



УДК: 616.993.192-092.2

ТОКСОПЛАЗМОЗ, КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ПРОТООНКОГЕНОВ У ПРОМЕЖУТОЧНОГО ХОЗЯИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Пашинская Екатерина Сергеевна, Семенов Валерий Михайлович

Центр молекулярно-генетических и биотехнологических исследований Учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

ТАЖРИБАДА ОРАЛИҚ ХУЖАЙИНДА ПРОТООНКОГЕНЛАР ЭКСПРЕССИЯСИ ЎЗГАРИШЛАРИГА ТОКСОПЛАЗМОЗНИНГ ТАЪСИР ОМИЛИ СИФАТИДА

Пашинская Екатерина Сергеевна, Семенов Валерий Михайлович

Молекуляр – генетик ва биотехнологик текшириш маркази таълим ташкилоти “Халқлар дўстлиги ордени Витебск давлат тиббиёт университети”, Витебск, Беларус Республикаси

TOXOPLASMOZIS AS A FACTOR INFLUENCING THE CHANGE IN THE EXPRESSION OF PROTO-ONCOGENES IN AN INTERMEDIATE HOST IN AN EXPERIMENT

Pashinskaja Ekaterina Sergeevna, Semenov Valerij Mihajlovich

Center for Molecular Genetic and Biotechnological Research of the Educational Establishment "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University", Vitebsk, Republic of Belarus

e-mail: admin@vsmu.by

Резюме. Токсоплазма сурвивини (BIRC5) ўпка тўқималарида 0,013 нисбий бирликгача, жигарда - 0,038 нисбий бирликгача, талоқда - 0,061 нисбий бирликгача, мияда - 0,050 нисбий бирликгача оширади. VEGF нинг ўпкада ифодаланиши 0,034 нисбий бирликгача, жигарда - 0,041 нисбий бирликгача, талоқда - 0,063 нисбий бирликгача, мия тўқималарида 0,080 нисбий бирликгача ошади. ErbB-2/HER2-Neu ифодаси ўпка тўқимасида 0,436 нисбий бирликгача, жигарда 0,259 нисбий бирликгача, талоқда 0,271 нисбий бирликгача ва мияда 0,131 нисбий бирликгача кўтарилди. Токсоплазма билан касалланганидан кейин ўпка тўқималарида GLI ифодаси 0,113 нисбий бирликгача, жигарда 0,188, талоқда 0,388 нисбий бирлик, мия тўқималарида 0,459 нисбий бирликгача ошади. Ўпка тўқималарида 0,171 нисбий бирликгача, жигарда 0,295 гача, талоқда 0,408 гача, мияда 0,259 нисбий бирликгача TP53 анти-онкоген экспрессиясининг кўпайиши аниқланди.

Калит сўзлар: токсоплазма, экспрессия, протоонкогенлар, каламушлар.

Abstract. *Toxoplasma* increases the expression of survivin (BIRC5) in the lung tissue to 0.013 relative units, the liver to 0.038 relative units, the spleen to 0.061 relative units, and the brain to 0.050 relative units. VEGF expression in the lungs increased to 0.034 relative units, in the liver to 0.041 relative units, in the spleen to 0.063 relative units, in brain tissues - to 0.080 relative units. There was an increase in the expression of ErbB-2/HER2-Neu in lung tissue to 0.436 relative units, liver to 0.259 relative units, spleen to 0.271 relative units, and brain to 0.131 relative units. GLI expression in lung tissues after toxoplasma infection increased to 0.113 relative units, in the liver to 0.188 relative units, in the spleen to 0.388 relative units, and in brain tissues to 0.459 relative units. An increase in the expression of the anti-oncogene TP53 in the tissues of the lungs to 0.171 relative units, the liver to 0.295, the spleen to 0.408, and the brain to 0.259 relative units was revealed.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, the expression of proto-oncogenes, rats.

Актуальность исследования. Токсоплазмоз - оппортунистическое заболевание, которое характеризуется широкой вариабельностью клинической картины и полиморфностью проявлений.

В зависимости от механизма инвазирования, различают приобретенный и врожденный токсоплазмоз. Приобретенный токсоплазмоз в большинстве случаев приходится на детский и юношеский возраст человека, однако у взрослых также регистрируется. Многие авторы подчеркивают, что за счет недостаточной иммунологической зрелости организма у детей регистрируются более часто острые формы токсоплазмоза, чем у взрослых. Однако это не значит, что на латентное или хроническое течение токсоплазмоза не стоит

обращать внимания. Оно опасно своим мутагенным действием на инвазированный организм и формированием аутоиммунного процесса с проявлением в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме, с острым или хроническим течением [1, 2].

Исследования, посвященные оценке влияния одноклеточных на организм хозяина, показывают, что важную роль в паразитохозяинных взаимоотношениях играет способность токсоплазм подавлять иммунный ответ на всех этапах паразитирования (развитие острой и хронической форм токсоплазмоза), что может негативно влиять на различные процессы на молекулярно-генетическом, клеточном уровнях. Показано, что

некоторые простейшие могут способствовать развитию процессов бластоогенеза [3, 4].

В зарубежной научной литературе встречаются сообщения о том, что этот паразит довольно часто выявляется при онкологических заболеваниях. Однако механизмы канцерогенного воздействия паразита изучены недостаточно.

Цель исследования - изучить токсоплазмоз, как фактор, влияющий на изменение экспрессии протоонкогенов у промежуточного хозяина в эксперименте.

Материал и методы исследования. Эксперимент был проведен на 70 самках линии Wistar массой 170-220 грамм. Крысы содержались в стандартных условиях вивария. Манипуляции с животными осуществлялись в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, нормативной документацией «ВГМУ», требованиями биомедицинской этики.

Для достижения поставленной цели проводили определение экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами - β -актином (*ACTB*) и *GAPDH* путем ПЦР-анализа в тканях 10 здоровых самок крыс (интактный контроль, первая серия). Забор материала у этих животных (печень, селезенка, легкие, головной мозг) проводили однократно после умерщвления под воздействием эфирного наркоза.

Серию номер два проводили с целью выяснения роли паразита в канцерогенных процессах путем оценки изменения экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI 1*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами β -актином (*ACTB*) и *GAPDH* в тканях 60 перорально инвазированных самок крыс в зависимости от срока развития паразитоза. Самок заражали в дозе 25 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного (5000 тахизоитов на самку). Животных выводили из эксперимента под воздействием эфирного наркоза на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки после заражения («чистая инвазия») и проводили забор биоптатов печени, селезенки, легких, головного мозга.

Выделение РНК осуществляли колоночным методом с применением комплекта ReliaPrep RNA Cell Miniprep System (Promega Corporation, USA). Качество выделенной РНК оценивали спектрофотометрически. Обратная транскрипция выполнялась с использованием M-MuLV RT (New England BioLabs Inc, USA). Праймеры, специфичные генам, были подготовлены с помощью

Primer3 и базы NCBI Nucleotide. Амплификация проводилась на термоциклере Real-Time PCR Detection System CFX96 (Bio-Rad, США), с использованием ПЦР-смеси qPCRmix-HS SYBR (Eurogen, РФ). Сравнительная экспрессия изучаемых генов была проведена после нормализации каждого из образцов к уровню контрольных генов *GAPDH* и *ACTIN- β* . Анализ экспрессии проводился программой qbase+ и CFX Maestro.

Статистическое сравнение проводили с данными, полученными в первой серии – «контроль» (здоровые животные, биоптаты легких, печени, селезенки, головного мозга).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Проводился расчет средней (*M*), медиана (*Me*), мах (*Min-Max*), межквартильного интервала (15-й и 85-й процентиля), а также 95% доверительного интервала (*ДИ*, *CI*) для медианы и средней. Полученный результат фиксировали в виде средней и *ДИ* (*M* (95% *CI*)).

Для получения достоверного результата использовали *U*-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney) или дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA). Различия считали достоверными при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования. У контрольных животных (здоровые) в тканях лёгких, печени, селезенки, мозга экспрессии гена *BIRC5*, *GLI*, *VEGF*, *ErbB-2/HER2-Neu* не выявлено. Уровень экспрессии *TP53* в лёгких составил 0,034 относительных единицы (95% *ДИ*: 0,022-0,046), в печени - 0,032 (95% *ДИ*: 0,020-0,044), в селезенке - 0,035 (95% *ДИ*: 0,025-0,045), в головном мозге - 0,035 (95% *ДИ*: 0,024-0,046) относительных единиц.

В биоптатах второй серии (инвазия в дозе 25 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного, 5000 тахизоитов на самку, легкие, печень, селезенка, головной мозг), забранных на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки развития паразита, была зафиксирована экспрессия сурвивина (*BIRC5*) на следующих уровнях: в ткани легких на 7-е сутки – 0,006 относительных единиц (95% *ДИ*: 0,003-0,009), на 14-е сутки - 0,007 относительных единиц (95% *ДИ*: 0,003-0,0120), на 21-е сутки - 0,008 (95% *ДИ*: 0,001-0,0150), 28-е сутки - 0,009 (95% *ДИ*: 0,002-0,015), 35-е сутки - 0,013 (95% *ДИ*: 0,007-0,019), 42-е сутки - 0,007 (95% *ДИ*: 0,004-0,009) относительных единиц.

В печени животных анализируемой группы уровень *BIRC5* составил на 7-е сутки - 0,006 относительных единиц (95% *ДИ*: 0,002-0,009), на 14-е сутки - 0,017 (95% *ДИ*: 0,001-0,033), на 21-е сутки - 0,012 (95% *ДИ*: 0,002- 0,022), на 28-е - 0,015 (95% *ДИ*: 0,004-0,027), на 35-е сутки - 0,038 (95% *ДИ*: 0,0307-0,0457), 42-е сутки - 0,015 (95% *ДИ*: 0,002-0,031) относительных единиц.

В селезенке экспрессия сурвивина на 7-е сутки эксперимента достигла 0,033 относительных единиц (95% ДИ: 0,013-0,053), на 14-е сутки - 0,058 (95% ДИ: 0,043-0,074), на 21-е сутки - 0,060 (95% ДИ: 0,046-0,075), 28-е сутки - 0,043 (95% ДИ: 0,028-0,058), на 35-е сутки - 0,055 (95% ДИ: 0,040-0,069), на 42-е сутки - 0,061 (95% ДИ: 0,050-0,071) относительных единиц.

Анализ результатов изучаемого показателя выявил экспрессию сурвивина в головном мозге крыс четвертой серии на следующем уровне: 7-е сутки - 0,020 (95% ДИ: 0,003-0,037) относительных единиц, к 14-м суткам - 0,025 (95% ДИ: 0,008-0,043), к 21-м суткам - 0,029 (95% ДИ: 0,013-0,046), к 28-м - 0,038 (95% ДИ: 0,023-0,052), к 35-м суткам - 0,028 (95% ДИ: 0,019-0,036), к 42-м суткам - 0,050 (95% ДИ: 0,028-0,071) относительных единиц.

Сравнение с данными здоровых животных (контроль) показало достоверный рост экспрессии изучаемого гена (*BIRC*) на всех сроках развития паразитоза в легких, печени, селезенке и головном мозге ($p=0,0051$). Внутригрупповой анализ достоверных отличий не выявил.

Результат экспрессии *VEGF* в легких самок крыс четвертой серии показал, что на 7-е сутки после заражения активность исследуемого гена составила 0,016 (95% ДИ: 0,006-0,025) относительных единиц, на 14-е сутки - 0,023 (95% ДИ: 0,003-0,043), на 21-е сутки - 0,023 (95% ДИ: 0,014-0,032), на 28-е сутки - 0,028 (95% ДИ: 0,008-0,048), на 35-е сутки - 0,034 (95% ДИ: 0,019-0,050), на 42-е сутки - 0,023 (95% ДИ: 0,010-0,036) относительных единиц.

В печени уровень *VEGF* составил на 7-е сутки - 0,041 (95% ДИ: 0,022-0,060) относительных единиц, на 14-е сутки - 0,041 (95% ДИ: 0,031-0,050), на 21-е сутки - 0,032 (95% ДИ: 0,026-0,037), на 28-е сутки - 0,035 (95% ДИ: 0,022-0,049), на 35-е сутки - 0,033 (95% ДИ: 0,026-0,040), на 42-е сутки - 0,022 (95% ДИ: 0,013-0,032) относительных единиц.

В биоптатах селезенки экспрессия исследуемого гена была на 7-е сутки - 0,045 (95% ДИ: 0,034-0,056) относительных единиц, на 14-е сутки - 0,063 (95% ДИ: 0,048-0,078), на 21-е сутки - 0,036 (95% ДИ: 0,028-0,044), на 28-е сутки - 0,019 (95% ДИ: 0,007-0,031), на 35-е сутки - 0,020 (95% ДИ: 0,012-0,028), на 42-е сутки - 0,012 (95% ДИ: 0,006-0,018) относительных единиц.

Уровень экспрессии *VEGF* в тканях головного мозга к 7-м суткам эксперимента составил 0,023 (95% ДИ: 0,016-0,031) относительных единиц, на 14-е сутки - 0,080 (95% ДИ: 0,029-0,132), на 21-е сутки - 0,057 (95% ДИ: 0,043-0,070), на 28-е сутки - 0,036 (95% ДИ: 0,023-0,050), на 35-е сутки - 0,028 (95% ДИ: 0,021-0,036), на 42-е сутки -

0,023 (95% ДИ: 0,019-0,028) относительных единиц.

Анализ данных показал, что экспрессия *VEGF* достоверно превышает результаты здоровых животных на всех сроках развития паразита как в легких, печени, селезенке, так и в головном мозге ($p=0,0051$). Внутригрупповой анализ достоверных отличий не выявил.

Экспрессия в ткани легких *ErbB-2/HER2-Neu* на 7-е сутки развития паразита составила 0,160 относительных единиц (95% ДИ: 0,094-0,225), на 14-е сутки - 0,225 относительных единиц (95% ДИ: 0,152-0,297), на 21-е сутки - 0,287 (95% ДИ: 0,239-0,335), 28-е сутки - 0,276 (95% ДИ: 0,220-0,331), 35-е сутки - 0,326 (95% ДИ: 0,252-0,400), 42-е сутки - 0,436 (95% ДИ: 0,338-0,534) относительных единиц.

В биоптатах печени экспериментальных животных уровень выраженности *ErbB-2/HER2-Neu* на 7-е сутки был 0,179 относительных единиц (95% ДИ: 0,114-0,244), на 14-е сутки - 0,259 (95% ДИ: 0,219-0,298), на 21-е - 0,226 (95% ДИ: 0,166-0,286), 28-е сутки - 0,185 (95% ДИ: 0,144-0,225), на 35-е сутки - 0,169 (95% ДИ: 0,103-0,234), на 42-е сутки - 0,129 (95% ДИ: 0,076-0,182) относительных единиц.

Уровень экспрессии исследуемого гена в селезенке крыс к 7-м суткам после инвазии составил 0,190 (95% ДИ: 0,139-0,240) относительных единиц, к 14-м - 0,271 (95% ДИ: 0,192-0,349), к 21-м - 0,295 (95% ДИ: 0,210-0,380), к 28-м - 0,226 (95% ДИ: 0,172-0,280), к 35-м суткам - 0,224 (95% ДИ: 0,137-0,312), к 42-м - 0,260 (95% ДИ: 0,182-0,338) относительных единиц.

Результаты исследования показали, что экспрессия в головном мозге *ErbB-2/HER2-Neu* на 7-е сутки составила 0,131 (95% ДИ: 0,092-0,171) относительных единиц, на 14-е - 0,133 (95% ДИ: 0,069-0,196), на 21-е - 0,042 (95% ДИ: 0,019-0,065), на 28-е - 0,023 (95% ДИ: 0,008-0,037), 35-е - 0,018 (95% ДИ: 0,007-0,029), на 42-е - 0,016 (95% ДИ: 0,006-0,025) относительных единиц.

Выявлено, что экспрессия *ErbB-2/HER2-Neu* достоверно выше результатов экспрессии здоровых животных на всех сроках развития токсоплазм во всех изучаемых органах ($p=0,0051$). Внутригрупповой анализ достоверных отличий не выявил.

Экспрессия *GLI* в тканях легких животных к 7-м суткам после заражения токсоплазмами составила - 0,105 (95% ДИ: 0,080-0,131) относительных единиц, к 14-м - 0,109 (95% ДИ: 0,099-0,120), к 21-м - 0,091 (95% ДИ: 0,072-0,110), к 28-м - 0,108 (95% ДИ: 0,091-0,125) относительных единиц, к 35-м суткам - 0,113 (95% ДИ: 0,102-0,123), к 42-м суткам - 0,112 (95% ДИ: 0,099-0,124) относительных единиц.

В свою очередь, уровень экспрессии изучаемого протоонкогена в печени крыс находился на отметке 0,188 (95% ДИ: 0,146-0,229) относительных единиц на 7-е сутки эксперимента, на 14-е сутки - 0,162 (95% ДИ: 0,093-0,232) относительных единиц, на 21-е сутки - 0,115 (95% ДИ: 0,060-0,171), на 28-е сутки - 0,129 (95% ДИ: 0,098-0,161), на 35-е сутки - 0,108 (95% ДИ: 0,101-0,114), на 42-е сутки - 0,082 (95% ДИ: 0,054-0,109) относительных единиц.

Сравнительный анализ показал, что в селезенке показатель выраженности гена на 7-е сутки исследования был равен 0,388 (95% ДИ: 0,300-0,476) относительных единиц, на 14-е - 0,338 (95% ДИ: 0,232-0,444), на 21-е сутки - 0,297 (95% ДИ: 0,158-0,435) относительных единиц, на 28-е сутки - 0,308 (95% ДИ: 0,140-0,476), на 35-е сутки - 0,226 (95% ДИ: 0,131-0,322), на 42-е сутки - 0,124 (95% ДИ: 0,082-0,166) относительных единиц.

В тканях головного мозга экспрессия *GLI* к 7-м суткам после заражения составила 0,308 (95% ДИ: 0,234-0,382) относительных единиц, к 14-м суткам - 0,342 (95% ДИ: 0,264-0,421), к 21-м - 0,325 (95% ДИ: 0,181-0,470) относительных единиц, к 28-м суткам - 0,459 (95% ДИ: 0,325-0,594) относительных единиц, к 35-м суткам - 0,339 (95% ДИ: 0,264-0,414), к 42-м суткам - 0,199 (95% ДИ: 0,147-0,251) относительных единиц.

Выявлено достоверное отличие от «чистой инвазии» на всех сроках развития паразита ($p=0,0051$). В свою очередь, отличий внутри экспериментальной группы в зависимости от стадии развития токсоплазм, не выявлено.

Экспрессия антионкогена *TP53* в тканях легких к 7-м суткам после инвазии экспериментальных самок составила 0,140 (95% ДИ: 0,104-0,175) относительных единиц, к 14-м суткам - 0,171 (95% ДИ: 0,128-0,213), к 21-м суткам - 0,159 (95% ДИ: 0,126-0,193), к 28-м суткам - 0,166 (95% ДИ: 0,124-0,208), к 35-м суткам - 0,154 (95% ДИ: 0,120-0,189), к 42-м суткам - 0,160 (95% ДИ: 0,118-0,202) относительных единиц.

В тканях печени экспрессия исследуемого антионкогена на 7-е сутки после заражения была 0,190 (95% ДИ: 0,139-0,240) относительных единиц, на 14-е сутки - 0,271 (95% ДИ: 0,192-0,349) относительных единиц, на 21-е - 0,295 (95% ДИ: 0,210-0,380), на 28-е сутки - 0,226 (95% ДИ: 0,172-0,280), на 35-е сутки - 0,224 (95% ДИ: 0,137-0,312), на 42-е сутки - 0,260 (95% ДИ: 0,182-0,338) относительных единиц.

В селезенке уровень экспрессии *TP53* на 7-е сутки достиг 0,399 (95% ДИ: 0,327-0,470) относительных единиц, на 14-е сутки - 0,399 (95% ДИ: 0,327-0,470), на 21-е сутки - 0,389 (95% ДИ: 0,327-0,470), на 28-е - 0,386 (0,291-0,481), на 35-е - 0,408

(95% ДИ: 0,325-0,490), на 42-е сутки - 0,327 (95% ДИ: 0,225-0,429) относительных единиц.

Экспрессия антионкогена *TP53* в головном мозге крыс к 7-м суткам отмечена на уровне 0,149 (95% ДИ: 0,100-0,197) относительных единиц, к 14-м - 0,219 (95% ДИ: 0,181-0,256), к 21-м - 0,259 (95% ДИ: 0,177-0,340), к 28-м суткам - 0,190 (95% ДИ: 0,139-0,240), к 35-м суткам - 0,190 (95% ДИ: 0,139-0,240), к 42-м суткам - 0,242 (95% ДИ: 0,174-0,311) относительных единиц.

Выявлено достоверное отличие экспрессии антионкогена в сторону увеличения во всех изучаемых органах в сравнении с контрольной группой ($p=0,0051$). Сила экспрессии при внутригрупповом сравнении достоверно не отличалась.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показывают, что токсоплазма может вызывать увеличение экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) с одновременным усилением работы антионкогена *TP53*.

Известно, что экспрессия *VEGF* может привести к инициации генетической программы ангиогенеза, включающей синтез и секрецию дополнительных ангиогенных факторов по принципу положительной обратной связи [5].

В свою очередь, белок сурвивин (кодируется геном *BIRC5*) - член семейства IAP белков, участвует в контроле клеточного деления, регуляции апоптоза, ангиогенезе [6]. Сурвивин селективно образуется в наиболее распространенных опухолях человека и вызывает резистентность опухолевых клеток к противоопухолевым агентам и ионизирующим излучениям.

GLI не экспрессируется в большинстве тканей в постнатальном периоде развития, но его мРНК присутствует в эмбриональных клетках. Важную роль экспрессия *GLI* играет в туморогенезе. Гиперэкспрессия этого гена отмечена при базальноклеточном раке и медуллобластоме, глиобластоме и рабдомиосаркоме, меланоме, раке желудочно-кишечного тракта, толстой кишки, молочной железы, легких, печени, простаты и поджелудочной железы [7].

Ген *HER2*, известный также как *c-erbB-2* или *HER2/neu*, является представителем семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Группа ученых показала, что гиперэкспрессия *HER 2/neu* характерна для рака предстательной железы, желудка, поджелудочной железы [8].

Среди генов-супрессоров самым известным является антионкоген *TP53*. В нормальной клетке p53 пассивен, но при чрезвычайных событиях активируется и играет роль «стража генома» - активирует систему репарации ДНК. Если ДНК повреждена, p53 задерживает митоз делящихся кле-

ток, блокируя переход из G1-фазы в S-фазу и предоставляя системе репарации время устранить повреждения. Однако если же устранить повреждения ДНК не удается, p53 включает программу гибели клеток – апоптоз [9].

Вывод. Инвазия токсоплазмами самок крыс в дозе 25 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного (5000 тахизоитов на самку) приводит к росту экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и активации антионкогена *TP53* в тканях легких, печени, селезенки, головного мозга на всех сроках наблюдения.

Литература:

1. Goncharov DB. The significance of *Toxoplasma gondii* persistence in human clinical pathology. *Microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2016; 4: 92-97.
2. Vasiliev VV. Toxoplasmosis: modern scientific and practical approaches. *Vestn. infectology and parasitology*. ISSN 1609-9877. Available from: <http://www.infectology.ru/mnenie/toxoplasmos2.asp> x. Date of access: 19.01.2021
3. Jeske S, Bianchi TF, Moura MQ, Baccega B, Pinto NB, Berne MEA, et al. Intestinal parasites in cancer patients in the South of Brazil. *Braz J Biol*. 2018; 78(3): 574-578.
4. Toychiev A, Abdujapparov S, Imamov A, Navruzov B, Davis N, Badalova N, et al. Intestinal helminths and protozoan infections in patients with colorectal cancer: prevalence and possible association with cancer pathogenesis. *Parasitol Res*. 2018; 117(12): 3715-3723. doi: 10.1007/s00436-018-6070-9
5. Rosen LS. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. *Cancer Control*. 2002; 9: 36–44. doi: 10.1177/107327480200902S05
6. Khan Z, Khan AA, Yadav H, Prasad GBKS, Bisen PS. Survivin, a molecular target for therapeutic interventions in squamous cell carcinoma. *Cell Mol Biol Lett*. 2017; 22: 8. doi: 10.1186/s11658-017-0038-0

7. Santarelli A, Mascitti M, Lo Russo L, Sartini D, Troiano G, Emanuelli M, et al. Survivin-Based treatment strategies for squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(4): 971. doi: 10.3390/ijms19040971

8. Fauquette V, Perrais M, Cerulis S, Jonckheere N, Ducourouble M-P, Aubert J-P, et al. The antagonistic regulation of human MUC4 and ErbB-2 genes by the Ets protein PEA3 in pancreatic cancer cells: implications for the proliferation/differentiation balance in the cells. *Biochem J*. 2005; 386(Pt 1): 35–45. doi: 10.1042/BJ20040706

9. Soussi T, Wiman KG. TP53: an oncogene in disguise. *Cell Death Differ*. 2015; 22(8): 1239-49. doi: 10.1038/cdd.2015.53

ТОКСОПЛАЗМОЗ, КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ПРОТООНКОГЕНОВ У ПРОМЕЖУТОЧНОГО ХОЗЯИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Пашинская Е.С., Семенов В.М.

Резюме. Токсоплазма повышает экспрессию сурвивина (*BIRC5*) в ткани легких до 0,013 относительных единиц, печени – до 0,038 относительных единиц, селезенки – до 0,061 относительных единиц, головного мозга – до 0,050 относительных единиц. Экспрессия *VEGF* в легких возрастает до 0,034 относительных единиц, в печени – до 0,041 относительных единиц, в селезенке – до 0,063 относительных единиц, в тканях головного мозга – до 0,080 относительных единиц. Отмечен рост экспрессии в ткани легких *ErbB-2/HER2-Neu* до 0,436 относительных единиц, печени – до 0,259 относительных единиц, в селезенке – до 0,271 относительных единиц, в головном мозге – до 0,131 относительных единиц. Экспрессия *GLI* в тканях легких после заражения токсоплазмами возрастает до 0,113 относительных единиц, в печени – до 0,188, в селезенке – до 0,388 относительных единиц, в тканях головного мозга – до 0,459 относительных единиц. Выявлен рост экспрессии антионкогена *TP53* в тканях легких до 0,171 относительных единиц, печени – до 0,295, селезенки – до 0,408, головного мозга – до 0,259 относительных единиц.

Ключевые слова: токсоплазма, экспрессия, протоонкогены, крысы.