

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА ЛИМФОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ФИБРОАДЕНОМОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Курмышкина О.В., Куликовская Т.М., Волкова Т.О.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Россия

Резюме. Изменения иммунного статуса при фиброаденоме (ФА) и других доброкачественных патологиях молочной железы — малоисследованный вопрос, равно как и участие регуляторов контрольных точек иммунного ответа (КИТ) в патогенезе данной группы заболеваний. Целью работы являлось сравнение уровня экспрессии маркеров КИТ CD279/PD-1, CD274/PD-L1, CD366/TIM3 и CD223/LAG3 в общей популяции лимфоцитов, ее Т-клеточного звена и, в отдельности, CD4 и CD8 субпопуляций в периферической крови женщин с ФА и здоровых доноров. Образцы периферической крови были получены от 12 женщин с диагнозом фиброаденома молочной железы (23-54 лет) и 15 здоровых женщин (22-52 лет), составивших группу контроля. Забор крови в группе больных производился непосредственно перед хирургической операцией, далее образцы анализировались методом мультипараметрической проточной цитометрии с использованием моноклональных антител: CD3-VioBlue, CD4/CD8-FITC, PD1-PE, PD-L1-PerCP-Cy5.5, TIM3/LAG3-APC. Каждый образец инкубировался с 4 комбинациями антител: CD3/CD4/PD1/PD-L1/TIM3, CD3/CD4/PD1/PD-L1/LAG3, CD3/CD8/PD1/PD-L1/TIM3, CD3/CD8/PD1/PD-L1/LAG3. Была проведена оценка моноэкспрессии каждого из 4-х маркеров контрольных иммунных точек (КИТ) в лимфоцитарном гейте обеих групп. В образцах крови группы ФА получено значимое увеличение экспрессии PD-L1, выраженной в % окрашенных клеток и приросте интенсивности флуоресценции. При анализе моноэкспрессии КИТ в популяции CD3⁺Т-лимфоцитов, кроме достоверного увеличения % PD-L1⁺, также обнаружено повышение доли PD1⁺Т-клеток в группе ФА. В отношении различий между изменениями моноэкспрессии КИТ в CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточном звене, в группе ФА наблюдалось более выраженное увеличение доли CD8⁺PD1⁺Т-клеток, по сравнению с CD4. Характер изменений PD-L1 был сопоставим для CD4 и CD8 субпопуляций (в обоих случаях достоверное увеличение в группе ФА). Были проанализированы изменения профиля коэкспрессии двух КИТ в CD4⁺ и CD8⁺ звене Т-клеток. Наиболее заметным оказалось увеличение частоты фенотипа PD1⁺PD-L1⁺ в обеих субпопуляциях Т-клеток при сравнении ФА и группы контроля. В отношении совместной экспрессии трех маркеров КИТ в CD4 и CD8 субпопуляциях, было получено достоверное увеличение %-доли PD1⁺PD-L1⁺TIM3⁺ клеток среди CD4

Адрес для переписки:

Курмышкина Ольга Вадимовна
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный
университет»
185910, Россия, г. Петрозаводск,
пр. Ленина, 33.
Тел.: 8 (8142) 78-46-97.
E-mail: VolkovaTO@yandex.ru

Address for correspondence:

Olga V. Kurmyshkina
Petrozavodsk State University
33 Lenin St
Petrozavodsk
185910 Russian Federation
Phone: +7 (8142) 78-46-97.
E-mail: VolkovaTO@yandex.ru

Образец цитирования:

О.В. Курмышкина, Т.М. Куликовская, Т.О. Волкова
«Экспрессия маркеров контрольных точек иммунного
ответа лимфоцитами периферической крови у женщин
с фиброаденомой молочной железы» // Медицинская
иммунология, 2024. Т. 26, № 5. С. 975-982.
doi: 10.15789/1563-0625-EOI-16894

© Курмышкина О.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.V. Kurmyshkina, T.M. Kulikovskaya, T.O. Volkova
“Expression of immune checkpoint markers in peripheral
blood lymphocytes of women with fibroadenoma of the breast”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2024, Vol. 26, no. 5, pp. 975-982.
doi: 10.15789/1563-0625-EOI-16894

© Kurmyshkina O.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOI-16894

Т-хелперов. Таким образом, в системной циркуляции женщин с диагнозом ФА могут наблюдаться специфические изменения фенотипа Т-клеток, связанные с (ко-)экспрессией регуляторов КИТ.

Ключевые слова: фиброаденома молочной железы, контрольные точки иммунного ответа, лимфоциты периферической крови, проточная цитометрия, коэкспрессия, иммунорегуляция

EXPRESSION OF IMMUNE CHECKPOINT MARKERS IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF WOMEN WITH FIBROADENOMA OF THE BREAST

Kurmyshkina O.V., Kulikovskaya T.M., Volkova T.O.

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation

Abstract. Changes of the immune state in patients with fibroadenoma (FA) or other benign lesions of the breast, as well as the involvement of immune checkpoints in pathogenesis of these lesions, remain underexplored. The aim of this study was to compare the expression level of the key immune checkpoint markers CD279/PD-1, CD274/PD-L1, CD366/TIM3, and CD223/LAG3 in total circulating lymphocytes, T cell population as well as in its CD4 and CD8 subsets in peripheral blood from women with breast FA and healthy controls. Blood samples were taken from 12 women diagnosed with FA of the breast (aged 23-54 years, FA group) and 15 healthy women (aged 22-52 years, control group). Sample uptake was performed immediately before surgery, and samples were further analyzed by multicolor flow cytometry using monoclonal antibodies CD3-VioBlue, CD4/CD8-FITC, PD1-PE, PD-L1-PerCP-Cy5.5, and TIM3/LAG3-APC. Each sample was incubated with 4 antibody combinations: CD3/CD4/PD1/PD-L1/TIM3, CD3/CD4/PD1/PD-L1/LAG3, CD3/CD8/PD1/PD-L1/TIM3, and CD3/CD8/PD1/PD-L1/LAG3. First, mono-expression of each of the 4 immune checkpoint markers was evaluated in the lymphocyte gate from both investigated groups. In FA samples, a significant increase in PD-L1 expression (assessed as percent of positive cells and fluorescence intensity change) was observed. Regarding expression of immune checkpoints in CD3⁺ T cells, along with significantly increased %PD-L1⁺, elevated numbers of PD1⁺T cells were detected. As for the differences in immune checkpoint expression changes between CD4⁺ and CD8⁺ T cell subsets, FA patient group demonstrated a more prominent increase in the amount of CD8⁺PD1⁺T cells relative to CD4 subset. The profiles of PD-L1 changes in CD4 and CD8 subpopulations were comparable showing, in both cases, a significant increase in FA sample group. We also analyzed changes in co-expression of any two immune checkpoint markers in CD4⁺ and CD8⁺ T cell subsets. The most noticeable was as increase in the prevalence of PD1⁺PD-L1⁺ phenotype in both T cell subpopulations from FA patients compared to the controls. With respect to co-expression of 3 checkpoint markers in CD4⁺ and CD8⁺ T cells, a significant increase in the percentage of PD1⁺PD-L1⁺TIM3⁺ cells among CD4 T helpers was found in FA. Thus, specific changes of T cell phenotype related to (co-)expression of immune checkpoint regulators may occur in systemic circulation of women with breast FA.

Keywords: fibroadenoma of the breast, immune checkpoints, peripheral blood lymphocytes, flow cytometry, co-expression, immune regulation

Введение

Изменения иммунного статуса при фиброаденоме (ФА) и других доброкачественных патологиях молочной железы — малоисследованный вопрос. Как правило, фиброаденома служит контролем в исследованиях различных аспектов молекулярного патогенеза рака молочной железы, включая особенности иммунного микроокружения опухоли или циркулирующих маркеров иммунного ответа, но не рассматривается как

самостоятельная проблема ввиду доминирующей концепции о гормональной этиологии фиброэпителиальных заболеваний. Однако многие авторы отмечают, что патогенетические механизмы ФА остаются в целом неясны [2], что в ряде случаев осложняет дифференциальную диагностику и прогнозирование рисков. В то же время, исходя из представлений об иммуно-эндокринных взаимодействиях, можно допустить вовлечение иммунной системы в развитие ФА. Кроме того, для фиброэпителиальных опухолей установлен

профиль рекуррентных aberrаций в генах важных протоонкогенов и опухолевых супрессоров [6], что предполагает появление неоантигенов и наличие контроля со стороны иммунитета [9].

Ряд недавних работ указывает на наличие локальных и системных изменений показателей иммунного ответа у больных с ФА. Например, обнаружены отклонения в %-ном содержании инфильтрирующих CD4/CD8 Т-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток по сравнению с нормальной тканью молочной железы, вероятно свидетельствующие о нарушениях в системе иммунологического надзора [1, 7]. Немногочисленные транскриптомные исследования доброкачественных опухолей сообщают об участии иммуно-ассоциированных сигнальных путей [5, 10]. Локальные отклонения могут находить отражение и в изменении фенотипических характеристик циркулирующих лимфоцитов, а также иммунологических показателей плазмы крови. В частности, протеомный анализ плазмы больных с ФА и другими доброкачественными поражениями выявил изменения, связанные с сигнальными путями врожденного звена иммунного ответа [8]. Описаны также данные об изменениях транскриптома клеток периферической крови при различных патологиях молочной железы высокого риска (в том числе, фиброаденоме), часть которых затрагивает иммунные регуляторные механизмы [4].

В настоящее время особый интерес связан с маркерами контрольных точек иммунного ответа, их экспрессией в различных популяциях лимфоцитов и возможностями их клинического применения, поскольку они могут отражать статус как активации клеточного иммунитета, так и его истощения (иммуносупрессии), что может влиять на прогноз заболевания. Для ФА молочной железы было показано существенное увеличение экспрессии PD-1 в популяции циркулирующих Т-регуляторных клеток (при отсутствии значимых изменений их численности) [3], однако, в отношении других иммунных «чекпойнтов» какие-либо экспериментальные данные отсутствуют. **Целью данной работы** являлось сравнение уровня экспрессии маркеров CD279/PD-1, CD274/PD-L1, CD366/TIM3 и CD223/LAG3 в общей популяции лимфоцитов, ее Т-клеточного звена и, в отдельности, CD4 и CD8 субпопуляций в периферической крови женщин с ФА и здоровых доноров методом проточной цитометрии.

Материалы и методы

Образцы периферической крови были получены от 12 женщин с диагнозом фиброаденома молочной железы (23–54 лет, средний возраст 35,8

лет), проходивших лечение в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Петрозаводска, а также от 15 здоровых женщин (22–52 лет, средний возраст 38,6 лет), составивших группу контроля. Забор крови в группе больных производился непосредственно перед хирургической операцией в пробирки с цитратом натрия, далее образцы анализировались методом проточной цитометрии (MACS Quant Analyzer) с использованием моноклональных антител к лимфоцитарным маркерам и контрольным иммунным точкам: CD3-VioBlue, CD4/CD8-FITC, PD1-PE, PD-L1-PerCP-Cy5.5, TIM3/LAG3-APC (BioLegend). Каждый образец инкубировался с 4 комбинациями антител: CD3/CD4/PD1/PD-L1/TIM3, CD3/CD4/PD1/PD-L1/LAG3, CD3/CD8/PD1/PD-L1/TIM3, CD3/CD8/PD1/PD-L1/LAG3 (общая схема гейтинга показана на рисунке 1). Границы гейтов для негативно окрашенных клеточных популяций устанавливали по Fluorescence Minus One (FMO) контролю. Статистическая значимость наблюдаемых изменений оценивалась с помощью непараметрического W-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни (различия между сравниваемыми группами полагали достоверными при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

На первом этапе анализа была проведена оценка моноэкспрессии каждого из 4-х маркеров контрольных иммунных точек (КИТ) в лимфоцитарном гейте обеих групп. Как показано на рисунке 2А, в образцах крови группы ФА получено значимое увеличение доли PD-L1 позитивных лимфоцитов; однако, необходимо отметить, что несмотря на высокий % PD-L1⁺ клеток в группе ФА, уровень флуоресцентного сигнала характеризовался не дискретным, а слабым непрерывным изменением, поэтому различие между двумя группами по уровню экспрессии PD-L1 было оценено по приросту интенсивности флуоресценции, для которого также получено значимое увеличение. Заметная тенденция к увеличению относительной численности PD1⁺ и TIM3⁺ лимфоцитов также наблюдалась в группе ФА, но достоверность этих изменений не подтвердилась.

При анализе моноэкспрессии КИТ в популяции CD3⁺ Т-лимфоцитов, кроме достоверного увеличения % PD-L1⁺, также обнаружено повышение доли PD1⁺ Т-клеток в группе ФА (рис. 2Б). Наблюдаемое увеличение относительной численности TIM3⁺ и LAG3⁺ Т-клеток не было статистически значимым, и также можно отметить, что в CD3⁺-гейте частота TIM3⁺ клеток резко снижалась по сравнению с суммарной популяцией лимфоцитов (т.е. значительная часть связыва-

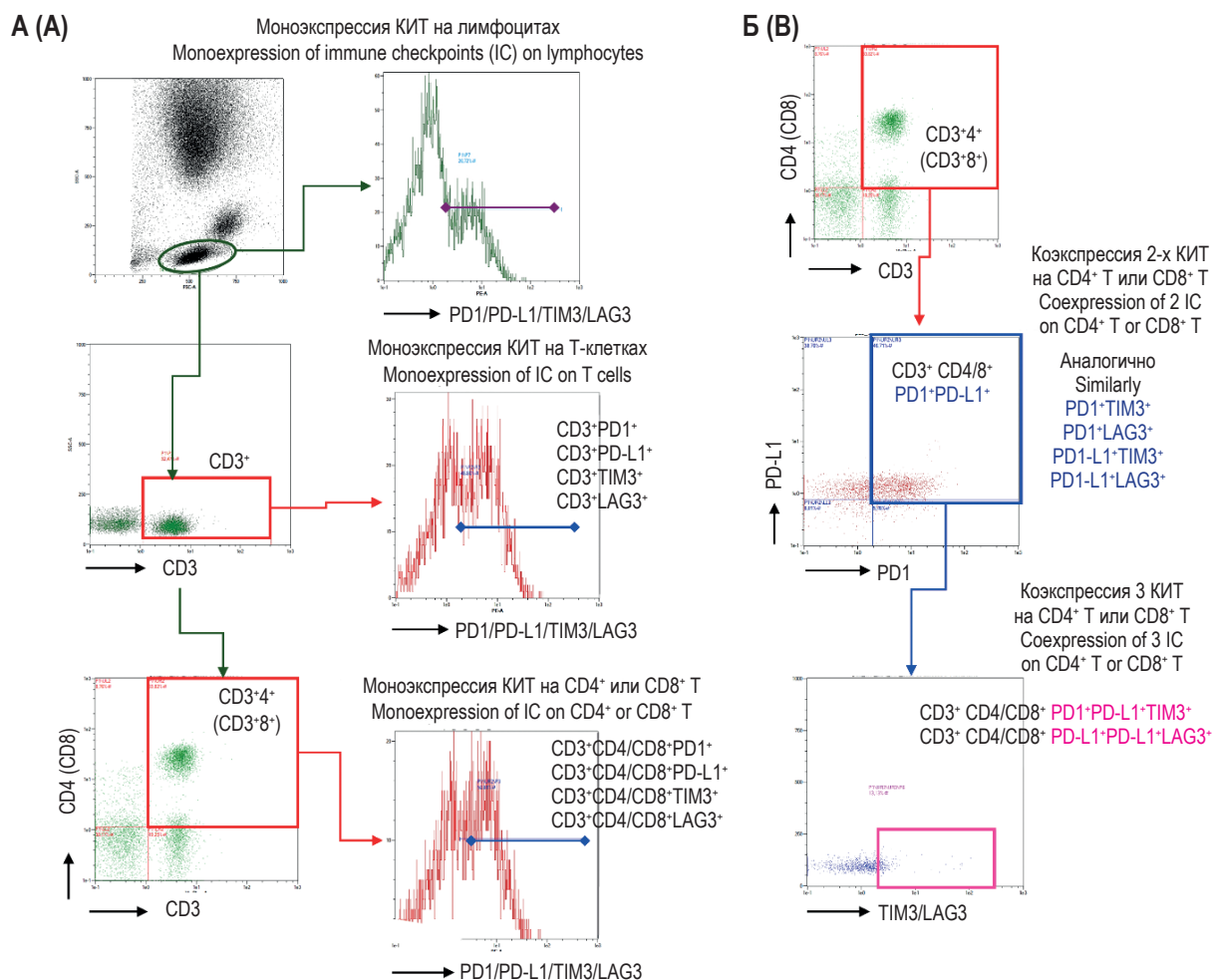


Рисунок 1. Схема анализа моноэкспрессии (А) и коэкспрессии (Б) маркеров контрольных иммунных точек (КИТ) на суммарной популяции лимфоцитов, Т-лимфоцитах и их CD4⁺ и CD8⁺ субпопуляциях

Figure 1. The gating strategy used to analyze mono-expression (A) and co-expression (B) of immune checkpoint markers in total lymphocytes, T cell population, and its CD4⁺ and CD8⁺ subsets

ния анти-TIM3 антител была обусловлена CD3-негативными не-Т-клетками).

В отношении различий между изменениями моноэкспрессии КИТ в CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточном звене, в группе ФА наблюдалось более выраженное увеличение доли CD8⁺PD1⁺Т-клеток, по сравнению с CD4, однако, оно не достигло порогового уровня значимости. Характер изменений PD-L1 был сопоставим для CD4 и CD8 субпопуляций (в обоих случаях достоверное увеличение в группе ФА при $p < 0,05$). Тенденции к увеличению % LAG3 и TIM3 сохранялись и были сопоставимы для CD4 и CD8, но не были статистически значимыми. Содержание самих CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток не различалось между группами, хотя отмечалось общее снижение количества Т-лимфоцитов в группе ФА.

Важным в функциональном отношении является не столько экспрессия какого-либо маркера КИТ сама по себе, сколько совместная экспрессия двух или более маркеров. В связи с этим, были проанализированы изменения профиля коэкспрессии двух КИТ (во всех возможных комбинациях) в CD4⁺ и CD8⁺ звене Т-клеток. Наиболее выраженное изменение при сравнении ФА и группы контроля было получено для фенотипа PD1⁺PD-L1⁺ (рис. 3А). Оно было достоверным для обеих популяций Т-клеток (и в случае CD8 оказалось даже более выраженным), причем количество CD4/8 Т-клеток с фенотипом PD1⁺PD-L1⁺ снижалось в группе ФА фактически до нулевых значений (в особенности в случае CD8), т.е. экспрессия PD1 становилась полностью ассоциированной с PD-L1 (рис. 3А). Заметным было также увеличение частоты CD4

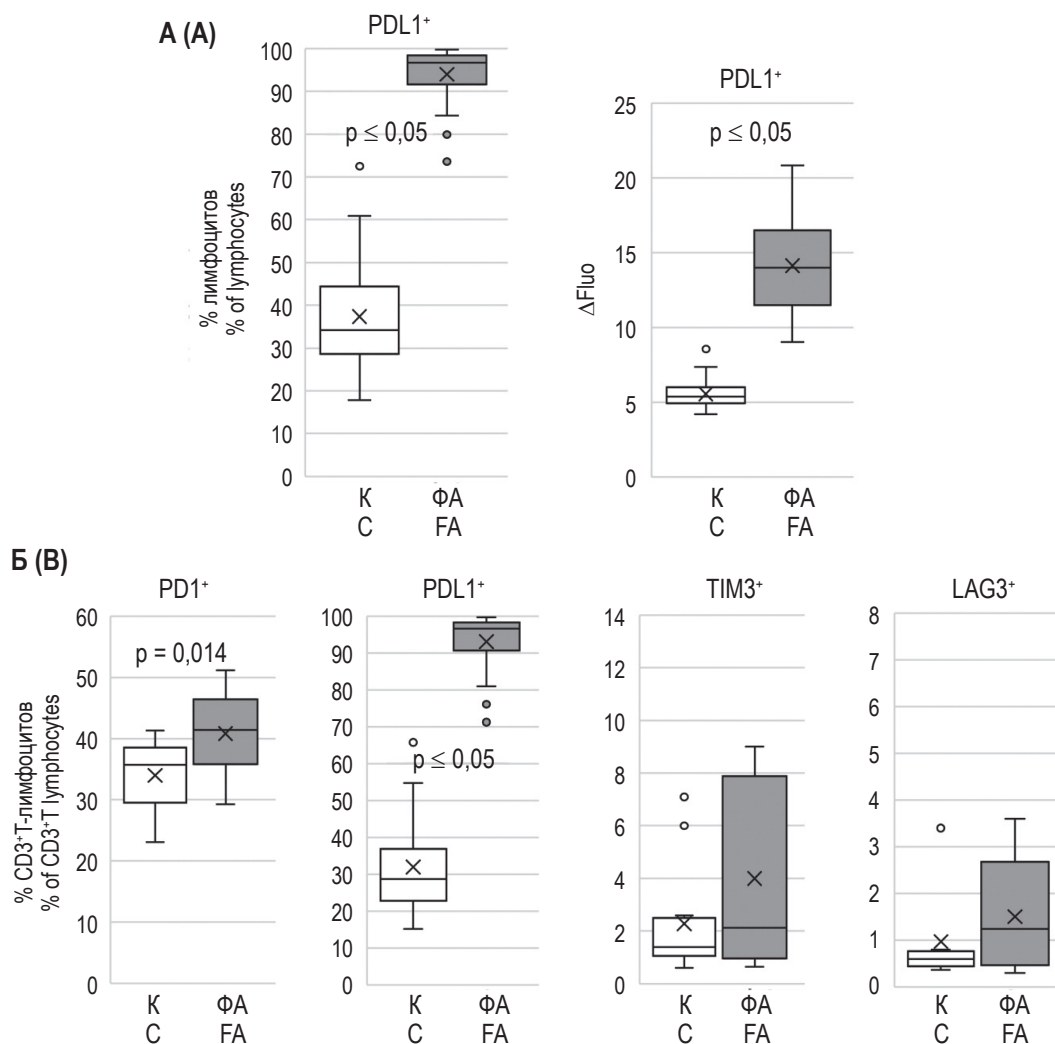


Рисунок 2. Моноэкспрессия маркеров КИТ в общей популяции циркулирующих лимфоцитов (А) и Т-клеток (Б) в периферической крови здоровых доноров (К) и больных с фиброаденомой (ФА)

Примечание. Значения p на гистограммах приведены в соответствии с двусторонним W -тестом. Прирост интенсивности флуоресценции (Δ Fluo) определялся по формуле $[\text{MeanFluo}(\text{PD-L1}) - \text{MeanFluo}(\text{auto})] / \text{MeanFluo}(\text{auto})$, где $\text{MeanFluo}(\text{PD-L1})$ – средняя интенсивность флуоресцентного сигнала окрашенных клеток, $\text{MeanFluo}(\text{auto})$ – интенсивность автофлуоресценции клеток.

Figure 2. Expression of immune checkpoint markers in total population of circulating lymphocytes (A) and T cells (B) in peripheral blood of healthy controls and patients with fibroadenoma (FA)

Note. In histograms, p -values correspond to the two-sided W -test. Fluorescence intensity increase (Δ Fluo) was calculated as $[\text{MeanFluo}(\text{PD-L1}) - \text{MeanFluo}(\text{auto})] / \text{MeanFluo}(\text{auto})$, where $\text{MeanFluo}(\text{PD-L1})$ is mean fluorescence intensity of stained cells, and $\text{MeanFluo}(\text{auto})$ is cell autofluorescence intensity.

и CD8 Т-клеток с фенотипом PD1⁺TIM3⁺ и PD-L1⁺TIM3⁺ при ФА, однако достоверность различий подтверждена только для CD4⁺PD-L1⁺TIM3⁺ Т-лимфоцитов (рис. 3Б, В). Межгрупповые различия в коэкспрессии PD1⁺LAG3⁺ и PD-L1⁺LAG3⁺ не достигли порогового уровня значимости как в случае CD4 Т-клеток, так и CD8 (рис. 3В). Также можно отметить, что экспрессия TIM3 и LAG3 была полностью ассоциирована с PD-L1, и в то же время эта ассоциация была не полной в случае PD-1 (т.е. в группе ФА выявлял-

ся определенный % Т-клеток с фенотипами PD1⁺TIM3⁺ и PD1⁺LAG3⁺). В целом характер изменений коэкспрессии был сопоставимым для CD4 и CD8 популяций Т-клеток.

Мы оценили возможность совместного обнаружения трех маркеров КИТ в CD4 и CD8 субпопуляциях, т.е. изменения численности клеток с фенотипами PD1⁺PD-L1⁺TIM3⁺ и PD1⁺PD-L1⁺LAG3⁺. Было получено достоверное увеличение %-доли PD1⁺PD-L1⁺TIM3⁺ клеток среди CD4 Т-хелперов, аналогичное увеличение в зве-

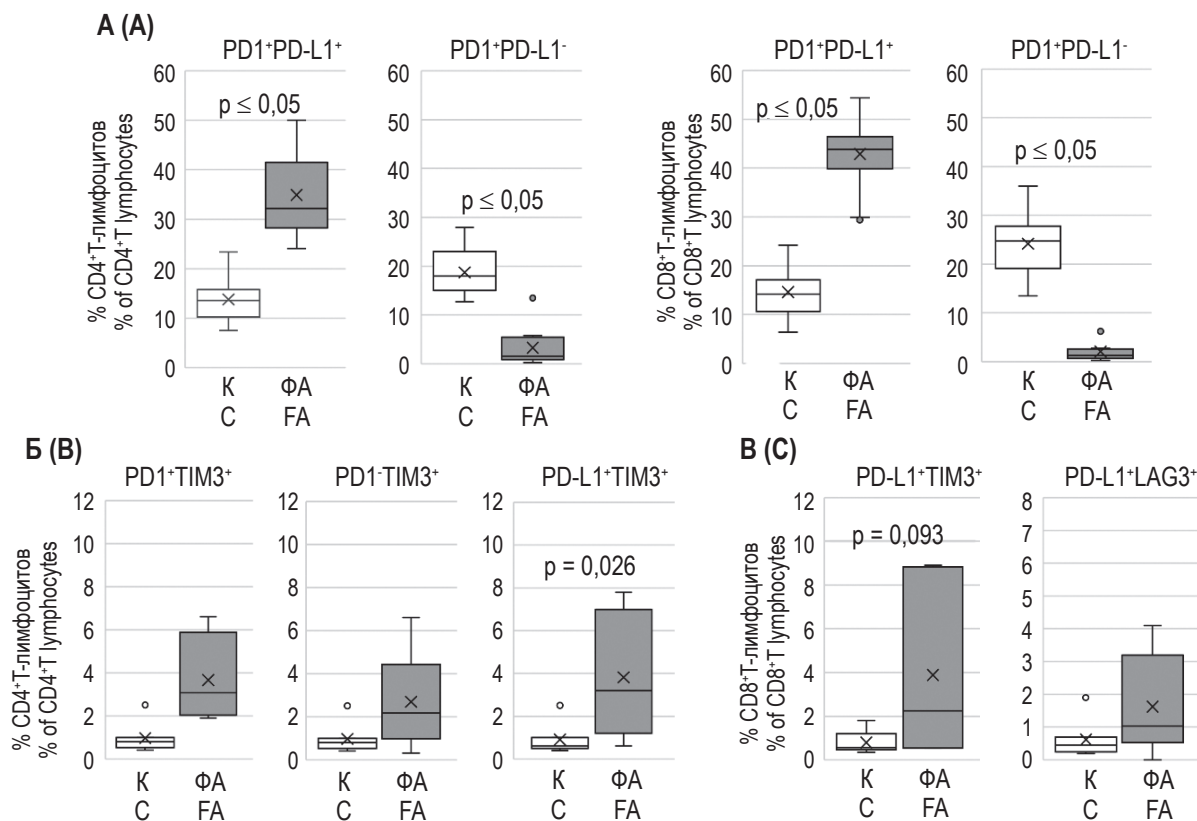


Рисунок 3. Изменения коэкспрессии пар маркеров КИТ в популяциях CD4 и CD8 Т-клеток в периферической крови здоровых доноров (К) и больных с фиброаденомой (ФА)

Примечание. Значения p на гистограммах приведены в соответствии с двусторонним W -тестом.

Figure 3. Changes in co-expression of pairs of immune checkpoint markers in CD4 and CD8 T cell subsets from peripheral blood of healthy controls and fibroadenoma (FA) patients

Note. In histograms, p -values correspond to the two-sided W -test.

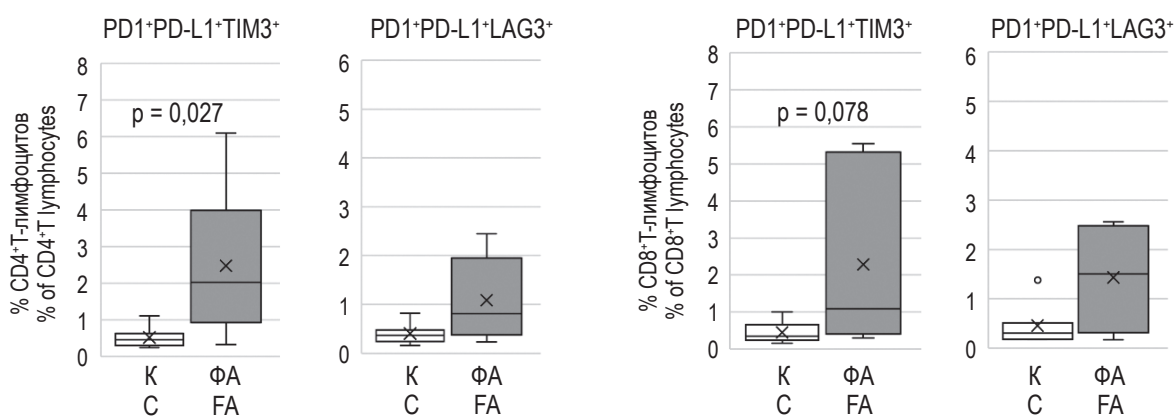


Рисунок 4. Изменения коэкспрессии трех маркеров КИТ в популяциях CD4 и CD8 Т-клеток в периферической крови здоровых доноров (К) и больных с фиброаденомой (ФА)

Примечание. Значения p на гистограммах приведены в соответствии с двусторонним W -тестом.

Figure 4. Changes in co-expression of three immune checkpoint markers in CD4 and CD8 T-cell subsets from peripheral blood of healthy controls and fibroadenoma (FA) patients

Note. In histograms, p -values correspond to the two-sided W -test.

не цитотоксических Т-клеток не достигло уровня значимости (рис. 4). Также можно отметить, что если в группе контроля CD4 или CD8 Т-клетки с фенотипом PD1⁺PD-L1⁺LAG3⁺ фактически отсутствовали (их доля не превышала 1% от численности соответствующей субпопуляции), то в группе ФА они фиксировались в системной циркуляции в более заметном количестве, однако, эти значения не достигли уровня достоверности.

Мы также обратили внимание на то, что % связывания анти-PD-L1 антител в пробе различается в зависимости от присутствия анти-TIM3/анти-LAG3 антител: в случае совместного инкубирования с анти-TIM3, % PD-L1⁺ клеток был заметно ниже, чем в случае анти-LAG3 (данные не показаны), что может указывать на колокализацию PD-L1 и TIM3 на клеточной поверхности (и, соответственно, возникающие при этом стерические затруднения) и дополнительно подтверждает ассоциированность экспрессии этих

двух маркеров, усиливающуюся при развитии патологии.

Заключение

Из результатов проведенного цитометрического анализа следует, что в системной циркуляции женщин с диагнозом ФА могут наблюдаться специфические изменения фенотипа Т-клеток, связанные с (ко-)экспрессией регуляторов КИТ. Более того, возможно увеличение представленности CD4 и CD8 Т-клеток, позитивных одновременно по трем КИТ. Изменения, фиксируемые в составе циркулирующих лимфоцитов, могут являться отражением более существенных отклонений на локальном уровне, и понимание функциональной значимости этих изменений в отношении иммунного статуса и патогенеза ФА нуждается в дальнейших молекулярно-генетических и иммунологических исследованиях.

Список литературы / References

1. Adhikary S., Hoskin T.L., Stallings-Mann M.L., Arshad M., Frost M.H., Winham S.J., Peña A., Lee D.J., Murphy L.M., Rakoff M. Cytotoxic T cell depletion with increasing epithelial abnormality in women with benign breast disease. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2020, Vol. 180, no. 1, pp. 55-61.
2. Chen Z., Zhang Y., Li W., Gao C., Huang F., Cheng L., Jin M., Xu X., Huang J. Single cell profiling of female breast fibroadenoma reveals distinct epithelial cell compositions and therapeutic targets. *Nat. Commun.*, 2023, Vol. 14, no. 1, 3469. doi: 10.1038/s41467-023-39059-3.
3. Guan H., Wan Y., Lan J., Wang Q., Wang Z., Li Y., Zheng J., Zhang X., Wang Z., Shen Y., Xie F. PD-L1 is a critical mediator of regulatory B cells and T cells in invasive breast cancer. *Sci. Rep.*, 2016, no. 6, 35651. doi: 10.1038/srep35651.
4. Hou H., Lyu Y., Jiang J., Wang M., Zhang R., Liew C.C., Wang B., Cheng C. Peripheral blood transcriptome identifies high-risk benign and malignant breast lesions. *PLoS One*, 2020, Vol. 15, no. 6, e0233713. doi: 10.1371/journal.pone.0233713.
5. Li X., Vail E., Maluf H., Chaum M., Leong M., Lownik J., Che M., Giuliano A., Cao D., Dadmanesh F. Gene Expression Profiling of Fibroepithelial Lesions of the Breast. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 10, 9041. doi: 10.3390/ijms24109041.
6. Md Nasir N.D., Ng C.C.Y., Rajasegaran V., Wong S.F., Liu W., Ng G.X.P. International Fibroepithelial Consortium; Tan P., Teh B.T., Tan P.H. Genomic characterisation of breast fibroepithelial lesions in an international cohort. *J. Pathol.*, 2019, Vol. 249, no. 4, pp. 447-460.
7. Ogony J., Hoskin T.L., Stallings-Mann M., Winham S., Brahmabhatt R., Arshad M.A., Kannan N., Peña A., Allers T., Brown A. Immune cells are increased in normal breast tissues of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2023, Vol. 197, no. 2, pp. 277-285.
8. Sinha I., Fogle R.L., Gulfidan G., Stanley A.E., Walter V., Hollenbeak C.S., Arga K.Y., Sinha R. Potential Early Markers for Breast Cancer: A Proteomic Approach Comparing Saliva and Serum Samples in a Pilot Study. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 4, 4164. doi: 10.3390/ijms24044164.

9. Winham S.J., Wang C., Heinzen E.P., Bhagwate A., Liu Y., McDonough S.J., Stallings-Mann M.L., Frost M.H., Vierkant R.A., Denison L.A. Somatic mutations in benign breast disease tissues and association with breast cancer risk. *BMC Med. Genomics.*, 2021, Vol. 14, no. 1, 185. doi: 10.1186/s12920-021-01032-8.

10. Yin Lee J.P., Thomas A.J., Lum S.K., Shamsudin N.H., Hii L.W., Mai C.W., Wong S.F., Leong C.O. Gene expression profiling of giant fibroadenomas of the breast. *Surg. Oncol.*, 2021, no. 37, 101536. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101536.

Авторы:

Курмышкина О.В. — к.б.н., доцент кафедры биомедицинской химии, иммунологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Россия

Куликовская Т.М. — к.м.н., доцент кафедры общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Россия

Волкова Т.О. — д.б.н., доцент, заведующая кафедрой биомедицинской химии, иммунологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Россия

Authors:

Kurmyshkina O.V., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Biomedical Chemistry, Immunology, and Laboratory Diagnostics, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation

Kulikovskaya T.M., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of General and Faculty Surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation

Volkova T.O., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Department of Biomedical Chemistry, Immunology, and Laboratory Diagnostics, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation

Поступила 02.04.2024
Отправлена на доработку 04.04.2024
Принята к печати 23.04.2024

Received 02.04.2024
Revision received 04.04.2024
Accepted 23.04.2024