

© ГАРМАНОВА Т. Н., КРИВОНОСОВА Д. А., АГАПОВ М. А., СЕМИНА Е. В., ГАЛЛЯМОВ Э. А., МАРКАРЬЯН Д. Р., КАКОТКИН В. В.

УДК 616.34-006.6

DOI: 10.20333/25000136-2022-2-20-29

Роль урокиназной системы в канцерогенезе колоректального рака

Т. Н. Гарманова, Д. А. Кривоносова, М. А. Агапов, Е. В. Семина, Э. А. Галлямов, Д. Р. Маркарьян, В. В. Какоткин

¹ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины (МГУ им. М. В. Ломоносова), Москва 119991, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва 119991, Российская Федерация

Цель исследования. Систематический обзор данных последних лет по урокиназной системе, ее роли в канцерогенезе на клеточном уровне, с упором на канцерогенез колоректального рака.

Материал и методы. Поиск русскоязычных и англоязычных публикаций производился в базах данных Medline и E-library с 2015 по 2021 гг. по следующим ключевым словам «urokinase» AND «cancer», «urokinase» AND «colorectal», «urokinase» AND «biomarker» в полях Title и Abstract, из найденных источников в обзор были включены 59 публикаций.

Результаты. Урокиназная система участвует в множестве процессов канцерогенеза – от деградации внеклеточного матрикса и метастазирования до пролиферации и подавления апоптоза опухолевых клеток. Поиск новых биомаркеров для диагностики, оценки прогрессирования и прогнозирования колоректального рака представляет большой интерес вследствие несовершенства, экономической неэффективности и трудоемкости других методов диагностики данного заболевания. Кроме того, такие маркеры могут быть не только диагностически значимыми агентами, но и мишенями таргетной противоопухолевой терапии. Урокиназа и ее рецептор выступают в качестве нового потенциального биомаркера для скрининга и диагностики, а также прогнозирования прогрессирования колоректального рака, в перспективе заменяющего доказано незначимые уровни СЕА и СА19-9.

Заключение. За последние годы было сделано множество открытий в данной сфере, однако для диагностически значимых результатов и для безопасного применения таргетной терапии необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: урокиназа, колоректальный рак, биомаркер, uPA, uPAR.

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

Для цитирования: Гарманова ТН, Кривоносова ДА, Агапов МА, Семина ЕВ, Галлямов ЭА, Маркарьян ДР, Какоткин ВВ. Роль урокиназной системы в канцерогенезе колоректального рака. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(2):20-29. DOI: 10.20333/25000136-2022-2-20-29

The role of the urokinase system in colorectal carcinogenesis

T. N. Garmanova¹, D. A. Krivososova¹, M. A. Agapov¹, E. V. Semina¹, E. A. Galliamov², D. R. Markaryan¹, V. V. Kakotkin¹

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russian Federation

² Sechenovsky Institute of Clinical Medicine University, Moscow 119991, Russian Federation

The aim of the research. A systematic review of data published in recent years on the urokinase system, its role in carcinogenesis at the cellular level with an emphasis on the carcinogenesis of colorectal cancer.

Material and methods. The research was compiled based on Russian and English publications from the Medline and E-library databases dated 2015 to 2021 using the following keywords: “urokinase” AND “cancer”, “urokinase” AND “colorectal”, “urokinase” AND “biomarker” in the Title and Abstract fields. Out of the references found, a total of 59 publications were included in this review.

Results. The urokinase system is involved in many processes of carcinogenesis: from degradation of the extracellular matrix and tumour metastasis to proliferation and apoptosis suppression in tumour cells. The search for new biomarkers for diagnosis, assessment of progression and prognosis of colorectal cancer is of great interest due to the imperfection, economic inefficiency and laboriousness of other methods for diagnosing this disease. In addition, such markers may be not merely diagnostically significant agents, but also objects for targeted antitumor therapy. Urokinase and its receptor act as a potential new biomarker for screening, diagnosis and predicting the progression of colorectal cancer. In future, they may replace the CEA and CA19-9 levels proven to be non-significant.

Conclusion. In recent years, many discoveries have been made in this area. However, obtaining of diagnostically significant results and safe application of targeted therapy require further research.

Key words: urokinase, colorectal cancer, biomarker, uPA, uPAR.

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

Citation: Garmanova TN, Krivososova DA, Agapov MA, Semina EV, Galliamov EA, Markaryan DR, Kakotkin VV. The role of the urokinase system in colorectal carcinogenesis. *Siberian Medical Review*. 2022;(2):20-29. DOI: 10.20333/25000136-2022-2-20-29

Введение

Колоректальный рак занимает 3 место (10 % всех случаев) по числу новых случаев среди всех диагностируемых злокачественных новообразований в мире. Заболеваемость в старшей группе снижается, в то время как в группе младше 50 лет постепенно растет на 1-4 % в некоторых странах, таких как США, Канада, Австралия [1]. Изменяется соотношение право- и левосторонних опухолей ободочной кишки, увеличивается доля поражения проксимальных отделов [2, 3]. Смертность от КРР после небольшого падения к 2000-м годам снова начинает расти смертность в мире с 492 000 случаев в 2000 г [4] увеличилась до 935 000 случаев в 2020 г [1]. Данные статистики заставляют пересмотреть подходы к диагностике и лечению данного вида опухоли, дополнить их более прогрессивными и показательными методами, а также разработать новые стандарты прогнозирования исходов течения заболевания.

Даже при R0-резекции первичной опухоли, не всегда обеспечивается полное удаление всех опухолевых клеток, на основании чего можно предположить возникновение некоторого равновесия между остающимися клетками опухоли и иммунной системой, которое клинически проявляется как ремиссия [5]. При этом особенно актуальным становится поиск новых специфичных маркеров опухолевого процесса.

Из имеющихся неинвазивных методов диагностики, онкологические маркеры сыворотки крови, применявшиеся до настоящего времени, показали себя неэффективным инструментом прогнозирования. Необходим поиск новых, более специфичных маркеров с лучшими показателями чувствительности и специфичности.

На данный момент существует множество исследований о роли урокиназной системы в возникновении, прогрессировании и рецидивировании онкологических заболеваний. В частности, для рака молочной железы урокиназная система является доказанным опухолевым биомаркером. Целью данного обзора стал поиск и сбор научной информации о возможной роли урокиназной системы в течении и прогрессировании КРР в свете возможного использования этой системы в качестве маркера КРР.

Материал и методы

Поиск русскоязычных и англоязычных публикаций производился в базах данных Medline и E-library с 2015 по 2021гг. по следующим ключевым словам «urokinase» AND «cancer», «urokinase» AND «colorectal», «urokinase» AND «biomarker» в полях Title и Abstract. Из найденных источников после

исключения публикаций, не касающихся применения урокиназной системы на практике в диагностике, прогнозировании исходов, прогрессировании опухолевого процесса и лечении КРР, в обзор были включены 59 публикаций. Поиск в указанных базах данных производился независимо двумя исследователями. Подбор источников был завершён ручным поиском актуальных исследований в библиографических списках ранее отобранных статей. Качество исследований оценивалось согласно протоколу Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 Levels of Evidence. Исследования, освещающие вопросы прогностических факторов, дополнительно оценивались при помощи алгоритма QUIPS (Quality In Prognosis Studies tool).

Система урокиназного активатора плазминогена

Система урокиназного активатора плазминогена (uPA), активная при большинстве типов опухолей, представляет собой систему, которая контролирует деградацию внеклеточного матрикса (ECM), активируя повсеместно распространенную протеазу плазмин. Ключевыми компонентами системы uPA (uPAS) являются uPA, ингибитор активатора плазминогена-1 и -2 (PAI-1, PAI-2) и uPA-ассоциированный рецептор (uPAR) [6]. После активации система плазмина вызывает деградацию фибрина, нескольких факторов свертывания крови и ECM. Это, в свою очередь, действует как гомеостатический механизм при нормальном физиологическом заживлении ран. Кроме того, уровни uPAR в плазме отражают иммунную активацию в ответ на бактериальную или вирусную инфекцию, рак, ожоги и ревматические заболевания [7].

Согласно литературным данным, урокиназная система участвует в нескольких процессах канцерогенеза. Компоненты системы uPA могут увеличивать пролиферацию клеток за счет протеолитической активации различных типов факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), EGF, фактор роста фибробластов-2 (FGF-2) и TGF- β , а также молекулы адгезии, такие как интегрины $\alpha 5 \beta 1$ [8,9,10]. Несколько исследований продемонстрировали участие системы uPA-uPAR на ранних стадиях образования опухоли. Например, у мышей с дефицитом uPA было нарушено прогрессирование меланомы [11]. Однако ингибирование uPA не влияет на прогрессирование рака поджелудочной железы, доказывая, что влияние системы uPA на опосредование раннего туморогенеза также зависит от типа рака [12]. Более того, система uPA-uPAR участвует в ингибировании апоптоза. Subramanian et al. показали, что опосредованное

иРНК ингибирование как uPA, так и uPAR одновременно запускает апоптоз в клетках рака молочной железы за счет активации различных белков каспаз [13]. Более поздние исследования с использованием целевых антител против uPAR (ATN-658) обнаружили усиление апоптоза в клетках рака яичников как *in vitro*, так и *in vivo* [14].

Перекрестное взаимодействие между клетками опухоли и окружающей средой через взаимодействие между uPAR и интегринами может регулировать «выход» опухоли из состояния покоя. В клетках опухоли взаимодействие uPAR-интегрин вызывает рекрутирование FAK и EGFR и тем самым индуцирует митогенный путь передачи сигналов Raf-MEK-ERK [15, 16]. Ингибирование uPAR, интегрин $\beta 1$, FAK или EGFR по отдельности или в комбинации вызывает состояние покоя и тем самым приводит к подавлению роста опухоли [16, 17].

При метастазировании опухолевые клетки стимулируют деградацию внеклеточного матрикса (ECM), чтобы покинуть первичный участок происхождения и мигрировать в отдаленные ткани по пути кровотока. uPA относится к протеазам, которые могут вызывать деградацию ECM. Компоненты системы uPA-uPAR могут разрушать ECM через активацию плазмина или MMP [18]. Деградация ECM вызывает высвобождение различных типов факторов роста, которые действуют как петля обратной связи для усиления экспрессии различных компонентов системы uPA-uPAR, а также регуляции различных стадий метастазирования [19].

uPA-опосредованная деградация ECM имеет решающее значение для инициации ангиогенеза [19]. uPA индуцирует высвобождение различных типов проангиогенных факторов роста, таких как VEGF, FGF-2, которые играют ключевую роль в пролиферации эндотелиальных клеток [20]. Связывание uPAR с витронектином способствует адгезии и миграции клеток. uPAR также подавляет экспрессию ключевого регулятора ангиогенеза (PTEN), и тем самым способствует ангиогенезу [21]. Анализ потери функции с использованием shРНК против uPA и uPAR показал ингибирование передачи сигналов ангиогенеза как гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), так и VEGF [22, 23]. В других исследованиях было показано, что ингибирование uPA / uPAR по отдельности или в комбинации подавляет экспрессию Notch-1 [24]. Это нарушает перекрестную передачу сигналов Notch-1 к NF- κ B и путям PI3K / AKT / mTOR и тем самым ингибирует инвазию и ангиогенез [25].

Известно, что компоненты систем uPA увеличивают клеточную адгезию и миграцию во время метастатического распространения опухолевых клеток. Роль uPAR в этом отношении изучена достаточно широко. В настоящее время установлено, что uPAR соединяет систему uPA с передачей сигналов GPCR, а также с некоторыми другими белками, такими как цитокератин 8, α -енолаза, для регулирования клеточной адгезии и миграции [26, 27].

Повышенная экспрессия uPAR в условиях гипоксии активирует нижестоящие сигнальные пути Akt и Rac1, что приводит к стимулированию эпидермально-мезенхимального перехода (ЭМП), а также к клеточной инвазии [28]. Кроме того, блокирование экспрессии uPAR подавляло ЭМП, вызванное гипоксией. Это говорит о том, что uPAR играет роль в ЭМП. Другие исследования показали, что таргетинг uPAR с помощью антител также ингибирует инвазию и метастазирование опухоли как *in vitro*, так и *in vivo* [29]. Новые данные свидетельствуют о том, что опухолевые клетки секретируют различные типы внеклеточных везикул, которые обладают прометастатическим действием [30]. Более высокие уровни uPA и PAI-1 были обнаружены во внеклеточных пузырьках различных опухолевых клеток, что указывает на возможное участие оси uPA в опосредованном экзосомами онкогенезе и метастазировании. Однако в будущем необходимы подробные исследования для подтверждения этого явления [31]. Эффекты урокиназной системы суммированы на рисунке.

Урокиназа как опухолевый маркер

Помимо своей роли в физиологических процессах, система uPA активна в большинстве типов опухолей, где ее аберрантная регуляция была связана с развитием метастатического фенотипа *in vitro*, а исследования *in vivo* показали, что сверхэкспрессия uPA, PAI-1 и uPAR не только увеличивает способность к инвазии опухолевых клеток и метастазирование, но также соответствует более высокому риску заболевания, коррелируя с традиционными клинико-патологическими признаками, что делает их потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями в широком диапазоне злокачественных новообразований человека. В настоящее время uPAS считается потенциальным прогностическим фактором многих различных видов онкологических заболеваний, включая рак молочной железы, легких, мочевого пузыря, желудка, кишечника, матки, почек, щитовидной железы, головы и мягких тканей.

Именно при раке молочной железы была впервые предложена связь между uPAS и онкогенезом

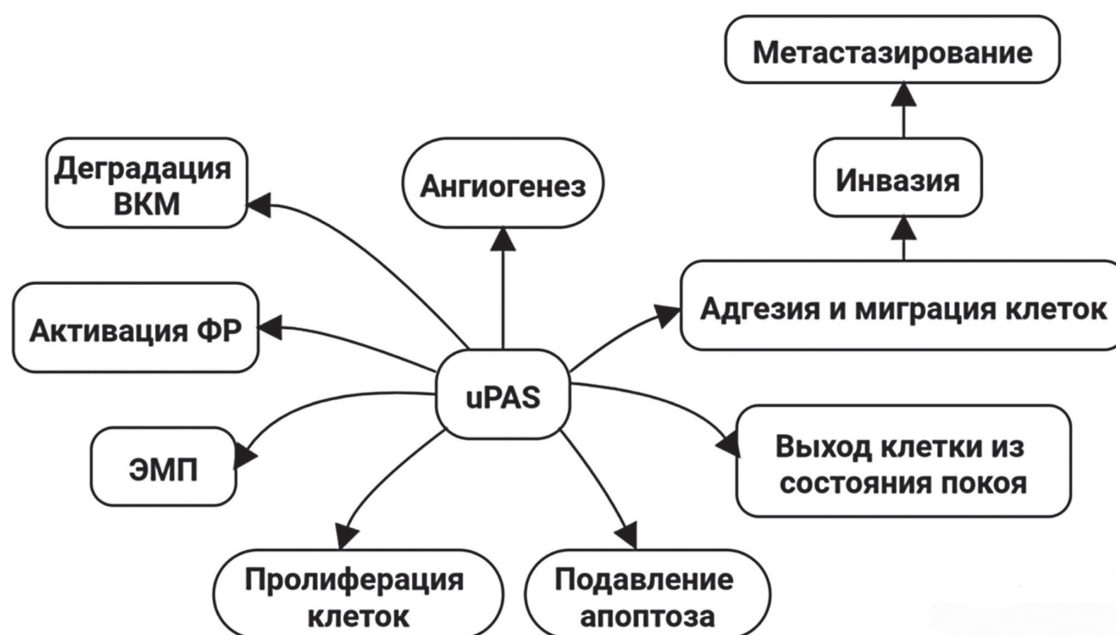


Рисунок. Роль урокиназной системы в канцерогенезе. uPAS, урокиназная система; ВКМ, внеклеточный матрикс; ФР, факторы роста; ЭМП, эпителиально-мезенхимальный переход.

Figure. The Role of the urokinase system in carcinogenesis. uPAS – urokinase system; ECM – extracellular matrix; GF – growth factors; EMT – epithelial-mesenchymal transition.

и метастазированием. Группа исследователей изучила связь между uPA в первичных карциномах молочной железы и различными прогностическими параметрами и обнаружили, что активность uPA была связана со стадией заболевания и статусом метастазов в подмышечные узлы. Кроме того, пациенты с первичной карциномой с наблюдаемым высоким уровнем активности uPA имели гораздо более короткую безрецидивную выживаемость (DFS), чем пациенты с низкой активностью uPA. К тому же, проведя (многовариантный) анализ, предыдущие клинические исследования показали, что, помимо статуса лимфатических узлов, uPA и PAI-1 имели самый сильный независимый прогностический эффект на безрецидивную и общую выживаемость [6].

У пациентов с колоректальным раком повышенный дооперационный уровень suPAR в плазме коррелирует с худшей выживаемостью [32]. Yang et al. предположили, что uPA и uPAR могут использоваться в качестве независимых прогностических факторов для оценки выживаемости пациентов с колоректальным раком, метастазирования, а также в качестве терапевтических мишеней [33]. J. Halamkova показала статистически значимую корреляцию между экспрессией uPAR, белка PAI-2 и степенью злокачественности КРР [34]. Обнаружено увеличение PAI-1 в метастазах КРР в печени по сравнению с первичными КРР [31, 35].

Herszényi et al. [36] проанализировали образцы крови пациентов с КРР и обнаружили, что уровни uPA и PAI-1 оказались более значимым прогностическими факторами КРР, чем часто используемые сывороточные маркеры. Интересно, что исследование, разработанное для анализа экспрессии uPA и PAI-1 при раке толстой кишки, показало различное прогностическое значение компонентов uPAS для рака толстой и прямой кишки; при этом уровни uPA и PAI-1 коррелировали только с раком прямой кишки (одномерный анализ), что позволяет предположить, что их прогностическая ценность в целом не актуальна для всех типов КРР [37].

Анализируя две большие группы пациентов с КРР с известным статусом MMR Minoo et al. [38] обнаружили, что uPA является независимым прогностическим маркером, применимым, в частности, для КРР с высоким уровнем MMR, где его позитивная регуляция коррелировала со стадией опухоли, инвазивным краем и общей выживаемостью.

Предыдущие исследования показали, что количество расщепленного uPAR в опухолях соответствует активности uPA и представляет собой лучшее прогностическое значение, чем интактная форма uPAR. Подобно результатам исследований при раке молочной железы и простаты, было показано, что различные формы suPAR активируются у пациентов с КРР и коррелируют с канцерогенезом КРР [39].

Дополнительное исследование, проведенное той же группой, подтвердило, что все три типа suPER, suPAR (I-III), suPAR (II-III) и uPAR (I) были независимыми маркерами общей выживаемости пациентов и более эффективными прогностическими маркерами КРР как отдельные формы по сравнению с их суммой, как показали одно- и многопараметрические анализы [40]. Недавно те же авторы сообщили, что растворимый интактный и расщепленный uPAR (suPAR (I-III) и suPAR (II-III)) был ценным независимым прогностическим и предиктивным фактором для метастатического КРР, который хорошо коррелировал с общей выживаемостью пациентов [41].

Пациенты с низким уровнем suPAR лучше реагировали на традиционную химиотерапию, чем пациенты с высокими концентрациями suPAR. Исследование Vujanda et al. [42] также показало, что uPAR был ценным прогностическим фактором КРР, поскольку его уровни мРНК в крови коррелировали и точно диагностировали КРР на ранней стадии.

В другом исследовании одно- и многофакторный анализ показал, что количество макрофагов с высокой экспрессией uPAR, обнаруженных в опухолевом центре, было значительно связано с плохой общей выживаемостью у пациентов с КРР [43].

Экспрессия uPAR в эпителии (uPARE) и строме-связанных (uPARS) клетках прямой кишки не похожи друг на друга, что указывает на различную роль uPAR в этих двух типах клеток. Авторы обнаружили, используя многопараметрическую модель, значимую и независимую корреляцию между повышенным uPARE и плохой общей выживаемостью у пациентов с неметастатическим раком прямой кишки. Напротив, uPAR был прогностически связан с улучшением общей выживаемости у пациентов с узловым метастатическим раком прямой кишки [44].

В исследовании *in vitro* было обнаружено, что фактор транскрипции GATA6 индуцирует миграцию и инвазию клеток КРР за счет увеличения экспрессии uPA посредством Sp1-связанной активации промотора uPA [45]. Аналогичным образом, сообщалось, что фактор-1, полученный из стромальных клеток, индуцирует экспрессию и секрецию uPA путем стимуляции Sp1 и AP-1 связывания с промотором uPA в клеточных линиях DLD-1, SW48 и COLO205 [46].

Более того, наблюдаемая позитивная регуляция uPA была связана с активацией p38-MAPK и фосфатидилинозитол-3 киназного (PI3K) / Akt. пути. В другом исследовании сообщается, что инактивация uPAR изменяет экспрессию Bcl-2, Bax, Bid и p53, что способствует апоптозу, опосредованному лигандом,

индуцирующим апоптоз, вызванный фактором некроза опухоли, в раковых клетках толстой кишки HCT116 [47].

В недавнем исследовании Jin et al. показал уменьшение инвазии и миграции клеток КРР вследствие ингибирования uPA и MMP-9, вызванного 3,3'-дииндолилметаном [48]. В другом исследовании лечение моноклональным антителом uPAR ATN-658 подавляло миграцию и инвазию КРР-клеток *in vitro* и вызывало значительное ингибирование роста опухоли в печени модели КРР-клетки-ксенотрансплантат [49]. Липополисахарид бактериального эндотоксина индуцирует инвазию КРР-клеток путем стимуляции экспрессии uPA и uPAR *in vitro* [50].

В исследовании Märkl et al. [51] наблюдалась значимая связь между экспрессией uPA и почкованием опухоли при раке толстой кишки. В недавнем исследовании та же исследовательская группа провела последующее наблюдение пациентов с раком толстой кишки, которые участвовали в предыдущем исследовании [52]. Их результаты подтвердили, что uPA и PAI-1 являются неблагоприятными прогностическими факторами при раке толстой кишки. В отличие от предыдущих исследований, они обнаружили, что uPA имеет меньшую прогностическую ценность, чем PAI-1, который, согласно одно- и многомерному анализу, в тандеме с почкованием опухоли независимо коррелировал с наличием отдаленных метастазов у пациентов [6].

В исследовании подтвердилось независимое прогностическое значение расщепленных форм suPAR, определенное в образцах плазмы, собранных до операции у пациентов с первичным КРР. Также было показано, что определение расщепленных форм suPAR в плазме, собранной через 6 месяцев после операции, дает дополнительную прогностическую информацию, чем просто измерение предоперационных уровней. Эти последние результаты требуют дальнейшей проверки и исследования, но могут иметь клиническую ценность [53].

Перспективы использования урокиназной системы

Высокая экспрессия uPAR является характеристикой клеток опухоли, значит, при терапевтическом воздействии именно на эту систему негативного влияния на нормальные клетки не будет. Помимо uPA, были обнаружены многие другие uPAR-связывающие лиганды, что показывает наличие альтернативных методов лечения, нацеленные на uPAR, в будущих исследованиях. Учитывая, что большая часть клеточного uPAR связана с uPA, актуальной темой для

будущих исследований будет разработка терапевтических препаратов, способных воздействовать на связанный uPAR, таких как моноклональное антитело против uPAR – ATN-658 [49]. Несмотря на многочисленные исследования роли uPAS в развитии опухолей, остается несколько вопросов, на которые нет ответа.

Микроокружение опухоли играет важную роль в развитии опухоли. Такие исследования сообщают о высокой экспрессии компонентов uPAS в строме опухоли, что предполагает возможное взаимодействие между стромой и опухолевыми клетками и даже регуляцию прогрессирования опухоли с помощью передачи сигналов паракринной стромы. Следовательно, необходимо лучше прояснить роль стромальных клеток в развитии опухоли, чтобы лучше понять их сложное взаимодействие. Более того, модуляция экспрессии uPAS может использоваться для контроля этого взаимодействия в новых терапевтических подходах, направленных на строму опухоли. Наконец, в будущем также следует оценить, какие uPA вносят больший вклад в рост опухоли; uPA клеток хозяина или опухоли [44, 54]? Это различие усложняет то, что uPA и PAI-1 также секретируются нормальными клетками в физиологических процессах, таких как заживление ран, ремоделирование тканей, связанных с развитием, рост сосудов и пост-лактационная инволюция молочных желез. Следовательно, для более эффективной терапии необходимы более специфические препараты, нацеленные только на ассоциированные с опухолью компоненты uPAS.

Одним из пробелов в знаниях в этой области исследований является тщательная идентификация и описание клеточных взаимодействий uPAS. Необходимо выяснить взаимодействие uPAS с другими протеазами, разрушающими ECM, активными в канцерогенезе, такими как MMP [55]. Имеющиеся исследования показали, что uPA и uPAR влияют на развитие опухоли, взаимодействуя с интегринами и факторами роста [46]. Более того, некоторые авторы предполагают, что взаимодействие uPAR – Vn может быть привлекательной мишенью для модуляции uPAS при опухолевой прогрессии и метастазировании [56]. CSC, раковые клетки со стволовыми свойствами, влияют на метастазирование и рецидивы различных типов как гематопоетических, так и солидных опухолей [57]. Данные исследования показывают, что uPA, PAI-1 и uPAR участвуют в возникновении CSC, а также в индукции EMT, двух процессов, которые связаны с лекарственной устойчивостью и уклонением от апоптоза при раке. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить точный вклад компонентов

uPAS в поддержание стволовой потенции раковых клеток и обеспечение химиорезистентности.

Ранняя диагностика большинства видов рака – единственное, что может улучшить прогноз и значительно повлиять на общую выживаемость у онкологических больных. Иногда отсутствие каких-либо значимых симптомов скрывает болезнь до тех пор, пока пациенты не достигают прогрессирующей стадии, что затрудняет дальнейшее эффективное лечение. Клинические исследования оценили и подтвердили клиническую значимость uPA и PAI-1, особенно их роль в качестве надежных прогностических и прогностических маркеров рака. Это подтверждается тем фактом, что uPA и PAI-1 были объявлены как биомаркер с LOE-1 при раке груди [58]. Кроме того, как uPAR, так и его растворимые формы, как было показано, являются эффективными прогностическими маркерами для определения плохого прогноза и прогнозирования ответа на терапию у онкологических больных. Следовательно, определение компонентов uPAS может помочь в скрининге пациентов перед лечением и их последующей стратификации в группы низкого или высокого риска. Эти знания могут помочь продвинуть индивидуализацию онкотерапии, особенно с точки зрения выбора подходящей терапии и прогнозирования ее конкретной пользы [6].

Несмотря на то, что несколько ключевых компонентов (uPA, uPAR и PAI-1) фибринолитической системы явно отрицательно регулируются почти при всех раковых заболеваниях и являются потенциальными диагностическими и терапевтическими целями, их клиническое применение для больных раком человека изучено относительно меньше.

suPAR становится новым кандидатом в биомаркеры нескольких заболеваний; однако исследования, связанные с использованием suPAR в качестве потенциального биомаркера, все еще находятся в зачаточном состоянии. В этом отношении необходимы дополнительные исследования. Еще неизвестно, могут ли убедительные доклинические данные о некоторых антителах и низкомолекулярных ингибиторах против компонентов фибринолитической системы все еще транслироваться на пациентов с помощью соответствующих двойных слепых рандомизированных клинических испытаний [59].

Заключение

Поиск новых биомаркеров для диагностики, оценки прогрессирования и прогнозирования колоректального рака представляет большой интерес вследствие несовершенства, экономической неэффективности и трудоемкости других методов диагностики

данного заболевания. Кроме того, такие маркеры могут быть не только диагностически значимыми агентами, но и мишенями таргетной противоопухолевой терапии.

Для того, чтобы грамотно оценить роль компонентов урокиназной системы, необходимо понимать функцию каждого в физиологических, а также в патологических опухолевых процессах. Множество исследований по этой теме посвящены изучению функционирования урокиназной системы в норме и патологии. За последние годы было сделано множество открытий в данной сфере, однако для диагностически значимых результатов и для безопасного применения таргетной терапии необходимы дальнейшие исследования.

Определение чувствительности и специфичности урокиназной системы как маркера КРП является решающим в установлении пригодности данного показателя для клинической практики. На данный момент уровень урокиназы служит потенциально альтернативным лабораторным тестом, в перспективе заменяющим доказано незначимые уровни СЕА и СА19-9.

Литература / References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Seydaoğlu G, Özer B, Arpacı N, Parsak CK, Eray IC. Trends in colorectal cancer by subsite, age, and gender over a 15-year period in Adana, Turkey: 1993-2008. *The Turkish Journal of Gastroenterology : the Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2013;24(6):521-531. DOI: 10.4318/tjg.2013.0726
3. Thörn M, Bergström R, Kressner U, Sparén P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes and Control : CCC*. 1998;9(2):145-152. DOI: 10.1023/a:1008826109697
4. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000 [published correction appears in *Lancet Oncol* 2001 Oct;2(10):596]. *The Lancet. Oncology*. 2001;2(9):533-543. DOI: 10.1016/S1470-2045(01)00486-7
5. Карачун АМ, Петров АС, Панайотти ЛЛ, Олькина АЮ. Влияние несостоятельности швов анастомозов на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(8):42-46. [Karachun AM, Petrov AS, Panayotti LL, Ol'kina AYU. Influence of anastomotic leakage on the long-term outcomes in patients with colorectal cancer. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;(8):42-46. (In Russian)] DOI: 10.17116/hirurgia201808242
6. Madunić J. The Urokinase Plasminogen Activator System in Human Cancers: An Overview of Its Prognostic and Predictive Role. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;118(12):2020-2036. DOI: 10.1055/s-0038-1675399
7. Лебедев НВ, Климов АЕ, Черепанова ОН, Бархударов АА. Биомаркеры и индикаторы воспаления в диагностике и прогнозе абдоминального сепсиса. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(10):92-98. [Lebedev NV, Klimov AE, Cherepanova ON, Barkhudarov AA. Inflammatory markers in diagnosis and prognosis of abdominal sepsis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;(10):92-98. (In Russian)] DOI: doi.org/10.17116/hirurgia201810192
8. Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Current Pharmaceutical Design*. 2004;10(1):39-49. DOI: 10.2174/1381612043453559
9. Aguirre-Ghiso JA, Liu D, Mignatti A, Kovalski K, Ossowski L. Urokinase receptor and fibronectin regulate the ERK(MAPK) to p38(MAPK) activity ratios that determine carcinoma cell proliferation or dormancy in vivo. *Molecular Biology of the Cell*. 2001;12(4):863-879. DOI: 10.1091/mbc.12.4.863
10. Ulisse S, Baldini E, Sorrenti S, D'Armiento M. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Current Cancer Drug Targets*. 2009;9(1):32-71. DOI: 10.2174/156800909787314002
11. Shapiro RL, Duquette JG, Roses DF, Nunes I, Harris MN, Kamino H, Wilson EL, Rifkin DB. Induction of primary cutaneous melanocytic neoplasms in urokinase-type plasminogen activator (uPA)-deficient and wild-type mice: cellular blue nevi invade but do not progress to malignant melanoma in uPA-deficient animals. *Cancer Research*. 1996;56(15):3597-3604.
12. Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, Tanzawa K, Thorpe P, Itohara S, Werb Z, Hanahan D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nature Cell Biology*. 2000;2(10):737-744. DOI: 10.1038/35036374
13. Subramanian R, Gondi CS, Lakka SS, Jutla A, Rao JS. siRNA-mediated simultaneous downregulation of uPA and its receptor inhibits angiogenesis and invasiveness triggering apoptosis in breast cancer cells. *International Journal of Oncology*. 2006;28(4):831-839.
14. Kenny HA, Leonhardt P, Ladanyi A, Yamada SD, Montag A, Im HK, Jagadeeswaran S, Shaw DE, Mazar AP, Lengyel E. Targeting the urokinase plasminogen activator receptor inhibits ovarian cancer metastasis. *Clinical*

Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research. 2011;17(3):459-471. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2258.

15. Liu D, Aguirre Ghiso J, Estrada Y, Ossowski L. EGFR is a transducer of the urokinase receptor initiated signal that is required for in vivo growth of a human carcinoma. *Cancer Cell*. 2002;1(5):445-457. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00072-7

16. Aguirre-Ghiso JA, Estrada Y, Liu D, Ossowski L. ERK(MAPK) activity as a determinant of tumor growth and dormancy; regulation by p38(SAPK). *Cancer Research*. 2003;63(7):1684-1695.

17. Aguirre Ghiso JA. Inhibition of FAK signaling activated by urokinase receptor induces dormancy in human carcinoma cells in vivo. *Oncogene*. 2002;21(16):2513-2524. DOI: 10.1038/sj.onc.1205342

18. Duffy MJ. The role of proteolytic enzymes in cancer invasion and metastasis. *Clinical and Experimental Metastasis*. 1992;10(3):145-155. DOI: 10.1007/BF00132746

19. Su SC, Lin CW, Yang WE, Fan WL, Yang SF. The urokinase-type plasminogen activator (uPA) system as a biomarker and therapeutic target in human malignancies. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2016;20(5):551-566. DOI: 10.1517/14728222.2016.1113260

20. Gerwins P, Sköldenberge E, Claesson-Welsh L. Function of fibroblast growth factors and vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2000;34(3):185-194. DOI: 10.1016/s1040-8428(00)00062-7

21. Unseld M, Chilla A, Pausz C, Mawas R, Breuss J, Zielinski C, Schabbauer G, Prager GW. PTEN expression in endothelial cells is down-regulated by uPAR to promote angiogenesis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;114(2):379-389. DOI: 10.1160/TH15-01-0016

22. Raghu H, Nalla AK, Gondi CS, Gujrati M, Dinh DH, Rao JS. uPA and uPAR shRNA inhibit angiogenesis via enhanced secretion of SVEGFR1 independent of GM-CSF but dependent on TIMP-1 in endothelial and glioblastoma cells. *Molecular Oncology*. 2012;6(1):33-47. DOI: 10.1016/j.molonc.2011.11.008

23. Gondi CS, Lakka SS, Dinh DH, Olivero WC, Gujrati M, Rao JS. Intraperitoneal injection of a hairpin RNA-expressing plasmid targeting urokinase-type plasminogen activator (uPA) receptor and uPA retards angiogenesis and inhibits intracranial tumor growth in nude mice. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(14):4051-4060. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3032

24. Raghu H, Gondi CS, Dinh DH, Gujrati M, Rao JS. Specific knockdown of uPA/uPAR attenuates invasion in glioblastoma cells and xenografts by inhibition of

cleavage and trafficking of Notch -1 receptor. *Molecular Cancer*. 2011;(10):130. DOI: 10.1186/1476-4598-10-130

25. Stefansson S, Petitclerc E, Wong MK, McMahon GA, Brooks PC, Lawrence DA. Inhibition of angiogenesis in vivo by plasminogen activator inhibitor-1. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(11):8135-8141. DOI: 10.1074/jbc.M007609200

26. Resnati M, Pallavicini I, Wang JM, Oppenheim J, Serhan CN, Romano M, Blasi F. The fibrinolytic receptor for urokinase activates the G protein-coupled chemotactic receptor FPRL1/LXA4R. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(3):1359-1364. DOI: 10.1073/pnas.022652999

27. Hsiao KC, Shih NY, Fang HL, Huang TS, Kuo CC, Chu PY, Hung YM, Chou SW, Yang YY, Chang GC, Liu KJ. Surface α -Enolase Promotes Extracellular Matrix Degradation and Tumor Metastasis and Represents a New Therapeutic Target. *PLoS ONE*. 2013;8(7). e69354. DOI:10.1371/journal.pone.0069354

28. Lester RD, Jo M, Montel V, Takimoto S, Gonias SL. uPAR induces epithelial-mesenchymal transition in hypoxic breast cancer cells. *The Journal of Cell Biology*. 2007;178(3):425-436. DOI: 10.1083/jcb.200701092

29. Rabbani SA, Ateeq B, Arakelian A, Valentino ML, Shaw DE, Dauffenbach LM, Kerfoot CA, Mazar AP. An anti-urokinase plasminogen activator receptor antibody (ATN-658) blocks prostate cancer invasion, migration, growth, and experimental skeletal metastasis in vitro and in vivo. *Neoplasia (New York, N.Y.)*. 2010;12(10):778-788. DOI: 10.1593/neo.10296

30. Zhang Y, Wang XF. A niche role for cancer exosomes in metastasis. *Nature Cell Biology*. 2015;17(6):709-711. DOI: 10.1038/ncb3181

31. Mahmood N, Mihalciu C, Rabbani SA. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Frontiers in Oncology*. 2018;(8):24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024

32. Riisbro R, Christensen IJ, Nielsen HJ, Brünner N, Nilbert M, Fernebro E. Preoperative plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor as a prognostic marker in rectal cancer patients. An EORTC-Receptor and Biomarker Group collaboration. *The International Journal of Biological Markers*. 2005;20(2):93-102.

33. Yang JL, Seetoo Dq, Wang Y, Ranson M, Berney CR, Ham JM, Russell PJ, Crowe PJ. Urokinase-type plasminogen activator and its receptor in colorectal cancer: independent prognostic factors of metastasis and cancer-specific survival and potential therapeutic targets. *International Journal of Cancer*. 2000;89(5):431-439. DOI: 10.1002/1097-0215(20000920)89:53.0.co;2-v

34. Halamkova J, Kiss I, Pavlovsky Z, Tomasek J, Jarkovsky J, Cech Z, Tucek S, Hanakova L, Moulis M, Zavrelouva J, Man M, Benda P, Robek O, Kala Z, Penka M. Clinical significance of the plasminogen activator system in relation to grade of tumor and treatment response in colorectal carcinoma patients. *Neoplasma*. 2011;58(5):377-385. DOI: 10.4149/neo_2011_05_377
35. Sier CF, Vloedgraven HJ, Ganesh S, Griffioen G, Quax PH, Verheijen JH, Dooijewaard G, Welvaart K, van de Velde CJ, Lamers CB, Verspaget HW. Inactive urokinase and increased levels of its inhibitor type 1 in colorectal cancer liver metastasis. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1449-1456. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90549-5
36. Herszényi L, Farinati F, Cardin R, István G, Molnár LD, Hritz I, De Paoli M, Plebani M, Tulassay Z. Tumor marker utility and prognostic relevance of cathepsin B, cathepsin L, urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, CEA and CA 19-9 in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2008;(8):194. DOI: 10.1186/1471-2407-8-194
37. Langenskiöld M, Holmdahl L, Angenete E, Falk P, Nordgren S, Ivarsson ML. Differential prognostic impact of uPA and PAI-1 in colon and rectal cancer. *Tumour Biology: the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2009;30(4):210-220. DOI: 10.1159/000239796
38. Minoo P, Baker K, Baumhoer D, Terracciano L, Lugli A, Zlobec I. Urokinase-type plasminogen activator is a marker of aggressive phenotype and an independent prognostic factor in mismatch repair-proficient colorectal cancer. *Human Pathology*. 2010;41(1):70-78. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.05.013
39. Lomholt AF, Høyer-Hansen G, Nielsen HJ, Christensen IJ. Intact and cleaved forms of the urokinase receptor enhance discrimination of cancer from non-malignant conditions in patients presenting with symptoms related to colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2009;101(6):992-997. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605228
40. Lomholt AF, Christensen IJ, Høyer-Hansen G, Nielsen HJ. Prognostic value of intact and cleaved forms of the urokinase plasminogen activator receptor in a retrospective study of 518 colorectal cancer patients. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2010;49(6):805-811. DOI: 10.3109/0284186X.2010.491086
41. Tarpgaard LS, Christensen IJ, Høyer-Hansen G, Lund IK, Guren TK, Glimelius B, Sorbye H, Tveit KM, Nielsen HJ, Moreira JM, Pfeiffer P, Brünner N. Intact and cleaved plasma soluble urokinase receptor in patients with metastatic colorectal cancer treated with oxaliplatin with or without cetuximab. *International Journal of Cancer*. 2015;137(10):2470-2477. DOI: 10.1002/ijc.29476
42. Bujanda L, Sarasqueta C, Cosme A, Hijona E, Enríquez-Navascués JM, Placer C, Villarreal E, Herberos-Villanueva M, Giraldez MD, Gironella M, Balaguer F, Castells A. Evaluation of alpha 1-antitrypsin and the levels of mRNA expression of matrix metalloproteinase 7, urokinase type plasminogen activator receptor and COX-2 for the diagnosis of colorectal cancer. *PLoS One*. 2013;8(1):e51810. DOI: 10.1371/journal.pone.0051810
43. Illemann M, Laerum OD, Hasselby JP, Thuriason T, Høyer-Hansen G, Nielsen HJ. Danish Study Group on Early Detection of Colorectal Cancer, Christensen IJ. Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) on tumor-associated macrophages is a marker of poor prognosis in colorectal cancer. *Cancer Medicine*. 2014;3(4):855-864. DOI: 10.1002/cam4.242
44. Ahn SB, Chan C, Dent OF, Mohamedali A, Kwun SY, Clarke C, Fletcher J, Chapuis PH, Nice EC, Baker MS. Epithelial and stromal cell urokinase plasminogen activator receptor expression differentially correlates with survival in rectal cancer stages B and C patients. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117786. DOI: 10.1371/journal.pone.0117786
45. Belaguli NS, Aftab M, Rigi M, Zhang M, Albo D, Berger DH. GATA6 promotes colon cancer cell invasion by regulating urokinase plasminogen activator gene expression. *Neoplasia (New York, N.Y.)*. 2010;12(11):856-865. DOI: 10.1593/neo.10224
46. Huang WS, Chin CC, Chen CN, Kuo YH, Chen TC, Yu HR, Tung SY, Shen CH, Hsieh YY, Guo SE, Shi CS, Liu TJ, Kuo HC. Stromal cell-derived factor-1/CXC receptor 4 and β 1 integrin interaction regulates urokinase-type plasminogen activator expression in human colorectal cancer cells. *Journal of Cellular Physiology*. 2012;227(3):1114-1122. DOI: 10.1002/jcp.22831
47. Liu X, Qiu F, Liu Z, Lan Y, Wang K, Zhou PK, Wang Y, Hua ZC. Urokinase-type plasminogen activator receptor regulates apoptotic sensitivity of colon cancer HCT116 cell line to TRAIL via JNK-p53 pathway. *Apoptosis: an International Journal on Programmed Cell Death*. 2014;19(10):1532-1544. DOI: 10.1007/s10495-014-1025-9
48. Jin H, Li XJ, Park MH, Kim SM. FOXM1-mediated downregulation of uPA and MMP9 by 3,3'-diindolylmethane inhibits migration and invasion of human colorectal cancer cells. *Oncology Reports*. 2015;33(6):3171-3177. DOI: 10.3892/or.2015.3938
49. Van Buren G 2nd, Gray MJ, Dallas NA, Xia L, Lim SJ, Fan F, Mazar AP, Ellis LM. Targeting the urokinase plasminogen activator receptor with a monoclonal antibody impairs the growth of human colorectal cancer in the liver. *Cancer*. 2009;115(14):3360-3368. DOI: 10.1002/cncr.24371

50. Killeen SD, Wang JH, Andrews EJ, Redmond HP. Bacterial endotoxin enhances colorectal cancer cell adhesion and invasion through TLR-4 and NF-kappaB-dependent activation of the urokinase plasminogen activator system. *British Journal of Cancer*. 2009;100(10):1589-1602. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604942

51. Märkl B, Renk I, Oruzio DV, Jähnig H, Schenkirsch G, Schöler C, Ehret W, Arnholdt HM, Anthuber M, Spatz H. Tumour budding, uPA and PAI-1 are associated with aggressive behaviour in colon cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2010;102(3):235-241. DOI: 10.1002/jso.21611

52. Märkl B, Hardt J, Franz S, Schaller T, Schenkirsch G, Kriening B, Hoffmann R, Rütth S. Tumor Budding, uPA, and PAI-1 in Colorectal Cancer: Update of a Prospective Study. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017; (2017):6504960. DOI: 10.1155/2017/6504960

53. Rolff HC, Christensen IJ, Svendsen LB, Wilhelmssen M, Lund IK, Thurison T, Høyer-Hansen G, Illemann M, Nielsen HJ. Danish Collaborative Research Group on Colorectal Cancer. The concentration of the cleaved sPAR forms in pre- and postoperative plasma samples improves the prediction of survival in colorectal cancer: A nationwide multicenter validation and discovery study. *Journal of Surgical Oncology*. 2019; 120(8):1404-1411. DOI: 10.1002/jso.25733

54. de Geus SW, Baart VM, Boonstra MC, Kuppen PJ, Prevo HA, Mazar AP, Bonsing BA, Morreau H, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Sier CF. Prognostic Impact of Urokinase Plasminogen Activator Receptor Expression in Pancreatic Cancer: Malignant Versus Stromal Cells. *Biomarker Insights*. 2017;(12):1177271917715443. DOI: 10.1177/1177271917715443

55. Moirangthem A, Bondhopadhyay B, Mukherjee M, Bandyopadhyay A, Mukherjee N, Konar K, Bhattacharya S, Basu A. Simultaneous knockdown of uPA and MMP9 can reduce breast cancer progression by increasing cell-cell adhesion and modulating EMT genes. *Scientific Reports*. 2016;(6): 21903. DOI: 10.1038/srep21903

56. Schmitt M, Mengele K, Napieralski R, Magdolen V, Reuning U, Gkazepis A, Sweep F, Brünner N, Foekens J, Harbeck N. Clinical utility of level-of-evidence-1 disease forecast cancer biomarkers uPA and its inhibitor PAI-1. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2010;10(8):1051-1067. DOI: 10.1586/erm.10.71

57. Asuthkar S, Stepanova V, Lebedeva T, Holterman AL, Estes N, Cines DB, Rao JS, Gondi CS. Multifunctional roles of urokinase plasminogen activator (uPA) in cancer stemness and chemoresistance of pancreatic cancer. *Molecular Biology of the Cell*. 2013;24(17):2620-2632. DOI: 10.1091/mbc.E12-04-0306

58. Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomsen C, Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Research : BCR*. 2014;16(4):428. DOI: 10.1186/s13058-014-0428-4

59. Mahmood N, Rabbani SA. Fibrinolytic System and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4358. DOI: 10.3390/ijms22094358

Сведения об авторах

Гарманова Татьяна Николаевна, к. м. н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; тел.: +7 (495) 531 27 27; e-mail: tatianagarmanova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Кривоносова Дарья Александровна, ординатор, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины (МГУ им. М. В. Ломоносова); адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; тел.: +7 (495) 531 27 27; e-mail: Dachette-2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7055-9008>

Азапов Михаил Андреевич, д. м. н., профессор, кафедра хирургии ФФМ МГУ; Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; тел.: +7 (495) 531 27 27; e-mail: getinfo911@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Семина Екатерина Владимировна, ведущий научный сотрудник ФГБУ Национальный исследовательский медицинский центр кардиологии Минздрава России, НИИ экспериментальной кардиологии, лаборатория молекулярной эндокринологии; Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины (МГУ им. М. В. Ломоносова); адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; тел.: +7 (495) 531 27 27; e-mail: e-semina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3927-9286>

Галлямов Эдуард Абдулхаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет); адрес: Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; тел.: +7 (495) 627-24-00; e-mail: Gal_svetlana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Маркарян Даниил Рафаэлевич, к. м. н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; тел.: +7 (495) 531 27 27; e-mail: dmarkaryan@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Какоткин Виктор Викторович, научный сотрудник отдела хирургии МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д.27, к.10; тел.: +7 (495) 531 27 27; e-mail: axtroz4894@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0352-2311>

Author information

Tatiana N. Garmanova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Department of Surgery, Lomonosov Moscow State University; Faculty of Fundamental Medicine (Lomonosov Moscow State University); Address: 1, Leninskie Gory Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7 (495) 531 27 27; e-mail: tatianagarmanova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-00032330-4229>

Daria A. Krivonosova, Clinical Resident of the Department of Surgery № 1 of the Medical Scientific and Educational Center of the Moscow State University, M. V. Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Leninskie Gory Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7 (495) 531 27 27; e-mail: dachette-2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-70559008>

Mikhail A. Agapov, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Surgery, Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Leninskie Gory Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7 (495) 531 27 27; e-mail: getinfo911@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Ekaterina V. Semina, Leading Researcher, National Research Medical Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia, Research Institute of Experimental Cardiology, Laboratory of Molecular Endocrinology, Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Str. Leninskie Gory, Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7 (495) 531 27 27; e-mail: e-semina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3927-9286>

Eduard A. Galliamov, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Surgery, Sechenovsky Institute of Clinical Medicine University; Address: 8-2, Str. Trubetskaya, Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7 (495) 627-24-00; e-mail: Gal_svetlana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Daniil R. Markaryan, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Leninskie Gory Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7 (495) 531 27 27; e-mail: dmarkaryan@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-27112400>

Viktor V. Kakotkin, Researcher, Department of Surgery, Moscow State University Medical Center. M. V. Lomonosov; Address: 1, Leninskie Gory Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7 (495) 531 27 27; e-mail: axtroz4894@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0352-2317>

Дата поступления 21.12.2021

Дата рецензирования 16.02.2022

Принята к печати 11.03.2022

Received 21 December 2021

Revision Received 16 February 2022

Accepted 11 March 2022