II. Other enzymes, thiol-disulfide metabolism, inflammation, and immunity, functions. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2009;3:211–220 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.1134/S1990750809030019>.
28. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;95:27–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028>.
29. Vašková J, Kočan L, Vaško L, Perjési P. Glutathione-related enzymes and proteins: A review. *Molecules*. 2023;28(3):1447. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28031447>.
30. Iqbal MJ, Kabeer A, Abbas Z, Siddiqui HA, Calina D, Sharifi-Rad J, et al. Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22(1):7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01398-5>.
31. Harris IS, Treloar AE, Inoue S, Sasaki M, Gorrini C, Lee KC, et al. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. *Cancer Cell*. 2015;27(2):211–222. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.11.019>.
32. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:360438. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.
33. Qu X, Tang Y, Hua S. Immunological approaches towards cancer and inflammation: A cross talk. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:563. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00563>.
34. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2015;23:1144–1170. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6317>.
35. Tudek B, Zdżalik-Bielecka D, Tudek A, Kosicki K, Fabisiewicz A, Speina E. Lipid peroxidation in face of DNA damage, DNA repair and other cellular processes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017;107:77–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.043>.
36. Busch CJ, Binder CJ. Malondialdehyde epitopes as mediators of sterile inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2017;1862(4):398–406. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.06.016>.
37. Xiao L, Xian M, Zhang C, Guo Q, Yi Q. Lipid peroxidation of immune cells in cancer. *Frontiers in Immunology*. 2024;14:1322746. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1322746>.
38. Sacco R, Eggenhoffner R, Giacomelli L. Glutathione in the treatment of liver diseases: Insights from clinical practice. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. 2016;62(4):316–324. PMID: <https://pubmed.gov/27603810>.
39. Rose S, Melnyk S, Trusty TA, Pavliv O, Seidel L, Li J, et al. Intracellular and extracellular redox status and free radical generation in primary immune cells from children with autism. *Autism Research and Treatment*. 2012;2012:986519. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/986519>.
40. Wróblewska J, Wróblewski M, Hołyńska-Iwan I, Modrzejewska M, Nuzkiewicz J, Wróblewska W, et al. The role of glutathione in selected viral diseases. *Antioxidants*. 2023;12(7):1325. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12071325>.

41. Hossain M, Kubes P. Innate immune cells orchestrate the repair of sterile injury in the liver and beyond. *European Journal of Immunology*. 2019;49(6):831–841. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201847485>.

### Информация об авторах

**Елена Михайловна Франциянц** — доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: [super.gormon@ya.ru](mailto:super.gormon@ya.ru)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

**Екатерина Игоревна Сурикова** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: [sunsur2000@mail.ru](mailto:sunsur2000@mail.ru)

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

**Ирина Викторовна Каплиева** — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: [kaplirina@yandex.ru](mailto:kaplirina@yandex.ru)

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

**Ирина Валерьевна Нескубина** — доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: [neskubina.irina@mail.ru](mailto:neskubina.irina@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

**Элионора Григорьевна Шакарян** — аспирант кафедры онкологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: [elionora.shakaryan@mail.ru](mailto:elionora.shakaryan@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3589-2115>

**Александр Владимирович Снежко** — доктор медицинских наук, хирург отделения абдоминальной онкологии № 1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия; ассистент кафедры онкологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: [snezhko.tanya@yandex.ru](mailto:snezhko.tanya@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>

**Валерия Ахтямовна Бандовкина** — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: [valerryana@yandex.ru](mailto:valerryana@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

**Лидия Константиновна Трепитаки** — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: [legolab69@yandex.ru](mailto:legolab69@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

**Юлия Александровна Погорелова** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: [flora-73@yandex.ru](mailto:flora-73@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

**Людмила Анатольевна Немашкалова** — научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: nemalit@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

**Наталья Сергеевна Лесовая** — младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: n.chugunova@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>

### Information about the authors

**Elena M. Frantsiyants** — Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: super.gormon@ya.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

**Ekaterina I. Surikova** — Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: sunsur2000@mail.ru

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

**Irina V. Kaplieva** — Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: kaplirina@yandex.ru

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

**Irina V. Neskubina** — Doctor of Sciences (Biology), Senior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

**Elionora G. Shakaryan** — Postgraduate Student of the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: elionora.shakaryan@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3589-2115>

**Alexander V. Snezhko** — Doctor of Sciences (Medicine), Surgeon of the Department of Abdominal Oncology No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia; Assistant of the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: snezhko.tanya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>

**Valeria A. Bandovkina** — Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

**Lidia K. Trepitaki** — Candidate of Sciences (Biology), Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: legolab69@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

**Yulia A. Pogorelova** — Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: flora-73@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

**Lyidmila A. Nemashkalova** — Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: [nemalit@mail.ru](mailto:nemalit@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

**Natalia S. Lesovaya** — Junior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: [n.chugunova@bk.ru](mailto:n.chugunova@bk.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>

Рукопись получена: 6 марта 2024. Одобрена после рецензирования: 5 апреля 2024. Принята к публикации: 8 августа 2024.

Received: 6 March 2024. Revised: 5 April 2024. Accepted: 8 August 2024.