

© Коллектив авторов, 2020  
УДК 616.5-006.81-06-085:615.35  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15089>  
ISSN – 2073-8137

## ВЛИЯНИЕ НОКАУТА ПО ГЕНУ УРОКИНАЗЫ У МЫШЕЙ C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu НА СОДЕРЖАНИЕ РЕЦЕПТОРОВ НЕЙРОСТЕРОИДОВ МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЕ, РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, И. В. Нескубина,  
Е. И. Сурикова, Н. Д. Черярина, Л. К. Трепитаки, Н. С. Лесовая

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону,  
Российская Федерация

## INFLUENCE OF UROKINASE GENE KNOCKOUT IN C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu MICE ON LEVELS OF BRAIN NEUROTROPHIN RECEPTORS IN EXPERIMENTAL MELANOMA DEVELOPING IN PRESENCE OF CHRONIC NEUROGENIC PAIN

Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Surikova E. I.,  
Cheryarina N. D., Trepitaki L. K., Lesovaya N. S.

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

Представлены результаты оценки динамики содержания рецепторов эстрогенов (ER- $\alpha$  и  $\beta$ ), андрогенов (RA) и прогестерона (RP4) в головном мозге мышей линий C57BL/6 и C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu, нокаутированных по гену урокиназы, при росте экспериментальной меланомы B16/F10 в самостоятельном варианте и сопряженной с хронической нейрогенной болью (ХНБ) у 80 мышей. Уровень рецепторов нейростероидов в мозге, вероятно, связан с объемом опухоли. Резкое возрастание объема опухолей у мышей с нокаутом по гену урокиназы под влиянием ХНБ сопровождалось снижением в мозге соотношения ER- $\alpha$ +ER- $\beta$ /RA по сравнению с показателями у мышей с нокаутом при самостоятельном росте меланомы. У самок линии C57BL/6 ХНБ не оказала значимого влияния на объема опухоли и соотношение ER- $\alpha$ +ER- $\beta$ /RA.

*Ключевые слова:* мыши с нокаутом по гену урокиназы, хроническая нейрогенная боль, меланома B16/F10, рецепторы нейростероидов

The results of assessing the dynamics of the content of estrogen receptors (ER- $\alpha$  and  $\beta$ ), androgens (RA) and progesterone (RP4) in the brain of mice of the C57BL/6 and C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu lines knocked out by the urokinase gene, with the growth of experimental melanoma B16/F10 in an independent variant and associated with chronic neurogenic pain (CNP) in 80 mice are presented. The level of neurosteroid receptors in the brain is probably related to tumor volume. A sharp increase in the volume of tumors in urokinase knockout mice under the influence of CNP was accompanied by a decrease in the ER- $\alpha$ +ER- $\beta$ /RA ratio in the brain as compared with the indices in knockout mice with spontaneous melanoma growth. In C57BL/6 females, CNP had no significant effect on tumor volumes and the ER- $\alpha$ +ER- $\beta$ /RA ratio.

*Keywords:* urokinase gene-knockout mice, chronic neurogenic pain, B16/F10 melanoma, neurosteroid receptors

**Для цитирования:** Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Сурикова Е. И., Черярина Н. Д., Трепитаки Л. К., Лесовая Н. С. ВЛИЯНИЕ НОКАУТА ПО ГЕНУ УРОКИНАЗЫ У МЫШЕЙ C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu НА СОДЕРЖАНИЕ РЕЦЕПТОРОВ НЕЙРОСТЕРОИДОВ МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЕ, РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(3):377-380. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15089>

**For citation:** Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Surikova E. I., Cheryarina N. D., Trepitaki L. K., Lesovaya N. S. INFLUENCE OF UROKINASE GENE KNOCKOUT IN C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu MICE ON LEVELS OF BRAIN NEUROTROPHIN RECEPTORS IN EXPERIMENTAL MELANOMA DEVELOPING IN PRESENCE OF CHRONIC NEUROGENIC PAIN. *Medical News of North Caucasus.* 2020;15(3):377-380. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15089> (In Russ.)

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер  
 ХНБ – хроническая нейрогенная боль  
 ЦНС – центральная нервная система  
 ER – эстрадиол  
 ER- $\alpha$ , $\beta$  – рецепторы эстрогенов

RA – андрогены  
 RP4 – прогестерон  
 uPA – урокиназа  
 uPAR – рецептор урокиназы

**В**ыявление локального синтеза нейростероидов в ЦНС продемонстрировало неканонический механизм их действия в качестве химических нейротрансмиттеров в синапсах без транспорта через системную циркуляцию и транспорт через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [1, 2]. Стероидные гормоны оказывают нейротрофическое и нейропротективное действие на мозг через активацию внутриклеточных сигнальных путей, способствующих выживанию нейронов [3]. Липофильные стероидные гормоны, такие как прогестерон, эстрадиол и тестостерон, также пересекают ГЭБ и легко получают доступ к ЦНС, где они действуют на элементы геномного ответа, оказывая свое влияние, как через ядерные, так и неядерные рецепторы [2]. Кроме гипоталамуса, рецепторы половых гормонов обнаруживаются практически во всех областях нервной системы и включают тонкую двигательную регуляцию, болевые механизмы, судорожную активность, настроение, когнитивные функции и нейропротекцию [4]. В некоторых случаях нейростероиды оказывают геномные эффекты, по крайней мере, частично, путем активации внутриклеточных стероидных рецепторов [5, 6].

Стресс и травмы вызывают экспрессию урокиназы (uPA) и ее рецептора (uPAR) в различных тканях. uPA и uPAR обнаружены во всех клеточных компонентах трехстороннего синапса, и синаптическая пластичность, индуцированная связыванием uPA-uPAR в аксонных бутонах, дендритных шипах и перисинаптических астроцитах, оказывает прямое влияние на синаптическое восстановление после ишемического повреждения. Поскольку нейроны, но не астроциты, высвобождают uPA во время фазы восстановления после гипоксического/ишемического повреждения мозга, эти данные показывают, что, высвобождая uPA, поврежденные нейроны способны активировать астроциты вблизи поврежденных синапсов [7].

Нами ранее были проведены исследования влияния хронической нейрогенной боли на уровень нейростероидов в мозге белых крыс при внутривенной перевивке саркомы M1 [8], однако роль uPA и uPAR в механизме нейростероидного обеспечения роста опухоли пока не выяснена.

Цель исследования – определение содержания рецепторов стероидных гормонов в головном мозге мышей линий C57BL/6 и C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu, нокаутированных по гену урокиназы, при росте экспериментальной меланомы в самостоятельном варианте и сопряженной с хронической нейрогенной болью (ХНБ), как возмущающих патологических факторов.

**Материал и методы.** Работа выполнена на 80 мышах-самках: 40 животных линии C57Bl/6 (масса 21–23 г), получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), и 40 животных (масса 21–23 г) линии C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu с нокаутом по гену урокиназы, полученные из питомника лабораторных животных «Пушино» филиала Института биоорганической химии им. академика

М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН. В работе использовали штамм мышиной меланомы B16/F10, полученный из НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище.

Мыши с нормальным и нокаутированным геномом были разделены на следующие экспериментальные группы: интактная группа (n=10); контрольная группа (n=10) – животные с воспроизведением хронической нейрогенной боли (ХНБ); группа сравнения (n=10) – животные с подкожной перевивкой меланомы B16/F10; основная группа (n=10) – животные, которым воспроизводили модель ХНБ и через 3 недели после этого перевивали меланому B16/F10.

Воспроизведение хронической нейрогенной боли вызывалось двусторонней перевязкой седалищных нервов под ксила-золетилловым наркозом, меланома перевивалась по стандартной методике, используемой в экспериментальной онкологии. Материал для перевивки получали от мышей-доноров на 12–16 суток роста опухоли. Перевивка меланомы состояла в подкожном введении под правую лопатку 0,5 мл взвеси опухолевых клеток меланомы в физиологическом растворе в разведении 1:10. При стандартной перевивке опухоль появляется в 100 % случаев, быстро растёт и на 12–16 суток роста метастазирует преимущественно гематогенно в легкие (60–90 %), реже – в печень и селезенку. Все манипуляции с животными производили в боксе. Инструменты, посуду, руки дезинфицировали общепринятым способом. Через 3 недели роста меланомы мышей декапитировали, на холоде выделяли мозг и получали 10 % цитозольные фракции, приготовленные на 0,1M калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем ИФА-методом определяли содержание рецепторов стероидных гормонов: прогестерона (RP4), эстрадиола – ER- $\alpha$  и ER- $\beta$ , андрогенов – RA (CUSABIO BIOTECH Co.,Ltd., Китай).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Сравнение выборочных средних проводили по t-критерию Стьюдента и считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . Данные таблиц представлены в виде  $M \pm m$ , где M – арифметическое среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего.

**Результаты и обсуждение.** Изучение содержания рецепторов стероидных гормонов в головном мозге интактных самок мышей линии C57BL/6 и C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu показало, что уровень рецепторов прогестерона – RP4 и андрогенов – RA не имел значимых отличий, тогда как содержание рецепторов эстрогенов ER- $\beta$  было в 2,3 раза выше у мышей линии C57BL/6, а рецепторов эстрогенов ER- $\alpha$  было в 1,8 ( $p < 0,05$ ) раза выше, чем у животных-нокаутов (табл.).

ХНБ не однозначно влияла на уровень рецепторов нейростероидов в мозге мышей. У животных линии C57BL/6 найдено снижение в 4,6 раза уровня RP4 и в

2,4 раза уровня ER- $\alpha$  относительно интактных животных соответствующей линии без изменения содержания ER- $\beta$  и RA, тогда как у мышей линии C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu обнаружено снижение содержания RP4 в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), ER- $\alpha$  – 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), а также ER- $\beta$  – 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), при неизменном уровне RA относительно интактных животных соответствующей линии. В результате у мышей линии C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu с ХНБ в мозге оказалось в 4 раза выше содержание RP4, но в 4,8 и 1,4 раза ниже ( $p < 0,05$ ) содержание ER- $\beta$  и ER- $\alpha$  относительно показателей у самок C57BL/6.

Таблица

**Уровень нейростероидов в головном мозге мышей при различных вариантах роста меланомы В16/F10**

Группа	RP4 (пг/г ткани)	ER- $\beta$ (нг/г ткани)	ER- $\alpha$ (нг/г ткани)	RA (нг/г ткани)
Мыши линии C57BL/6				
Интактные	1,95 $\pm$ 0,2	41,4 $\pm$ 3,8	163,6 $\pm$ 15,4	40,2 $\pm$ 4,3
Интактные+ХНБ	0,42 $\pm$ 0,05 <sup>2</sup>	44,2 $\pm$ 4,1	68,8 $\pm$ 7,1 <sup>2</sup>	43,5 $\pm$ 3,9
Меланома В16/10	1,25 $\pm$ 0,15 <sup>2</sup>	10,2 $\pm$ 1,1 <sup>2</sup>	45,6 $\pm$ 4,8 <sup>2</sup>	39,2 $\pm$ 4,1
Меланома В16/10+ХНБ	0,12 $\pm$ 0,01 <sup>3</sup>	14,0 $\pm$ 1,5 <sup>3</sup>	53,8 $\pm$ 5,1 <sup>3</sup>	55,0 $\pm$ 5,3 <sup>3</sup>
Мыши линии C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu				
Интактные	2,4 $\pm$ 0,25	17,6 $\pm$ 1,5 <sup>1</sup>	91,9 $\pm$ 8,6 <sup>1</sup>	37,5 $\pm$ 3,9
Интактные+ХНБ	1,7 $\pm$ 0,2 <sup>2</sup>	9,2 $\pm$ 0,8 <sup>2</sup>	50,0 $\pm$ 5,3 <sup>2</sup>	42,8 $\pm$ 4,5
Меланома В16/10	1,7 $\pm$ 0,19 <sup>2</sup>	17,2 $\pm$ 1,8	85,2 $\pm$ 7,3	52,8 $\pm$ 4,6 <sup>2</sup>
Меланома В16/10+ХНБ	1,4 $\pm$ 0,2	8,4 $\pm$ 0,9	31,6 $\pm$ 2,8 <sup>3</sup>	43,6 $\pm$ 3,8

*Примечание:* <sup>1</sup> – достоверно по отношению к показателям у интактных животных линии C57BL/6; <sup>2</sup> – достоверно по отношению к показателям у интактных животных соответствующей линии; <sup>3</sup> – достоверно по отношению к показателям у интактных животных с ХНБ соответствующей линии.

Рост меланомы у мышей линии C57BL/6 сопровождался снижением содержания RP4 в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), ER- $\beta$  – в 4,1 раза, ER- $\alpha$  – в 3,6 раза при неизменном уровне рецептора андрогенов относительно интактных животных соответствующей линии. Развитие меланомы у мышей-самок линии C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu приводило к падению в ткани мозга содержания RP4 в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) при увеличении RA в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) относительно интактных животных соответствующей линии, изменения уровня рецепторов эстрогенов не обнаружено.

У мышей линии C57BL/6 при росте меланомы, воспроизведенной на фоне ХНБ, установлено снижение содержания RP4 в 3,5 раза, ER- $\beta$  – в 3,2 раза, ER- $\alpha$  – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) при повышенном в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) уровне RA относительно показателей у животных соответствующей линии с ХНБ. У самок мышей линии C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu при росте меланомы, воспроизведенной на фоне ХНБ, относительно животных с ХНБ соответствующей линии найдено только снижение в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) уровня ER- $\alpha$ . Вместе с тем относительно мышей-нокаутов с меланомой, но без ХНБ, отмечено снижение уровня ER- $\beta$  в 2 раза, ER- $\alpha$  – в 2,7 раза и снижение RA – в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). То есть выявлены определенные отличия в реагировании рецепторов

нейростероидов в мозге мышей двух линий на рост меланомы на фоне ХНБ.

За последние 30 лет исследования показали, что эффекты стероидов выходят далеко за рамки размножения; эти гормоны влияют на активность мозга, участвуют в реализации различных патологических процессов и множестве других функций организма. Изначально было обращено внимание на существующую разницу в содержании рецепторов эстрогенов в мозге интактных животных: у мышей-нокаутов их было меньше практически в 2 раза ( $p < 0,05$ ), а соотношение рецепторов эстрогенов к рецепторам андрогенов (ER- $\alpha$ +ER- $\beta$ /RA) ниже в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) (2,92 $\pm$ 0,25 против 5,1 $\pm$ 0,43).

В настоящем исследовании ХНБ была использована как стрессорный фактор, активирующий рост экспериментальной меланомы. Взаимосвязь между содержанием рецепторов эстрогенов и болевой чувствительностью остается плохо изученной [9]. Однако известно, что эстрогены как периферического, так и центрального происхождения активируют многочисленные молекулярные нейропротективные и нейропрепаративные реакции, которые, будучи опосредованными рецепторами эстрогена или независимыми от рецептора эстрогена механизмами, инициируются на мембране, цитоплазме или клеточном ядре нервных клеток [10, 11]. При этом мембранно-ассоциированные рецепторы стероидов способны быстро воздействовать на нейроны и опосредовать действие гормонов на соматические заболевания, болевые ощущения и когнитивные процессы [12, 13].

Нами ранее было показано, что экспериментальная меланома по-разному протекает в организме мышей линии C57BL/6 и C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu [14]. Рост меланомы у мышей линии C57BL/6 вызвал падение в мозге уровня RP4 и обоих рецепторов эстрогенов, но не рецептора андрогенов, тогда как у самок-нокаутов снижение содержания RP4, ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  происходило на фоне роста концентрации RA. Соотношение ER- $\alpha$ +ER- $\beta$ /RA у самок линии C57BL/6 оказалось в 1,4 раза ниже ( $p < 0,05$ ), чем у мышей линии C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu (1,4 $\pm$ 0,2, против 1,9 $\pm$ 0,03).

При самостоятельном росте меланомы В16/F10 объем опухоли у мышей линии C57BL/6 был в 68 раз больше по сравнению с объемом опухоли у мышей-нокаутов по гену урокиназы (2,75 $\pm$ 0,73 см<sup>3</sup> против 0,04 $\pm$ 0,01 см<sup>3</sup>). ХНБ изменяла динамику роста перевивной меланомы в организме этих двух линий животных. У мышей линии C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu с меланомой на фоне ХНБ в срок исследования размеры первичных опухолей были в 2,3 раза больше ( $p < 0,05$ ), чем у животных линии C57BL/6 (5,76 $\pm$ 0,98 см<sup>3</sup> против 2,50 $\pm$ 0,49 см<sup>3</sup>). Соотношение ER- $\alpha$ +ER- $\beta$ /RA в мозге животных с перевивкой меланомы на фоне ХНБ у мышей линии C57BL/6 было в 1,3 раза выше по сравнению с мышами-нокаутами с перевивной меланомой на фоне ХНБ – 1,2 $\pm$ 0,15 против 0,9 $\pm$ 0,03 ( $p < 0,05$ ). Мы попытались связать динамику роста меланомы у этих двух линий мышей с уровнем рецепторов нейростероидов в мозге. Экспериментальные данные продемонстрировали, что у мышей обеих линий любое стрессорное воздействие – рост злокачественной опухоли и ХНБ в самостоятельном или сочетанном вариантах снижают показатели соотношения рецепторов эстрогенов к рецепторам андрогенов в мозге. Однако при самостоятельном росте меланомы В16/F10 у мышей-нокаутов соотношение ER- $\alpha$ +ER- $\beta$ /RA было выше, чем у мышей линии C57DL/6, что сопровождалось малыми

объемами перевивной опухоли, тогда как на фоне ХНБ объем опухоли только у нокаутированных животных резко возрастал, а соотношение ER- $\alpha$ +ER- $\beta$ /RA только у мышей линии C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu резко снижалось.

**Заключение.** Анализ полученных результатов показал, что уровень рецепторов нейростероидов, вероятно, связан с объемом опухоли. Резкое возрастание объема опухоли у мышей с нокаутом по гену урокиназы под влиянием ХНБ сопровождалось снижением в мозге соотношения ER- $\alpha$ +ER- $\beta$ /RA по сравнению с показателями у мышей с нокаутом при самостоятельном росте меланомы. У самок линии C57Bl/6

ХНБ не оказала значимого влияния на объемы опухоли и соотношение ER- $\alpha$ +ER- $\beta$ /RA.

**Информированное согласие:** Экспериментальное исследование проводили 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 НМИЦ онкологии (протоколы № 2 от 31.05.2018 и № 4 от 20.06.2018).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

1. Grube M., Hagen P., Jedlitschky G. Neurosteroid Transport in the Brain: Role of ABC and SLC Transporters. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:354. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00354>
2. Ratner M. H., Kumaresan V., Farb D. H. Neurosteroid Actions in Memory and Neurologic/Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:169. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00169>
3. Mendell A. L., MacLusky N. J. Neurosteroid Metabolites of Gonadal Steroid Hormones in Neuroprotection: Implications for Sex Differences in Neurodegenerative Disease. *Front Molecular Neuroscience*. 2018;11:359. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00359>
4. McEwen B. S., Milner T. A. Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain. *Journal of Neuroendocrinology Research*. 2017;95:24-39. <https://doi.org/10.1002/jnr.23809>
5. Meyer L., Taleb O., Patte-Mensah C., Mensah-Nyagan A. G. Neurosteroids and neuropathic pain management: Basic evidence and therapeutic perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2019;55:100795. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100795>
6. McEwen B. S. Hormones and behavior and the integration of brain-body science. *Hormones and Behavior*. 2020;119:104619. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.104619>
7. Yepes M. Urokinase-type plasminogen activator is a modulator of synaptic plasticity in the central nervous system: implications for neurorepair in the ischemic brain. *Neural Regeneration Research*. 2020;15(4):620-624. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.266904>
8. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Черярина Н. Д., Сурикова Е. И. [и др.]. Влияние злокачественного роста и хронической нейрогенной боли на уровень нейростероидов в мозге крыс. *Биомедицинская химия*. 2020;66(2):2-11. [Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Cheryarina N. D., Surikova E. I. [et al.]. Influence of malignant growth and chronic neurogenic pain on neurosteroid levels in rat brain. *Biomeditsinskaya khimiya. – Biomedical Chemistry*. 2020;66(2):2-11. (In Russ.)].
9. Henry N. L., Hayes D. F., Ramsey S. D., Hortobagyi G. N., Barlow W. E., Gralow J. R. Promoting quality and evidence-based care in early-stage breast cancer follow-up. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(4):dju034. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju034>
10. Del Rio J. P., Allende M. I., Molina N., Serrano F. G., Molina S., Vigil P. Steroid Hormones and Their Action in Women's Brains: The Importance of Hormonal Balance. *Frontiers in Public Health*. 2018;6:141. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00141>
11. Azcoitia I., Barreto G. E., Garcia-Segura L. M. Molecular mechanisms and cellular events involved in the neuroprotective actions of estradiol. Analysis of sex differences. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2019;55:100787. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100787>
12. Almey A., Milner T. A., Brake W. G. Estrogen receptors in the central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females. *Hormones and Behavior*. 2015;74:125-138. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.010>
13. Marrocco J., McEwen B. S. Sex in the brain: hormones and sex differences. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2016;18(4):373-383.
14. Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Бандовкина В. А. [и др.]. Влияние нокаута по гену урокиназы на рост меланомы в эксперименте. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(4):62-70. [Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Neskubina I. V., Bandovkina V. A. [et al.]. Effect of urokinase gene-knockout on growth of melanoma in experiment. *Sibirskiy Nauchny Meditsinskiy Zhurnal. – Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(4):62-70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190408>

### Сведения об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей; тел.: 88632001000\*480; e-mail: super.gormon@ya.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Бандовкина Валерия Ахтямовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории; тел.: 88632001000\*485; e-mail: valerryana@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Каплиева Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник; тел.: 88632001000\*484; e-mail: kaplirina@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Нескубина Ирина Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; тел.: 88632001000\*482; e-mail: nesclubina.irina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

Сурикова Екатерина Игоревна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; тел.: 88632001000\*483; e-mail: sunsur2000@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант; тел.: 88632001000\*486; e-mail: scalolas.92@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>

Трепитики Лидия Константиновна, лаборант-исследователь; тел.: 88632001000\*484; e-mail: legolab69@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Лесовая Наталья Сергеевна, младший научный сотрудник; тел.: 88632001000\*483; e-mail: n.chugunova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>