

УДК: 616.8-009.7-092.9

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-28-36>

# СОДЕРЖАНИЕ цАМФ В МИТОХОНДРИЯХ КАРДИОМИОЦИТОВ У МЫШЕЙ C57BL/6 С МЕЛАНОМОЙ V16/F10 НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ

ФРАНЦИЯНЦ Е.М.<sup>1</sup>, БАНДОВКИНА В.А., НЕСКУБИНА И.В.<sup>1</sup>, ШИХЛЯРОВА А.И.<sup>1</sup>, КАПЛИЕВА И.В.<sup>1</sup>, СУРИКОВА Е.И.<sup>1</sup>, ПОГОРЕЛОВА Ю.А.<sup>1</sup>, ЧЕРЯРИНА Н.Д.<sup>1</sup>, ТРЕПИТАКИ Л.К.<sup>1</sup>, ТОДОРОВ С.С.<sup>2</sup>, УШАКОВА Н.Д.<sup>1</sup>, ИШОНИНА О.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

## Резюме

**Цель.** Изучить влияние роста злокачественной опухоли на фоне хронической нейрогенной боли (ХНБ) у мышей обоего пола на уровень цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов.

**Материалы и методы.** Мыши линии C57BL/6 (n=336) распределены на группы: интактная группа (♂ n=21; ♀ n=21), контрольная группа (♂ n=21; ♀ n=21) – воспроизведение модели ХНБ, группа сравнения (♂ n=63; ♀ n=63) – мыши с меланомой V16/F10, основная группа (♂ n=63; ♀ n=63) – мыши, с ростом меланомы на фоне ХНБ. Через 1, 2 и 3 недели роста меланомы у животных исследуемых групп из кардиомиоцитов выделяли митохондрии методом дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BEMAN COULTER, USA. В митохондриях кардиомиоцитов методом ИФА определяли концентрацию цАМФ (RayBio USA).

**Результаты.** При ХНБ уровень цАМФ в митохондриях снижался в 3,6 раза только у

самок. У животных группы сравнения уровень цАМФ повышался, начиная со 2 недели роста опухоли в среднем в 4 раза, тогда как в основной группе с 1-й недели в 2–4 раза, истощаясь к концу эксперимента.

**Заключение.** ХНБ оказывала влияние на содержание цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов у самок даже без опухолевого роста. В основной группе ХНБ стимулировала повышение уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов у животных обоего пола на 1 неделю раньше, чем в группе сравнения и приводила к его полному истощению к 3 неделе эксперимента.

**Ключевые слова:** меланома V16/F10, мыши линии C57BL/6, цАМФ, митохондрии, сердце, хроническая нейрогенная боль

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования

Собственные средства.

## Для цитирования:

Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Нескубина И.В., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Погорелова Ю. А., Черярина Н.Д., Трепитаки Л. К., Тодоров С. С., Ушакова Н. Д., Ишонина О. Г. Содержание цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов у мышей C57BL/6 с меланомой V16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 28-36. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-28-36>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Франциянц Елена Михайловна, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, д. 63, E-mail: [super.gormon@yandex.ru](mailto:super.gormon@yandex.ru)  
© Франциянц Е.М. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# cAMP CONTENT IN MITOCHONDRIA OF CARDIOMYOCYTES IN C57BL/6 MICE WITH B16/F10 MELANOMA IN THE BACKGROUND OF CHRONIC NEUROPATHIC PAIN

ELENA M. FRANTSIYANTS<sup>1</sup>, VALERIA A. BANDOVKINA<sup>1\*</sup>, IRINA V. NESKUBINA<sup>1</sup>, ALLA I. SHIKHLYAROVA<sup>1</sup>, IRINA V. KAPLIEVA<sup>1</sup>, EKATERINA I. SURIKOVA<sup>1</sup>, YULIA A. POGORELOVA<sup>1</sup>, NATALIA D. CHERYARINA<sup>1</sup>, LIDIA K. TREPITAKI<sup>1</sup>, SERGEI S. TODOROV<sup>2</sup>, NATALIA D. USHAKOVA<sup>1</sup>, OKSANA G. ISHONINA<sup>1</sup>

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

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

## Abstract

**Aim.** To study the effect of malignant tumor growth on level of cAMP in mitochondria of cardiomyocytes in mice with chronic neuropathic pain.

**Materials and Methods.** C57BL/6 mice (n = 336) have been grouped as follows: intact mice (♂ n = 21; ♀ n = 21), mice with chronic neuropathic pain (♂ n = 21; ♀ n = 21), mice with melanoma B16/F10 (♂ n=63; ♀ n=63), and mice with melanoma B16/F10 and chronic neuropathic pain (♂ n=63; ♀ n=63). After 1, 2, and 3 weeks of the melanoma growth, cardiac mitochondria of abovementioned mice have been isolated by the centrifugation with the following measurement of cAMP.

**Results.** Chronic neuropathic pain has induced a 3.6-fold reduction in cAMP in cardiac mitochondria of female mice. In mice with melanoma B16/F10, cardiac cAMP showed 4-fold average increase from the 2nd week of the tumor growth, while in mice with melanoma B16/F10 and chronic neuropathic pain a 2-4-fold increase in cAMP was record-

ed as soon as from the 1st week of tumor growth, eventually leading to the depletion of cAMP by the 3rd week of the experiment. Serum cAMP concentration did not correlate with the cAMP level in cardiac mitochondria and was reduced in both males and females.

**Conclusion.** Alterations in cAMP concentration in cardiac mitochondria were gender-specific, as female mice responded to a chronic neuropathic pain without other triggers. In mice with melanoma and chronic neuropathic pain, cAMP level raised significantly earlier than in mice without chronic neuropathic pain, resulting in full cAMP depletion by the 3rd week of the experiment.

**Keywords:** melanoma B16/F10, C57BL/6 strain, cAMP, mitochondria, heart, chronic neuropathic pain.

### Funding

None declared.

### Conflict of Interest

None declared.

◀ English

### For citation:

Elena M. Frantsiyants, Valeria A. Bandovkina, Irina V. Neskubina, Alla I. Shikhlyarova, Irina V. Kaplieva, Ekaterina I. Surikova, Yulia A. Pogorelova, Natalia D. Cheryarina, Lidia K. Trepitaki, Sergei S. Todorov, Natalia D. Ushakova, Oksana G. Ishonina. cAMP Content in Mitochondria of Cardiomyocytes in C57BL/6 Mice with B16/F10 Melanoma in the Background of Chronic Neuropathic Pain. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(2): 28-36. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-28-36>

### \*Corresponding author:

Dr. Elena M. Frantsiyants, 63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, E-mail: [super.gormon@yandex.ru](mailto:super.gormon@yandex.ru)

© Elena M. Frantsiyants, et al.

## Введение

Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) является диффундирующим внутриклеточным вторичным мессенджером, который играет ключевую роль в регуляции сердечной функции. В кардиомиоцитах генерация цАМФ, опосредованная бета-адренергическими рецепторами, регули-

рует хронотропию (частоту сердечных сокращений), инотропию (силу сокращения) и лузитропию (расслабление) посредством опосредованного протеинкиназой А фосфорилирования белков [1]. Несмотря на использование ограниченного числа эффекторов, передача сигналов цАМФ является ведущей для множества физиологических процессов, начиная от пролиферации, дифферен-

цировки, метаболизма и контроля специализированных клеточных функций, таких как синаптическая передача и секреция гормонов, контроль возбуждения и сокращения сердца, передача болевых сигналов, транскрипция генов, митохондриальный гомеостаз и гибель клеток [2, 3]. Широкий диапазон физиологических реакций, вызванных различными стимулами, реализуется через цАМФ-зависимые пути благодаря компартментализации молекулы цАМФ в клетке, поскольку активируется только определенный пул протеинкиназ в разных внутриклеточных компартментах, а нарушение регуляции компартментализации цАМФ наблюдалось при сердечно-сосудистых заболеваниях, что подчеркивает важность надлежащего контроля локальной передачи сигналов цАМФ [1, 3].

Инфаркт миокарда остается наиболее значимой причиной смерти и инвалидности во всем мире [4]. Нарушение притока крови к миокарду приводит к острой и массивной гибели клеток, как следствие – к потере сократительной способности сердца, образованию коллагенового рубца и последующему прогрессирующему ремоделированию и сердечной недостаточности [5].

цАМФ является главным регулятором митохондриального метаболизма, но точный механизм его действия до сих пор остается неясным [6]. В физиологических условиях передача сигналов цАМФ играет ключевую роль в регуляции сердечной функции. Митохондрии обеспечивают энергию для сердечно-сосудистой функции, и передача сигналов цАМФ тесно связана с механизмом их действия [7, 8]. Активация цАМФ-зависимого внутриклеточного сигнального пути отражает адаптацию кардиомиоцитов к различным внеклеточным стимулам и запускает ряд специфических внутриклеточных эффекторов, которые обеспечивают правильный клеточный ответ. Следовательно, поддержание строго регулируемой передачи сигналов цАМФ в пространстве и времени важно [9]. Предполагают, что сигнальные пути цАМФ являются кардиозащитными в различных условиях [4].

Кардиологи сталкиваются с растущим числом онкологических больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС). Исследования показали, что заболевания ССС и злокачественный процесс имеют общие факторы риска, такие как возраст, курение, диабет, ожирение и малоподвижный образ жизни, кроме того, сердечно-сосудистая или метаболическая токсичность противопухолевой терапии могут привести к острым и

хроническим заболеваниям ССС, при этом лечение сердечно-сосудистых осложнений представляет собой сложную задачу из-за атипичной картины, повышенного риска кровотечений и ишемии, а также худших исходов по сравнению с пациентами без злокачественных опухолей [10,11].

В эксперименте было показано, что развитие меланомы на фоне хронической нейрогенной боли приводит к развитию инфаркта миокарда у мышей [12]. Кроме того, было установлено, что коморбидная патология (сахарный диабет, хроническая нейрогенная боль), сопряженная со злокачественным процессом, усугубляет дисфункцию митохондрий кардиомиоцитов с дестабилизацией дыхательной цепи, опосредованной процессами свободнорадикального окисления [13].

## Цель исследования

Изучение влияния роста злокачественной опухоли на фоне хронической нейрогенной боли (ХНБ) у мышей обоего пола на уровень цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов.

## Материалы и методы

Работа выполнена на мышах линии C57BL/6 (n=336) 8-недельного возраста с начальной массой 21–22 г. Животные были получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область) и содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), а также в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (№2 от 31.05.2018). Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

В работе использовали штамм мышинной меланомы B16/F10, полученный из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 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.

Модель ХНБ воспроизводили наложением лигатуры на седалищный нерв с двух сторон под ксила-золетилловым наркозом. Для премедикации животным внутримышечно вводился «Ксилазин» в концентрации 20 мг/мл в дозе 30 мкг/100 г, а спустя 10–15 минут – внутримышечно «Золетил-100» в дозе 15 мг/100г для введения животных в состояние наркоза [14].

Животные самцы и самки были распределены методом случайной выборки на следующие экспериментальные группы: интактная группа ( $\sigma$  n=21;  $\varphi$  n=21), контрольная группа ( $\sigma$  n=21;  $\varphi$  n=21) – воспроизведение ХНБ, группа сравнения ( $\sigma$  n=63;  $\varphi$  n=63) – мышцы со стандартной подкожной трансплантацией меланомы B16/F10, основная группа ( $\sigma$  n=63;  $\varphi$  n=63) – мышцы, которым воспроизводили модель ХНБ и через 3 недели после этого трансплантировали меланому B16/F10.

Декапитацию животных производили на гильотине, в основной группе и в группе сравнения в сроки: через 1, 2 и 3 недели роста меланомы. После декапитации у животных на льду быстро извлекали сердце и выделяли митохондрии по методу дифференциального центрифугирования [15] на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER,

USA. Методом ИФА определяли концентрацию цАМФ (RayBio USA).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием критерия Манна-Уитни, критический уровень значимости различий  $p < 0,05$ . В случае множественных сравнений использовали критерий Краскела-Уоллиса и апостериорные сравнения с помощью критерия Манна-Уитни с коррекцией критического уровня значимости ( $p < 0,017$ ). Данные таблиц представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего.

## Результаты

Результаты определения уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов, выделенных из сердечной мышцы мышей обоего пола, представлены в **таблице 1**.

Выявлены половые особенности содержания цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов у ин-

Группы / Groups	цАМФ (нг/мг белка) / cAMP ng/mg protein	
	Самцы / Male mice	Самки / Female mice
Интактные животные / Intact mice	0,19 ± 0,011	0,57 ± 0,042 $p_1 = 0,0000$
Группа контроля (ХНБ) / Mice with chronic neuropathic pain	0,21 ± 0,012	0,16 ± 0,008 $p_2 = 0,0000$
Группа сравнения / Mice with melanoma B16/F10		
1 неделя роста B16/F10 / Growth of B16/F10 melanoma, week 1	0,27 ± 0,017	0,55 ± 0,041
2 неделя роста B16/F10 / Growth of B16/F10 melanoma, week 2	1,79 ± 0,092 $p_2 = 0,0000$ $p_4 = 0,0000$	2,39 ± 0,126 $p_2 = 0,0000$ $p_4 = 0,0000$
3 неделя роста B16/F10 / Growth of B16/F10 melanoma, week 3	0,73 ± 0,057 $p_2 = 0,0000$ $p_4 = 0,0001$	0,52 ± 0,049 $p_4 = 0,0000$
Основная группа / Mice with melanoma B16/F10 and chronic neuropathic pain		
1 неделя роста B16/F10+ХНБ / CNP + Growth of B16/F10 melanoma + chronic neuropathic pain, week 1	0,87 ± 0,058 $p_3 = 0,0000$	0,34 ± 0,047 $p_3 = 0,0001$
2 неделя роста B16/F10+ХНБ / Growth of B16/F10 melanoma + chronic neuropathic pain, week 2	1,14 ± 0,059 $p_3 = 0,0000$ $p_4 = 0,0014$	1,59 ± 0,101 $p_3 = 0,0000$ $p_4 = 0,0000$
3 неделя роста B16/F10+ХНБ / Growth of B16/F10 melanoma + chronic neuropathic pain, week 3	0,02 ± 0,001 $p_3 = 0,0000$ $p_4 = 0,0000$	0,06 ± 0,005 $p_3 = 0,0000$ $p_4 = 0,0000$

**Таблица 1.** Содержание цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов мышей

**Table 1.** cAMP content in the mitochondria of mouse cardiomyocytes

**Примечания:** B16/F10 – меланома B16/F10, ХНБ – хроническая нейрогенная боль. Статистически значимые различия:  $p_1$  – между интактными самками и самцами;  $p_2$  – по отношению к уровню в интактной группе;  $p_3$  – по отношению к уровню в группе с хронической нейрогенной болью (контроль);  $p_4$  – по отношению к уровню на предыдущем сроке исследования. Statistically significant differences:  $p_1$ :  $p < 0.05$  between intact females and males;  $p_2$  –  $p < 0.05$  as compared with the intact group;  $p_3$  – relative to the level in the group with chronic neurogenic pain (control);  $p_4$  – relative to the level at the previous study period.

тактных животных: у самок этот показатель был в 3 раза выше, чем у самцов. Межполовые различия в содержании цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов были отмечены и при воздействии ХНБ на организм животных. Так, у самцов уровень цАМФ не имел статистически значимых отличий от показателя у интактных мышей, тогда как у самок снижался в 3,6 раза.

Через 1 неделю самостоятельного роста меланомы B16/F10 не установлено изменений уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов животных обоего пола, а через две недели выявлено его повышение – у самцов в 9,4 раза, а у самок в 4,2 раза, по сравнению с показателями у интактных мышей. Через 3 недели в митохондриях кардиомиоцитов самцов мышей уровень цАМФ снизился относительно предыдущего срока исследования в 2,5 раза, но оставался в 3,8 раза выше показателей у интактных животных, в то время как у самок содержание цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов снизилось в 4,6 раза, но не отличалось от показателей у интактных самок.

Через 1 неделю роста меланомы B16/F10 на фоне ХНБ показатель цАМФ возрос в митохондриях кардиомиоцитов самцов и самок в 4,1 раза и 2,1 раза соответственно относительно показателей у животных контрольной группы (с ХНБ). Через две недели содержание цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов этих животных увеличилось в 1,3 раза и 4,7 раза соответственно относительно предыдущего срока исследования и оказалось в 5,4 раза и 10,0 раз выше показателей в митохондриях самцов и самок мышей группы контроля. Через три недели у самцов и самок мышей с ростом меланомы на фоне ХНБ установлено резкое падение уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов в 57 раз и 26,5 раза относительно предыдущего срока исследования, и в 10,5 раз и 2,7 раза соответственно по сравнению с показателями в группе контроля.

Согласно представленным результатам можно сказать, что обнаружена различная динамика содержания цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов мышей обоего пола при росте меланомы в самостоятельном варианте и на фоне ХНБ. В норме у интактных самок мышей в кардиомиоцитах были установлены более высокие концентрации цАМФ, по сравнению с самцами, а также при ХНБ в самостоятельном варианте. У самок состояние ХНБ способствовало снижению цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов. При самостоятельном росте меланомы (группа сравнения) изменение уровня цАМФ в митохондри-

ях у животных обоего пола выявлено только начиная со 2-й недели эксперимента. В основной группе, при росте меланомы на фоне ХНБ, повышение уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов происходило раньше, уже через одну неделю роста опухоли и к 3-й неделе было выявлено истощение, более выраженное у самцов.

## Обсуждение

Известно, что цАМФ осуществляет функцию вторичного внутриклеточного посредника в ответ на действие первичных посредников, имеющих короткий период биodeградации, например, ряда гормонов и нейротрансмиттеров. Передача сигналов циклической аденозинмонофосфат-протеинкиназы А играет ключевую роль в нейропатической и воспалительной боли [16]. Основная цель цАМФ – активировать цАМФ-зависимое семейство ферментов, называемых протеинкиназой А. Сигнал цАМФ участвует в механизме митохондриально-зависимого апоптоза и играет важную роль во внутриклеточной передаче сигнала. Сигнальный путь цАМФ также играет важную роль в модулировании апоптотического ответа на различные стимулы, и изменения уровня клеточного цАМФ могут приводить к индукции или подавлению апоптоза в зависимости от типа клеток [17].

В настоящем исследовании была выявлена половая специфичность изменения уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов в ответ на ХНБ, в частности его снижение только у самок мышей. Известно, что половая принадлежность оказывает влияние на сердце, а исходная функция сердца более стабильна у женщин в менопаузе, которые также имеют более низкий риск сердечных заболеваний по сравнению с мужчинами того же возраста [18]. В нашем исследовании установлено, что у интактных самок мышей в митохондриях кардиомиоцитов уровень цАМФ был выше, чем у самцов, а в ответ на ХНБ уровень цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов снижался только у самок, не изменяясь у самцов.

Известно, что эстрогены способны активировать цАМФ-зависимые пути и повышать сократительную способность сердца в нормальных условиях [19]. Однако в ответ на возрастающую потребность (например, упражнения, стресс и болезни, в том числе и ХНБ) женские сердца и миоциты сокращаются слабее, чем мужские. Возможное объяснение состоит в том, что эстрогены противодействуют функции катехоламинов [20], тем самым снижая внутриклеточные уровни цАМФ и подавляя высвобождение  $Ca^{2+}$  [21].

Caldwell J.L. et al. (2023) показали, что в сердцах мужчин цАМФ равномерно активировался в ответ на фармакологическую  $\beta$ -адренергическую стимуляцию. Напротив, женские сердца показали, что уровни цАМФ снижались быстрее в апикальных областях по сравнению с базальными, что было связано с неравномерными изменениями потенциала действия и заметными изменениями в направлении реполяризации [22].

Вероятно, возрастание уровня цАМФ митохондрий кардиомиоцитов в группе животных с самостоятельным вариантом роста меланомы B16 со второй недели эксперимента и в группе с ростом меланомы на фоне ХНБ с первой недели можно рассматривать как проявление опухолевого стресса. Исследования на животных показывают, что стресс может играть роль потенциального фактора в регуляции цАМФ и протеинкиназы А [23]. Если в группе мышей с самостоятельным вариантом роста меланомы опухолевый стресс можно отнести к острым, то в группе с сочетанным процессом острый стресс, связанный с перевивкой меланомы, возникает на фоне хронического стресса, ранее вызванного ХНБ. Полученные результаты об увеличении уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов мышей при самостоятельном росте меланомы со второй недели эксперимента и в митохондриях кардиомиоцитов мышей при росте меланомы на фоне ХНБ в первую и вторую недели мы склонны рассматривать как компенсаторный эффект, направленный на предотвращение гибели митохондрий и, естественно, кардиомиоцитов. Так, известно, что высокий уровень цАМФ в миокарде сначала благотворно воздействует на сердце при остром стрессе, однако хронически высокий уровень цАМФ способствует неблагоприятному remodelированию сердца, гибели сердечных миоцитов, замещению фиброзом и прогрессирующему ухудшению сердечной функции (т.е. порочный круг сердечной недостаточности) [9].

Ранее нами в эксперименте было показано, что развитие меланомы на фоне ХНБ приводит к инфаркту миокарда у мышей, сопровождается кровоизлиянием, очагами некроза, разрывами отдельных клеток, очаговой инфильтрацией лейкоцитами, фибринозным некрозом стенок сосудов, расширением полости сердца. Подобные изменения сердечной мышцы не определялись при макроскопическом осмотре и морфологическом исследовании сердечной стенки при самостоятельном росте опухоли [12].

Мы предполагаем, что резкое падение уров-

ня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов у животных основной группы через 3 недели эксперимента может быть связано с ишемией. Интересно, что ишемическое прекондиционирование первоначально увеличивает уровень цАМФ во время перемежающейся ишемии (т.е. в фазе предварительного кондиционирования), но позднее снижает накопление цАМФ во время устойчивой ишемии (т.е. основной фазы ишемии), возможно, из-за десенситизации  $\beta$ -адренорецепторов или компенсаторной активации фосфодиэстеразы [24]. Ранее было показано, что при самостоятельном росте меланомы, начиная именно со второй недели после трансплантации опухоли, в митохондриях кардиомиоцитов самок мышей отмечается снижение уровня АИФ как постепенный переход на гипоксический тип дыхания и выработку АТФ [13], который является предшественником цАМФ. Кроме того, дефицит АИФ приводит к более высокой чувствительности митохондрий к окислительному стрессу, как повреждающему фактору [25]. По-видимому, увеличение содержания цАМФ у мышей с самостоятельным ростом меланомы B16/F10 именно со второй недели опухолевого роста вызвано этим обстоятельством. При росте опухоли на фоне ХНБ происходит разобщение сопряженных процессов дыхания, фосфорилирования и реакции цАМФ: с первой недели после перевивки опухоли содержание АИФ в митохондриях кардиомиоцитов мышей резко возрастает, но при этом возрастает и уровень цАМФ.

Очевидно, разнонаправленные изменения уровня цАМФ через 3 недели эксперимента свидетельствуют об ослаблении компенсаторной функции, но достаточной для защиты митохондрий кардиомиоцитов от повреждения в группе животных с самостоятельным ростом меланомы, и о срыве адаптации и возникновении апоптического и/или некробиотического повреждения в группе с сочетанной патологией.

## Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что содержание цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов изменяется у животных со злокачественной меланомой, а ХНБ, как коморбидное заболевание при опухолевом росте, стимулирует повышение уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов у животных обоего пола на одну неделю раньше, чем в группе сравнения, и приводит к его полному истощению к 3-й неделе эксперимента, что может способствовать развитию сердечно-сосудистых нарушений.

## Литература :

- Lin TY, Mai QN, Zhang H, et al. Cardiac contraction and relaxation are regulated by distinct subcellular cAMP pools. *Nat Chem Biol.* 2024;20(1):62-73. DOI: 10.1038/s41589-023-01381-8
- Wehbe N., Slika H., Mesmar J., Nasser S.A., Pintus G., Baydoun S., Badran A., Kobeissy F., Eid A.H., Baydoun E. The Role of Epac in Cancer Progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(18):6489. <https://doi.org/10.3390/ijms21186489>
- Robichaux W.G., Cheng X. Intracellular cAMP Sensor EPAC: Physiology, Pathophysiology, and Therapeutics Development. *Physiol. Rev.* 2018;98(2):919-1053. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2017>
- Khaliulin I., Ascione R., Maslov L.N., Amal H., Suleiman M.S. Preconditioning or Postconditioning with 8-Br-cAMP-AM Protects the Heart against Regional Ischemia and Reperfusion: A Role for Mitochondrial Permeability Transition. *Cells.* 2021;10(5):1223. <https://doi.org/10.3390/cells10051223>
- Rech L., Abdellatif M., Pöttler M., Stangl V., Mabotuwana N., Hardy S., Rainer P.P. Small molecule STING inhibition improves myocardial infarction remodeling. *Life Sci.* 2022;291:120263. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120263>
- Laudette M., Sainte-Marie Y., Cousin G., Bergonnier D., Belhabib I., Brun S., Formoso K., Laib L., Tortosa F., Bergoglio C., Marcheix B., Borén J., Lairez O., Fauconnier J., Lucas A., Mialet-Perez J., Moro C., Lezoualc'h F. Cyclic AMP-binding protein Epac1 acts as a metabolic sensor to promote cardiomyocyte lipotoxicity. *Cell death dis.* 2021;12(9):824. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04113-9>
- Chistiakov D.A., Shkurat T.P., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review. *Ann. Med.* 2018;50(2):121-127. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1417631>
- Ould Amer Y., Hebert-Chatelain E. Mitochondrial cAMP-PKA signaling: what do we really know? *Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg.* 2018;(1859):868-877. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2018.04.005>
- Colombe A.S., Pidoux G. Cardiac cAMP-PKA Signaling Compartmentalization in Myocardial Infarction. *Cells.* 2021;10(4):922. <https://doi.org/10.3390/cells10040922>
- Bers D.M. Going to cAMP just got more complicated. *J. Physiol.* 2007;583:415. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.140764>
- Tan Y.Q., Li J., Chen H.W. Epac, a positive or negative signaling molecule in cardiovascular diseases. *Biomed. Pharmacother.* 2022;148:112726. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112726>
- Frantsiyants E.M., Nesukubina I.V., Shikhlyarova A.I., Yengibaryan M.A., Vashchenko L.N., Surikova E.I., Nemashkalova L.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Pogorelova Y.A. Content of apoptosis factors and self-organization processes in the mitochondria of heart cells in female mice C57BL/6 under growth of melanoma B16/F10 linked with comorbid pathology. *Cardiometry.* 2021;18:121-130. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2021.18.121130>
- Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И., Бандовкина В.А., Немашкалова Л.А., Каплиева И.В., Трепитакки Л.К., Качесова П.С., Котиева И.М., Морозова М.И., Погорелова Ю.А. Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2021;2(3):13-22. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-2>
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Котиева И.М., Трепитакки Л.К., Сидоренко Ю.С. Влияние хронической боли на течение злокачественного процесса меланомы B16/F10 у самцов мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2019;1(201):106-111. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-1-106-111>
- 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):22-8. EDN: <https://elibrary.ru/NHOOZX>
- Ma Y., Chen J., Yu D., Wei B., Jin H., Zeng J., Liu X. cAMP-PKA signaling is involved in regulation of spinal HCN channels function in diabetic neuropathic pain. *Neurosci. Lett.* 2021;750:135763. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135763>
- Signorile A., Santeramo A., Tamma G., Pellegrino T., D'Oria S., Lattanzio P., De Rasmio D. Mitochondrial cAMP prevents apoptosis modulating Sirt3 protein level and OPA1 processing in cardiac myoblast cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2017;1864(2):355-66. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.11.022>
- Trexler C.L., Odell A.T., Jeong M.Y., Dowell R.D., Leinwand L.A. Transcriptome and functional profile of cardiac myocytes is influenced by biological sex. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2017;10:e001770. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.117.001770>
- Machuki J.O., Zhang H.Y., Geng J., Fu L., Adzika G.K., Wu L., Shang W., Wu J., Kexue L., Zhao Z., Sun H. Estrogen regulation of cardiac cAMP-L-type Ca (2+) channel pathway modulates sex differences in basal contraction and responses to beta2AR-mediated stress in left ventricular apical myocytes. *Cell Commun. Signal.* 2019;17:34. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0346-2>
- El-Battrawy I., Zhao Z., Lan H., Schünemann J.D., Sattler K., Buljubasic F., Patockskai B., Li X., Yücel G., Lang S., Nowak D., Cyganek L., Bieback K., Utikal J., Zimmermann W.H., Ravens U., Wieland T., Borggreffe M., Zhou X.B., Akin I. Estradiol protection against toxic effects of catecholamine on electrical properties in human-induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. *Int. J. Cardiol.* 2018;254:195-202. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.007>
- Parks R.J., Bogachev O., Mackasey M., Ray G., Rose R.A., Howlett S.E. The impact of ovariectomy on cardiac excitation-contraction coupling is mediated through cAMP/PKA-dependent mechanisms. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2017;111:51-60. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.07.118>
- Caldwell J.L., Lee I.J., Ngo L., Wang L., Bahriz S., Xu B., Bers D.M., Navedo M.F., Bossuyt J., Xiang Y.K., Ripplinger C.M. Whole-heart multiparametric optical imaging reveals sex-dependent heterogeneity in cAMP signaling and repolarization kinetics. *Sci. Adv.* 2023;9(3):eadd5799. <https://doi.org/10.1126/sciadv.add5799>
- Patra C., Foster K., Corley J.E., Dimri M., Brady M.F. Biochemistry, cAMP. 2023 Jul 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30571052
- Liu Y., Chen J., Fontes S.K., Bautista E.N., Cheng Z. Physiological and pathological roles of protein kinase A in the heart. *Cardiovasc. res.* 2022;118(2):386-98. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab008>
- Bano D., Prehn J.H.M. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBioMedicine.* 2018;30:29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>

## References:

- Lin TY, Mai QN, Zhang H, et al. Cardiac contraction and relaxation are regulated by distinct subcellular cAMP pools. *Nat Chem Biol.* 2024;20(1):62-73. DOI: 10.1038/s41589-023-01381-8
- Wehbe N, Slika H, Mesmar J, Nasser SA, Pintus G, Baydoun S, Badran A, Kobeissy F, Eid A.H, Baydoun E. The Role of Epac in Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6489. <https://doi.org/10.3390/ijms21186489>
- Robichaux WG, Cheng X. Intracellular cAMP Sensor EPAC: Physiology, Pathophysiology, and Therapeutics Development. *Physiol Rev.* 2018;98(2):919-1053. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2017>
- Khaliulin I, Ascione R, Maslov LN, Amal H, Suleiman MS. Preconditioning or Postconditioning with 8-Br-cAMP-AM Protects the Heart against Regional Ischemia and Reperfusion: A Role for Mitochondrial Permeability Transition. *Cells.* 2021;10(5):1223. <https://doi.org/10.3390/cells10051223>
- Rech L, Abdellatif M, Pöttler M, Stangl V, Mabotuwana N, Hardy S, Rainer PP. Small molecule STING inhibition improves myocardial infarction remodeling. *Life Sci.* 2022;291:120263. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120263>
- Laudette M, Sainte-Marie Y, Cousin G, Bergonnier D, Belhabib I, Brun S, Formoso K, Laib L, Tortosa F, Bergoglio C, Marcheix B, Borén J, Lairez O, Fauconnier J, Lucas A, Mialet-Perez J, Moro C, Lezoualc'h F. Cyclic AMP-binding protein Epac1 acts as a metabolic sensor to promote cardiomyocyte lipotoxicity. *Cell death dis.* 2021;12(9):824. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04113-9>
- Chistiakov DA, Shkurat TP, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review. *Ann Med.* 2018;50(2):121-127. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1417631>
- Ould Amer Y, Hebert-Chatelain E. Mitochondrial cAMP-PKA

- signaling: what do we really know? *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2018;(1859):868-877. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2018.04.005>
9. Colombe AS, Pidoux G. Cardiac cAMP-PKA Signaling Compartmentalization in Myocardial Infarction. *Cells.* 2021;10(4):922. <https://doi.org/10.3390/cells10040922>
  10. Bers DM. Going to cAMP just got more complicated. *J Physiol.* 2007;583:415. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.140764>
  11. Tan YQ, Li J, Chen HW. Epac, a positive or negative signaling molecule in cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother.* 2022;148:112726. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112726>
  12. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Shikhlyarova AI, Yengibaryan MA, Vashchenko LN, Surikova EI, Nemashkalova LA, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, Pogorelova YA. Content of apoptosis factors and self-organization processes in the mitochondria of heart cells in female mice C57BL/6 under growth of melanoma B16/F10 linked with comorbid pathology. *Cardiometry.* 2021;18:121-130. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2021.18.121130>
  13. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Cheryarina ND, Surikova EI, Shikhlyarova AI, Bandovkina VA, Nemashkalova LA, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Kachesova PS, Kotieva IM, Morozova MI, Pogorelova YuA. Functional state of cardiomyocyte mitochondria in malignant process in presence of comorbid pathology in experiment. *South Russian Journal of Cancer.* 2021;2(3):13-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-2>
  14. Kit OI, Kotieva IM, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, Neskubina IV, Surikova EI, Cheryarina ND, Pogorelova JuA, Nemashkalova LA. Influence of chronic neuropathic pain on the course of malignant B16/F10 melanoma in male mice. *Bulletin of higher educational institutions. north caucasus region. Natural sciences.* 2019;1(201):106-111. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-1-106-111>
  15. Egorova MV, Afanasyev SA. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *The siberian medical journal.* 2011;26(1-1):22-28. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/NHNOZX>
  16. Ma Y, Chen J, Yu D, Wei B, Jin H, Zeng J, Liu X. cAMP-PKA signaling is involved in regulation of spinal HCN channels function in diabetic neuropathic pain. *Neurosci Lett.* 2021;750:135763. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135763>
  17. Signorile A, Santeramo A, Tamma G, Pellegrino T, D'Oria S, Lattanzio P, De Rasmio D. Mitochondrial cAMP prevents apoptosis modulating Sirt3 protein level and OPA1 processing in cardiac myoblast cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017;1864(2):355-66. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.11.022>
  18. Trexler CL, Odell AT, Jeong MY, Dowell RD, Leinwand LA. Transcriptome and functional profile of cardiac myocytes is influenced by biological sex. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001770. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.117.001770>
  19. Machuki JO, Zhang HY, Geng J, Fu L, Adzika GK, Wu L, Shang W, Wu J, Kexue L, Zhao Z, Sun H. Estrogen regulation of cardiac cAMP-L-type Ca (2+) channel pathway modulates sex differences in basal contraction and responses to beta2AR-mediated stress in left ventricular apical myocytes. *Cell Commun Signal.* 2019;17:34. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0346-2>
  20. El-Battrawy I, Zhao Z, Lan H, Schünemann JD, Sattler K, Buljubasic F, Patocskaï B, Li X, Yücel G, Lang S, Nowak D, Cyganek L, Bieback K, Utikal J, Zimmermann WH, Ravens U, Wieland T, Borggreffe M, Zhou XB, Akin I. Estradiol protection against toxic effects of catecholamine on electrical properties in human-induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. *Int J Cardiol.* 2018;254:195-202. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.007>
  21. Parks RJ, Bogachev O, Mackasey M, Ray G, Rose RA, Howlett SE. The impact of ovariectomy on cardiac excitation-contraction coupling is mediated through cAMP/PKA-dependent mechanisms. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;111:51-60. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.07.118>
  22. Caldwell JL, Lee IJ, Ngo L, Wang L, Bahriz S, Xu B, Bers DM, Navedo MF, Bossuyt J, Xiang YK, Ripplinger CM. Whole-heart multiparametric optical imaging reveals sex-dependent heterogeneity in cAMP signaling and repolarization kinetics. *Sci Adv.* 2023;9(3):eadd5799. <https://doi.org/10.1126/sciadv. add5799>
  23. Patra C, Foster K, Corley JE, Dimri M, Brady MF. Biochemistry, cAMP. 2023 Jul 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30571052
  24. Liu Y, Chen J, Fontes SK, Bautista EN, Cheng Z. Physiological and pathological roles of protein kinase A in the heart. *Cardiovasc res.* 2022;118(2):386-98. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab008>
  25. Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBioMedicine.* 2018;30:29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>

## Сведения об авторах

**Франциянц Елена Михайловна**, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

**ORCID:** 0000-0003-3618-6890

**Бандовкина Валерия Ахтямовна**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

**Вклад в статью:** анализ и интерпретация данных, написание текста, итоговые выводы.

**ORCID:** 0000-0002-2302-8271

**Нескубина Ирина Валерьевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

**Вклад в статью:** анализ и интерпретация данных, в написании первого варианта рукописи.

**ORCID:** 0000-0002-7395-3086

**Шихлырова Алла Ивановна**, доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

## Authors

**Prof. Elena M. Frantsiyants**, DSc, Professor, Chief Scientific Officer, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-3618-6890

**Dr. Valeria A. Bandovkina**, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-2302-8271

**Dr. Irina V. Neskubina**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-7395-3086

**Prof. Alla I. Shikhlyarova**, DSc, Professor, Senior Researcher, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-2943-7655

**Dr. Irina V. Kaplieva**, MD, DSc, Head of the Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-3972-2452

**Dr. Ekaterina I. Surikova**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

**ORCID:** 0000-0003-2943-7655

**Каплиева Ирина Викторовна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

**Вклад в статью:** анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

**ORCID:** 0000-0002-3972-2452

**Сурикова Екатерина Игоревна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

**Вклад в статью:** статистический анализ результатов, подбор литературы.

**ORCID:** 0000-0002-4318-7587

**Погорелова Юлия Александровна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

**Вклад в статью:** проведение эксперимента, участие в получении и анализе данных.

**ORCID:** 0000-0002-2674-9832

**Черярина Наталья Дмитриевна**, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

**Вклад в статью:** участие в получении данных, подготовка рукописи к публикации.

**ORCID:** 0000-0002-3711-8155

**Трепитакки Лидия Константиновна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

**Вклад в статью:** проведение эксперимента, участие в получении и анализе данных.

**ORCID:** 0000-0002-9749-2747

**Тодоров Сергей Сергеевич**, доктор медицинских наук, исполняющий обязанности заведующего кафедрой патологической анатомии, руководитель морфологического отдела, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации» (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29).

**Вклад в статью:** участие в интерпретации данных, научное редактирование.

**ORCID:** 0000-0001-8476-5606

**Ушакова Наталья Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

**Вклад в статью:** участие в интерпретации данных, научное редактирование

**ORCID:** 0000-0002-0068-0881

**Ишонина Оксана Георгиевна**, кандидат биологических наук, заведующая отделом подготовки и переподготовки специалистов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

**Вклад в статью:** статистический анализ результатов, подбор литературы

**ORCID:** 0000-0002-5300-1213

**Contribution:** performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-4318-7587

**Dr. Yulia A. Pogorelova**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

**Contribution:** conducted the experiments, performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-2674-9832

**Dr. Natalia D. Cheryarina**, MD, Technician, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

**Contribution:** conducted the experiments.

**ORCID:** 0000-0002-3711-8155

**Dr. Lidia K. Trepitaki**, PhD, Researcher, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

**Contribution:** conducted the experiments, performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-9749-2747

**Dr. Sergey S. Todorov**, MD, DSc, Head of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Morphology Division, Rostov State Medical University (29, Nahichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-8476-5606

**Prof. Natalia D. Ushakova**, MD, DSc, Professor, Anesthesiologist and Critical Care Specialist, Department of Critical Care Medicine, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-0068-0881

**Dr. Oksana G. Iшонина**, PhD, Head of the Department of Training and Retraining, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-5300-1213

Статья поступила: 29.12.2023 г.

Received: 29.12.2023

Поступила после доработки:

Received in revised form:

14.05.2024г.

14.05.2024

Принята в печать: 30.05.2024 г.

Accepted: 30.05.2024

Контент доступен под лицензией

Creative Commons Attribution

CC BY 4.0.

CC BY 4.0.