

УДК 616.43:[616.006:591.134.1]:616-092.9  
DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-129-140

## ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА УРОВЕНЬ ФАКТОРОВ РОСТА В КАРЦИНОМЕ ГЕРЕНА У КРЫС ОБОЕГО ПОЛА

Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, И.В. Каплиева, Е.И. Сурикова,  
И.В. Нескубина, Л.К. Трепитаки, Н.Д. Черярина, Ю.А. Погорелова,  
Л.А. Немашкалова, А.И. Шихлярова, И.М. Котиева, М.И. Морозова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

*Сахарный диабет является самостоятельным фактором риска возникновения ряда злокачественных заболеваний и связан с повышенной смертностью от рака. Роль факторов роста в патофизиологии сахарного диабета и злокачественных опухолей двойственна и до конца не определена.*

*Целью настоящего исследования явилось изучение уровня некоторых факторов роста и их рецепторов в ткани карциномы Герена, растущей на фоне сахарного диабета, и ее перифокальной зоне у крыс обоего пола.*

*Материалы и методы. У нелинейных белых крыс обоего пола в образцах опухоли и перифокальной зоны карциномы Герена, растущей на фоне сахарного диабета (основная группа), методом ИФА определяли содержание VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов sVEGF-R1 и sVEGF-R3, EGF и sEGF-R, TGF $\beta$ 1 и sTGF $\beta$ 1-R2, TNF $\alpha$  и sTNF $\alpha$ -R1, FGF21. В качестве контрольной группы выступали животные с карциномой Герена без коморбидной патологии.*

*Результаты. У самок крыс основной группы в опухоли было выше содержание VEGF-C, EGF, TNF $\alpha$  и FGF21, VEGF-C/VEGF-R3, но ниже уровень TGF $\beta$ 1, в перифокальной зоне эти показатели, за исключением TNF $\alpha$ , были ниже, чем в группе контроля. У самцов основной группы в опухоли был выше уровень TNF $\alpha$  и VEGF-A/VEGF-R1, содержание VEGF-C, EGF, EGF-R и TGF $\beta$ 1 оказалось ниже, чем в контроле. При этом в перифокальной зоне все исследованные показатели были ниже, за исключением FGF21 и EGF-R.*

*Выводы. Сахарный диабет как сопутствующее злокачественному росту заболевание способствовал снижению продолжительности жизни животных обоего пола с карциномой Герена. При этом высокие в образцах опухоли соотношения VEGF-A/VEGF-R1 у самцов, VEGF-C/VEGF-R3, EGF/sEGF-R и FGF21 у самок сопровождалась ростом объемов опухоли у самцов и активацией метастатических процессов у самок.*

**Ключевые слова:** карцинома Герена, сахарный диабет, крысы, факторы роста, рецепторы.

**Введение.** Сахарный диабет (СД) представляет собой фактор риска развития рака, в частности рака печени, гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, груди, яичников, эндометрия и желудочно-кишечного тракта. Есть также данные о том, что СД связан с повышенной смертностью от рака [1]. Супрафизиологические концентрации инсулина и глюкозы, воздействию которых подвергаются ткани тела, представляют собой мощный фактор роста и источник энергии. Они необходимы для неопластической трансформации и прогрессирования рака [2]. СД и рак представляют собой общие проблемы для здоровья и очень часто имеют место у одного человека. В целом от 8 до 18 % людей, страда-

ющих раком, также страдают диабетом [2]. Хотя механизмы, которые могут связывать СД с раком, еще полностью не изучены. Несколько экспериментальных наблюдений показали, что множественные факторы риска, включая пути пролиферации и апоптоза, могут быть общими для СД и рака. Так, основными факторами риска признаны гипергликемия, гиперинсулинемия, повышенная биоактивность ряда факторов роста (в частности, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1)), окислительный стресс, нарушение регуляции половых гормонов и хроническое воспаление [1, 3].

Злокачественным клеткам для выживания и размножения требуются кислород и питательные вещества, поэтому они должны нахо-

даться в непосредственной близости от кровеносных сосудов для доступа к системе кровообращения [4]. Исследования показывают, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является положительным регулятором ангиогенеза в физиологических и патологических состояниях, стимулирующим деградацию внеклеточного матрикса, пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и регулирующим проницаемость сосудов [5]. Патологический ангиогенез также коррелирует с диабетической микроваскулопатией во многих органах, играя критическую роль в диабетической ретинопатии, нефропатии, невропатии, нарушении образования коллатеральных сосудов и других системных состояниях [6–8]. Несколько факторов, связанных с диабетом, приводят к ангиогенной стимуляции, в которой в первую очередь задействован сигнальный путь VEGF. В частности, было продемонстрировано, что диабет вызывает дефектную передачу сигналов VEGF, приводящую к нарушению активации рецепторов тирозинкиназы Flk-1, участвующих в различных процессах ангиогенеза и передаче сигналов VEGF. Эта пониженная активность приводит к увеличению уровней VEGF в сыворотке, вызывая патологический ангиогенез [9]. Существует несколько факторов, участвующих в аномальном ангиогенезе при диабете: хронический воспалительный статус, усиливающий транскрипцию VEGF, и индуцируемый гипоксией фактор-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ); состояние гипоксии, которое заставляет клетки активировать VEGF и другие проангиогенные агенты; наличие окислительного стресса с секрецией провоспалительных цитокинов, таких как TNF $\alpha$ , трансформирующих факторов роста альфа (TGF $\alpha$ ) и бета (TGF $\beta$ ) и интерлейкины 6 и 8; гипергликемия и конечные продукты гликирования, которые вносят вклад в нарушение ангиогенного потенциала *in vitro*, и другие избыточные тканевые факторы [5].

**Цель исследования.** Изучение уровня некоторых факторов роста и их рецепторов в ткани карциномы Герена, растущей на фоне сахарного диабета, и ее перифокальной зоне у крыс обоего пола.

**Материалы и методы.** В исследование включены самцы и самки белых нелинейных

крыс весом 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержащиеся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 86/609/ЕЕС), Международными рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования одобрен комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020, протокол этического комитета № 21/99.

Животные каждого пола были разделены на 2 группы по 18 особей: контрольная группа – рост перевивной карциномы Герена, основная группа – рост перевивной карциномы Герена на фоне аллоксанового диабета. Для воспроизведения сахарного диабета животным однократно внутрибрюшинно вводили аллоксан в дозировке 150 мг/кг веса. Далее в течение недели у них ежедневно измеряли содержание глюкозы в крови. Высокое содержание глюкозы в крови (в пределах 15–30 ммоль/л) свидетельствовало о развитии сахарного диабета. На момент перевивки карциномы Герена у животных основной группы средние показатели глюкозы в крови составили  $25,4 \pm 1,2$  ммоль/л, тогда как в контрольной группе –  $5,2 \pm 0,3$  ммоль/л. Крысам контрольной и основной групп спустя 1 нед. стойкой гипергликемии подкожно вводили по 0,5 мл взвеси клеток опухоли Герена в физиологическом растворе в разведении 1:5. Забой животных проводили через 10 дней роста опухоли. В опухоли и перифокальной зоне у животных методом ИФА определяли содержание VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов sVEGF-R1 и sVEGF-R3, EGF и sEGF-R, TGF $\beta$ 1 и sTGF $\beta$ 1-R2, TNF $\alpha$  и sTNF $\alpha$ -R1, FGF21 (Casabio, Китай).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего

значения и стандартной ошибки среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Значимость различий между независимыми выборками определяли с помощью критерия Манна – Уитни и t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В ходе эксперимента было установлено, что через 10 дней роста карциномы Герена под влиянием сахарного диабета объем опухоли у самцов был больше в 1,4 раза по сравнению с показателем в контрольной группе (17,5 против 12,3 см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ), тогда как у самок объем первичного узла, напротив, оказался в 1,5 раза меньше (13,5 против 20,4 см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ). У самок основной группы через 15 дней выявлена генерализация опухолевого процесса с метастатическим поражением яичников, почек, париетальной и висцеральной брюшины, но с меньшим в 1,3 раза объемом первичного узла (39,35±3,8 против 50,4±5,2 см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ), у самок в группе контроля метастазы не обнаружены. У самцов через 15 дней опухолевого роста объем первичного узла в основной группе оказался в 2,4 раза больше, чем в контрольной группе (95,35±9,5 против 40,2±4,2 см<sup>3</sup>).

В результате средняя продолжительность жизни животных обоего пола в основной группе оказалась меньше, чем в контрольной: у самок в 1,7 раза (15,8 против 26,5 сут), у самцов в 1,6 раза (17,2 против 27,3 сут).

У самок основной группы в образцах опухоли был выше уровень VEGF-C в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), EGF в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), TNF $\alpha$  в 14 раз, FGF21 в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), но ниже содержание EGF-R в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), TGF $\beta$ 1 в 2,1 раза и TNF $\alpha$ -R1 в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями в контрольной группе (табл. 1). Содержание VEGF-A, sVEGF-R1, sVEGF-R3, TGF $\beta$ 1-R2 не имело достоверных отличий.

Учитывая роль растворимых рецепторов факторов роста как «ловушек» активных форм факторов роста, нами были рассчитаны соотношения лиганда и растворимого рецептора, которые демонстрировали содержание свободного, активного фактора роста. У самок основной группы в образцах опухоли по сравнению с показателями в контрольной группе

было больше соотношение VEGF-C/VEGF-R3 в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), EGF/EGF-R в 2,6 раза, TNF $\alpha$ /TNF $\alpha$ -R1 в 24,5 раза и, напротив, меньше TGF $\beta$ 1/TGF $\beta$ 1-R2 в 2,3 раза, при этом VEGF-A/VEGF-R1 не имело достоверных отличий.

В перифокальной зоне у самок основной группы был ниже уровень VEGF-A и VEGF-R1 в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), VEGF-C в 11,7 раза, EGF в 1,9 ( $p < 0,05$ ) и FGF21 в 2,2 раза, но выше содержание TNF $\alpha$  и TNF $\alpha$ -R1 в 1,3 и 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля. В перифокальной зоне основной группы не выявлено значимых отличий в содержании VEGF-R3, EGF-R, TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ -R2 и значениях VEGF-A/VEGF-R1, TGF $\beta$ 1/TGF $\beta$ -R2 и TNF $\alpha$ /TNF $\alpha$ -R1.

Соотношение EGF/EGF-R было ниже в 2,2 раза, а соотношение VEGF-C/VEGF-R3 – в 11,5 раза по сравнению с показателями контрольной группы.

Далее, учитывая половые различия в характере роста опухоли на фоне сахарного диабета, было целесообразно провести аналогичные исследования факторов роста в опухоли и перифокальной зоне у самцов (табл. 2).

У самцов основной группы в образцах опухоли было ниже содержание VEGF-R1 в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), VEGF-C в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), TGF $\beta$ 1 в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), EGF в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), EGF-R в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), VEGF-C/VEGF-R3 в 1,9 раза и TGF $\beta$ 1/TGF $\beta$ -R2 в 1,6 раза, но выше концентрации TNF $\alpha$  в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), TNF $\alpha$ /TNF $\alpha$ -R1 в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) и VEGF-A/VEGF-R1 в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями в контрольной группе (табл. 2). При этом не установлено значимых отличий показателей VEGF-A, VEGF-R3, EGF/EGF-R, TGF $\beta$ 1-R2, TNF $\alpha$ -R1 и FGF21.

В перифокальной зоне у самцов основной группы было ниже содержание VEGF-A в 2,9 раза, VEGF-R1 в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), VEGF-A/VEGF-R1 в 1,9 раза, VEGF-C в 52,2 раза, VEGF-C/VEGF-R3 в 47,5 раза, EGF в 2,9 раза, EGF/EGF-R в 4 раза, TGF $\beta$ 1 и TGF $\beta$ -R2 в 4,7 и 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), TGF $\beta$ 1/TGF $\beta$ -R2 в 3 раза, TNF $\alpha$  и TNF $\alpha$ -R1 в 5,1 и 1,9 раза соответственно, TNF $\alpha$ /TNF $\alpha$ -R1

в 2,6 раза, но выше концентрации EGF-R в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) и FGF-21 в 3,3 раза по сравнению с показателями группы контроля.

Не найдено значимых отличий в уровне VEGF-R3 в перифокальной зоне под влиянием сахарного диабета.

Таблица 1

Table 1

**Содержание факторов роста в ткани опухоли Герена и ее перифокальной зоне у самок крыс**

**Levels of growth factors in tissues of Guerin carcinoma and its perifocal zone in female rats**

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group		Основная группа Main group	
	опухоль carcinoma	перифокальная зона perifocal zone	опухоль carcinoma	перифокальная зона perifocal zone
VEGF-A, пг/гтк VEGF-A pg/ml	11194,4±975	362,7±31,1	11802,7±837	236,4±21,4 <sup>1</sup>
sVEGF-R1, нг/гтк sVEGF-R1 ng/ml	13,5±1,2	24,4±2,2	16,4±1,4	15,9±1,47 <sup>1</sup>
VEGF-A/VEGF-R1	829,2±79,5	14,9±1,3	678,3±57,3	14,9±1,4
VEGF-C, нг/гтк VEGF-C, ng/ml	37,6±3,1	69,3±6,5	51,8±4,7 <sup>1</sup>	5,9±0,49 <sup>1</sup>
sVEGF-R3, нг/гтк sVEGF-R3, ng/ml	10,0±0,9	10,1±1,2	10,5±1,1	9,9±0,87
VEGF-C/VEGF-R3	3,76±0,41	6,9±0,8	4,93±0,39 <sup>1</sup>	0,60±0,04 <sup>1</sup>
EGF, пг/гтк EGF, pg/ml	3,3±0,30	5,6±0,45	5,6±0,52 <sup>1</sup>	2,9±0,26 <sup>1</sup>
sEGF-R, нг/гтк sEGF-R, ng/ml	18,9±1,7	2,7±0,18	12,6±1,1 <sup>1</sup>	3,1±0,29
EGF/sEGF-R	0,17±0,01	2,1±0,2	0,44±0,04 <sup>1</sup>	0,94±0,07 <sup>1</sup>
TGFβ1, пг/гтк TGFβ1, pg/ml	723,8±6,9	431,1±41,1	339,2±31,7 <sup>1</sup>	385,9±36,7
sTGFβ-R2, пг/гтк sTGFβ-R2, pg/ml	176,7±16,4	188,5±17,2	185,8±17,9	169,8±14,5
TGFβ1/sTGFβ-R2	4,1±0,36	2,28±0,21	1,8±0,17 <sup>1</sup>	2,27±0,21
TNFα, пг/гтк TNFα, pg/ml	14,7±1,2	58,2±4,3	208,0±19,5 <sup>1</sup>	74,0±6,9 <sup>1</sup>
sTNFα-R1, пг/гтк sTNFα-R1, pg/ml	12,13±0,98	11,2±0,9	7,0±0,63 <sup>1</sup>	15,9±1,4 <sup>1</sup>
TNFα/sTNFα-R1	1,21±0,11	5,2±0,48	29,7±1,7 <sup>1</sup>	4,65±0,41
FGF21, пг/гтк FGF21, pg/ml	76,4±6,7	69,77±5,6	130,1±11,5 <sup>1</sup>	31,3±2,7 <sup>1</sup>

**Примечание.** <sup>1</sup> – статистически значимые отличия по сравнению с показателями в группе контроля.

**Note.** <sup>1</sup> – the differences are significant compared with the control group.

Таблица 2

Table 2

**Содержание факторов роста в ткани опухоли Герена и ее перифокальной зоне при различных вариантах роста у самцов крыс**

**Levels of growth factors in tissues of Guerin carcinoma and its perifocal zone in male rats with different tumor growth profiles**

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group		Основная группа Main group	
	опухоль carcinoma	перифокальная зона perifocal zone	опухоль carcinoma	перифокальная зона perifocal zone
VEGF-A, пг/гтк VEGF-A, pg/ml	10370,2±987,6	1538,6±145,2	11931,0±1078	537,4±51,4 <sup>1</sup>
sVEGF-R1, нг/гтк sVEGF-R1, ng/ml	29,0±2,5	6,5±0,61	20,8±1,9 <sup>1</sup>	4,4±0,41 <sup>1</sup>
VEGF-A/VEGF-R1	357,6±31,3	236,7±20,4	573,61±48,9 <sup>1</sup>	122,14±10,2 <sup>1</sup>
VEGF-C, нг/гтк VEGF-C, ng/ml	60,5±5,7	130,6±11,8	32,1±2,7 <sup>1</sup>	2,5±0,19 <sup>1</sup>
sVEGF-R3, нг/гтк sVEGF-R3, ng/ml	10,3±1,0	11,4±1,1	10,6±1,2	10,5±1,1
VEGF-C/VEGF-R3	5,87±0,55	11,4±1,1	3,03±0,29 <sup>1</sup>	0,24±0,02 <sup>1</sup>
EGF, пг/гтк EGF, pg/ml	6,9±0,67	4,3±0,42	3,7±0,31 <sup>1</sup>	1,5±0,14 <sup>1</sup>
sEGF-R, нг/гтк sEGF-R, ng/ml	33,0±3,1	15,6±1,4	18,7±1,6 <sup>1</sup>	21,6 ±1,9 <sup>1</sup>
EGF/sEGF-R	0,21±0,019	0,28±0,025	0,20±0,01	0,07±0,005 <sup>1</sup>
TGFβ1, пг/гтк TGFβ1, ng/ml	1763,7±165,2	1557,5±148,9	1045,4±99,6 <sup>1</sup>	329,2±31,1 <sup>1</sup>
sTGFβ-R2, пг/гтк sTGFβ-R2, pg/ml	236,5±21,5	347,8±33,7	228,7±21,7	223,5±20,7 <sup>1</sup>
TGFβ1/sTGFβ-R2	7,46±0,71	4,48±0,41	4,6±0,42 <sup>1</sup>	1,47±0,12 <sup>1</sup>
TNFα, пг/гтк TNFα, pg/ml	155,1±14,8	296,5±28,9	210,1±19,4 <sup>1</sup>	58,0±4,8 <sup>1</sup>
sTNFα-R1, пг/гтк sTNFα-R1, pg/ml	11,8±0,99	10,8±1,0	9,6±0,87	5,6±0,54 <sup>1</sup>
TNFα/sTNFα-R1	13,14±1,2	27,45±2,5	21,9±1,9 <sup>1</sup>	10,36±0,98 <sup>1</sup>
FGF21, пг/гтк FGF21, pg/ml	39,3±3,8	20,7±1,9	38,2±3,6	69,1±5,9 <sup>1</sup>

**Примечание.** <sup>1</sup> – статистически значимые отличия по сравнению с показателями в группе контроля.

**Note.** <sup>1</sup> – the differences are significant compared with the control group.

Таким образом, в зависимости от характера роста карциномы Герена под влиянием сахарного диабета у самцов и самок крыс выявлены особенности изменения факторов роста в опухоли и перифокальной зоне.

**Обсуждение.** В эксперименте у животных обоего пола с карциномой Герена, растущей на фоне сахарного диабета, снижалась продолжительность жизни, однако выявлены половые особенности роста злокачественной опухоли. У самок основной группы на фоне СД размеры первичного опухолевого узла уменьшались, но обнаруживалось метастатическое поражение внутренних органов (яичников, почек и брюшины), тогда как у самцов увеличивались объемы первичного узла без выявленных метастазов.

Известно, что рост злокачественной опухоли связан с неангиогенезом, который дает неоплазме возможность дальнейшего развития. В экспериментальных исследованиях меланомы выявлено повышение в опухоли уровня VEGF-A и VEGF-C [10]. В отношении сахарного диабета ситуация двойственная. Окислительный стресс, вызываемый сахарным диабетом, индуцирует ишемический ангиогенез и повышение уровня VEGF. Увеличение площади ишемии повышает выработку VEGF до более критического уровня, что приводит к развитию неоваскуляризации [6]. Установлено, что при диабетической ретинопатии повышается уровень VEGF с развитием макулярного отека, при этом использование анти-VEGF-терапии уменьшает выраженность отека макулы и повышает остроту зрения [7]. С другой стороны, имеются данные о дефиците ангиогенеза при диабетических ранах, который в первую очередь связан со снижением экспрессии проангиогенных факторов, таких как VEGF [8]. Важно также отметить сложную взаимосвязь между уровнями VEGF и прогрессированием сахарного диабета, особенно учитывая тот факт, что уровни VEGF в плазме не отражают содержание VEGF в тканях внутренних органов [11].

У самцов крыс основной группы на фоне роста первичного узла увеличилось соотношение VEGF-A/VEGF-R1, но снизилось VEGF-C/VEGF-R3 без изменения содержания FGF21 и соотношения EGF/EGF-R. У самок

основной группы в образцах карциномы при уменьшении объема первичного узла на фоне активации процессов метастазирования возросла концентрация FGF21 и увеличились соотношения VEGF-C/VEGF-R3 и EGF/EGF-R, без изменения осталось VEGF-A/VEGF-R1. Можно предположить, что увеличение содержания свободной формы VEGF-A у самцов стимулирует увеличение объемов первичного опухолевого узла, тогда как повышение концентрации VEGF-C, EGF и FGF21 у самок связано с повышенной метастатической активностью карциномы Герена.

Исследования показывают, что, хотя путь VEGF признан ключевым медиатором ангиогенеза для поддержки туморогенеза, важными индукторами его активации являются некоторые факторы роста, в т.ч. EGF и FGF. Известно, что EGF способствует пролиферации клеток [12]. В то же время предполагается участие гормоноподобного FGF21 в метаболизме глюкозы независимо от инсулина, влияние его на инсулинорезистентность в периферических тканях пациентов с сахарным диабетом, а также повышение в крови у беременных женщин с гистиоцитозом [13].

В результате исследования установлено, что у животных основной группы обоего пола в опухоли уровень свободного TGFβ1 был ниже, а содержание свободного TNFα, рассчитываемое по соотношению лиганда и растворимого рецептора, выше по сравнению с опухолевыми образцами в группах контроля. Мы предполагаем, что данные изменения связаны с влиянием сахарного диабета на рост опухоли. В последние годы принято считать, что TNFα является фактором, связанным с механизмами развития диабетической инсулинорезистентности [14]. Сообщается, что уровень TNFα в сыворотке больных диабетом значительно выше, чем у здоровых людей [15]. TGFβ – это цитокин, выполняющий множество функций внутри организма, включая апоптоз, иммунный ответ клеток, дифференцировку, пролиферацию клеток и заживление ран [16]. Недавние экспериментальные исследования показали, что TGFβ1 может играть значимую роль в развитии инсулинорезистентности и ожирения. Так, при измерении уровня TGFβ1 в сыворотке крови у детей и подростков установ-

лена положительная взаимосвязь между длительностью течения СД1 и осложнениями со стороны сосудистой системы. Эффекты TGF $\beta$ 1 возникают в результате связывания с рецепторами TGF $\beta$ 1 типа II [15].

Интерес вызвал тот факт, что у самцов в перифокальной зоне карциномы Герена под влиянием СД содержание практически всех исследованных факторов роста оказалось низким, за исключением FGF21, уровень которого, напротив, повысился. Высокие значения FGF21 в перифокальной зоне у самцов основной группы можно связать с особенностями как гормонального фона, так и содержания глюкозы. У самок основной группы в перифокальной зоне выявлен низкий уровень VEGF-C, EGF и FGF21 по сравнению с контрольной группой, но достоверных различий в содержании VEGF-A, TGF $\beta$ 1 и TNF $\alpha$  не установлено. Можно предположить, что выявленное у животных основной группы снижение уровня факторов роста в перифокальной зоне может быть связано с их активным транспортом в опухоль. В результате торможение роста первичного узла, но повышение агрессивности опухоли за счет активного метастазирования у самок мышей основной группы происходило на фоне преимущественной концентрации VEGF-C в образцах карциномы Герена из ее перифокальной зоны, тогда как у самок контрольной группы содержание VEGF-C преобладало в зоне, окружающей первичную опухоль. Неоваскуляризация опухоли в основном состоит из эндотелийзависимого ангиогенеза, васкулогенеза, лимфангиогенеза и эндотелий-независимой васкулогенной мимикрии и вли-

яет на гематогенные и лимфогенные метастазы. Неопластические клетки из первичных очагов могут напрямую проникнуть в кровь и давать начало гематогенным отдаленным метастазам. С другой стороны, раковые клетки могут инициировать процесс их лимфогенного метастазирования, проникая в лимфатические сосуды, распространяясь в сторожевые, а затем в отдаленные лимфатические узлы с током лимфы, затем попадать в вены и в конечном итоге метастазировать в удаленный орган-мишень [17]. Кроме того, известно, что вырабатываемый VEGF не только стимулирует ангиогенез, но и увеличивает проницаемость сосудов [18]. Ось VEGF-C/VEGF-R3 важна для роста лимфатического синуса и увеличения лимфотока, что коррелирует с метастазированием солидных опухолей и диссеминацией злокачественных клеток [19]. Также имеются сведения о том, что VEGF-C, как лиганд VEGF-R3, является ведущим медиатором расширения кровеносных сосудов. Исследования показали, что молекулы, нацеленные на сигнальный путь VEGF-C/VEGFR-3, могут ограничивать рост опухоли или метастазирование рака [20].

**Заключение.** Итак, сахарный диабет, как сопутствующее злокачественному росту заболевание, способствует повышению в образцах опухоли соотношения VEGF-A/VEGF-R1 у самцов, VEGF-C/VEGF-R3, EGF/sEGF-R и уровня FGF21 у самок, что сопровождается снижением продолжительности жизни животных обоего пола на фоне роста объемов опухоли у самцов и активации метастатических процессов у самок.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. *Sacerdote C., Ricceri F.* Epidemiological dimensions of the association between type 2 diabetes and cancer: a review of observational studies. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 143: 369–377. DOI: 10.1016/j.diabetes.2018.03.002.
2. *Suh S., Kim K.W.* Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. *Diabetes Metab. J.* 2019; 43 (6): 733–743. DOI: 10.4093/dmj.2019.0177.
3. *Noto H.* Unfolding link between diabetes and cancer. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9: 473–474. DOI: 10.1111/jdi.12725.
4. *Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A.* Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2020; 77 (9): 1745–1770. DOI: 10.1007/s00018-019-03351-7.

5. Nardi G.M., Ferrara E., Converti I., Cesarano F., Scacco S., Roberta Grassi, Antonio Gnoni, Felice Roberto Grassi, Biagio Rapone. Does Diabetes Induce the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Periodontal Tissues? A Systematic Review *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2020; 17 (8): 2765. DOI: 10.3390/ijerph17082765.
6. Wang K., Dai X., He J., Yan X., Yang C., Fan X., Sun S., Chen J., Xu J., Deng Z., Fan J., Yuan X., Liu H., Carlson E.C., Shen F., Wintergerst K.A., Conklin D.J., Epstein P.N., Lu C., Tan Y. Endothelial Overexpression of Metallothionein Prevents Diabetes-Induced Impairment in Ischemia Angiogenesis Through Preservation of HIF-1alpha/SDF-1/VEGF Signaling in Endothelial Progenitor Cells. *Diabetes.* 2020; 69 (8): 1779–1792. DOI: 10.2337/db19-0829.
7. Arima M., Nakao S., Yamaguchi M., Feng H., Fujii Y., Shibata K., Wada I., Kaizu Y., Ahmadieh H., Ishibashi T., Stitt A.W., Sonoda K.H. Claudin-5 Redistribution Induced by Inflammation Leads to Anti-VEGF-Resistant Diabetic Macular Edema. *Diabetes.* 2020; 69 (5): 981–999. DOI: 10.2337/db19-1121.
8. Okonkwo U.A., Chen L., Ma D., Haywood V.A., Barakat M., Urao N., DiPietro L.A. Compromised angiogenesis and vascular Integrity in impaired diabetic wound healing. *PLoS One.* 2020; 15 (4): e0231962. DOI: 10.1371/journal.pone.0231962.
9. Di Venere D., Corsalini M., Nardi G.M., Laforgia A., Grassi F.R., Rapone B., Pettini F. Obstructive site localization in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A comparison between otolaryngologic data and cephalometric values. *Oral Implantol.* 2017; 10: 295–310. DOI: 10.11138/orl/2017.10.3.295.
10. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Треницаки Л.К., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Шульга А.В. Содержание факторов роста и их рецепторов в интактной и патологически измененной коже самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы. *Российский онкологический журнал.* 2017; 22 (5): 281–287.
11. Wu S.F., Noren Hooten N., Freeman D.W., Mode N.A., Zonderman A.B., Evans M.K. Extracellular vesicles in diabetes mellitus induce alterations in endothelial cell morphology and migration. *J. Transl. Med.* 2020; 18 (1): 230. DOI: 10.1186/s12967-020-02398-6.
12. Le X., Nilsson M., Goldman J., Reck M., Nakagawa K., Kato T., Ares L.P., Frimodt-Moller B., Wolff K., Visseren-Grul C., Heymach J.V., Garon E.B. Dual EGFR-VEGF Pathway Inhibition: A Promising Strategy for Patients With EGFR-Mutant NSCLC. *J. Thorac. Oncol.* 2021; 16 (2): 205–215. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.006.
13. Jia J., Wei W., Yu F., Liu R., Shen Y., Zhang R., Yuan G., Zhou H. Circulating levels of fibroblast growth factor 21 in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr. J.* 2021; 68 (3): 345–352. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0481.
14. Huang H., Luo L., Liu Z., Li Y., Tong Z., Liu Z. Role of TNF-alpha and FGF-2 in the Fracture Healing Disorder of Type 2 Diabetes Model Induced by High Fat Diet Followed by Streptozotocin. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020; 13: 2279–2288. DOI: 10.2147/DMSO.S23173.
15. Heydarpour F., Sajadimajd S., Haratipour P., Joshi T., Farzaei M.H., Khan H., Echeverria J. Involvement of TGF-β and Autophagy Pathways in Pathogenesis of Diabetes: A Comprehensive Review on Biological and Pharmacological Insights. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 498758. DOI: 10.3389/fphar.2020.498758.
16. Zhao M., Mishra L., Deng C.-X. The role of TGF-β/SMAD4 signaling in cancer. *Int. J. Biol. Sci.* 2018; 14: 111–123. DOI: 10.7150/ijbs.23230.
17. Lin P.P. Aneuploid Circulating Tumor-Derived Endothelial Cell (CTEC): A Novel Versatile Player in Tumor Neovascularization and Cancer Metastasis. *Cells.* 2020; 9 (6): 1539. DOI: 10.3390/cells9061539.
18. Bates D.O. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovasc. Res.* 2010; 87: 262–271. DOI: 10.1093/cvr/cvq105.
19. Ntellas P., Leonidas Mavroeidis, Stefania Gkoura, Ioanna Gazouli, Anna-Lea Amylidi, Alexandra Papadaki, George Zarkavelis, Davide Mauri, Georgia Karpathiou, Evangelos Kolettas, Anna Batistatou, George Pentheroudakis. Old Player-New Tricks: Non Angiogenic Effects of the VEGF/VEGFR Pathway in Cancer. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (11): 3145. DOI: 10.3390/cancers12113145.
20. Gloger M., Menzel L., Grau M., Vion A.C., Anagnostopoulos I., Zapukhlyak M., Gerlach K., Kammer-töns T., Hehlhans T., Zschummel M., Lenz G., Gerhard H., Höpken U.E., Rehm A. Lymphoma Angiogenesis Is Orchestrated by Noncanonical Signaling Pathways. *Cancer Res.* 2020; 80 (6): 1316–1329. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1493.



**Авторский коллектив**

**Франциянц Елена Михайловна** – доктор биологических наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Бандовкина Валерия Ахтямовна** – доктор биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: valeriyana@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

**Каплиева Ирина Викторовна** – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

**Сурикова Екатерина Игоревна** – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

**Нескубина Ирина Валерьевна** – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: neskubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

**Трепитаки Лидия Константиновна** – младший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: legolab69@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

**Черярина Наталья Дмитриевна** – врач-лаборант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

**Погорелова Юлия Александровна** – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

**Немашкалова Людмила Анатольевна** – научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: tilde09@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.

**Шихлярова Алла Ивановна** – доктор биологических наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: shikhliarova.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>.

**Котиева Инга Мовлиевна** – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: kukulik70@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>.

**Морозова Мария Игоревна** – врач, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

**Образец цитирования**

*Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.А., Шихлярова А.И., Котиева И.М., Морозова М.И.* Влияние сахарного диабета на уровень факторов роста в карциноме Герена у крыс обоего пола. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 129–140. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-129-140.

## EFFECT OF DIABETES MELLITUS ON THE LEVEL OF GROWTH FACTORS IN GUERIN CARCINOMA IN RATS OF BOTH SEXES

E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, I.V. Kaplieva, E.I. Surikova,  
I.V. Neskubina, L.K. Trepitaki, N.D. Cheryarina, Yu.A. Pogorelova,  
L.A. Nemashkalova, A.I. Shikhlyarova, I.M. Kotieva, M.I. Morozova

National Medical Research Center of Oncology,  
Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

*Diabetes mellitus is an independent risk factor for a number of malignant diseases. It is associated with increased mortality from cancer. The role of growth factors in the pathophysiology of diabetes mellitus and malignant tumors is dual and not fully defined.*

*The aim of the study was to examine the level of some growth factors and their receptors in the tissue of Guerin carcinoma and its perifocal zone growing in rats of both sexes with diabetes mellitus.*

*Materials and Methods. The authors determined the content of VEGF-A, VEGF-C their receptors sVEGF-R1 and sVEGF-R3, EGF and sEGF-R, TGF $\beta$ 1 and sTGF $\beta$ 1-R2, TNF $\alpha$  and sTNF $\alpha$ -R1, FGF21 in the samples of the tumor and the perifocal zone of Guerin carcinoma in nonlinear white rats of both sexes with diabetes mellitus (main group). ELISA test was used for this purpose. The control group consisted of animals with Guerin carcinoma without comorbid pathology.*

*Results. Tumors in female rats (main group) had a higher content of VEGF-C, EGF, TNF $\alpha$  and FGF21, VEGF-C/VEGF-R3, but a lower TGF $\beta$ 1 level. In the perifocal zone these indicators, except TNF $\alpha$ , were lower than in the control group. In males (main group), TNF $\alpha$  and VEGF-A/VEGF-R1 levels in the tumor were higher. The content of VEGF-C, EGF, EGF-R and TGF $\beta$ 1 was lower than in the control. At the same time, all the studied parameters were lower in the perifocal zone, except FGF21 and EGF-R.*

*Conclusion. Diabetes mellitus as a concomitant disease decreased the life expectancy of animals of both sexes with Guerin carcinoma. At the same time, high ratios of VEGF-A/VEGF-R1 in males, and VEGF-C/VEGF-R3, EGF/sEGF-R, and FGF21 in females in tumor samples were accompanied by the tumor growth in males and activation of metastatic processes in females.*

**Key words:** Guerin carcinoma, diabetes mellitus, rats, growth factors, receptors.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### References

1. Sacerdote C., Ricceri F. Epidemiological dimensions of the association between type 2 diabetes and cancer: a review of observational studies. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 143: 369–377. DOI: 10.1016/j.diabetes.2018.03.002.
2. Suh S., Kim K.W. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. *Diabetes Metab. J.* 2019; 43 (6): 733–743. DOI: 10.4093/dmj.2019.0177.
3. Noto H. Unfolding link between diabetes and cancer. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9: 473–474. DOI: 10.1111/jdi.12725.
4. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2020; 77 (9): 1745–1770. DOI: 10.1007/s00018-019-03351-7.
5. Nardi G.M., Ferrara E., Converti I., Cesarano F., Scacco S., Roberta Grassi, Antonio Gnoni, Felice Roberto Grassi, Biagio Rapone. Does Diabetes Induce the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Periodontal Tissues? A Systematic Review *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17 (8): 2765. DOI: 10.3390/ijerph17082765.
6. Wang K., Dai X., He J., Yan X., Yang C., Fan X., Sun S., Chen J., Xu J., Deng Z., Fan J., Yuan X., Liu H., Carlson E.C., Shen F., Wintergerst K.A., Conklin D.J., Epstein P.N., Lu C., Tan Y. Endothelial Overexpression of Metallothionein Prevents Diabetes-Induced Impairment in Ischemia Angiogenesis Through Preservation of HIF-1 $\alpha$ /SDF-1/VEGF Signaling in Endothelial Progenitor Cells. *Diabetes.* 2020; 69 (8): 1779–1792. DOI: 10.2337/db19-0829.
7. Arima M., Nakao S., Yamaguchi M., Feng H., Fujii Y., Shibata K., Wada I., Kaizu Y., Ahmadi H., Ishibashi T., Stitt A.W., Sonoda K.H. Claudin-5 Redistribution Induced by Inflammation Leads to Anti-VEGF-Resistant Diabetic Macular Edema. *Diabetes.* 2020; 69 (5): 981–999. DOI: 10.2337/db19-1121.

8. Okonkwo U.A., Chen L., Ma D., Haywood V.A., Barakat M., Urao N., DiPietro L.A. Compromised angiogenesis and vascular Integrity in impaired diabetic wound healing. *PLoS One*. 2020; 15 (4): e0231962. DOI: 10.1371/journal.pone.0231962.
9. Di Venere D., Corsalini M., Nardi G.M., Laforgia A., Grassi F.R., Rapone B., Pettini F. Obstructive site localization in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A comparison between otolaryngologic data and cephalometric values. *Oral Implantol*. 2017; 10: 295–310. DOI: 10.11138/orl/2017.10.3.295.
10. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Rozenko L.Ya., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Shul'ga A.V. Soderzhanie faktorov rosta i ikh retseptorov v intaktnoy i patologicheski izmenennoy kozhe samok myshey v dinamike rosta zlokachestvennoy melanomy [Level of growth factors and their receptors in the intact and pathologically altered skin of female mice in the dynamics of malignant melanoma growth]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2017; 22 (5): 281–287 (in Russian).
11. Wu S.F., Noren Hooten N., Freeman D.W., Mode N.A., Zonderman A.B., Evans M.K. Extracellular vesicles in diabetes mellitus induce alterations in endothelial cell morphology and migration. *J. Transl. Med*. 2020; 18 (1): 230. DOI: 10.1186/s12967-020-02398-6.
12. Le X., Nilsson M., Goldman J., Reck M., Nakagawa K., Kato T., Ares L.P., Frimodt-Moller B., Wolff K., Visseren-Grul C., Heymach J.V., Garon E.B. Dual EGFR-VEGF Pathway Inhibition: A Promising Strategy for Patients With EGFR-Mutant NSCLC. *J. Thorac. Oncol*. 2021; 16 (2): 205–215. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.006.
13. Jia J., Wei W., Yu F., Liu R., Shen Y., Zhang R., Yuan G., Zhou H. Circulating levels of fibroblast growth factor 21 in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr. J*. 2021; 68 (3): 345–352. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0481.
14. Huang H., Luo L., Liu Z., Li Y., Tong Z., Liu Z. Role of TNF-alpha and FGF-2 in the Fracture Healing Disorder of Type 2 Diabetes Model Induced by High Fat Diet Followed by Streptozotocin. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2020; 13: 2279–2288. DOI: 10.2147/DMSO.S23173.
15. Heydarpour F., Sajadimajd S., Haratipour P., Joshi T., Farzaei M.H., Khan H., Echeverría J. Involvement of TGF- $\beta$  and Autophagy Pathways in Pathogenesis of Diabetes: A Comprehensive Review on Biological and Pharmacological Insights. *Front. Pharmacol*. 2020; 11: 498758. DOI: 10.3389/fphar.2020.498758.
16. Zhao M., Mishra L., Deng C.-X. The role of TGF- $\beta$ /SMAD4 signaling in cancer. *Int. J. Biol. Sci*. 2018; 14: 111–123. DOI: 10.7150/ijbs.23230.
17. Lin P.P. Aneuploid Circulating Tumor-Derived Endothelial Cell (CTEC): A Novel Versatile Player in Tumor Neovascularization and Cancer Metastasis. *Cells*. 2020; 9 (6): 1539. DOI: 10.3390/cells9061539.
18. Bates D.O. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovasc. Res*. 2010; 87: 262–271. DOI: 10.1093/cvr/cvq105.
19. Ntellas P., Leonidas Mavroeidis, Stefania Gkoura, Ioanna Gazouli, Anna-Lea Amylidi, Alexandra Papadaki, George Zarkavelis, Davide Mauri, Georgia Karpathiou, Evangelos Kolettas, Anna Batistatou, George Pentheroudakis. Old Player-New Tricks: Non Angiogenic Effects of the VEGF/VEGFR Pathway in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (11): 3145. DOI: 10.3390/cancers12113145.
20. Gloger M., Menzel L., Grau M., Vion A.C., Anagnostopoulos I., Zapukhlyak M., Gerlach K., Kammermöns T., Hehlhans T., Zschummel M., Lenz G., Gerhardt H., Höpken U.E., Rehm A. Lymphoma Angiogenesis Is Orchestrated by Noncanonical Signaling Pathways. *Cancer Res*. 2020; 80 (6): 1316–1329. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1493.

Received July 01, 2021; accepted August 08, 2021.

### Information about the authors

**Frantsiyants Elena Mikhaylovna**, Doctor of Science (Biology), Professor, National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Bandovkina Valeriya Akhtyamovna**, Doctor of Science (Biology), National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

**Kaplieva Irina Viktorovna**, Doctor of Science (Medicine), National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

**Surikova Ekaterina Igorevna**, Candidate of Science (Biology), National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

**Neskubina Irina Valer'evna**, Candidate of Science (Biology), National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: nes kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

**Trepitaki Lidiya Konstantinovna**, Junior Researcher, National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: legolab69@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

**Cheryarina Natal'ya Dmitrievna**, Doctor-Laboratory Assistant, National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

**Pogorelova Yuliya Aleksandrovna**, Candidate of Science (Biology), National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

**Nemashkalova Lyudmila Anatol'evna**, Researcher, National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: tilde09@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.

**Shikhlyarova Alla Ivanovna**, Doctor of Science (Biology), Professor, National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: shikhliarova.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>.

**Kotieva Inga Movlievna**, Doctor of Science (Medicine), National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: kukulik70@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>.

**Morozova Mariya Igorevna**, Physician, National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

#### For citation

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Nemashkalova L.A., Shikhlyarova A.I., Kotieva I.M., Morozova M.I. Vliyanie sakharnogo diabeta na uroven' faktorov rosta v kartsinome Gerena u kryss oboego pola [Effect of diabetes mellitus on the level of growth factors in Guerin carcinoma in rats of both sexes]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2021; 3: 129–140. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-129-140 (in Russian).