

ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРОВ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ И ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Силков А.Н.¹, Чердынцева Н.В.², Максимов В.Н.³, Сенников С.В.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

² ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
г. Томск, Россия

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», г. Новосибирск, Россия

Резюме. Поиск молекулярно-генетических маркеров риска и прогноза рака молочной железы является одним из актуальных направлений современных исследований. Множество молекулярных механизмов, вовлеченных в патогенез рака молочной железы, определяет широкий спектр возможных генов-кандидатов. Одними из потенциальных кандидатов являются гены рецепторов провоспалительных цитокинов, например фактора некроза опухоли и интерлейкина-1. Для них показано наличие функциональных аллельных вариантов, ассоциированных с изменением уровня экспрессии растворимых и мембраносвязанных форм рецепторов. Кроме того, они представлены как на иммунокомпетентных клетках, так и на клетках эпителия и эндотелия и регулируют функциональное состояние клеток, активность синтеза ферментов межклеточного матрикса и факторов ангиогенеза, что и определяет вклад этих рецепторных белков в патогенез опухолевого роста. Целью настоящего исследования был сравнительный анализ частот аллельных вариантов генов рецепторов TNF и IL-1 у больных раком молочной железы и здоровых женщин. Проведено генотипирование полиморфизмов rs4149569 *TNFRSF1A*, rs590368 *TNFRSF1B*, rs2234650 *IL1R1* и rs4141134 *IL1R2*, для которых ранее была установлена ассоциация с уровнем экспрессии рецепторов TNF и IL-1 на иммунокомпетентных клетках. Сравнительный анализ частот генотипов в исследованных выборках показал значимое снижение частоты гомозигот СС полиморфизма rs590368 гена *TNFRSF1B* и увеличение числа гетерозигот СТ полиморфизма rs2234650 гена *IL1R1* в выборке больных раком молочной железы. Генетический полиморфизм, ассоциированный с уровнем экспрессии рецепторов TNF и IL-1 на иммунокомпетентных клетках, может являться одним из факторов, регулирующих участие провоспалительных цитокинов в иммунопатогенезе рака молочной железы.

Ключевые слова: рецепторы цитокинов, генетический полиморфизм, *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *IL1R1*, *IL1R2*, рак молочной железы

PROMOTER POLYMORPHISMS OF GENES ENCODING TUMOR NECROSIS FACTOR AND INTERLEUKIN-1 IN BREAST CANCER PATIENTS

Silkov A.N.^a, Cherdyntseva N.V.^b, Maximov V.N.^c, Sennikov S.V.^a

^a Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

^b Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

^c Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Search for molecular genetic markers of risk and prognosis of breast cancer is an important prospective of modern research. Many molecular mechanisms are involved in pathogenesis of breast cancer

Адрес для переписки:

Сенников Сергей Витальевич
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 222-19-10.
Факс: 8 (383) 222-74-28.
E-mail: sennikovsv@gmail.com

Образец цитирования:

А.Н. Силков, Н.В. Чердынцева, В.Н. Максимов,
С.В. Сенников «Полиморфизм промоторов генов
рецепторов фактора некроза опухоли и интерлейкина-1
у больных раком молочной железы» // Медицинская
иммунология, 2017. Т. 19, № 2. С. 185–190.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-185-190
© Силков А.Н. и соавт., 2017

Address for correspondence:

Sennikov Sergey V.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: 7 (383) 222-19-10.
Fax: 7 (383) 222-74-28.
E-mail: sennikovsv@gmail.com

For citation:

A.N. Silkov, N.V. Cherdyntseva, V.N. Maximov, S.V. Sennikov
“Promoter polymorphisms of genes encoding tumor necrosis factor
and interleukin-1 in breast cancer patients”, *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2017, Vol. 19, no. 2,
pp. 185–190.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-185-190
DOI: 10.15789/1563-0625-2017-2-185-190

and define a wide range of possible candidate genes. The genes of pro-inflammatory cytokine receptors, such as tumor necrosis factor and interleukin-1, are also among potential candidate genes. Numerous functional allelic variants of these genes have been shown which are associated with changed expression of membrane-bound and soluble forms of the receptors. In addition, they are expressed both on immune cells and epithelial and endothelial cells. They regulate functional status of the cells, synthesis and activities of enzymes controlling extracellular matrix and angiogenesis factors. These functions of tumor necrosis factor and interleukin-1 receptor proteins may contribute to pathogenesis of tumor growth. The aim of present study was to compare frequency of functional allelic variants of genes encoding TNF and IL-1 receptors in breast cancer patients and healthy women. We performed genotyping of distinct SNPs (*rs4149569 TNFRSF1A*, *rs590368 TNFRSF1B*, *rs2234650 IL1RI*, and *rs4141134 IL1R2*) that previously were shown to be associated with expression of TNF and IL-1 receptors on immune cells. Comparative analysis of the genotype frequencies in the samples under study showed a significantly reduced frequency of CC homozygotes for rs590368 polymorphism (*TNFRSF1B* gene), and increased ratio of CT heterozygotes for rs2234650 polymorphism (*IL1RI* gene) among breast cancer patients. Hence, some gene polymorphisms associated with altered expression levels of TNF and IL-1 receptors on immune cells may represent a factor which may determine involvement of proinflammatory cytokines into pathogenesis of breast cancer.

Keywords: cytokine receptors, gene polymorphism, *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *IL1RI*, *IL1RII*, breast cancer

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в нашей стране. В 2013 г. заболеваемость раком молочной железы составила 20,4% в общей структуре онкологической патологии среди женщин, а темпы роста заболеваемости РМЖ составляют 4-7% в год по России и 1-2% по данным общемировой статистики. Однако смертность при этой патологии в последние годы демонстрирует тенденцию к снижению, связано это с развитием средств ранней диагностики РМЖ [1, 7].

РМЖ является мультифакториальным заболеванием, среди патогенетических факторов его развития отмечают наследственные (генетические), эндогенные (гормональный и метаболический), экзогенные (факторы внешней среды). По разным оценкам генетический фактор при РМЖ составляет от 20 до 50% [3, 8]. В этой связи среди средств ранней диагностики и скрининга групп риска одним из перспективных подходов является типирование ДНК, а поиск генетических маркеров, ассоциированных с РМЖ, является актуальной задачей.

Значимость иммунной системы в патогенезе злокачественных заболеваний не вызывает сомнений, а конкретные пути иммунопатогенеза являются целью перспективных исследований [6]. Так, белки цитокиновой сети, TNF α и IL-1 β , а также их рецепторы являются одним из центральных элементов в регуляции воспалительных иммунных реакций, контролируемых транскрипционным фактором NF- κ B, который играет одну из ключевых ролей в поддержании роста опухолевых клеток при раке молочной железы [5, 10, 13, 14].

Ранее было показано, что белки семейства IL-1, его рецепторы и антагониста рецепторов активно экспрессируются в клетках опухоли и их микро-

окружении и являются необходимым фактором индукции вторичного каскада регуляторных молекул, обеспечивающих онкогенез и рост опухоли [9]. Также установлено, что ангиогенные эффекты IL-1 опосредованы сигнальными путями, активирующимися через рецепторные белки IL-1 [14]. Аналогичным образом эффект TNF α на рост клеток рака молочной железы определяется активацией сигнальных путей, ассоциированных с его рецепторами TNFR1 и TNFR2 и приводящих либо к активации апоптоза либо к активации NF- κ B и росту опухолевых клеток [9].

В наших предыдущих исследованиях были выявлены аллельные варианты промоторных регионов рецепторов TNF и IL-1, ассоциированные с изменением уровня экспрессии соответствующих белков на разных популяциях иммунокомпетентных клеток [11, 12]. **Целью данной работы** был сравнительный анализ частот аллелей генов рецепторов IL-1 и TNF у больных раком молочной железы и здоровых женщин Западной Сибири.

Материалы и методы

Исследованные выборки

Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, было получено разрешение локального комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии (г. Томск). В исследование включены ДНК 249 больных инфильтрирующим операбельным раком молочной железы стадии T1-4N0-3M0, получавших лечение в 1996-2006 годах в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Средний возраст женщин на момент заболевания составил 51,5 лет (20-79 лет). В качестве группы популяционного контроля была использована сопоставимая по возрасту выборка из 230 женщин, жительниц Новосибирска, на основе данных банка ДНК НИИ терапии

СО РАМН (г. Новосибирск). Образцы ДНК хранились в НИИФКИ при -70 °С.

Генотипирование

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей рестрикцией продукта амплификации. ПЦР проводили с использованием амплификатора PTC-200 DNA Engine (MJ Research inc., США). Реакционная смесь в объеме 20 мкл содержала 1-2 ед. Taq-ДНК полимеразы («Сибэнзим», г. Новосибирск), 0,5 мкМ каждого из праймеров, 0,25 мМ каждого дезоксинуклеозидтрифосфата, 50-200 нг геномной ДНК. Все праймеры были синтезированы в ЗАО «Биосан» (г. Новосибирск). Генотипирование проводилось с использованием опубликованной структуры праймеров [4, 13].

Продукты амплификации подвергали рестрикции соответствующими эндонуклеазами: TNFR1 – 1207 – Bst8C I, TNFR2 – 3609 – Msp I. Рестрикционная смесь включала 2,5-5 мкл амплификата и 5-10 единиц активности ферментов в оригинальном буфере производителя, инкубирование проводили согласно рекомендациям производителя фермента («Сибэнзим», г. Новосибирск).

Продукты амплификации и рестрикции анализировали с помощью капиллярного электрофореза на станции QIAxcel (Qiagen) или электрофореза в 2% агарозном геле. В качестве маркера молекулярного веса использовали гидролизат плазмиды pUC19, полученный при

расщеплении рестриктазой Msp I («Сибэнзим», г. Новосибирск) и QX DNA Size Marker100bp-3kb (Qiagen). Продукты полимеразной цепной реакции и рестрикции, при разделении в агарозных гелях, визуализировали в ультрафиолетовом свете, молекулярный вес фрагментов оценивался с помощью видеоденситометра и пакета прикладных программ ImageMaster VDS (Pharmacia Biotech, США).

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных подходов с помощью онлайн-калькуляторов OpenEpi (www.openepi.com) и GenExpert [http://gen-exp.ru/calculator_or.php]. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили, используя критерий χ^2 . Различия частот аллелей и генотипов устанавливалось с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса. Проводилась оценка отношения шансов и 95% доверительного интервала (OR, CI), а также оценка относительного риска.

Результаты

Генотипирование проведено для полиморфизмов: rs4149569 (-1207 G/C) *TNFRSF1A*, rs590368 (-3609 C/T) *TNFRSF1B*, rs2234650 (-12075 C/T) *IL1R1* и rs4141134 (-1780 T/C) *IL1R2*. Полученное распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов рецепторов TNF и IL-1 у здоровых женщин соответствовало ожи-

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ TNF И IL-1 I И II ТИПОВ У БОЛЬНЫХ РМЖ И ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЬНИЦ ЮГО-ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

TABLE 1. FREQUENCIES OF GENOTYPES AND POLYMORPHIC ALLELES OF TNF AND IL-1 RECEPTORS (TYPE I AND II) IN BREAST CANCER PATIENTS AND HEALTHY FEMALES FROM SOUTH-WESTERN SIBERIA

SNP	Генотип Genotype	Частота генотипа, % Genotype frequency, %			
		Здоровые Healthy		РМЖ Breast cancer	
<i>TNFRSF1A</i> G/C -1207 (rs4149569)	GG	N = 230	34,8	N = 249	34,9
	GC		48,7		50,6
	CC		16,5		14,5
<i>TNFRSF1B</i> C/T -3609 (rs590368)	CC	N = 230	35,3	N = 248	23,6*
	CT		50,7		59,6
	TT		14		16,8
<i>IL1R1</i> C/T -12075 (rs2234650)	CC	N = 230	21,6	N = 248	14,9
	CT		57,6		70,7*
	TT		20,8		14,4
<i>IL1R2</i> T/C -1780 (rs4141134)	TT	N = 229	38,9	N = 249	37,9
	TC		51		50
	CC		10,1		12,1

Примечание. * – статистически значимые различия частот от ожидаемых равновесных значений.

Note. *, statistically significant differences of actual genotype frequencies from expected equilibrium values.

даемому равновесию Харди–Вайнберга и представлено в таблице 1. У больных РМЖ равновесие соблюдалось для SNP rs4149569 и rs4141134. Далее мы провели сравнительный анализ частот в исследованных выборках.

У больных РМЖ не выявлено значимых изменений в частоте аллелей и генотипов в SNP -1207G/C (rs4149569) гена *TNFRSF1A* (рецептор 1 типа). Анализ полиморфизма rs590368 (-3609 C/T) гена *TNFRSF1B* (рецептор 2 типа) выявил у больных небольшое, но значимое снижение частоты гомозиготного носительства аллеля С (табл. 2), ассоциированного в норме со снижением числа CD14⁺ моноцитов, несущих рецептор TNF 2 типа.

Исследование частоты аллелей и генотипов полиморфных позиций в промоторе генов рецепторов IL-1 показало увеличение числа гетерозигот СТ полиморфизма rs2234650 (-12075 C/T) гена *IL1R1* в выборке больных РМЖ (табл. 2). В норме этот генетический вариант был ассоциирован с повышенной экспрессией рецептора 1 типа к IL-1 на моноцитах.

Анализ частот сочетаний генотипов изученных полиморфных вариантов промоторов генов рецепторов TNF и IL-1 не выявил статистически значимых различий между выборками больных РМЖ и условно здоровыми женщинами (табл. 3).

В предыдущих исследованиях была выявлена связь ряда генетических полиморфизмов с клинико-патологическими особенностями рака молочной железы [2]. Статистический анализ результатов генотипирования полиморфизма промоторов рецепторов, полученных в подгруппах с разным гистологическим типом опухоли, ее размерами, метастазированием и т.д., не выявил значимых ассоциаций генетических вариантов рецепторов IL-1 и TNF с особенностями течения заболевания.

Обсуждение

В наших предыдущих работах на популяционной выборке условно здоровых доноров у носителей разных аллельных вариантов были показаны значимые отличия экспрессии рецепторов к TNF и IL-1 между субпопуляциями Т- и В-лимфоцитов и моноцитов, как по проценту клеток, несущих рецепторы к цитокину, так и по числу рецепторов обоих типов на них. Также были установлены особенности показателей экспрессии рецепторов к TNF и IL-1 на субпопуляциях иммунокомпетентных клеток у носителей разных генотипов в норме и при ревматоидном артрите [11, 12.]. На основе полученных данных для исследования полиморфизма рецепторов при РМЖ были выбраны полиморф-

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА РЕЦЕПТОРОВ TNF И IL-1 У БОЛЬНЫХ РМЖ И ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

TABLE 2. STATISTICAL EVALUATION OF THE DATA ON TNF AND IL-1 RECEPTOR POLYMORPHISM GENOTYPED IN BREAST CANCER PATIENTS AND HEALTHY WOMEN

SNP/генотип SNP/genotype	Контроль Controls	РМЖ Breast cancer	χ^2	p	OR	95% CI
rs4149569	n = 230	n = 249				
GG	0,348	0,349	0,42	0,81	1,01	0,69-1,47
GC	0,487	0,506			1,08	0,75-1,54
CC	0,165	0,145			0,85	0,52-1,40
rs590368	n = 230	n = 249				
CC	0,352	0,237	7,69*	0,02	0,57*	0,38-0,85
CT	0,509	0,594			1,42	0,99-2,03
TT	0,139	0,169			1,26	0,76-2,07
rs2234650	n = 230	n = 248				
CC	0,226	0,169	8,60*	0,01	0,70	0,44-1,10
CT	0,557	0,685			1,74*	1,20-2,52
TT	0,217	0,145			0,61*	0,38-0,98
rs4141134	n = 229	n = 249				
TT	0,389	0,378	0,49	0,78	0,95	0,66-1,38
TC	0,511	0,502			0,96	0,67-1,38
CC	0,100	0,120			1,23	0,69-2,18

Примечание. *, – статистически значимые различия частот от популяционных значений.

Note. *, statistically significant differences of the frequencies from the values observed in general population.

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТЫ КОМБИНАЦИЙ ГЕНОТИПОВ РЕЦЕПТОРОВ *TNF* И *IL-1* У БОЛЬНЫХ РМЖ И ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН
TABLE 3. FREQUENCIES OF GENOTYPE COMBINATIONS FOR DIFFERENT *TNF* AND *IL-1* RECEPTOR POLYMORPHISMS IN BREAST CANCER PATIENTS AND HEALTHY WOMEN

Генотип Genotype <i>TNFRSF1A</i> -1207G/C	Генотип Genotype <i>TNFRSF1B</i> -3609 C/T	Генотип Genotype <i>IL1R1</i> -12075 C/T	Генотип Genotype <i>IL1R2</i> -1780 T/C	Частота комбинации при РМЖ Combination frequency in breast cancer %, (n)	Частота комбинации в контроле Combination frequency in control sample %, (n)
GC	CT	CT	TC	12,0	12,3
GC	CT	CT	TT	10,0	11,2
GG	CT	CT	TC	7,4	8,0
GC	CC	CT	TC	7,3	6,2
GC	CT	CC	TC	5,8	5,2
GG	CT	CT	TT	5,0	4,8
GC	CC	CT	TT	4,7	4,5
GG	CT	TT	TC	3,0	2,4
GC	CT	TT	TT	2,8	2,3
GC	TT	CT	TC	2,2	2,2

ные точки, локализованные в промоторах генов рецепторов *TNF* и *IL-1* и ассоциированные с изменением уровня экспрессии соответствующих рецепторов. Так, в норме гомозиготы *CC* rs4149569 (-1207 G/C) гена *TNFRSF1A* характеризовались сниженным числом рецепторов *TNF* 1 типа на интактных моноцитах, а гомозиготы *CC* rs590368 (-3609 C/T) гена *TNFRSF1B* — сниженным числом моноцитов, несущих рецепторы *TNF* 2 типа. Также индивиды с генотипом *TT* rs2234650 (-12075C/T) гена *IL1R1* имели более низкий процент интактных *CD14⁺* моноцитов, экспрессирующих *IL1R1*, а у гомозиготных носителей аллеля *C* в SNP rs4141134 (-1780T/C) отмечена повышенная экспрессия гена *IL1R2* в периферических моноцитах и Т-лимфоцитах.

У больных РМЖ не выявлено значимых изменений в частоте аллелей и генотипов в SNP -1207G/C (rs4149569) гена *TNFRSF1A* и rs4141134 (-1780T/C) гена *IL1R2*. Анализ полиморфизма rs590368 (-3609 C/T) гена *TNFRSF1B* выявил небольшое, но значимое снижение частоты гомозиготного носительства аллеля *C* у больных РМЖ. В норме этот генетический вариант ассоциирован со снижением числа *CD14⁺* моноцитов, несущих рецептор *TNF* 2 типа. Учитывая, что основной функцией 2 типа рецептора к *TNF* является регуляция функциональной активности клеток можно предполагать большую реактивность моноцитов в ответ на стимуляцию *TNF* у больных РМЖ.

Исследование частоты аллелей и генотипов полиморфных позиций в промоторе генов рецепторов *IL-1* показало увеличение числа гетерозигот *CT* полиморфизма rs2234650 (-12075 C/T) гена *IL1R1* в выборке больных РМЖ. В норме этот генетический вариант ассоциирован с повышенным числом моноцитов, экспрессирующих

рецептор 1 типа к *IL-1*. То есть в отношении рецепторов *IL-1* у больных РМЖ выявляется ситуация аналогичная рецепторам *TNF* — увеличение носительства генотипа, ассоциированного с повышенной экспрессией рецептора активирующего функции моноцитов.

Выявленные ассоциации согласуются с существующим мнением об участии провоспалительных цитокинов в патогенезе злокачественных заболеваний. Сигнальные каскады рецепторов *TNF* 2 типа и *IL-1* 1 типа приводят к активации NF-κB и поддерживают воспалительные реакции [10, 14]. Хроническая стимуляция воспалительных реакций приводит к активации каскада вторичных молекул, например матриксных металлопротеаз и факторов ангиогенеза, которые способствуют прогрессии опухолевого роста. Однако умеренное повышение отношения шансов для ассоциированных аллельных вариантов рецепторов *TNF* и *IL-1* и отсутствие отличий в частоте их встречаемости в подгруппах женщин с РМЖ по наличию опухоли во второй молочной железе, размеру опухоли, лимфогенному метастазированию, степени злокачественности и гистологическому типу опухоли позволяет рассматривать эти полиморфные варианты только в качестве дополнительных маркеров риска РМЖ, но не как фактор прогноза течения заболевания.

Таким образом, полиморфизм генов рецепторов *TNF* и *IL-1*, ассоциированный с уровнем экспрессии рецепторов на иммунокомпетентных клетках, может являться одним из факторов, регулирующих участие провоспалительных цитокинов в иммунопатогенезе РМЖ, и может быть рассмотрен в качестве маркера риска в дальнейших исследованиях.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 235 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrov G.V. Status of cancer care the population of Russia in 2013]. Moscow: P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Russian Ministry of Healthcare, 2014. 235 p.
2. Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В., Слонимская Е.М., Крицкая Н.Г., Гарбуков Е.Ю., Литвяков Н.В., Стахеева М.Н., Бабышкина Н.Н., Малиновская Е.А., Денисов Е.В., Григорьева Е.С., Назаренко М.С., Сеников С.В., Горева Е.П., Козлов В.А., Воевода М.И., Максимов В.Н., Белявская В.А., Чердынцева Н.В. Генетические и клиничко-патологические особенности рака молочной железы у больных с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе // Успехи геронтологии, 2008. Т. 21, № 4. С. 643-653. [Perelmutter V.M., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V., Slonimskaya E.M., Kritskaya N.G., Garbukov E.Yu., Litvyakov N.V., Stacheeva M.N., Babyshkina N.N., Malinovskaya E.A., Denisov E.V., Grigorjeva E.S., Nazarenko M.S., Sennikov S.V., Goreva E.P., Kozlov V.A., Voevoda M.I., Maximov V.N., Belyavskaya V.A., Cherdyntseva N.V. Genetic and clinic-pathological characteristics of breast cancer in premenopausal and postmenopausal women. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*, 2008, Vol. 21, no. 4, pp. 643-653. (In Russ.)]
3. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Маммология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 328 с. [Kharchenko V.P., Rozhkov N.I. Mammalogy. National leadership]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 328 p.
4. Culpán D., Cornish A., Love S., Kehoe P., Wilcock G. Protein and gene expression of tumour necrosis factor receptors I and II and their promoter gene polymorphisms in Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.*, 2007, Vol. 42, pp. 538-544.
5. Liu G., Park Y.J., Abraham E. Interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK)-1-mediated NF-kappaB activation requires cytosolic and nuclear activity. *FASEB J.*, 2008, Vol. 22, no. 7, pp. 2285-2296.
6. Migali C., Milano M., Trapani D., Criscitiello C., Esposito A., Locatelli M., Minchella I., Curigliano G. Strategies to modulate the immune system in breast cancer: checkpoint inhibitors and beyond. *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 2016, Vol. 8, no. 5, pp. 360-374.
7. Myers E.R., Moorman P., Gierisch J.M., Havrilesky L.J., Grimm L.J., Ghatge S., Davidson B., Mongtomery R.C., Crowley M.J., McCrory D.C., Kendrick A., Sanders G.D. Benefits and harms of breast cancer screening: A systematic review. *JAMA*, 2015, Vol. 314, no. 15, pp. 1615-1634.
8. Niravath P., Cakar B., Ellis M. The Role of genetic testing in the selection of therapy for breast cancer: A review. *JAMA Oncol.*, 2017, Vol. 3, no. 2, pp. 262-268.
9. Panteschenko A.G., Pushkar I., Anderson K.H., Wang Y., Miller L.J., Kurtzman S.H., Barrows G., Kreutzer D.L. The interleukin-1 family of cytokines and receptors in human breast cancer: implications for tumor progression. *Int. J. Oncol.*, 2003, Vol. 23, no. 2, pp. 269-284.
10. Rivas M.A., Carnevale R.P., Proietti C.J., Rosembly C., Beguelin W., Salatino M., Charreau E.H., Frahm I., Sapia S., Brouckaert P., Elizalde P.V., Schillaci R. TNF alpha acting on TNFR1 promotes breast cancer growth via p42/P44 MAPK, JNK, Akt and NF-kappa B-dependent pathways. *Exp. Cell Res.*, 2008, Vol. 314, no. 3, pp. 509-529.
11. Sennikov S.V., Vasilyev F.F., Lopatnikova J.A., Shkaruba N.S., Silkov A.N. Polymorphisms in the tumor necrosis factor receptor genes affect the expression levels of membrane-bound type I and type II receptors. *Mediators Inflamm.*, 2014, Vol. 2014, no. 745909.
12. Vasilyev F.F., Silkov A.N., Sennikov S.V. Relationship between interleukin-1 type 1 and 2 receptor gene polymorphisms and the expression level of membranebound receptors. *Cell. Mol. Immunol.*, 2015, Vol. 12, no. 2, pp. 222-230.
13. Wang S.S., Purdue M.P., Cerhan J.R., Zheng T., Menashe I., Armstrong B.K., Lan Q., Hartge P., Krickler A., Zhang Y., Morton L.M., Vajdic C.M., Holford T.R., Severson R.K., Grulich A., Leaderer B.P., Davis S., Cozen W., Yeager M., Chanock S.J., Chatterjee N., Rothman N. Common gene variants in the tumor necrosis factor (TNF) and TNF receptor superfamilies and NF-kB transcription factors and non-Hodgkin lymphoma risk. *PLoS One*, 2009, Vol. 4, no. 4, e5360.
14. Zhou W., Guo S., Gonzalez-Perez R.R. Leptin pro-angiogenic signature in breast cancer is linked to IL-1 signalling. *Br. J. Cancer*, 2011, Vol. 104, no. 1, pp. 128-137.

Авторы:

Силков А.Н. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Чердынцева Н.В. — д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Максимов В.Н. — д.м.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», г. Новосибирск, Россия

Сеников С.В. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Silkov A.N., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Cherdyntseva N.V., PhD, MD (Biology), Professor, Deputy Director, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Maximov V.N., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Molecular Genetics Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Sennikov S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 19.12.2016

Принята к печати 26.12.2016

Received 19.12.2016

Accepted 26.12.2016