

© УСПЕНСКАЯ Ю. А., КОМЛЕВА Ю. К., ГОРИНА Я. В., ПОЖИЛЕНКОВА Е. А., БЕЛОВА О. А., САЛМИНА А. Б.

УДК 616.8-092

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ CD147 И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Ю. А. Успенская¹, Ю. К. Комлева^{1,2}, Я. В. Горина^{1,2}, Е. А. Пожиленкова^{1,2}, О. А. Белова², А. Б. Салмина^{1,2}

¹НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. В обзоре представлены современные представления об открытии, характеристике, молекулярной структуре, особенностях экспрессии в клетках различной природы, биологических функциях и регуляторных механизмах CD147 у человека в физиологических и патологических условиях. Обсуждается роль CD147 в регуляции активности клеток центральной нервной системы в норме и при нейродегенерации. Рассматривается участие CD147 в патологии центральной нервной системы, в частности в патогенезе болезни Альцгеймера. Описаны механизмы, с помощью которых CD147 регулируют уровень бета-амилоида. Представлены сведения о возможности применения CD147 в качестве мишени для фармакотерапии заболеваний центральной нервной системы.

Ключевые слова: CD147, матриксные металлопротеиназы, сигнальная трансдукция, центральная нервная система, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера, γ -секретазный комплекс.

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

Для цитирования: Успенская ЮА, Комлева ЮК, Горина ЯВ, Пожиленкова ЕА, Белова ОА, Салмина АБ. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):22-30. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30

CD147 POLYFUNCTIONALITY AND NEW DIAGNOSTIC AND THERAPY OPPORTUNITIES

Yu. A. Uspenskaya¹, Yu. K. Komleva^{1,2}, Y. V. Gorina^{1,2}, E. A. Pozhilenkova^{1,2}, O. A. Belova², A. B. Salmina^{1,2}

¹Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. The review presents modern ideas concerning the discovery, characterization, molecular structure, features of expression in cells of different nature, biological functions and CD147 regulatory mechanisms in humans in physiological and pathological conditions. The role of CD147 in the regulation of central nervous system cells activity in normal conditions and in neurodegeneration is discussed. The participation of CD147 in the pathology of central nervous system, in the pathogenesis of Alzheimer's disease, in particular, is considered. The mechanisms, regulating the level of beta-amyloid by CD147 are described. Data on the possibility of CD147 use as a target for pharmacotherapy of central nervous system diseases are presented.

Key words: CD147, matrix metalloproteinases, signal transduction, central nervous system, neurodegeneration, Alzheimer's disease, γ -secretase complex.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Uspenskaya YuA, Komleva YuK, Gorina YV, Pozhilenkova EA, Belova OA, Salmina AB. CD 147 polyfunctionality and new diagnostic and therapy opportunities. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):22-30. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30

Особенности экспрессии CD147 в клетках различной природы в (пато)физиологических условиях

CD147 (кластер дифференцировки 147), или базигин, также известен как HAB18G у человека [1]. У мышей CD147 обозначается как gp42 [2], у крыс – OX47 [3] и у кур – 5A11, HT7 или нейротелин [4]. Первоначально CD147 был назван фактором стимуляции коллагеназы опухолевых клеток (TCSF), а затем переименован в EMMPRIN [5]. Молекулярная масса CD147 составляет 50-60 кДа. Ген, кодирующий CD147, локализован в хромосоме 19p13.3 и содержит 1797 пар нуклеотидов (п.н.) [6]. В 5'-области гена CD147 присутствует фрагмент длиной 30 п.н. (от 142 до 112 п.н.), который содержит сайты связывания с

Sp1-транскрипционным фактором (Sp1), AP1TFII и транскрипционным фактором EGR-2, которые важны для транскрипции CD147 [6]. Ген CD147/базигин мыши состоит приблизительно из 950 оснований и является высококонсервативным. Этот ген также содержит три участка Sp1 и два сайта связывания транскрипционного фактора AP2 в 5'-области. Кодирующая область CD147 содержит 269 аминокислотных остатков, которые образуют два сильно гликозилированных иммуноглобулин-подобных домена типа C2 в N-концевой внеклеточной части, 24 аминокислотных остатка, расположенных в трансмембранной области, и 39 аминокислотных остатков в C-концевой внутриклеточной части [6]. В 3'-области гена CD147 также имеются сайты связывания для гипоксия-индуциру-

емого фактора транскрипции (HIF) [7]. Кроме того, в структуре гидрофобных доменов трансмембранной области CD147 имеются 21 высококонсервативных аминокислотных остатков, которые являются сигнальной последовательностью и мембранным якорем [3].

Аминокислотная последовательность предполагаемой трансмембранной области CD147 и ее соседних остатков является высококонсервативной, причем заряженный остаток – глутаминовая кислота – присутствует в середине предполагаемого трансмембранного домена и не обнаруживается ни в каких известных субстратах γ -секретазы. Известно, что такие заряженные остатки обычно не встречаются в трансмембранных белках [8]. Поэтому эта структурная особенность предполагает, что CD147 ассоциируется с другими мембранными белками, чтобы существовать в энергетически стабильном состоянии. Действительно, CD147 ассоциируется с другими белками для общей сигнальной трансдукции при регуляции физиологических функций, например, с интегрином $\alpha 3$ - $\beta 1$ [9], $\alpha 6$ - $\beta 1$ [10] или лактатным транспортером MCT1 [11].

Две иммуноглобулиноподобные структуры во внеклеточной области CD147 активируют матриксные металлопротеиназы (MMPs) [12]. Наконец, имеется три сайта гликозилирования Asp во внеклеточной области CD147. Обработка CD147 гликозидазой приводит к образованию белков с молекулярной массой от 28000 до 60000 дальтон, что указывает на то, что N-конец CD147 высоко гликозилирован. Димеризация в кристаллической структуре CD147 обеспечивает его участие в регуляции продукции MMP2 [13].

Вторая изоформа CD147 названа CD147 Ig0-Ig1-Ig2 и содержит один дополнительный иммуноглобулиновый домен во внеклеточной части [14]. Кроме того, были исследованы структура и биологическая функция домена Ig1-Ig2 и домена Ig0 у CD147. Специфические внеклеточные формы, полученные из первичной изоформы CD147, называются CD147 Ig1-Ig2. В частности, внеклеточные формы CD147 стимулируют его собственную экспрессию, а также влияют на высокий уровень секреции как MMP, так и провоспалительных цитокинов. CD147 был обнаружен первоначально в тканях глаза одновременно как клеточный, так и внеклеточный белок, участвующий в нормальном развитии сетчатки, а также в прогрессии ретинобластомы (RB) [15]. Huang et al. [16] обнаружили новую изоформу CD147, названную EMMPRIN-2, которая является основной изоформой в плоскоклеточной карциноме головы и шеи (HNSCC). EMMPRIN-2 также может стимулировать MMP2 и активатор плазминогена урокиназного типа (uPA), регулируя развитие и миграцию клеток HNSCC. Однако, домен CD147 Ig0 сам по себе стимулирует высвобождение интерлейки-

на (IL)-6, секретируемого из клеток HEK293. CD147 Ig0 может иметь свой собственный особый рецептор, отличный от рецептора других Ig-подобных доменов CD147, но специфический рецептор не идентифицирован [14]. Кроме того, димер CD147 Ig0 является функциональной единицей, необходимой для проявления активности [14]. Более того, показано, что домены CD147 Ig1-Ig1-Ig2, CD147 Ig1-Ig2 и CD147 Ig0 не взаимодействуют друг с другом [14], поэтому могут существовать некоторые косвенные взаимодействия, но их механизмы пока не известны. Интересно, что растворимые формы CD147 были обнаружены в глазной жидкости, синовиальной жидкости, клетках карциномы гортани человеческого эпителия HEp-2 и тромбоцитах или плазме человека [17]. В дальнейшем следует дополнительно подтвердить наличие сходства между функциями этих растворимых форм и известных трансмембранных белков.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что CD147 играет важную роль в ряде систем органов, включая систему групп крови [18], сердечно-сосудистую систему [19], нервную систему [20] и иммунную систему [21]. Известно, что CD147 экспрессируется на эпителиальных клетках, эндотелиальных клетках, фибробластах [22], мононуклеарных клетках периферической крови при псориазе [23], эритроцитах, тромбоцитах, клетках цитотрофобласта [24], базальном слое эпителия, содержащем стволовые клетки [25], в гиппокампе, миндалине, сердце и плаценте [26], в эктопической эндометриальной ткани [27], в коже при системной красной волчанке [28], в синовиальной суставной ткани при ревматоидном артрите (RA) [29], в плазме пациентов с волчаночным нефритом [30], в моноцитах периферической крови и Т-лимфоцитах пациентов с анкилозирующим спондилоартритом [31].

В работах на модели энцефаломиелита у мышей [32] было обнаружено, что CD147 участвует в миграции клеток, опосредованной матриксной металлопротеиназой, через базальную мембрану в паренхиму центральной нервной системы (ЦНС). Другое исследование также показало, что CD147 играет решающую роль в адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, что является первой стадией миграции иммунных клеток в ЦНС. При рассеянном склерозе в отделах мозга, охваченных воспалением, блокада CD147 уменьшает экспрессию интегрин 4 на Т-лимфоцитах за счет ингибирования транслокации ядерного фактора κB (NF- κB) в ядро [21]. CD147 влияет на адгезию лейкоцитов, изменяя экспрессию интегрин 4 через NF- κB -зависимый сигнальный путь. Кроме того, CD147 играет важную роль в миграции половых клеток и их выживаемости/апоптозе в процессе сперматогенеза [33]. У пациентов с острым коронар-

ным синдромом с нестабильными бляшками в коронарных артериях экспрессия CD147 увеличивается на макрофагах и гладкомышечных клетках, однако генетический полиморфизм CD147 не является важным фактором при инсульте, развивающемся вследствие облитерации сосудов атеросклеротическими бляшками [34]. Аберрантная экспрессия CD147 может быть патогенетически связана с развитием отека головного мозга, вызванного субарахноидальным кровоизлиянием (SAH) [35], но доказательства прямого участия CD147 в генезе SAH требуют дальнейшего подтверждения.

CD147 регулирует продукцию MMPs при различных физиологических и патологических условиях. Результаты биопсии при RA показали, что синовиальная мембрана и соседние фибробласты продуцируют различные MMP [36], и эти белки регулируют распознавание большого количества разновидностей иммунных клеток, а также клеточную дифференцировку в костной и хрящевой ткани. Уровень экспрессии CD147 на CD14+ моноцитах у пациентов с RA значительно ниже уровня контроля [29]. При циррозе печени трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1) стимулирует экспрессию CD147, которая, в свою очередь, индуцирует секрецию коллагена I и MMP2, активирующих липоциты; примечательно, что снижение экспрессии CD147 соответствует редуцированию выраженности патологического процесса [22]. CD147 способствует и развитию фиброза легочной ткани, но насколько это похоже по механизму участия на развитие цирроза печени, не ясно. В матке экспрессия CD147 увеличивается при стимуляции рецептора 30, сопряженного с G-белком, (G protein-coupled receptor 30 (GPR30)) в эпителиальных клетках матки человека, что впоследствии активирует продукцию MMP [37]. CD147 регулирует экспрессию нескольких изоформ фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарного фактора роста (PLGF) [38] и влияет на функцию клеток трофобласта. CD147, экспрессируемый эпителиальными клетками, модулирует функции бычьих эндометриальных клеток во время беременности путем регуляции секреции MMPs в эндометрии, а некоторые стероиды яичников, такие как прогестерон, могут увеличивать экспрессию CD147 [39]. Кроме того, CD147 изменяет профиль экспрессии генов в стромальных клетках матки, которые важны для имплантации.

Регуляция экспрессии CD147 и CD147-сопряженные механизмы сигнальной трансдукции

С повышенной экспрессией CD147 в клетках различных тканей коррелирует экспрессия некоторых цитокинов и белков, таких как IGF-I (инсулиноподобный фактор роста-I) [40], TGF- β 1 [22], EGF (эпи-

дермальный фактор роста) [41], cPLA2 ϵ (цитозольная фосфолипаза A2 ϵ) [42], галектин-3 [43] и лейкотриен B4 (LTB4) [34]. К основным факторам, влияющим на экспрессию CD147, относят гипоксическое микроокружение, факторы транскрипции, эстрадиол, гормоны и рецепторы GPR30. Например, блокирование CD147 и интегрин- β 1 на поверхности клеток пигментного эпителия сетчатки (retinal pigmented epithelium, RPE) ингибирует связывание с галектином-3, сопровождающееся подавлением прикрепления и распространения клеток RPE, что свидетельствует о регуляторном влиянии галектина-3 на образование кластера CD147/интегрин- β 1.

В последние годы внимание сфокусировано на факторах транскрипции, регулирующих экспрессию CD147, таких как Sp1, EGR-2 (транскрипционный фактор-2 раннего ростового ответа) и HIF-1. Так, определен сайт связывания Sp1 и подтверждена его важная роль в повышении активности промотора гена CD147 [44]. Анализ данных показывает, что в различных тканях разные регуляторные молекулы (гормоны, цитокины) влияют на экспрессию CD147. Например, эстрадиол, действуя через рецептор GPR30, может увеличивать экспрессию CD147 в клетках матки [37, 40], тогда как окисленные липопротеины низкой плотности усиливают экспрессию CD147 в тромбоцитах человека и в гладкомышечных клетках коронарных сосудов, а липопротеины высокой плотности или моноклональные антитела анти-LOX-1 уменьшают экспрессию CD147 [17]. Применение миноциклина значительно снижает активность CD147 и MMPs в атеросклеротических бляшках.

При нормальных физиологических процессах или при заболеваниях неопухоловой природы CD147 функционально сопряжен с МСТ (монокарбоксилат-транспортёрами) и выступает в качестве рецептора для других белков, которые взаимодействуют с CD147 для выполнения своих функций. Например, монокарбоксилатные МСТ транспортеры важны для развития пигментного эпителия сетчатки (RPE), поэтому в сетчатке мышей в плазматической мембране работает белковый комплекс, сформированный CD147 и МСТ. Кроме того, при подавлении экспрессии CD147 мыши теряют зрение, так как в RPE прекращается перенос питательных веществ в результате отсутствия сопряжения МСТ с мембраной и нарушения транспорта лактата, пирувата [45]. В экспериментах на изолированном сердце крысы Zhu et al. обнаружил повышение экспрессии МСТ4 при глобальной ишемии, усиление экспрессии МСТ1 на ранних стадиях реперфузии и увеличение экспрессии CD147 при ишемически-реперфузионном повреждении [11]. Kanyenda et al. [20] показал, что повышенная экспрессия CD147 в культуре кортикальных нейронов кры-

сы защищает их от токсичности A β 42 (амилоида- β), но только при добавлении к культуре нейронов рекомбинантного белка циклофилина А (Сур-А). Как показали исследования с использованием антител к CD147 или siRNA, CD147 экспрессируется на клетках трофобласта человека и регулирует имплантацию. Показано, что экспрессия CD147 ярко выражена в клетках яйценосного бугорка, а также в эндометриальном эпителии матки и трофобласте бластоцисты, взаимодействующих между собой во время имплантации [46]. Хотя механизм, лежащий в основе развития преэклампсии в результате снижения экспрессии CD147 в плаценте, неясен, было высказано предположение, что ингибирование ферментативной активности MMP2, MMP9 и uPA может вызвать такой эффект [24]. Интересно, что CD147 опосредует адгезию зародышевых клеток к клеткам Сертоли и имеет важное значение для сперматогенеза, у CD147-нокаутных мышей экспрессия молекулы снижается [47], что может являться причиной мужского бесплодия. Наконец, недавно было установлено, что CD147 является рецептором для PfRh5, имеющим важное значение для инвазии в эритроциты большинства штаммов *Plasmodium falciparum*, наиболее опасного вида малярийных плазмодиев, которые вызывают малярию у человека [48]. CD147 является также важным рецептором организма-хозяина для PilE и PilV (менингококковых белков пилинов) при менингите, вызванном *Neisseria meningitidis*, который приводит к развитию септического шока [49].

Недавние исследования выявили новые сигнальные пути для объяснения регуляторных механизмов CD147 в норме и при патологии. Например, CD147 участвует в активации сигнального пути NF- κ B, отвечающего за процессы воспаления при ревматоидном артрите (РА). Новые данные свидетельствуют о том, что в тканях суставов пациентов с РА наблюдаются взаимодействия между внеклеточной формой циклофилина А (Сур-А), синтезированной фибробластоподобными синовиоцитами, и CD147, экспрессированного макрофагами, что может способствовать развитию артрита [36]. Установлено, что внеклеточная форма Сур-А стимулирует фосфорилирование ERK1/2 (экстрацеллюлярной сигнал-регулируемой киназы 1/2) и NF- κ B, вероятно, тем самым модулируя процессы повреждения ткани при развитии воспаления. Циклоспорин ингибирует экспрессию CD147, влияя при этом на экспрессию MCT1, поскольку CD147 регулирует MCTs путем связывания с циклофилинами и FKBPс (FK506-связывающими белками) [50]. Циклоспорин А-индуцированное подавление экспрессии CD147 сопровождается уменьшением активированных (фосфорилированных) форм IKK γ (IKK киназы γ) и p65 (белка семейства NF- κ B) в ответ

на потерю соли у крыс, подвергнутых воздействию нефротоксических факторов [50]. Наконец, CD147 является мощным индуктором экспрессии мРНК IL-18 и белков в кардиомиоцитах взрослых мышей (АСМ), главным образом, путем индуцирования сайтов связывания NF- κ B и AP1 (активирующего протеина-1) с промотором гена IL-18 через Ras1-опосредованную PI3K/Akt/IKK (фосфоинозитид-3-киназа/киназа АКТ/киназа IKK)-зависимую деградацию I κ B- α (ингибиторного белка I κ B киназа α) и MKK7/JNK (киназа MKK7/c-Jun-N-терминальная киназа)-сопряженную активацию AP1 [51]. Эти результаты демонстрируют способность CD147 и IL-18 совместно формировать ответный механизм при повреждении миокарда, приводящий к его ремоделированию. CD147 также активирует цАМФ-связывающий белок и регулирует в дозо-зависимой манере экспрессию MMPs и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMPs) в АСМ, но детальный механизм этих процессов неизвестен [51].

CD147 также был признан в качестве рецептора, имеющего важное значение для инфицирования малярией, который, возможно, может быть использован в профилактике и лечении малярии, включая анти-CD147 терапию лекарственно-устойчивой малярии [48].

Интересны перспективы применения CD147 в кардиологической практике. Так, CD147 является потенциальной терапевтической мишенью при неблагоприятном ремоделировании миокарда [51]. Коль скоро экспрессия CD147 усиливается на макрофагах и гладкомышечных клетках у пациентов с острым коронарным синдромом с нестабильными бляшками в коронарных артериях, а лейкотриен В4 (LTB4) может стимулировать экспрессию CD147 на THP-1 моноцитарных клетках человека, было высказано предположение о том, что CD147 участвует в образовании нестабильных бляшек и прогрессировании атеросклеротического процесса [34]. Поэтому перспективным является изучение эффективности блокаторов или модуляторов активности CD147 в лечении пациентов с острым коронарным синдромом.

CD147 в регуляции активности клеток центральной нервной системы в норме и при нейродегенерации

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что CD147, экспрессируясь в ткани головного мозга, выполняет важные регуляторные функции. Экспрессия этой молекулы регистрируется в нейронах, клетках глии, а также в клетках эндотелия церебральных микрососудов. Известно, что CD147 способствует выживанию и сохранению функции фоторецепторов благодаря поддержанию экспрессии MCTs в плазматической мембране фоторецепторов

[52] и возрастанию активности GLUT1 (транспортёра глюкозы I типа) в колбочках сетчатки [53]. Кроме того, повреждение гена CD147 у мышей и дрозофил (*D. melanogaster*) приводит к нечувствительности к раздражающим запахам [54]. Особого внимания заслуживает экспрессия CD147 на клетках церебрального эндотелия, которая, вероятно, участвует в регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, как свидетельствуют экспериментальные данные, увеличивается после повреждения головного мозга [55]. С учетом предполагаемой роли лактата, продуцируемого периваскулярной астроглией, в контроле структурно-функциональной целостности ГЭБ, весьма логичным представляется участие CD147, сопряженного с МСТ клеток эндотелия, в регуляции астроцит-эндотелиального взаимодействия.

Показано, что у CD147-дефицитных мышей проявляются различные поведенческие аномалии, некоторые из которых могут быть объяснены дефицитом экспрессии в сенсорных органах. Эти сведения согласуются со сверхэкспрессией CD147 в некоторых подобластях коры головного мозга, включая гиппокамп и миндалину [54]. Что касается молекулярных основ действия CD147 в нервной системе, то взаимодействие с МСТs также важно, как и взаимодействие нейронов и глиальных клеток в обмене энергии в процессе выделения-потребления лактата. Кроме того, известно, что в синапсах *Drosophila melanogaster* CD147 имеет важное значение в процессах регуляции распределения и высвобождения синаптических пузырьков [56]. У мутантных форм дрозофил эти регуляторные функции CD147 нарушены с сопутствующими нарушениями сети актиновых филаментов.

Установлено, что CD147 играет роль в патологии центральной нервной системы. Болезнь Альцгеймера (БА), рассеянный склероз, гипоксия/ишемия сопровождаются повышением уровня экспрессии CD147, коррелирующего с продукцией MMPs в ткани головного мозга [57]. Имеются убедительные доказательства того, что экспрессия CD147 модулирует уровень бета-амилоида (A β), нейротоксического пептида, вовлеченного в дегенерацию нейронов при болезни Альцгеймера [58]. При исследовании влияния CD147 на активность гамма-секретазы установлено, что нокадаун CD147 приводит к заметному увеличению продукции бета-амилоидных пептидов. Кроме того, «выключение» гена CD147 у мышей приводит к потере памяти и дезориентации, что характерно для болезни Альцгеймера.

Механизмы, с помощью которых CD147 регулируют уровень A β , остаются до конца невыясненными. Было высказано предположение и получены первые экспериментальные подтверждения того, что CD147, экспрессируемый клетками эндотелиальной и астро-

глиальной природы в ГЭБ, может выступать в качестве молекулы-«хаба», интегрирующей несколько сигнальных путей, активированных при реализации механизмов ангиогенеза и барьерогенеза (МСТ-опосредованный транспорт лактата, гамма-секретазы-опосредованный синтез бета-амилоида, экспрессия матриксных металлопротеиназ MMP). Считается, что CD147 может быть участником нейрон-глиальных взаимодействий и регулировать процессы нейровоспаления [8].

Установлено, что CD147 оказывает влияние на активность γ -секретазного (пресенилинового) комплекса, который осуществляет внутримембранный эндопротеолиз белка-предшественника амилоида [59], однако как реализуется такое взаимодействие до конца не расшифровано. Вместе с тем, известно, что такое влияние не сопряжено с изменением процессов транспорта амилоида [8].

Будучи структурной единицей гамма-секретазного комплекса, CD147 подавляет продукцию бета-амилоида, а снижение экспрессии CD147 в клетках головного мозга вызывает увеличение продукции этого белка [8]. В этом контексте интересно отметить, что делеция гена, кодирующего CD147, у мышей приводила к различным неврологическим нарушениям, включая серьезные дефекты развития нервной системы, выраженные дефициты пространственного обучения в тестировании в водном лабиринте Морриса и дефицит рабочей памяти. Иными словами, у таких мышей был определен фенотип поведения, аналогичный наблюдаемому в трансгенных экспериментальных моделях болезни Альцгеймера [60].

С открытием CD147 в качестве интегральной субъединицы нативного комплекса γ -секретазы, получение деталей молекулярного механизма участия CD147 в процессинге белка-предшественника амилоида станет решающим шагом в понимании молекулярных процессов развития хронической нейродегенерации и в разработке терапевтических средств для лечения нейродегенерации альцгеймеровского типа [58].

К сожалению, имеется критически мало информации о возможности применения CD147 в качестве мишени для фармакотерапии заболеваний центральной нервной системы. Так, показано, что подавление экспрессии CD147 может использоваться для лечения отека головного мозга после субарахноидального кровоизлияния (SAH) [35], а анти-CD147 терапия может препятствовать проникновению лейкоцитов в ЦНС при терапии рассеянного склероза [21]. Привлекательной является возможность модуляции экспрессии и активности CD147 в клетках церебральных сосудов для коррекции тонуса и проницаемости сосудистой стенки или для коррекции нейровоспаления.

Необходимы дополнительные экспериментальные и клинические наблюдения для оценки эффективности способов снижения амилоидогенной активности в ткани головного мозга, а также коррекции метаболических нарушений и локальной инсулинорезистентности за счет регуляции экспрессии CD147 при нейродегенерации альцгеймеровского типа.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-10241.2016.7).

Литература / References

1. Jiang JL, Zhou Q, Yu MK, Ho LS, Chen ZN, Chan HC. The involvement of HAb18G/CD147 in regulation of store-operated calcium entry and metastasis of human hepatoma cells. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(50):46870-7.
2. Miyauchi T, Masuzawa Y, Muramatsu T. The basigin group of the immunoglobulin superfamily: Complete conservation of a segment in and around transmembrane domains of human and mouse basigin and chicken HT7 antigen. *Journal of Biochemistry*. 1991;110(5):770-4.
3. Fossum S, Mallett S, Barclay AN. The MRC OX-47 antigen is a member of the immunoglobulin superfamily with an unusual transmembrane sequence. *European Journal of Immunology*. 1991;21(3):671-9.
4. Seulberger H, Unger CM, Risau W. HT7, Neurothelin, Basigin, gp42 and OX-47 – many names for one developmentally regulated immuno-globulin-like surface glycoprotein on blood-brain barrier endothelium, epithelial tissue barriers and neurons. *Neuroscience Letters*. 1992;140(1):93-7.
5. Biswas C, Zhang Y, DeCastro R, Guo H, Nakamura T, Kataoka H, Nabeshima K. The human tumor cell-derived collagenase stimulatory factor (renamed EMMPRIN) is a member of the immunoglobulin superfamily. *Cancer Research*. 1995;55(2):434-9.
6. Liang L, Major T, Bocan T. Characterization of the promoter of human extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN). *Gene*. 2002;282(1-):75-86.
7. Yang H, Zou W, Chen B. Overexpression of CD147 in ovarian cancer is initiated by the hypoxic microenvironment. *Cell Biology International*. 2013;37(10):1139-42. DOI: 10.1002/cbin.10131
8. Zhou S, Zhou H, Walian PJ, Jap BK. CD147 is a regulatory subunit of the gamma-secretase complex in Alzheimer's disease amyloid beta-peptide production. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(21):7499-504. DOI: 10.1073/pnas.0502768102
9. Tang J, Wu YM, Zhao P, Yang XM, Jiang JL, Chen ZN. Overexpression of HAb18G/CD147 promotes

invasion and metastasis via alpha3beta1 integrin mediated FAK-paxillin and FAK-PI3K-Ca²⁺ pathways. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65(18):2933-42. DOI: 10.1007/s00018-008-8315-8

10. Dai JY, Dou KF, Wang CH, Zhao P, Lau WB, Tao L, Wu YM, Tang J, Jiang JL, Chen ZN. The interaction of HAb18G/CD147 with integrin $\alpha 6 \beta 1$ and its implications for the invasion potential of human hepatoma cells. *BMC Cancer*. 2009;(9):337. DOI: 10.1186/1471-2407-9-337

11. Zhu Y, Wu J, Yuan SY. MCT1 and MCT4 expression during myocardial ischemic-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2013;32(3):663-74. DOI: 10.1159/000354470.

12. Biegler B, Kasinrerck W. Reduction of CD147 surface expression on primary T cells leads to enhanced cell proliferation. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2012;30(4):259-67.

13. Cui HY, Guo T, Wang SJ, Zhao P, Dong ZS, Zhang Y, Jiang JL, Chen ZN, Yu XL. Dimerization is essential for HAb18G/CD147 promoting tumor invasion via MAPK pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012;419(3):517-22. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.02.049

14. Redzic JS, Armstrong GS, Isern NG, Jones DN, Kieft JS, Eisenmesser EZ. The retinal specific CD147 Ig0 domain: from molecular structure to biological activity. *Journal of Molecular Biology*. 2011;411(1):68-82. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.04.060

15. Adithi M, Nalini V, Kandalam M, Krishnakumar S. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in retinoblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2007;29(6):399-405.

16. Huang Z, Tan N, Guo W, Wang L, Li H, Zhang T, Liu X, Xu Q, Li J, Guo Z. Overexpression of EMMPRIN isoform 2 is associated with head and neck cancer metastasis. *PLoS One*. 2014;9(4):e91596. DOI: 10.1371/journal.pone.0091596

17. Yang SH, Li YT, Du DY. Oxidized low-density lipoprotein-induced CD147 expression and its inhibition by high-density lipoprotein on platelets in vitro. *Thrombosis Research*. 2013;132(6):702-11. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.10.003

18. Spring FA, Holmes CH, Simpson KL, Mawby WJ, Mattes MJ, Okubo Y, Parsons SF. The Oka blood group antigen is a marker for the M6 leukocyte activation antigen, the human homolog of OX-47 antigen, basigin and neurothelin, an immunoglobulin superfamily molecule that is widely expressed in human cells and tissues. *European Journal of Immunology*. 1997;27(4):891-7.

19. Seizer P, Gawaz M, May AE. Cyclophilin A and EMMPRIN (CD147) in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Research*. 2014;102(1):17-23. DOI: 10.1093/cvr/cvu035

20. Kanyenda LJ, Verdile G, Martins R, Meloni BP, Chieng J, Mastaglia F, Laws SM, Anderton RS, Boulous S. Is cholesterol and amyloid- β stress induced CD147 expression a protective response? Evidence that extracellular cyclophilin a mediated neuroprotection is reliant on CD147. *Journal of Alzheimer's disease*. 2014;39(3):545-56. DOI: 10.3233/JAD-131442
21. Agrawal SM, Williamson J, Sharma R, Kebir H, Patel K, Prat A, Yong VW. Extracellular matrix metalloproteinase inducer shows active perivascular cuffs in multiple sclerosis. *Brain*. 2013; 136(Pt 6):1760-77. DOI: 10.1093/brain/awt093
22. Zhang DW, Zhao YX, Wei D, Li YL, Zhang Y, Wu J, Xu J, Chen C, Tang H, Zhang W, Gong L, Han Y, Chen ZN, Bian H. HAB18G/CD147 promotes activation of hepatic stellate cells and is a target for antibody therapy of liver fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2012;57(6):1283-91. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.042
23. Zhao S, Chen C, Liu S, Zeng W, Su J, Wu L, Luo Z, Zhou S, Li Q, Zhang J., Kuang Y, Chen X. CD147 promotes MTX resistance by immune cells through up-regulating ABCG2 expression and function. *Journal of Dermatological Science*. 2013;70(3):182-9. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.02.005
24. L, Lam MP, Lam KK, Leung CO, Pang RT, Chu IK, Wan TH, Chai J, Yeung WS, Chiu PC. Identification of CD147 (basigin) as a mediator of trophoblast functions. *Human Reproduction*. 2013;28(11):2920-9. DOI: 10.1093/humrep/det355.
25. Richard V, Pillai MR. The stem cell code in oral epithelial tumorigenesis: 'the cancer stem cell shift hypothesis'. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010;1806(2):146-62. DOI: 10.1016/j.bbcan.2010.06.004.
26. Kanyenda LJ., Verdile G, Boulous S, Krishnaswamy S, Taddei K, Meloni BP, Mastaglia FL, Martins RN. The dynamics of CD147 in Alzheimer's disease development and pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;26(4):593-605. DOI: 10.3233/JAD-2011-110584
27. Jin A, Chen H, Wang C, Tsang LL, Jiang X, Cai Z, Chan HC, Zhou X. Elevated expression of CD147 in patients with endometriosis and its role in regulating apoptosis and migration of human endometrial cells. *Fertility and Sterility*. 2014;101(6):1681-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.007
28. Pistol G, Matache C, Calugaru A, Stavaru C, Tanaseanu S, Ionescu R, Dumitrache S, Stefanescu M. Roles of CD147 on T lymphocytes activation and MMP-9 secretion in systemic lupus erythematosus. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2007;11(2):339-48
29. Wang ZZ, Wang Y, Li JM, Mou FX, Wu H. Significance of serum MMP-3, TIMP-1, and monocyte CD147 in rheumatoid arthritis patients of damp-heat Bi-syndrome and of cold-damp Bi-syndrome. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2013;33(6):770-3.
30. Maeda-Hori M, Kosugi T, Kojima H, Sato W, Inaba S, Maeda K, Nagaya H, Sato Y, Ishimoto T, Ozaki T, Tsuboi N, Muro Y, Yuzawa Y, Imai E, Johnson RJ, Matsuo S, Kadomatsu K, Maruyama S. Plasma CD147 reflects histological features in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2014;23(4):342-52. DOI: 10.1177/0961203314520840
31. Wang M, Huang ZX, Pan YF, Zhang FC, Zheng BR, Deng WM, Li TW, Gu JR. Expressions of CD147 in peripheral monocytes and T lymphocytes of patients with ankylosing spondylitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010;90(41):2902-6.
32. Agrawal SM, Silva C, Tourtellotte WW, Yong VW. EMMPRIN: a novel regulator of leukocyte transmigration into the CNS in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Neuroscience*. 2011;31(2):669-77. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3659-10.2011
33. Chen H, Lam Fok K, Jiang X, Chan HC. New insights into germ cell migration and survival/apoptosis in spermatogenesis: Lessons from CD147. *Spermatogenesis*. 2012;2(4):264-72. DOI: 10.4161/spmg.22014
34. Wang B, Xu SS, Jiang JJ, Lu XB, Xue YS, Wang JC, Mi YF, Zhu M, Ge WL, Tang LJ. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer in the unstable plaque of patients with acute coronary syndrome. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2012;40(5):416-20.
35. Tu Y, Fu J, Wang J, Fu G, Wang L, Zhang Y. Extracellular matrix metalloproteinase inducer is associated with severity of brain oedema following experimental subarachnoid haemorrhage in rats. *The Journal of International Medical Research*. 2012;40(3):1089-98. DOI: 10.1177/147323001204000328
36. Nishioku T, Dohgu S, Koga M, Machida T, Watanabe T, Miura T, Tsumagari K, Terasawa M, Yamauchi A, Kataoka Y. Cyclophilin A secreted from fibroblast-like synoviocytes is involved in the induction of CD147 expression in macrophages of mice with collagen-induced arthritis. *Journal of Inflammation*. 2012;9(1):44. DOI: 10.1186/1476-9255-9-44.
37. Burnett LA, Light MM, Mehrotra P, Nowak RA. Stimulation of GPR30 increases release of EMMPRIN-containing microvesicles in human uterine epithelial cells. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(12):4613-22. DOI: 10.1210/jc.2012-2098
38. Singh M, Kindelberger D, Nagymanyoki Z, Ng SW, Quick CM, Yamamoto H, Fichorova R, Fulop V, Berkowitz RS. Vascular endothelial growth factors and their receptors and regulators in gestational trophoblastic diseases and normal placenta. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2012;57(5-6):197-203.
39. Mishra B, Kizaki K, Koshi K, Ushizawa K, Takahashi T, Hosoe M, Sato T, Ito A, Hashizume K. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) and its expected roles in the

- bovine endometrium during gestation. *Domestic Animal Endocrinology*. 2012;42(2):63-73. DOI: 10.1016/j.domaniend.2011.09.004
40. Chen Y, Gou X, Ke X, Cui H, Chen Z. Human tumor cells induce angiogenesis through positive feedback between CD147 and insulin-like growth factor-I. *PLoS One*. 2012;7(7):e40965. DOI: 10.1371/journal.pone.0040965
41. Menashi S, Serova M, Ma L, Vignot S, Mourah S, Calvo F. Regulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer and matrix metalloproteinase expression by amphiregulin in transformed human breast epithelial cells. *Cancer Research*. 2003;63(22):7575-80.
42. Capestrano M, Mariggio S, Perinetti G, Egorova AV, Iacobacci S, Santoro M, di Pentima A, Iurisci C, Egorov MV, di Tullio G., Buccione R., Luini A., Polishchuk RS. Cytosolic phospholipase A2 ϵ drives recycling through the clathrin-independent endocytic route. *Journal of Cell Science*. 2014; 127(Pt 5):977-93. DOI: 10.1242/jcs.136598
43. Mauris J, Woodward AM, Cao Z, Panjwani N, Argüeso P. Molecular basis for MMP9 induction and disruption of epithelial cell-cell contacts by galectin-3. *Journal of Cell Science*. 2014; 127(Pt 14):3141-8. DOI: 10.1242/jcs.148510
44. Kong LM, Liao CG, Fei F, Guo X, Xing JL, Chen ZN. Transcription factor Sp1 regulates expression of cancer-associated molecule CD147 in human lung cancer. *Cancer Science*. 2010;101(6):1463-70. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01554.x
45. Philp NJ, Ochrietor JD, Rudoy C, Muramatsu T, Linser PJ. Loss of MCT1, MCT3, and MCT4 expression in the retinal pigment epithelium and neural retina of the 5A11/basigin-null mouse. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003;44(3):1305-11
46. Yang JM, O'Neill P, Jin W, Foty R, Medina DJ, Xu Z, Lomas M, Arndt GM, Tang Y, Nakada M., Yan L, Hait WN. Extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) confers resistance of breast cancer cells to Anoikis through inhibition of Bim. *The Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(14):9719-27.
47. Bi J, Li Y, Sun F, Saalbach A, Klein C, Miller DJ, Hess R, Nowak RA. Basigin null mutant male mice are sterile and exhibit impaired interactions between germ cells and Sertoli cells. *Developmental Biology*. 2013;380(2):145-56. DOI: 10.1016/j.ydbio.2013.05.023
48. Muramatsu T. Basigin: A multifunctional membrane protein with an emerging role in infections by malaria parasites. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2012;16(10):999-1011. DOI: 10.1517/14728222.2012.711818
49. Bernard SC, Simpson N, Join-Lambert O, Federici C, Laran-Chich MP, Maïssa N, Bouzinba-Ségarde H, Morand PC, Chretien F, Taouji S., Chevet E, Janel S, Lafont F, Coureuil M, Segura A, Niedergang F, Marullo S, Couraud PO, Nassif X, Bourdoulous S. Pathogenic *Neisseria meningitidis* utilizes CD147 for vascular colonization. *Nature Medicine*. 2014;20(7):725-31. DOI: 10.1038/nm.3563
50. Klawitter J, Klawitter J, Schmitz V, Brunner N, Crunk A, Corby K, Bendrick-Peart J, Leibfritz D, Edelstein CL, Thurman JM., Christians U. Low-salt diet and cyclosporine nephrotoxicity: changes in kidney cell metabolism. *Journal of Proteome Research*. 2012;11(11):5135-44. DOI: 10.1021/pr300260e
51. Venkatesan B, Valente AJ, Prabhu SD, Shanmugam P, Delafontaine P, Chandrasekar B. EMMPRIN activates multiple transcription factors in cardiomyocytes, and induces interleukin-18 expression via Rac1-dependent PI3K/Akt/IKK/NF- κ B and MKK7/JNK/AP-1 signaling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010;49(4):655-63. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.05.007
52. Philp NJ, Ochrietor JD, Rudoy C, Muramatsu T, Linser PJ. Loss of MCT1, MCT3, and MCT4 expression in the retinal pigment epithelium and neural retina of the 5A11/basigin-null mouse. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003;44(3):1305-11
53. Ait-Ali N, Fridlich R, Millet-Puel G, Clérin E, Delalande F, Jaillard C, Blond F, Perrocheau L, Reichman S, Byrne LC, Olivier-Bandini A, Bellalou J, Moysse E, Bouillaud F, Nicol X, Dalkara D, van Dorselaer A, Sahel JA, Léveillard T. Rod-derived cone viability factor promotes cone survival by stimulating aerobic glycolysis. *Cell*. 2015;161(4):817-32. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.023
54. Muramatsu T. Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners. *Journal of Biochemistry*. 2016;159(5):481-90. DOI: 10.1093/jb/mvv127
55. Wei M, Li H, Shang Y, Zhou Z, Zhang J. Increased CD147 (EMMPRIN) expression in the rat brain following traumatic brain injury. *Brain Research*. 2014;1585:150-8. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.06.018
56. Besse F, Mertel S, Kittel RJ, Wichmann C, Rasse TM, Sigrist SJ, Ephrussi A. The Ig cell adhesion molecule Basigin controls compartmentalization and vesicle release at *Drosophila melanogaster* synapses. *The Journal of Cell Biology*. 2007;177(5):843-55. DOI: 10.1083/jcb.200701111
57. Kaushik DK, Hahn JN, Yong VW. EMMPRIN, an upstream regulator of MMPs, in CNS biology. *Matrix Biology*. 2015;44-46:138-46. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.01.018
58. Vetrivel KS, Zhang X, Meckler X, Cheng H, Lee S, Gong P, Lopes KO, Chen Y, Iwata N, Yin K-J, Lee J-M, Parent AT, Saido TC, Li Y-M, Sisodia SS, Thinakaran G. Evidence that CD147 modulation of β -amyloid (A β) levels is mediated by extracellular degradation of secreted A β . *The Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(28):19489-98. DOI: 10.1074/jbc.M801037200
59. Nahalkova J, Volkmann I, Aoki M, Winblad B, Bogdanovic N, Tjernberg LO, Behbahani H. CD147, a

gamma-secretase associated protein is upregulated in Alzheimer's disease brain and its cellular trafficking is affected by presenilin-2. *Neurochemistry International*. 2010;56(1):67-76. DOI: 10.1016/j.neuint.2009.09.003

60. Higgins GA, Jacobsen H. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease: phenotype and application. *Behavioural Pharmacology*. 2003;14(5-6):419-38.

Сведения об авторах

Успенская Юлия Александровна, научный сотрудник, д.б.н., доцент, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: uspenskaya.yulia@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5714-3462>

Комлева Юлия Константиновна, доцент, к.м.н., НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: yuliakomleva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5742-8356>

Горина Яна Валерьевна, доцент, к. фарм. н., НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: yana_20@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3341-1557>

Пожиленкова Елена Анатольевна, доцент, к.б.н., НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: Elena.a.pozhilenkova@gmail.com

Белова Ольга Анатольевна, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201609; e-mail: ulyabelova@mail.ru

Салмина Алла Борисовна, д.м.н., профессор, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru, ResearcherID: L-7977-2013

Author information

Yulia A. Uspenskaya, researcher, Dr.Med.Sci, assistant professor, Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: uspenskaya.yulia@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5714-3462>

Yulia K. Komleva, Dr.Med.Sci, assistant professor, Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: yuliakomleva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5742-8356>

Yana V. Gorina, Dr.Med.Sci, assistant professor, Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: yana_20@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3341-1557>

Elena A. Pozhilenkova, Dr.Med.Sci, assistant professor, Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: Elena.a.pozhilenkova@gmail.com

Olga A. Belova, assistant, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201609; e-mail: ulyabelova@mail.ru

Alla B. Salmina, Dr.Med.Sci, Professor, Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru, ResearcherID: L-7977-2013

Поступила 02.10.2017 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 02 October 2017
Accepted for publication 05 April 2018