

ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ И ОБРАЗЦАМИ ОПУХОЛИ, И ЕЕ СОПРЯЖЕННОСТЬ С ЭКСПРЕССИЕЙ микроРНК У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Студеникина А.А.^{1,2}, Перепечаева М.Л.^{1,2}, Михайлова Е.С.^{1,2},
Вараксин Н.А.³, Аутеншлюс А.И.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

² Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

³ АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия

Резюме. Опухоли молочной железы имеют сложную структуру и отличаются высокой гетерогенностью. Исследование цитокинов, оказывающих большое влияние на опухолевые клетки и микроРНК, которые, помимо собственного влияния на пролиферацию и миграцию неопластических клеток, могут воздействовать на работу цитокинов, способствует углублению понимания патологических процессов, происходящих при раке молочной железы. Цель работы — анализ взаимосвязи продукции цитокинов с экспрессией miR-181a и miR-25 у пациентов с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа (ИКНТ) при различных молекулярных подтипах.

Пациентов с ИКНТ разделили на пять подгрупп согласно молекулярно-генетическому подтипу опухоли, определенному с помощью иммуногистохимического анализа рецептора эстрогена (ER), прогестерона (PR), эпидермального фактора роста 2 (HER2) и маркера пролиферации Ki-67. С помощью иммуноферментного анализа определили концентрацию 14 цитокинов в супернатантах иммунокомпетентных клеток крови и опухоли. Экспрессию miR-181a и miR-25 микроРНК, выделенных из сыворотки крови пациентов, оценивали с помощью цифровой капельной полимеразной цепной реакции (цкПЦР).

При люминальном А подтипе концентрации цитокинов и экспрессия miR-181a и miR-25 значительно ниже по сравнению с другими подтипами. Для пациентов с люминальным В HER2-отрицательным подтипом было характерно значительное повышение экспрессии обеих изучаемых микроРНК, особенно по сравнению с люминальным А подтипом. В то же время пациенты с тройным негативным молекулярным подтипом, наоборот, выделялись высокими концентрациями цитокинов

Адрес для переписки:

Студеникина Анастасия Александровна
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
Тел.: 8 (383) 226-35-60.
E-mail: lpciip@211.ru

Address for correspondence:

Anastasia A. Studenikina
Novosibirsk State Medical University
52 Krasny Ave
Novosibirsk
630091 Russian Federation
Phone: +7 (383) 226-35-60.
E-mail: lpciip@211.ru

Образец цитирования:

А.А. Студеникина, М.Л. Перепечаева, Е.С. Михайлова,
Н.А. Вараксин, А.И. Аутеншлюс «Продукция
цитокинов клетками крови и образцами опухоли,
и ее сопряженность с экспрессией микроРНК
у пациентов с раком молочной железы» // Медицинская
иммунология, 2023. Т. 25, № 6. С. 1407-1416.
doi: 10.15789/1563-0625-CPB-2647

© Студеникина А.А. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.A. Studenikina, M.L. Perepechaeva, E.S. Mikhaylova,
N.A. Varaksin, A.I. Autenshlyus "Cytokine production by
blood cells and tumor samples and its coupling to microRNA
expression in breast cancer patients", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2023, Vol. 25, no. 6,
pp. 1407-1416.
doi: 10.15789/1563-0625-CPB-2647

© Studenikina A.A. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-CPB-2647

в супернатанте образцов опухолей и клеток крови по сравнению с остальными подтипами. В общей группе пациентов с ИКНТ были выявлены прямые корреляционные связи между экспрессией обеих изучаемых микроРНК и концентрацией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в супернатанте образцов опухоли, что, вероятно, свидетельствует о взаимном влиянии miR-181a и miR-25 и процессе ангиогенеза в опухоли.

Уровень цитокинов в супернатантах крови и опухолях при инвазивной карциноме молочной железы не только изменяется в зависимости от молекулярного подтипа опухоли, но также имеет непосредственные связи с уровнем miR-181a и miR-25 в сыворотке крови. Особо примечательны оказались результаты измерения концентраций цитокинов и микроРНК при люминальном А, люминальном В HER2-отрицательном и тройном негативном молекулярных подтипах.

Ключевые слова: цитокины, микроРНК, miR-181a, miR-25, рак молочной железы, инвазивная карцинома неспецифического типа, тройной негативный рак, молекулярные подтипы

CYTOKINE PRODUCTION BY BLOOD CELLS AND TUMOR SAMPLES AND ITS COUPLING TO microRNA EXPRESSION IN BREAST CANCER PATIENTS

Studenikina A.A.^{a, b}, Perepechaeva M.L.^{a, b}, Mikhaylova E.S.^{a, b},
Varaksin N.A.^c, Autenshlyus A.I.^{a, b}

^a Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

^b Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

^c Vector-Best JSC, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Breast tumors show a complex structure and are highly heterogeneous. The study of cytokines, which exert great influence on tumor cells, and microRNAs, which, along with their influence on the proliferation and migration of neoplastic cells, may affect the work of cytokines, will contribute to a deeper understanding of pathological processes occurring in breast cancer. The aim of our work was to analyze the relationship of cytokine production with expression of miR-181a and miR-25 in patients with invasive breast carcinoma of a non-specific type (IBC NST) with various molecular subtypes.

Patients with IBC NST were divided into five subgroups according to the molecular genetics subtype of the tumor classified by immunohistochemical analysis of estrogen receptor (ER), progesterone (PR), epidermal growth factor 2 (HER2) and proliferation marker Ki-67. Using enzyme immunoassay, the concentration of 14 cytokines was determined in the supernatants of immunocompetent blood cells and tumors: IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IL-1 β , IL-1 α , TNF α , IFN γ , G-CSF, GM-CSF, VEGF and MCP-1. The expression of miR-181a and miR-25 microRNAs isolated from the patients' blood serum was evaluated using digital droplet polymerase chain reaction (ddPCR).

In the luminal A subtype, cytokine concentrations and expression of miR-181a and miR-25 are significantly lower compared to other subtypes. Patients with the luminal B HER2-negative subtype were characterized by significantly increased expression of both studied microRNAs, especially when compared with the luminal A subtype. At the same time, patients with a triple negative molecular subtype, on the contrary, were characterized by high concentrations of cytokines in the supernatants of tumor samples and blood cells compared to other subtypes. In the general group of patients with IBC NST, direct correlations were found between the expression of both studied microRNAs and the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the supernatant of tumor samples, which may presume mutual interactions existing between miR-181a and miR-25, and the process of angiogenesis in the tumor.

The levels of cytokines in blood supernatants and tumors in invasive breast carcinoma may vary, depending on distinct molecular subtypes of the tumor. Moreover, they also have direct links with the levels of miR-181a and miR-25 in blood serum. Particularly noteworthy were the results of measuring the cytokines and microRNAs concentrations in luminal A, luminal B HER2-negative and triple negative molecular subtypes.

Keywords: cytokines, microRNA, miR-181a, miR-25, breast cancer, invasive carcinoma, non-specific type, triple negative cancer, molecular subtypes

Введение

Ввиду сложной биологии молочной железы и высокой гетерогенности злокачественных опухолей молочной железы, проявляющейся в варьирующих популяциях опухолевых клонов, разных соотношениях доли клеточных компонентов в микроокружении опухоли, а также в разной экспрессии биомаркеров [21, 27], в настоящее время исследователи и клиницисты используют классификацию, основанную на иммуногистохимической оценке экспрессии биомаркеров рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), второго рецептора фактора роста эпидермиса (HER2) и маркера пролиферации Ki-67 [13]. Согласно определению молекулярных подтипов, принятому на международной конференции по раку молочной железы в Санкт-Галлене в 2013 году, злокачественные опухоли молочной железы следует подразделять на пять подтипов: люминальный А (ER⁺, PR⁺, HER2⁻, Ki-67 < 20%), люминальный В HER2-отрицательный (ER⁺, PR⁺, HER2⁻, Ki-67 ≥ 20%), люминальный В HER2-положительный (ER⁺, PR⁺, HER2⁺), с гиперэкспрессией HER2 (ER⁻, PR⁻, HER2⁺) и тройной негативный молекулярный подтип (ER⁻, PR⁻, HER2⁻) [12]. Как правило, люминальные подтипы имеют благоприятный клинический прогноз из-за их чувствительности к таргетной терапии, в то время как у пациентов с гиперэкспрессией HER2 и тройным негативным молекулярных подтипах отсутствуют целевые варианты лечения и их выживаемость намного ниже по сравнению с пациентами, страдающими люминальными подтипами [5, 9, 18].

Известно, что цитокины, белки, передающие информацию на короткие расстояния паракринным и аутокринным образом, играют важную роль в процессах иммуномодуляции, и нарушение регуляции их уровня в крови и тканях связано с появлением различных типов опухолей [16, 28]. Исследователи отмечают, что опухоли способны формировать уникальное иммунное микроокружение [8, 17, 24, 32], важным фактором которого является опухолевая интерстициальная жидкость, окружающая опухолевые и стромальные клетки. Она содержит множество цитокинов, питательных веществ и других факторов, которые непосредственно определяют исход ангиогенеза, роста, метастазирования, ответа на терапию опухолевого очага [11]. Исходя из представленных литературных данных, мы предполагаем, что концентрации цитокинов в крови и опухолевой интерстициальной жидкости подвержены динамическим изменениям в зависимости от клеточного состава и скорости опухолевого роста и, вероятно, могут значительно варьироваться в зависимости от молекулярного подтипа опухоли.

В последнее время появляется все больше данных о роли микроРНК, небольших некоди-

рующих регуляторных РНК, как потенциальных опухолевых маркеров. Особенно в связи с тем, что эти молекулы способны стимулировать или ингибировать экспрессию генов-мишеней путем прямого связывания с мРНК-мишенями и влиять на стабильность мРНК [19]. Это приводит к тому, что микроРНК влияют на различные биологические процессы, такие как регуляция клеточного цикла, дифференцировка, пролиферация, апоптоз и миграция клеток [3] и изменяют работу и синтез различных соединений, в том числе протеинкиназ и цитокинов [33].

Из изучаемых научным сообществом микроРНК нами были выбраны miR-181 и miR-25, поскольку известно, что обе эти микроРНК оказывают влияние на множество сигнальных путей, связанных с процессами инвазии и пролиферации опухолей различных локализаций, а также связаны с работой иммунных клеток [4, 23, 25]. Наше исследование дополнит существующую картину об участии некоторых цитокинов и ростовых факторов, а также miR-181 и miR-25 в патологическом процессе у разных групп пациентов с заболеваниями молочной железы.

Целью работы являлся анализ взаимосвязи продукции цитокинов с экспрессией miR-181 и miR-25 у пациентов с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа при различных молекулярных подтипах.

Материалы и методы

Исследовали кровь и образцы опухолей молочной железы 48 женщин, с гистологическим типом — инвазивная карцинома неспецифического типа (ИКНТ) в возрасте от 23 до 72 лет, средний возраст 55 лет. Диагноз устанавливался врачом-онкологом и врачом-патологоанатомом. Забор крови у всех исследуемых пациентов осуществляли до оперативного вмешательства. Пациенткам проводили мастэктомию на базе онкологического отделения ГКБ № 1 г. Новосибирска. Неоадьювантная терапия не проводилась. Окончательный диагноз устанавливался на основании патоморфологического исследования. Все пациенты с ИКНТ имели размер опухоли T1-2 и G2 — умеренную дифференцировку опухоли. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено комитетом по этике Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики подразделения ФИЦ ФТМ (протокол № 2016-3). От каждого пациента получено информированное согласие на проведение исследования и получения образцов опухолей, подписанное самим пациентом и заверенное врачом.

Пациентов с ИКНТ раздели на пять подгрупп согласно молекулярно-генетическому подтипу опухоли, определенному с помощью иммуногистохимического анализа ER, PR, HER2 и Ki-67.

Люминальный подтип А (1-я группа) был выявлен у 14 пациентов в возрасте от 36 до 72 лет, средний возраст 56 лет; люминальный В HER2-отрицательный подтип (2-я группа) был выявлен у 11 пациентов в возрасте от 23 до 74 лет, средний возраст 54 года; люминальный В HER2-положительный подтип (3-я группа) был выявлен у 4 пациентов в возрасте от 47 до 68 лет, средний возраст 57 лет; HER2-положительный подтип (4-я группа) был выявлен у 5 пациентов в возрасте от 40 до 69 лет, средний возраст 55 лет; а тройной негативный подтип (5-я группа) был выявлен у 14 пациентов в возрасте от 38 до 72 лет, средний возраст 56 лет.

Для изучения спонтанной секреции цитокинов 1 мл крови в стерильных условиях вносили во флакон, содержащий 4 мл стерильной поддерживающей среды (DMEM), гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и L-глутамин (0,6 мг/мл), инкубировали при 37 °С в течение суток, после окончания инкубации клетки крови осаждали центрифугированием при 900 g в течение 15 мин. В то же время образцы опухолей объемом 8 мм³, полученные методом трепанобиопсии, аналогично инкубировали в питательной среде DMEM-F12 в объеме 1 мл при 37 °С в течение 72 ч, после чего клетки осаждали центрифугированием при 900 g, при 25 °С в течение 15 мин. В полученных супернатантах образцов крови и опухолей определяли концентрации: IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IL-1 β , IL-1 α , TNF α , IFN γ , G-CSF, GM-CSF, VEGF и MCP-1 с использованием наборов реагентов АО «Вектор-Бест» (Россия).

МикроРНК выделяли с использованием NucleoSpin miRNA PlasmaKit (Macherey-Nagel, Германия) в соответствии с протоколом производителя. Обратную транскрипцию проводили с помощью miRNA-специфичных адаптеров и обратной транскриптазы M-MuLV-RH («Биолабмикс», Россия) в соответствии с протоколом производителя. Смесь инкубировали при 18 °С в течение 30 мин, затем при 42 °С еще 30 мин и при 85 °С в течение 5 мин. Последовательности адаптеров были следующими: miR-181a а: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACACTCACCG-3'; miR-25: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGT ATTTCGCACTGGATACGACTCAGACCG-3'; U6: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAG GTATTTCGCACTGGATACGACGGCCATGC-3'. Экспрессию микроРНК оценивали с помощью с цифровой капельной полимеразной цепной реакции (цкПЦР) и TaqMan зондов. Для генерации капель в конечном объеме 20 мкл использовали 2 супермикс для цкПЦР (Bio-rad, США), 7 мкл кДНК и смесь праймеров, состоящую из 5 мкл зонда и 20 мкл прямого и обратного праймеров. Последовательности праймеров были следующими: miR-181a а: пря-

мой 5'-GCCGCAACATTCAACGCTGT-3', зонд 5'-(FAM)-TTCGCACTGGATACGACACTCACCG-(BHQ1)-3'; miR-25: прямой 5'-GCCGCCATTGCACTTGTCT-3', зонд 5'-(FAM)-TTCGCACTGGATACGACTCAGACCG-(BHQ1)-3'; U6: прямой 5'-GCCGCATACAGAGAAGATTA-3', зонд 5'-(FAM)-TTCGCACTGGATACGACGGCCATGC-(BHQ1)-3'; и обратный (общий для всех) 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'. Генерация капель производилась с помощью автоматического генератора капель QX200 (Bio-rad, США). Реакцию проводили при следующих условиях: нагревание при 95 °С в течение 10 мин, затем 39 циклов денатурации при 95 °С в течение 30 с и отжиг при 55 °С в течение 10 мин, затем 98 °С в течение 10 мин. Затем использовали считыватель капель QX200 и анализировали результаты в программном обеспечении QuantaSoft™ (Bio-rad, США). В каждый анализ был включен контроль без матрицы. В качестве внутреннего стандарта для исследуемых микроРНК использовали малую ядерную РНК U6.

Статистическую обработку проводили с использованием SPSS v. 22.0 for Windows. При определении характера распределения данных применяли уравнение Колмогорова–Смирнова с определением поправки Лиллифорса. Поскольку распределение отличалось от нормального, проводили анализ с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок. Для сравнения одной группы с несколькими использовали поправку на множественные сравнения — H-критерий Краскела–Уоллиса. С целью обнаружения взаимосвязи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты исследования представлены как медиана и интерквартильный размах — Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$).

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Результаты

Было проведено определение концентрации цитокинов в супернатанте образцов опухолей пациентов с ИКНТ между разными молекулярными подтипами. При использовании H-критерия Краскела–Уоллиса, позволяющего в принципе определить, изменяются ли концентрации цитокинов при сравнении 5 групп пациентов, оказалось, что пациенты с разными молекулярными подтипами статистически значимо отличались по концентрации IL-8 ($p = 0,015$), IL-18 ($p = 0,011$), IFN γ ($p = 0,007$) и GM-CSF ($p = 0,004$). После чего при попарном сравнении с помощью U-критерия Манна–Уитни были определены особенности

цитокинового профиля супернатантов образцов опухолей, присущих каждому конкретному молекулярному подтипу (табл. 1).

Супернатанты образцов опухолей 1-й группы (люминального А молекулярного подтипа) характеризовались наиболее низкой концентрацией IL-8 по сравнению с другими группами. Кроме того, в 1-й группе концентрации TNF α и GM-CSF были ниже по сравнению с 3-й и 5-й группами (люминальным В HER2-положительным и тройным негативным подтипами), а IFN γ ниже по сравнению с 4-й и 5-й группами (HER2-положительным и тройным негативным подтипами). Для люминального В HER2-положительного подтипа (3-я группа) характерна более низкая концентрация IL-4 по сравнению

с 1-й и 2-й группами (люминальным А и люминальным В HER2-отрицательным подтипами), а также самая высокая концентрация IL-10 по сравнению с остальными группами. Пятая группа пациентов характеризуется более высокими концентрациями: IL-17, IL-1 β и VEGF по сравнению с 1-й группой (люминальным А подтипом), IL-18 по сравнению с 1-й и 3-й группами, а также IFN γ по сравнению с тремя люминальными подтипами (с 1-й, 2-й и 3-й группами).

Что касается концентрации цитокинов в супернатанте клеток крови, результаты определения Н-критерия Краскела–Уоллиса у пациентов с ИКНТ показали, что группы пациентов с разными молекулярными подтипами статистически значимо различались только по концентрации

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В СУПЕРНАТАНТЕ ОБРАЗЦОВ ОПУХОЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ИКНТ (пг/мл) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПОДТИПА ОПУХОЛИ, Ме ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)

TABLE 1. CYTOKINE CONCENTRATIONS IN TUMOR SAMPLE SUPERNATANTS FROM PATIENTS WITH IBC NST TUMORS (pg/mL) DEPENDING ON THE MOLECULAR TUMOR SUBTYPE, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)

Цитокины Cytokine	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	4-я группа Group 4	5-я группа Group 5
IL-4	3,8 (2,3-4,8) $p_{1-3} = 0,029$	3,2 (2,7-6,6) $p_{2-3} = 0,013$	1,5 (1,0-1,8)	3,2 (1,7-13,1)	2,6 (1,9-3,5)
IL-8	192,1 (87,9-363,0) $p_{1-2} = 0,010$	433,7 (325,5-671,0)	620,8 (386,2-774,1) $p_{1-3} = 0,011$	407,6 (160,2-651,7)	424,0 (315,7-677,8) $p_{1-5} = 0,006$
IL-10	8,1 (1,8-12,6) $p_{1-3} = 0,019$	6,2 (1,0-14,9) $p_{2-3} = 0,036$	19,4 (15,3-31,8)	10,8 (3,1-12,9) $p_{3-4} = 0,014$	6,6 (3,6-15,8) $p_{3-5} = 0,034$
IL-17	1,6 (1,0-3,0) $p_{1-5} = 0,012$	2,9 (1,6-4,8)	3,5 (1,7-6,2)	3,9 (1,4-19,8)	4,4 (1,9-12,4)
IL-18	29,1 (7,5-85,6) $p_{1-5} = 0,003$	90,3 (46,7-279,1)	37,6 (28,6-43,4) $p_{3-5} = 0,044$	187,3 (29,4-719,4)	283,9 (101,9-1407,1)
IL-1 β	23,2 (8,9-41,4) $p_{1-5} = 0,004$	45,5 (16,1-108,9)	21,5 (10,4-230,2)	41,9 (19,6-140,6)	100,6 (23,2-313,9)
TNF α	2,1 (1,3-4,2) $p_{1-2} = 0,040$	6,9 (2,3-11,6)	2,7 (1,3-4,7)	5,2 (2,5-7,2)	4,7 (2,9-9,0) $p_{1-5} = 0,015$
IFN γ	5,0 (2,6-9,6) $p_{1-5} = 0,002$	4,4 (2,3-10,4) $p_{2-5} = 0,014$	4,2 (2,5-10,0) $p_{3-5} = 0,044$	10,6 (5,4-33,6) $p_{1-4} = 0,029$	14,9 (8,4-42,2)
GM-CSF	6,7 (3,3-11,4) $p_{1-2} = 0,005$	28,1 (8,2-33,1)	26,3 (3,6-52,1)	12,4 (9,0-26,3)	33,5 (15,1-52,9) $p_{1-5} = 0,0002$
VEGF	951,9 (133,0-2076,3) $p_{1-5} = 0,031$	1904,0 (1515,1-2161,9)	1389,9 (184,3-2384,1)	1903,2 (506,3-2399,7)	2124,7 (1743,4-2284,7)

Примечание. Значения концентраций цитокинов указаны только при $p < 0,05$; 1-я группа – люминальный А; 2-я группа – люминальный В HER2-отрицательный; 3-я группа – люминальный В HER2-положительный; 4-я группа – HER2-положительный; 5-я группа – тройной негативный молекулярный подтип.

Note. The cytokine concentrations are indicated only at $p < 0.05$; group 1, luminal A; group 2, luminal B negative; group 3, luminal B positive; group 4 HER2 positive; group 5, triple-negative molecular subtype.

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В СУПЕРНАТАНТЕ КЛЕТОК КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИКНТ (пг/мл) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПОДТИПА ОПУХОЛИ, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 2. CYTOKINE CONCENTRATIONS IN THE SUPERNATANT BLOOD CELLS OF PATIENTS WITH IBC NST TUMORS, DEPENDING ON TUMOR MOLECULAR SUBTYPE (pg/mL), Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Цитокины Cytokine	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	4-я группа Group 4	5-я группа Group 5
IL-17	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,3)	1,0 (1,0-3,6)	1,0 (1,0-2,6)	1,0 (1,0-10,1)
	p ₁₋₅ = 0,034				
IL-18	34,8 (25,4-47,1)	36,1 (28,7-46,8)	26,4 (18,3-31,9)	29,8 (24,0-44,9)	33,5 (25,8-39,1)
		p ₂₋₃ = 0,043			
IFN _γ	5,0 (2,0-5,0)	2,0 (2,0-5,0)	5,0 (3,7-14,8)	5,0 (3,7-5,0)	5,0 (3,4-9,2)
		p ₂₋₃ = 0,025		p ₂₋₄ = 0,039	p ₂₋₅ = 0,008
GM-CSF	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-8,9)	2,0 (2,0-23,2)	2,0 (2,0-12,0)	6,6 (2,0-14,0)
	p ₁₋₅ = 0,004				
VEGF	45,8 (26,1-74,9)	40,5 (24,8-68,0)	53,5 (21,9-91,5)	67,2 (21,3-68,7)	70,3 (44,3-85,4)
					p ₂₋₅ = 0,037

ТАБЛИЦА 3. ЭКСПРЕССИЯ miR-181a И miR-25 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИКНТ (у. е.) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПОДТИПА ОПУХОЛИ, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 3. EXPRESSION OF miR-181a AND miR-25 IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH IBC NST TUMORS (с. у.), DEPENDING ON TUMOR MOLECULAR SUBTYPE, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

МикроРНК miR	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	4-я группа Group 4	5-я группа Group 5
miR-181a	1,35 (0,63-3,40)	13,10 (4,50-50,80)	2,90 (0,83-39,85)	14,40 (1,40-54,60)	2,80 (1,50-9,40)
	$p_{1-2} = 0,005$				
miR-25	1,90 (0,58-4,30)	38,60 (7,70-88,60)	4,15 (1,05-25,33)	7,70 (0,65-172,10)	3,60 (2,88-25,80)
	$p_{1-2} = 0,001$	$p_{2-5} = 0,033$			$p_{1-5} = 0,034$

IFN γ ($p = 0,028$), хотя при парном сравнении с использованием U-критерия Манна–Уитни были выявлены характерные особенности продукции пяти цитокинов в крови у пациентов в зависимости от молекулярного подтипа опухоли (табл. 2).

Установлено, что у пациентов 2-й группы (при люминальном В HER2-отрицательном подтипе) концентрация IL-18 была выше по сравнению с 3-й группой (люминальным В HER2-положительным подтипом), а концентрация IFN γ была ниже по сравнению с этим молекулярным подтипом, а также по сравнению с 4-й и 5-й группой (HER2-положительным и тройным негативным молекулярными подтипами). Для тройного негативного подтипа (5-я группа) характерна более высокая концентрация: IL-17 и GM-CSF в крови, по сравнению с люминальным А подтипом (1-я группа), IFN γ и VEGF по срав-

нению с люминальным В HER2-отрицательным подтипом, составляющим 2-ю группу пациентов.

Ввиду имеющейся информации о способности микроРНК оказывать воздействие на мРНК [19, 30], что может приводить к изменению продукции цитокинов, было проведено сравнение экспрессии miR-181a и miR-25 микроРНК в сыворотке крови между разными молекулярными подтипами пациентов с ИКНТ. Были получены статистически значимые различия, как при применении H-критерия Краскала–Уоллиса miR-181a ($p = 0,045$), miR-25 ($p = 0,016$), так и при парном сравнении с использованием U-критерия Манна–Уитни (табл. 3).

Экспрессия обеих исследуемых микроРНК была минимальной в 1-й группе (при люминальном А подтипе), что подчеркивает онкогенные роли этих микроРНК и согласуется с литературными данными [14, 25]. При тройном негативном подтипе (5-я группа) уровень экспрессии

ТАБЛИЦА 4. КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЯМИ ЦИТОКИНОВ В СУПЕРНАТАНТЕ БИОПТАТОВ, СУПЕРНАТАНТЕ КЛЕТОК КРОВИ И ЭКСПРЕССИЕЙ miR-181a, miR-25 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПОДТИПА ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ ИКНТ

TABLE 4. CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN CYTOKINE CONCENTRATIONS IN THE SUPERNATANT OF BIOPSIES, BLOOD CELL SUPERNATANT AND EXPRESSION OF miR-181a, miR-25 DEPENDING ON TUMOR MOLECULAR SUBTYPE IN PATIENTS WITH IBC NST

Молекулярный подтип Molecular subtype	Пары параметров Pairs of parameters		R	p
1-я группа Group 1	miR-181a	IL-18 blood	0,595	0,025
		IL-18 tumor	0,695	0,006
		IL-1 β tumor	0,623	0,017
		VEGF tumor	0,579	0,030
	miR-25	IL-18 tumor	0,658	0,011
		VEGF tumor	0,648	0,012
2-я группа Group 2	miR-181a	VEGF tumor	0,618	0,043
3-я группа Group 3	miR-25	INF γ tumor	0,800	0,037

Примечание. R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – уровень статистической значимости.

Note. R, Spearman's rank correlation coefficient; p, the level of statistical significance.

miR-25 был выше чем при люминальном А подтипе (1-я группа), при этом уровень экспрессии miR-181a был ниже, чем при люминальном В HER2-отрицательном молекулярном подтипе (2-я группа), это подчеркивает противоречивость роли miR-181a при ИКНТ, что также отмечает ряд других исследователей [33, 36].

Учитывая сложность интерпретации результатов экспрессии miR-181a и miR-25, а также их способность посттранскрипционно регулировать экспрессию генов и оказывать влияние на различные пути, участвующие в онкогенезе [3], мы решили проанализировать характер взаимосвязи их экспрессии с концентрациями цитокинов. С этой целью было проведено определение коэффициента корреляции Спирмена между продукцией цитокинов и экспрессией микроРНК у пациентов с ИКНТ с разными молекулярными подтипами (табл. 4).

В общей группе пациентов с ИКНТ были выявлены прямые корреляционные связи между экспрессией обеих изучаемых микроРНК и концентрацией VEGF в супернатанте образцов опухоли, что, вероятно, свидетельствует о взаимном влиянии miR-181a и miR-25 и процесса ангиогенеза в опухоли.

У пациентов 1-й группы (с люминальным А подтипом) были выявлены прямые корреляционные связи между концентрацией цитокинов в супернатанте образцов опухоли, а именно VEGF, IL-18 и уровнем экспрессии обеих микроРНК, кроме того, отмечались прямые корреляционные связи между уровнем экспрессии miR-181a и концентрацией IL-1 β в супернатанте образцов

опухоли и концентрацией IL-18 в супернатанте клеток крови. У пациентов 2-й группы (с люминальным В HER2-отрицательным подтипом) была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем экспрессии miR-181a и концентрацией VEGF в супернатанте образцов опухоли. У пациентов 3-й группы (с люминальным В HER2-положительным подтипом) была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем экспрессии miR-25 и концентрацией INF γ в супернатанте образцов опухолей.

Обсуждение

Исследование показало, что люминальный А молекулярный подтип значительно отличается от других подтипов более низкими концентрациями цитокинов в супернатанте опухолей и клеток крови и, кроме того, низким уровнем экспрессии miR-181a и miR-25. Особо примечательным оказалось то, что супернатанты образцов опухолей люминального А молекулярного подтипа характеризовались наиболее низкой концентрацией IL-8 по сравнению с другими молекулярными подтипами. Это согласуется с литературными данными, согласно которым синтез и секреция IL-8 в клетках рака молочной железы тесно связаны со статусом рецептора эстрогена, при этом более высокая экспрессия IL-8, характерная для базальноподобных (ER-отрицательных) и HER2-положительных подтипов карцином молочной железы [20, 22], что отличает их от люминального А подтипа, при котором наблюдается высокая экспрессия ER и PR. Было высказано предположение, что повышенная концентрация IL-8, се-

кретируемого опухолевыми клетками, инвазивными нейтрофилами и связанными с опухолью макрофагами, может действовать как аутокринный фактор подвижности и роста, усиливая ангиогенез, пролиферацию и миграцию опухолевых клеток [2], не исключено, что именно этим объясняется более низкое лимфогенное метастазирование при люминальном А подтипе.

В то же время пациенты с тройным негативным молекулярным подтипом, наоборот выделялись высокими концентрациями цитокинов в супернатанте образцов опухолей и клеток крови по сравнению с остальными подтипами, так при тройном негативном подтипе отмечалась более высокая концентрация IL-17 и GM-CSF в супернатантах крови и опухоли по сравнению с люминальным А подтипом. Согласно данным других исследователей эти цитокины способствуют прогрессированию опухоли, поддерживая рост, пролиферацию и миграцию клеток. GM-CSF способен индуцировать синтез матриксных металлопротеиназ и активировать эпителиально-мезенхимальный переход [1]. Также оба этих цитокина способны привлекать миелоидные супрессорные клетки и направлять пролиферацию макрофагов в M2-, а нейтрофилов в N2-фенотипы [10, 31]. Это способствует формированию иммуносупрессивного микроокружения, в котором активно подавляются противоопухолевые CD8⁺T-клетки, что в итоге приводит к более агрессивному типу опухоли, что лишний раз подтверждает низкую способность опухоли, относящейся к люминальному А подтипу, к лимфогенному метастазированию.

Также у пациентов с тройным негативным подтипом были самые высокие концентрации IFN γ и VEGF в супернатантах крови и опухоли. Высокая концентрация IFN γ при тройном негативном молекулярном подтипе может быть следствием высокой пролиферативной активности опухоли, при которой клетки микроокружения опухоли в качестве ответной реакции начинают секретировать IFN γ в больших количествах. Этот цитокин способен активировать сигнальный путь JAK/STAT, что приводит к ингибированию роста опухоли [11, 37]. Известно, что VEGF является ключевым медиатором ангиогенеза и способен связываться с рецепторами поверхности эндотелиальных клеток, которые влияют на рост опухоли [29]. Поэтому не удивительно, что

именно при тройном негативном подтипе клетки опухоли продуцируют этот цитокин в больших количествах для образования новых кровеносных сосудов, усиления собственного роста и повышения миграционного потенциала, что было обнаружено и в других исследованиях [15, 35].

Что касается люминального В HER2-отрицательного подтипа, то, несмотря на умеренное повышение уровня цитокинов в супернатанте образцов опухолей и клеток крови, для этой группы пациентов было характерно значительное повышение экспрессии обеих изучаемых микроРНК, особенно по сравнению с люминальным А подтипом. Это может свидетельствовать о связи miR-181a и miR-25 с пролиферацией, а именно с ее маркером Ki-67, который, как известно, тесно связан с ростом опухолевых клеток и является показателем прогноза и исхода злокачественной прогрессии [7]. Необходимо также подчеркнуть вероятную связь изученных нами микроРНК с пролиферативной активностью опухоли, это подтверждают данные о том, что эктопическая экспрессия miR-181a способствует вхождению в S-фазу и пролиферации клеток [26]. Исходя из полученных результатов, необходимо подчеркнуть, что miR-181a и miR-25, вероятно, поддерживают высокую секрецию IL-18 и VEGF опухолевыми клетками, и можно предположить, что miR-181a и miR-25 могут оказывать влияние на процесс ангиогенеза через концентрацию VEGF.

Заключение

Уровень цитокинов в супернатантах крови и опухолях при инвазивной карциноме молочной железы не только изменяется в зависимости от молекулярного подтипа опухоли, но также имеет непосредственные связи с уровнем miR-181a и miR-25 в сыворотке крови. Особо примечательны оказались результаты измерения концентраций цитокинов и микроРНК при люминальном А, люминальном В HER2-отрицательном и тройном негативном молекулярных подтипах. Таким образом, рекомендуется исследовать взаимодействия описанных нами микроРНК и цитокинов у большего числа пациентов, поскольку их использование расширит и углубит представление об уникальных характеристиках и гетерогенности молекулярных подтипов инвазивной карциномы молочной железы.

Список литературы / References

1. Аутеншлюс А.И., Давлетова К.И., Студеникина А.А., Михайлова Е.С., Вараксин Н.А., Жураковский И.П., Проскура А.В., Сидоров С.В., Ляхович В.В. Продукция цитокинов иммунокомпетентными клетками крови, опухолью и ее микроокружением, особенности состояния внеклеточного матрикса у больных инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа // Биомедицинская химия, 2019. Т. 65, № 5. С. 424-431. [Autenshlyus A.I., Davletova K.I., Studenikina A.A., Mikhaylova E.S., Varaksin N.A., Zhurakovskiy I.P., Proskura A.V., Sidorov S.V., Lyakhovich V.V. Cytokine production by blood immune cells, tumor and its microenvironment, characteristic of extracellular matrix in patients with invasive ductal carcinoma of no special type. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*, 2019, Vol. 65, no. 5, pp. 424-431. (In Russ.)]

2. Al-Khalaf H.H., Al-Harbi B., Al-Sayed A., Arafah M., Tulbah A., Jarman A., Al-Mohanna F., Aboussekhra A. Interleukin-8 activates breast cancer-associated adipocytes and promotes their angiogenesis- and tumorigenesis-promoting effects. Molecular and cellular biology. *Mol. Cell. Biol.*, 2019, Vol. 39, no. 2, e00332-18. doi: 10.1128/MCB.00332-18.
3. Bakr N.M., Mahmoud M.S., Nabil R., Boushnak H., Swellam M. Impact of circulating miRNA-373 on breast cancer diagnosis through targeting VEGF and cyclin D1 genes. *J. Genet. Eng. Biotechnol.*, 2021, Vol. 19, no. 1, 84. doi: 10.1186/s43141-021-00174-7.
4. Benedetti R., Papulino C., Sgueglia G., Chianese U., De Marchi T., Iovino F., Rotili D., Mai A., Nimeus E., Dell'Aversana C., Altucci L. Regulatory Interplay between miR-181a-5p and Estrogen Receptor Signaling Cascade in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*, 2021, Vol. 13, no. 3, 543. doi: 10.3390/cancers13030543.
5. Bianchini G., De Angelis C., Licata L., Gianni L. Treatment landscape of triple-negative breast cancer – expanded options, evolving needs. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2022, Vol. 19, no. 2, pp. 91-113.
6. Costa A., Kieffer Y., Scholer-Dahirel A., Pelon F., Bourachot B., Cardon M., Sirven P., Magagna I., Fuhrmann L., Bernard C., Bonneau C., Kondratova M., Kuperstein I., Zinovyev A., Givel A.M., Parrini M.C., Soumelis V., Vincent-Salomon A., Mechta-Grigoriou F. Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast cancer. *Cancer Cell*, 2018, Vol. 33, no. 3, pp. 463-479.e10.
7. Davey M.G., Hynes S.O., Kerin M.J., Miller N., Lowery A.J. Ki-67 as a prognostic biomarker in invasive breast cancer. *Cancers*, 2021, Vol. 13, no. 17, 4455. doi: 10.3390/cancers13174455.
8. Deepak K.G.K., Vempati R., Nagaraju G.P., Dasari V.R., Rao D.N., Malla R.R. Tumor microenvironment: Challenges and opportunities in targeting metastasis of triple negative breast cancer. *Pharmacol. Res.*, 2020, Vol. 153, 104683. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104683.
9. Derakhshan F., Reis-Filho J.S. Pathogenesis of triple-negative breast cancer. *Ann. Rev. Pathol.*, 2022, Vol. 17, pp. 181-204.
10. Dougan M., Dranoff G., Dougan S.K. GM-CSF, IL-3, and IL-5 family of cytokines: regulators of inflammation. *Immunity*, 2019, Vol. 50, no. 4, pp. 796-811.
11. Fan Y., He S. The Characteristics of tumor microenvironment in triple negative breast cancer. *Cancer Manag. Res.*, 2022, Vol. 14, pp. 1-17.
12. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann. Oncol.*, 2013, Vol. 24, no. 9, pp. 2206-2223.
13. Horne H.N., Oh H., Sherman M.E., Palakal M., Hewitt S.M., Schmidt M.K., Milne R.L. E-cadherin breast tumor expression, risk factors and survival: Pooled analysis of 5,933 cases from 12 studies in the Breast Cancer Association Consortium. *Sci. Rep.*, 2018, Vol. 8, no. 1, 6574. doi: 10.1038/s41598-018-23733-4.
14. Jiang M., Zhang W., Zhang R., Liu P., Ye Y., Yu W., Guo X., Yu J. Cancer exosome-derived miR-9 and miR-181a promote the development of early-stage MDSCs via interfering with SOCS3 and PIAS3 respectively in breast cancer. *Oncogene*, 2020, Vol. 39, no. 24, pp. 4681-4694.
15. Kiso M., Tanaka S., Saji S., Toi M., Sato F. Long isoform of VEGF stimulates cell migration of breast cancer by filopodia formation via NRP1/ARHGAP17/Cdc42 regulatory network. *Int. J. Cancer*, 2018, Vol. 143, no. 11, pp. 2905-2918.
16. Loo S.W., Pui T.S. Cytokine and cancer biomarkers detection: the dawn of electrochemical paper-based biosensor. *Sensors (Basel)*, 2020, Vol. 20, no. 7, 1854. doi: 10.3390/s20071854.
17. Lotfinejad P., Asghari M., Shadbad M., Kazemi T., Pashazadeh F., Sandoghchian S., Jadidi F., Baghbanzadeh A., Vahed N., Silvestris N., Baradaran B. Prognostic role and clinical significance of Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) and Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Expression in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): A systematic review and meta-analysis study. *Diagnostics (Basel)*, 2020, Vol. 10, no. 9, 704. doi: 10.3390/diagnostics10090704.
18. Luo C., Wang P., He S., Zhu J., Shi Y., Wang J. Progress and prospect of immunotherapy for triple-negative breast cancer. *Front. Oncol.*, 2022, Vol. 12, 919072. doi: 10.3389/fonc.2022.919072.
19. Manzano-Moreno F.J., Costela-Ruiz V.J., García-Recio E., Olmedo-Gaya M.V., Ruiz C., Reyes-Botella C. Role of Salivary MicroRNA and cytokines in the diagnosis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 22, 12215. doi: 10.3390/ijms222212215.
20. Milovanović J., Todorović-Raković N., Radulović M. Interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in prognosis of hormone-dependent breast cancer. *Cytokine*, 2019, Vol. 118, pp. 93-98.
21. Mueller C., Haymond A., Davis J.B., Williams A., Espina V. Protein biomarkers for subtyping breast cancer and implications for future research. *Expert Rev Proteomics*, 2018, Vol. 15, no. 2, pp. 131-152.
22. Papadimitropoulou A., Vellon L., Atlas E., Steen T. V., Cuyàs E., Verdura S., Espinoza I., Menendez J.A., Lupu R. Heregulin drives endocrine resistance by altering IL-8 expression in er-positive breast cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 20, 7737. doi: 10.3390/ijms21207737.
23. Rady M., Watzl C., Claus M., Khorshid O., Mahran L., Abou-Aisha K. Altered expression of miR-181a and miR-146a does not change the expression of surface NCRs in human NK cells. *Sci Rep.*, 2017, Vol. 7, 41381. doi: 10.1038/srep41381.
24. Sahin Ozkan H., Ugurlu M.U., Yumuk P.F., Kaya H. Prognostic role of immune markers in triple negative breast carcinoma. *Pathol. Oncol. Res.*, 2020, Vol. 26, no. 4, pp. 2733-2745.
25. Sárközy M., Kahán Z., Csont T. A myriad of roles of miR-25 in health and disease. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, no. 30, pp. 21580-21612.
26. Strotbek M., Schmid S., Sanchez-Gonzalez I., Boerries M., Busch H., Olayioye M. A. MiR-181 elevates Akt signaling by co-targeting PHLPP2 and INPP4B phosphatases in luminal breast cancer. *Int. J. Cancer*, 2017, Vol. 140, no. 10, pp. 2310-2320.
27. Vasconcelos I., Hussainzada A., Berger S., Fietze E., Linke J., Siedentopf F., Schoenegg W. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast*, 2016, Vol. 29, pp. 181-185.
28. Waldmann T.A. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.*, 2018, Vol. 10, no. 12, a028472. doi: 10.1101/cshperspect.a028472.

29. Welte J., Loges S., Dimmeler S., Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J. Clin. Invest.*, 2013, Vol. 123, no. 8, pp. 3190-3200.
30. Wu B., Xiong X., Jia J., Zhang W. MicroRNAs: New actors in the oral cancer scene. *Oral Oncol.*, 2011, Vol. 47, no. 5, pp. 314-319.
31. Wu L., Saxena S., Awaji M., Singh R.K. Tumor-associated neutrophils in cancer: Going Pro. *Cancers (Basel)*, 2019, Vol. 11, no. 4, 564. doi: 10.3390/cancers11040564.
32. Wu Q., Li B., Li Z., Li J., Sun S., Sun S. Cancer-associated adipocytes: key players in breast cancer progression. *J. Hematol. Oncol.*, 2019, Vol. 12, no. 1, 95. doi: 10.1186/s13045-019-0778-6.
33. Yang C., Tabatabaei S. N., Ruan X., Hardy P. The Dual Regulatory Role of MiR-181a in Breast Cancer. *Cell Physiol Biochem.*, 2017, Vol. 44, no. 3, pp. 843-856.
34. Yin H.L., Wu C.C., Lin C.H., Chai C.Y., Hou M.F., Chang S.J., Tsai H.P., Hung W.C., Pan M.R., Luo C.W. $\beta 1$ integrin as a prognostic and predictive marker in triple-negative breast cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, Vol. 17, no. 9, 1432. doi: 10.3390/ijms17091432.
35. Yu T., Di G. Role of tumor microenvironment in triple-negative breast cancer and its prognostic significance. *Chin. J. Cancer Res.*, 2017, Vol. 29, no. 9, pp. 237-252.
36. Zhai Z., Mu T., Zhao L., Li Y., Zhu D., Pan Y. MiR-181a-5p facilitates proliferation, invasion, and glycolysis of breast cancer through NDRG2-mediated activation of PTEN/AKT pathway. *Bioengineered*, 2022, Vol. 13, no. 1, pp. 83-95.
37. Zhang X., Zeng Y., Qu Q. PD-L1 induced by IFN- γ from tumor-associated macrophages via the JAK/STAT3 and PI3K/AKT signaling pathways promoted progression of lung cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, 2017, Vol. 22, no. 6, pp. 1026-1033.

Авторы:

Студеникина А.А. — к.м.н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Перепечеева М.Л. — к.б.н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Михайлова Е.С. — научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Вараксин Н.А. — заведующий лабораторией АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия

Аутеншлюс А.И. — д.б.н., профессор, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Studenikina A.A., PhD (Medicine), Research Associate, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; Research Associate, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Perpecheva M.L., PhD (Biology), Research Associate, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; Senior Research Associate, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Mikhaylova E.S., Research Associate, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; Senior Research Associate, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Varaksin N.A., Head of Laboratory, Vector-Best JSC, Novosibirsk, Russian Federation

Autenshlyus A.I., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; Chief Research Associate, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 31.01.2023
Отправлена на доработку 09.02.2023
Принята к печати 16.02.2023

Received 31.01.2023
Revision received 09.02.2023
Accepted 16.02.2023