

ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ПРИ ЛИМФОГЕННОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ

Давлетова К.И.¹, Михайлова Е.С.^{1,2}, Вараксин Н.А.³,
Жураковский И.П.^{1,2}, Проскура А.В.², Сидоров С.В.⁴,
Аутеншлюс А.И.^{1,2}

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

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

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

⁴ ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

Резюме. Целью исследования явилось изучение продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками крови у больных инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа в различных возрастных группах при наличии и отсутствии лимфогенного метастазирования. Исследовали спонтанную и стимулированную поликлональными активаторами продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками периферической крови у 82 пациенток с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа. С помощью твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрацию 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. Пациентки были разделены на две возрастные группы: первую группу составили 48 пациенток в возрасте от 45 до 60 лет, а вторую – 34 пациентки в возрасте от 61 до 75 лет. Метастазы в регионарные лимфатические узлы отмечались у 20 пациенток первой группы и у 9 пациенток второй. Исследование показало, что при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах у пациенток в возрасте 45-60 лет индекс влияния поликлональных активаторов на продукцию IL-4 и IL-1 α был выше, чем у пациенток без лимфогенного метастазирования. Что же касается пациенток в возрасте 61-75 лет, то при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах отмечалось достоверное снижение индекса влияния поликлональных активаторов на продукцию IL-6, IL-8, IL-1 α , G-CSF, GM-CSF, что было связано с более высоким уровнем спонтанной продукции, при которой действие поликлональных активаторов снижалось. Сравнение индексов влияния поликло-

Адрес для переписки:

Давлетова Кристина Игоревна
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:

Davletova Kristina I.
Novosibirsk State Medical University
630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny ave., 52.
Phone: 7 (383) 226-35-60.
E-mail: lpciip@211.ru

Образец цитирования:

К.И. Давлетова, Е.С. Михайлова, Н.А. Вараксин, И.П. Жураковский, А.В. Проскура, С.В. Сидоров, А.И. Аутеншлюс «Продукция цитокинов иммунокомпетентными клетками крови у больных инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа в различных возрастных группах при лимфогенном метастазировании» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 6. С. 1115-1126. doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1115-1126
© Давлетова К.И. и соавт., 2019

For citation:

BK.I. Davletova, E.S. Mikhaylova, N.A. Varaksin, I.P. Zhurakovskiy, A.V. Proskura, S.V. Sidorov, A.I. Autenshlyus "Cytokines production by blood immune cells in patients of different age groups with invasive ductal carcinoma of no special type and lymphatic metastases", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 6, pp. 1115-1126. doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1115-1126
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1115-1126

нальных активаторов на продукцию цитокинов при лимфогенном метастазировании показало, что у пациенток в возрасте 45–60 лет значение индекса влияния значительно превышало таковое у больных в возрасте 61–75 лет, что свидетельствует о высоком стимулирующем эффекте поликлональных активаторов в возрастной группе до 60 лет. Установлено, что корреляционные связи между индексами влияния поликлональных активаторов на продукцию цитокинов и экспрессией рецепторов ER, PR, HER2/NEU и Ki-67, на основании которых определяют молекулярно-генетический подтип опухоли, в различных возрастных группах существенно отличались.

Ключевые слова: цитокины, иммунокомпетентные клетки крови, поликлональные активаторы, рак молочной железы, инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа, лимфогенное метастазирование

CYTOKINES PRODUCTION BY BLOOD IMMUNE CELLS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS WITH INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF NO SPECIAL TYPE AND LYMPHATIC METASTASES

Davletova K.I.^a, Mikhaylova E.S.^{a, b}, Varaksin N.A.^c, Zhurakovskiy I.P.^{a, b}, Proskura A.V.^b, Sidorov S.V.^d, Autenshlyus A.I.^{a, b}

^a Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

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

^c JSC “Vector-Best”, Novosibirsk, Russian Federation

^d Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. The aim of this study was to evaluate production of cytokines by the blood immune cells in patients of different age groups with invasive non-specified type mammary ductal carcinoma, with or without metastases. Production of cytokines by periphery blood immunocompetent cells, either spontaneous and stimulated with polyclonal activators, was assessed in 82 patients with invasive mammary ductal carcinoma. The concentrations of IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IL-1 β , IL-1ra, TNF α , IFN γ , G-CSF, GM-CSF, VEGF и MCP-1 were determined by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. The patients were divided into 2 age groups: the first group consisted of 48 patients from 45 to 60 years old; the second group consisted of 34 older patients (61 to 75 years old). Metastases in local lymph nodes were documented in twenty patients from the first group and nine patients from the second group. The younger patients (45–60 years old) with metastases in local lymph nodes showed higher polyclonal activation index of IL-4 and IL-1ra production, when compared to the patients without lymphatic metastases. As for the older patients (61 to 75 years old), their polyclonal activation index of IL-6, IL-8, IL-1ra, G-CFS, GM-CSF production was significantly lower in cases of local lymph nodes metastases. The latter was due to higher level of spontaneous production, which suppressed the influence of polyclonal activators. The index of polyclonal activation upon production of cytokines in patients with lymphatic metastases was shown to be significantly higher for the age group of 45 to 60 years than in the age group of 61 to 75 years old. This fact suggested a highly stimulating effect of polyclonal activators in patients younger than 60 years. It was found that correlation between the index of polyclonal activation of cytokine production, and the indexes of ER, PR, HER2/NEU and Ki-67 receptor expression, which are used for the determination of molecular genetic subtype of the tumor, differ significantly for the distinct age groups.

Keywords: cytokines, blood immune cells, polyclonal activators, breast cancer, invasive ductal carcinoma of no special type, lymph nodes metastasis

Введение

Известно, что злокачественное новообразование молочной железы возникает у 12% женщин и нередко сопровождается лимфогенным метастазированием, которое является основной

причиной смерти у этих больных [7]. По данным метаанализа, 150 000 женщин, больных неметастатическим раком молочной железы, у 30% из них, даже на фоне адьювантной терапии, в дальнейшем развивались метастазы [4].

В настоящее время имеется большое количество данных, свидетельствующих о том, что снижение функции яичников в менопаузе связано со спонтанным увеличением провоспалительных цитокинов [14]. Наибольшее внимание уделяется IL-1, IL-6 и TNF α . Дефицит эстрогена повышает чувствительность клеток молочной железы к некоторым из этих цитокинов, особенно к IL-6, которая обусловлена увеличением количества рецепторов к цитокинам и усилением действия их кофакторов. Механизмы, с помощью которых эстроген вмешивается в активность цитокинов, до сих пор полностью неизвестны, но потенциально они могут включать взаимодействие эстрогена с другими факторами транскрипции, модулировать активность оксида азота, антиоксидантные эффекты, действие плазматической мембраны и функции иммунокомпетентных клеток [5, 14]. Кроме того, существуют убедительные доказательства связи стареющих клеток со злокачественной прогрессией опухолей. Из всех механизмов, связанных со старением, наибольшее внимание привлекает секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP), который проявляется в повышенной секреции цитокинов IL-6 и IL-8 [3]. Следовательно, изучение продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками крови с учетом возрастных особенностей у больных инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа является актуальной проблемой.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками крови у больных инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа в различных возрастных группах при наличии и отсутствии лимфогенного метастазирования.

Материалы и методы

Исследование было проведено на образцах периферической крови 82 пациенток с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа, средний возраст которых составил 57 (от 46,0 до 75,0) лет. Учитывая тенденцию женщин к более позднему наступлению менопаузы [18], пациентки были разделены на две возрастные группы: первую группу составили 48 пациенток в возрасте от 45 до 60 лет, а вторую — 34 пациентки в возрасте от 61 до 75 лет. Метастазы в регионарные лимфатические узлы отмечались у 20 пациенток первой группы и у 9 пациенток второй. На основании проведенного иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), второго рецептора фактора роста эпидермиса (HER2/NEU) и маркера пролиферации Ki-67

был определен молекулярно-генетический подтип опухоли. Неоадьювантная терапия ни одной из пациенток на момент исследования не проводилась.

Для оценки продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками (ИКК) крови применяли комплекс поликлональных активаторов (ПА), состоящий из фитогемагглютинаина в концентрации 4 мкг/мл, конканавалина А в концентрации 4 мкг/мл и липополисахарида в концентрации 2 мкг/мл. В исследовании использовали стандартизованный набор реагентов «Цитокин-стимул-бест» производства АО «Вектор-Бест». Одну часть клеток крови пациента инкубировали в питательной среде DMEM-F12 (для определения спонтанной продукции), а другую — в таком же объеме среды при 37 °С в течение 24 ч с комплексом ПА для определения индуцированной им продукции цитокинов, после чего клетки осаждали центрифугированием при 2000 об/мин 15 мин, получали супернатант, в котором определяли концентрацию IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IL-1 β , IL-1ra, TNF α , IFN γ , G-CSF, GM-CSF, VEGF и MCP-1 с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства АО «Вектор-Бест».

Продукцию цитокинов ИКК крови оценивали по индексу влияния поликлональных активаторов (ИВПА) на продукцию цитокинов ИКК крови, который высчитывали по формуле: ИВПА = А/Б, где А — концентрация цитокина в супернатанте после инкубации клеток крови с ПА, а Б — концентрация цитокина в супернатанте клеток крови без стимуляции ПА (спонтанная продукция). ИВПА выражали в условных единицах (у. е.). Такой подход нивелирует различия между содержанием ИКК в образцах периферической крови пациентов и дает возможность получать объективные данные, оценивающие способность продукции клеточных факторов, к которым относятся цитокины, то есть достигается их приведение к общему знаменателю.

Для статистической обработки результатов использовали программный пакет SPSS v. 17.0 for Windows. Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. Рассчитывали коэффициент ранговой корреляции по Спирмену (r) и его достоверность (p). Полученные в ходе исследования данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Качество полученных результатов проверялось с помощью ROC-анализа.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что ИВПА на продукцию цитокинов ИКК крови у больных с на-

личием и отсутствием лимфогенного метастазирования в возрасте от 45 до 60 лет достоверно различались только по двум показателям: IL-4 и IL-1ra (табл. 1).

Как известно, IL-4 представляет собой плейотропный цитокин, который в зависимости от своего происхождения может оказывать как активирующее (эндогенный по отношению к опухоли, продуцируемый клетками ее микроокружения), так и супрессирующее (экзогенный по отношению к опухоли, продуцируемый ИКК крови) влияние на злокачественное новообразование. IL-4, продуцируемый ИКК крови, обладает сильной противоопухолевой активностью, действуя как противоангиогенный фактор, ингибирующий выработку эндотелиальными клетками VEGF, как проапоптотический фактор, ингибирующий экспрессию белков PED, cFLIP, Bcl-xL, Bcl-2, и как противовоспалительный фактор, подавляющий синтез IL-1, TNF α и IL-6

и увеличивающий продукцию IL-1ra моноцитами и макрофагами [1, 11, 16]. По результатам наших исследований, при лимфогенном метастазировании ИВПА на продукцию IL-4 был более высокий, чем при отсутствии метастазирования, что свидетельствует о снижении его противовоспалительной функции, что также характерно и для IL-1ra.

IL-1ra является естественным рецепторным антагонистом IL-1 α и IL-1 β , регулирующим их биологические эффекты. IL-1ra супрессирует продукцию ангиогенных факторов, таких как VEGF и IL-8. Также IL-1ra оказывает антипролиферативную и антиметастатическую активность, в частности за счет уменьшения продукции IL-6, обусловленной действием TGF β -зависимого механизма, который, в свою очередь, способствует переходу фенотипа люминальных клеток (эстрогензависимых) в базальные (эстрогеннезависимые), что является одним из механизмов,

ТАБЛИЦА 1. ИНДЕКСЫ ВЛИЯНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА В ВОЗРАСТЕ ОТ 45 ДО 60 ЛЕТ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) у. е.

TABLE 1. INDEXES OF POLYCLONAL ACTIVATORS INFLUENCE ON THE PRODUCTION OF CYTOKINES BY BLOOD IMMUNE CELLS IN THE PATIENTS WITH INVASIVE DUCTAL CARCINOMA NON-SPECIFIC TYPE AGED FROM 45 TO 60 YEARS OLD, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) c. u.

Цитокин Cytokine	С наличием метастазов With metastases n = 20	С отсутствием метастазов Without metastases n = 28	Достоверность различий (p) Probability value (p)
IL-2	9,28 (6,57-14,84)	7,43 (4,00-16,16)	0,140
IL-4	6,80 (3,50-8,30)	2,00 (1,30-4,30)	0,016*
IL-6	17,30 (8,33-71,00)	26,32 (6,03-58,78)	0,950
IL-8	10,14 (1,81-40,79)	5,59 (2,23-44,45)	0,770
IL-10	29,69 (16,28-87,88)	36,76 (11,45-77,20)	0,950
IL-17	61,28 (38,28-148,18)	41,60 (19,63-92,40)	0,202
IL-18	1,30 (1,15-1,49)	1,32 (1,18-1,60)	0,368
IL-1 β	20,81 (9,90-57,61)	24,75 (8,03-126,40)	0,572
IL-1ra	12,20 (8,22-16,40)	6,33 (4,65-10,93)	0,025*
TNF α	113,07 (49,71-330,03)	238,05 (44,88-443,83)	0,503
IFN γ	243,73 (108,64-688,91)	168,30 (79,38-538,99)	0,616
G-CSF	72,79 (30,08-151,46)	57,20 (18,58-149,07)	0,601
GM-CSF	14,52 (7,51-28,71)	14,40 (6,33-24,76)	0,738
VEGF	2,39 (1,78-3,07)	2,12 (1,15-3,02)	0,510
MCP-1	1,33 (0,67-4,20)	1,65 (1,03-3,66)	0,452

Примечание. * – различия достоверны.

Note. *, significant difference.

ТАБЛИЦА 2. ИНДЕКСЫ ВЛИЯНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА В ВОЗРАСТЕ ОТ 61 ДО 75 ЛЕТ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75}) у. е.

TABLE 2. INDEXES OF POLYCLONAL ACTIVATORS INFLUENCE ON THE PRODUCTION OF CYTOKINES BY BLOOD IMMUNE CELLS IN THE PATIENTS WITH INVASIVE DUCTAL CARCINOMA NON-SPECIFIC TYPE AGED FROM 61 TO 75 YEARS OLD, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) с. у.

Цитокин Cytokine	С наличием метастазов With metastases n = 9	С отсутствием метастазов Without metastases n = 25	Достоверность различий (p) Probability value (p)
IL-2	4,20 (1,58-12,43)	5,00 (3,05-9,10)	0,860
IL-4	1,30 (1,00-2,80)	2,10 (0,93-5,78)	0,685
IL-6	4,50 (1,05-17,42)	32,48 (18,51-350,03)	0,002*
IL-8	2,81 (1,05-5,80)	16,45 (5,47-42,75)	0,005*
IL-10	21,84 (5,50-70,25)	31,25 (13,42-49,00)	0,682
IL-17	7,80 (2,55-116,25)	22,55 (12,48-40,85)	0,234
IL-18	1,24 (1,17-1,60)	1,30 (1,10-1,42)	0,938
IL-1β	13,76 (6,50-39,82)	47,83 (19,70-197,92)	0,053
IL-1ra	4,00 (2,35-6,10)	10,78 (6,51-13,74)	0,001*
TNFα	124,00 (11,03-287,70)	172,97 (53,44-291,09)	0,359
IFNγ	133,15 (11,00-445,15)	183,75 (76,20-439,90)	0,283
G-CSF	17,01 (3,60-64,55)	49,66 (21,82-323,07)	0,030*
GM-CSF	6,20 (4,63-10,25)	14,97 (8,20-27,18)	0,030*
VEGF	2,60 (1,35-3,38)	2,64 (2,08-4,09)	0,470
MCP-1	1,20 (0,74-1,50)	1,50 (0,63-2,52)	0,204

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

определяющих резистентность к таргетной терапии люминальных подтипов опухолей, что в конечном счете приводит к рецидивированию и метастазированию рака молочной железы [1, 10].

В таблице 2 представлены ИВПА на продукцию цитокинов ИКК крови у больных в возрасте от 61 до 75 лет. Достоверные различия были получены по ИВПА на продукцию IL-6, IL-8, IL-1ra, G-CSF и GM-CSF.

Сравнивая ИВПА на продукцию цитокинов у больных в возрасте 61-75 лет при наличии и отсутствии лимфогенного метастазирования, необходимо выделить наиболее значимые достоверные различия (p). Это, прежде всего, касается ИВПА на продукцию IL-8 и IL-1ra. Полученные данные показали, что при наличии лимфогенного метастазирования ИВПА на продукцию IL-8 в 78% случаев не превышает 4,00 у. е., а при его отсутствии – в 80% выше 4,10 у. е. (p = 0,0008 по угловому критерию Фишера). Аналогичные

результаты получены и для ИВПА на продукцию IL-1ra: при наличии лимфогенного метастазирования в 78% случаев его значение не превышает 6,00 у. е., а в 84% при отсутствии метастазирования – выше 6,10 у. е. (p = 0,0003 по угловому критерию Фишера). Таким образом, полученные значения ИВПА на продукцию ИКК крови IL-8 и IL-1ra можно использовать для определения вероятности лимфогенного метастазирования. Еще раз отметим, что это касается только пациенток в возрасте 61-75 лет.

IL-6, являясь плейотропным цитокином, может оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие на опухоль, однако механизмы, от которых зависят биологические эффекты данного цитокина, еще не полностью известны [12]. IL-8, как провоспалительный цитокин, наряду с IL-6 является одним из основных компонентов секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP). Также

ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ROC-АНАЛИЗА МОДЕЛИ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ИНДЕКСА ВЛИЯНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА

TABLE 3. RESULTS OF THE ROC-ANALYSIS OF THE MODEL OF LYMPHATIC METASTASIS BASED ON THE INDEX OF INFLUENCE OF POLYCLONAL ACTIVATORS ON THE PRODUCTION OF CYTOKINES BY IMMUNE BLOOD CELLS IN PATIENTS WITH INVASIVE DUCTAL CARCINOMA NON-SPECIFIC TYPE

В возрасте от 45 до 60 лет In the age from 45 to 60 years old		В возрасте от 61 до 75 лет In the age from 61 to 75 years old	
Цитокин Cytokine	Площадь под кривой Area under curve	Цитокин Cytokine	Площадь под кривой Area under curve
IL-4	0,748	IL-6	0,820
IL-1ra	0,624	IL-8	0,799
		IL-1ra	0,879
		G-CSF	0,736
		GM-CSF	0,732

Примечание. 0,9-1 – отличное качество модели; 0,8-0,9 – очень хорошее качество модели; 0,7-0,8 – хорошее качество модели; 0,6-0,7 – среднее качество модели; 0,5-0,6 – неудовлетворительное качество модели.

Note. 0.9-1, perfect model; 0.8-0.9, very good model; 0.7-0.8, good model; 0.6-0.7, adequate model; 0.5-0.6, unsatisfactory model.

известно, что эстроген может подавлять продукцию IL-6 и IL-8 клетками рака молочной железы, что объясняет появление достоверных различий ИВПА на продукцию этих цитокинов лишь в старшей возрастной группе, что обусловлено уменьшением гормонпродуцирующей функции яичников в постменопаузальном периоде [3, 14].

У больных в возрасте до 60 лет не было получено достоверных различий по ИВПА на продукцию IL-6 и IL-8 при наличии и отсутствии лимфогенного метастазирования, в то время как у больных в возрасте от 61 до 75 лет данные различия появились. Полученные результаты связаны с более высоким уровнем спонтанной продукции цитокинов ИКК крови, при которой действие ПА снижается, то есть ИКК крови, продуцируя в кондиционную среду значительное количество цитокинов, более слабо реагируют на ПА. При отсутствии лимфогенного метастазирования спонтанная продукция имела более низкий уровень концентрации цитокина, что привело к более высокому значению ИВПА, отражающему стимулирующий эффект ПА. Полученная закономерность была характерна для IL-1ra и колоние-стимулирующих факторов – G-CSF и GM-CSF.

Известно, что, подобно другим цитокинам, роль CSF в патогенезе злокачественных новообразований неоднозначна – это может быть как стимуляция канцерогенеза, так и оказание туморсупрессивного эффекта. Эндогенные по отношению к опухоли G-CSF и GM-CSF могут стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и TNF α , а экзогенные, наоборот, подавлять ее. Продукция самих CSF

возрастает под влиянием IL-1, IL-6 и TNF α , что лежит в основе механизмов саморегуляции [2]. Экзогенный GM-CSF замедляет рост опухоли, оказывая противоангиогенный эффект, посредством секреции растворимого рецептора-1 VEGF (sVEGFR-1), который связывает и инактивирует VEGF [15]. Также стоит отметить возрастные изменения сигнальных путей, в результате которых снижаются биологические эффекты G-CSF и GM-CSF на опухоль, что в конечном счете замедляет ее прогрессию. Это происходит за счет повышенной активности ингибиторных молекул, таких как тирозиновая протеин-фосфатаза-1 (SHP-1) и белков-супрессоров цитокиновой сигнализации (SOCS), отвечающих за возрастную неспособность G-CSF и GM-CSF стимулировать функции нейтрофилов, посредством ингибирования PI3K/АКТ/mTOR, MAPK/ERK и JAK-STAT сигнальных путей [17].

Качество полученных результатов ИВПА на продукцию цитокинов ИКК крови у больных в различных возрастных группах при наличии и отсутствии лимфогенного метастазирования, определенных с помощью ROC-анализа, представлено в таблице 3.

Результаты ROC-анализа, который основан на определении чувствительности и специфичности полученных данных, свидетельствуют не только о существенных различиях между исследуемыми возрастными группами, но и о возможности оценить вероятность лимфогенного метастазирования по значениям ИВПА на продукцию IL-6 и IL-1ra в возрастной группе 61-75 лет. Что касается пациенток в возрасте 45-60 лет,

ТАБЛИЦА 4. ИНДЕКСЫ ВЛИЯНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА ПРИ ЛИМФОГЕННОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) у. е.

TABLE 4. INDEXES OF POLYCLONAL ACTIVATORS INFLUENCE ON THE PRODUCTION OF CYTOKINES BY BLOOD IMMUNE CELLS IN THE PATIENTS WITH INVASIVE DUCTAL CARCINOMA NON-SPECIFIC TYPE WITH LYMPHATIC METASTASES, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) с. у.

Цитокин Cytokine	В возрасте от 45 до 60 лет In the age from 45 to 60 years old n = 20	В возрасте от 61 до 75 лет In the age from 61 to 75 years old n = 9	Достоверность различий (p) Probability value (p)
IL-2	9,28 (6,57-14,84)	4,20 (1,58-12,43)	0,053
IL-4	6,80 (3,50-8,30)	1,30 (1,00-2,80)	0,009*
IL-6	17,30 (8,33-71,00)	4,50 (1,05-17,42)	0,043*
IL-8	10,14 (1,81-40,79)	2,81 (1,05-5,80)	0,094
IL-10	29,69 (16,28-87,88)	21,84 (5,50-70,25)	0,203
IL-17	61,28 (38,28-148,18)	7,80 (2,55-116,25)	0,048*
IL-18	1,30 (1,15-1,49)	1,24 (1,17-1,60)	0,944
IL-1β	20,81 (9,90-57,61)	13,76 (6,50-39,82)	0,540
IL-1ra	12,20 (8,22-16,40)	4,00 (2,35-6,10)	0,001*
TNFα	113,07 (49,71-330,03)	124,00 (11,03-287,70)	0,396
IFNγ	243,73 (108,64-688,91)	113,15 (11,00-445,15)	0,172
G-CSF	72,79 (30,08-151,46)	17,01 (3,60-64,55)	0,073
GM-CSF	14,52 (7,51-28,71)	6,20 (4,63-10,25)	0,016*
VEGF	2,39 (1,78-3,07)	2,60 (1,35-3,38)	0,850
MCP-1	1,33 (0,67-4,20)	1,20 (0,74-1,50)	0,494

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 5. ИНДЕКСЫ ВЛИЯНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА БЕЗ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) у. е.

TABLE 5. INDEXES OF POLYCLONAL ACTIVATORS INFLUENCE ON THE PRODUCTION OF CYTOKINES BY BLOOD IMMUNE CELLS IN THE PATIENTS WITH INVASIVE DUCTAL CARCINOMA NON-SPECIFIC TYPE WITHOUT LYMPHATIC METASTASES, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) с. у.

Цитокин Cytokine	В возрасте от 45 до 60 лет In the age from 45 to 60 years old n = 28	В возрасте от 61 до 75 лет In the age from 61 to 75 years old n = 25	Достоверность различий (p) Probability value (p)
IL-2	7,43 (4,00-16,16)	5,00 (3,05-9,10)	0,123
IL-4	2,00 (1,30-4,30)	2,10 (0,93-5,78)	0,896
IL-6	26,32 (6,03-58,78)	32,48 (18,51-350,03)	0,121
IL-8	5,59 (2,23-44,45)	16,45 (5,47-42,75)	0,310
IL-10	36,76 (11,45-77,20)	31,25 (13,42-49,00)	0,354
IL-17	41,60 (19,63-92,40)	22,55 (12,48-40,85)	0,098
IL-18	1,32 (1,18-1,60)	1,30 (1,10-1,42)	0,318
IL-1β	24,75 (8,03-126,40)	47,83 (19,70-197,92)	0,240
IL-1ra	6,33 (4,65-10,93)	10,78 (6,51-13,74)	0,064
TNFα	238,05 (44,88-443,83)	172,97 (53,44-291,09)	0,643
IFNγ	168,30 (79,33-538,99)	183,75 (76,20-439,90)	0,735
G-CSF	57,20 (18,58-149,07)	49,66 (21,82-323,07)	0,383
GM-CSF	14,40 (6,33-24,76)	14,96 (8,20-27,18)	0,845
VEGF	2,12 (1,15-3,02)	2,64 (2,08-4,09)	0,057
MCP-1	1,65 (1,02-3,66)	1,50 (0,63-2,52)	0,482

ТАБЛИЦА 6. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗЬ ИНДЕКСА ВЛИЯНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ С ЭКСПРЕССИЕЙ КЛЕТКАМИ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА РЕЦЕПТОРОВ ER, PR, HER2/NEU И МАРКЕРА ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67

TABLE 6. CORRELATION BETWEEN INDEX OF POLYCLONAL ACTIVATORS INFLUENCE ON THE PRODUCTION OF CYTOKINES BY BLOOD IMMUNE CELLS AND THE EXPRESSION OF ER, PR, HER2/NEU AND PROLIFERATION MARKER Ki-67 RECEPTORS BY THE CELLS OF INVASIVE DUCTAL CARCINOMA NON-SPECIFIC TYPE

В возрасте от 45 до 60 лет In the age from 45 to 60 years old n = 48		В возрасте от 61 до 75 лет In the age from 61 to 75 years old n = 34	
Исследуемые параметры Researched parameters	Коэффициент корреляции r (p) Correlation coefficient r (p)	Исследуемые параметры Researched parameters	Коэффициент корреляции r (p) Correlation coefficient r (p)
ER – ИВПА IFN γ ER – IPAI IFN γ	0,397 (0,005)	ER – ИВПА IL-10 ER – IPAI IL-10	0,480 (0,006)
HER2/NEU – ИВПА IL-10 HER2/NEU – IPAI IL-1	-0,458 (0,001)	PR – ИВПА IL-10 PR – IPAI IL-10	0,395 (0,028)
HER2/NEU – ИВПА TNF α HER2/NEU – IPAI TNF α	-0,620 (0,000003)	HER2/NEU – ИВПА IL-6 HER2/NEU – IPAI IL-6	0,515 (0,003)
HER2/NEU – ИВПА MCP-1 HER2/NEU – IPAI MCP-1	-0,435 (0,002)	HER2/NEU – ИВПА IL-8 HER2/NEU – IPAI IL-8	0,421 (0,018)
		HER2/NEU – ИВПА IL-1ra HER2/NEU – IPAI IL-1ra	0,421 (0,018)
		Ki-67 – ИВПА IL-18 Ki-67 – IPAI IL-18	-0,397 (0,027)

ТАБЛИЦА 7. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗЬ ИНДЕКСА ВЛИЯНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ С ЭКСПРЕССИЕЙ КЛЕТКАМИ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА РЕЦЕПТОРОВ ER, PR, HER2/NEU И МАРКЕРА ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67 ПРИ ЛИМФОГЕННОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ

TABLE 7. CORRELATION BETWEEN INDEX OF POLYCLONAL ACTIVATORS INFLUENCE ON THE PRODUCTION OF CYTOKINES BY BLOOD IMMUNE CELLS AND THE EXPRESSION OF ER, PR, HER2/NEU AND PROLIFERATION MARKER Ki-67 RECEPTORS BY THE CELLS OF INVASIVE DUCTAL CARCINOMA NON-SPECIFIC TYPE WITH LYMPHATIC METASTASES

В возрасте от 45 до 60 лет In the age from 45 to 60 years old n = 20		В возрасте от 61 до 75 лет In the age from 61 to 75 years old n = 9	
Исследуемые параметры Researched parameters	Коэффициент корреляции r (p) Correlation coefficient r (p)	Исследуемые параметры Researched parameters	Коэффициент корреляции r (p) Correlation coefficient r (p)
Ki-67 – ИВПА IL-2 Ki-67 – IPAI IL-2	0,458 (0,042)	ER – ИВПА IFN γ ER – IPAI IFN γ	0,756 (0,030)
Ki-67 – ИВПА IL-10 Ki-67 – IPAI IL-10	-0,689 (0,001)	PR – ИВПА IL-8 PR – IPAI IL-8	0,779 (0,023)
		HER2/NEU – ИВПА IL-6 HER2/NEU – IPAI IL-6	0,873 (0,005)
		HER2/NEU – ИВПА VEGF HER2/NEU – IPAI VEGF	0,736 (0,037)

то судить о вероятности лимфогенного метастазирования в этой группе сложнее.

Сравнивая ИВПА на продукцию цитокинов ИКК крови у больных в различных возрастных

группах при лимфогенном метастазировании, необходимо отметить, что у пациенток в возрасте 45-60 лет значение ИВПА превышало таковое у больных в возрасте 61-75 лет (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о высоком стимулирующем эффекте ПА на продукцию цитокинов ИКК крови у пациенток в возрасте 45-60 лет. То есть с возрастом способность ИКК крови реагировать на ПА снижается, что может лежать в основе замедленного прогрессирования злокачественного новообразования, исходя из представлений о способности иммунной системы стимулировать опухолевую прогрессию [1, 8]. Об этом также свидетельствует полученная прямая корреляционная связь в возрастной группе 45-60 лет между количеством лимфатических узлов с метастазами и относительным содержа-

нием низкодифференцированных клеток опухоли ($r = 0,315$; $p = 0,039$) и обратная корреляционная связь между количеством лимфатических узлов с метастазами и относительным содержанием высокодифференцированных клеток опухоли ($r = -0,379$; $p = 0,039$) у пациенток в возрасте 61-75 лет.

В отличие от данных таблицы 3, у больных без лимфогенного метастазирования не было получено достоверных различий среди сравниваемых возрастных групп по ИВПА на продукцию цитокинов, что в очередной раз подчеркивает роль клеточных факторов ИКК крови в лимфогенном

ТАБЛИЦА 8. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗЬ ИНДЕКСА ВЛИЯНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ С ЭКСПРЕССИЕЙ КЛЕТКАМИ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА РЕЦЕПТОРОВ ER, PR, HER2/NEU И МАРКЕРА ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67 ПРИ ОТСУТСТВИИ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

TABLE 8. CORRELATION BETWEEN INDEX OF POLYCLONAL ACTIVATORS INFLUENCE ON THE PRODUCTION OF CYTOKINES BY BLOOD IMMUNE CELLS AND THE EXPRESSION OF ER, PR, HER2/NEU AND PROLIFERATION MARKER Ki-67 RECEPTORS BY THE CELLS OF INVASIVE DUCTAL CARCINOMA NON-SPECIFIC TYPE WITHOUT LYMPHATIC METASTASES

В возрасте от 45 до 60 лет In the age from 45 to 60 years old n = 28		В возрасте от 61 до 75 лет In the age from 61 to 75 years old n = 25	
Исследуемые параметры Researched parameters	Коэффициент корреляции r (p) Correlation coefficient r (p)	Исследуемые параметры Researched parameters	Коэффициент корреляции r (p) Correlation coefficient r (p)
ER – ИВПА IFN γ ER – IPAI IFN γ	0,446 (0,017)	ER – ИВПА IL-10 ER – IPAI IL-10	0,446 (0,033)
PR – ИВПА GM-CSF PR – IPAI GM-CSF	0,394 (0,038)		
HER2/NEU – ИВПА IL-10 HER2/NEU – IPAI IL-1	-0,554 (0,002)		
HER2/NEU – ИВПА TNF α HER2/NEU – IPAI TNF α	-0,607 (0,001)		
HER2/NEU – ИВПА G-CSF HER2/NEU – IPAI G-CSF	-0,391 (0,040)		
HER2/NEU – ИВПА GM-CSF HER2/NEU – IPAI GM-CSF	-0,482 (0,009)		
HER2/NEU – ИВПА MCP-1 HER2/NEU – IPAI MCP-1	-0,442 (0,019)		
Ki-67 – ИВПА GM-CSF Ki-67 – IPAI GM-CSF	-0,473 (0,011)		
Ki-67 – ИВПА MCP-1 Ki-67 – IPAI MCP-1	-0,403 (0,033)		

метастазировании инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа (табл. 5).

Известно, что цитокины могут стимулировать, ингибировать или же не оказывать никакого влияния на пролиферацию и дифференцировку клеток, в зависимости от типа клеток, на которые они воздействуют [1]. Опухоли молочной железы являются крайне гетерогенными гормонозависимыми новообразованиями, что обуславливает наличие различных молекулярно-генетических подтипов, основанных на определении экспрессии рецепторов ER, PR, HER2/NEU и маркера пролиферации Ki-67. Таким образом, каждый молекулярно-генетический подтип опухоли может по-разному взаимодействовать с иммунной системой и продуцировать определенный профиль цитокинов, который оказывает различное влияние на опухолевую прогрессию [9, 13]. Исследуя корреляционные связи ИВПА на продукцию цитокинов ИКК крови с экспрессией рецепторов ER, PR, HER2/NEU и Ki-67, удалось установить, что в различных возрастных группах корреляционные связи исследуемых ИГХ-маркеров с цитокинами существенно отличаются (табл. 6).

Более сильная обратная корреляционная связь отмечалась у пациенток в возрасте 45-60 лет между экспрессией рецептора HER2/NEU и ИВПА на продукцию TNF α , что обусловлено высокой спонтанной продукцией TNF α ИКК крови. Что же касается пациенток в возрасте 61-75 лет, то более высокая прямая корреляционная связь отмечалась между экспрессией рецептора HER2/NEU и ИВПА на продукцию IL-6, что, с одной стороны, свидетельствовало о низкой спонтанной продукции данного цитокина ИКК крови, а с другой – о стимулирующем эффекте ПА.

При изучении функциональной активности ИКК крови при лимфогенном метастазировании также не найден интегральный показатель корреляционных связей у пациентов различных возрастных групп (табл. 7).

Более высокая обратная корреляционная связь отмечалась между экспрессией маркера пролиферации Ki-67 и ИВПА на продукцию IL-10 у пациенток в возрасте 45-60 лет. Можно предположить, что противовоспалительная функция IL-10 в определенной мере препятствует пролиферативной активности опухолевых клеток. Что же касается пациенток более старшей возрастной группы, то она характеризовалась достаточно сильными корреляционными связями между выраженностью ИГХ-маркеров и ИВПА на продукцию следующих цитокинов: IFN γ , IL-8, IL-6 и VEGF, функции которых способствуют опухолевой прогрессии. В частности, IFN γ не только играет ключевую роль в противоопухолевом иммунитете, обладая антипролиферативным и про-

апоптозным действием, что в некоторой степени обеспечивает отбор и выживание более злокачественных опухолевых клеток, но и способствует уклонению опухоли от иммунного надзора, а также онко- и ангиогенезу, за счет усиления экспрессии толерантных молекул и запуска программы гомеостаза [1, 6].

У пациенток без лимфогенного метастазирования также сохраняются существенные различия по корреляционным связям между выраженностью ИГХ-маркеров и ИВПА на продукцию цитокинов в исследуемых возрастных группах (табл. 8).

В большинстве случаев у пациенток в возрасте 45-60 лет встречаются обратные корреляционные связи между ИГХ-маркерами и ИВПА на продукцию цитокинов, обладающих как про-, так и противовоспалительными эффектами.

При исследовании связи молекулярно-генетических подтипов с возрастом пациенток и наличием у них лимфогенного метастазирования достоверные различия были получены лишь в группе пациенток с люминальным В HER2/NEU⁺ подтипом ($p = 0,021$). Так, у пациенток с лимфогенным метастазированием в возрасте 45-60 лет данный люминальный подтип встречался в 50% случаев, в то время как у пациенток в возрасте 61-75 лет в 12,5%.

Таким образом, из всего массива полученных результатов исследования можно выделить следующее:

1. Взаимосвязь между возрастными показателями больных и ИВПА на продукцию цитокинов.
2. При наличии метастазов в лимфатических узлах у пациенток в возрасте 45-60 лет повышается ИВПА только на продукцию IL-4 и IL-1ra, что является особенностью ИКК крови этой возрастной группы.
3. Особенностью пациенток в возрасте 61-75 лет при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах является достоверное снижение ИВПА на продукцию IL-6, IL-8, IL-1ra, G-CSF, GM-CSF. Представлены значения ИВПА на продукцию IL-8 и IL-1ra, которые могут служить в 78% случаев диагностическим критерием лимфогенного метастазирования.
4. Значение площади под кривой в ROC-анализе подтверждает не только наличие существенных различий по ИВПА на продукцию цитокинов в возрастных группах, но и позволяет связать их с лимфогенным метастазированием.
5. Отмечается специфика в корреляционных связях между ИВПА на продукцию цитокинов и ИГХ-маркерами в различных возрастных группах у пациенток с наличием и отсутствием лимфогенного метастазирования.

Список литературы / References

1. Соснина А.В., Великая Н.В., Варакин Н.А., Гришаев М.П., Аутеншлюс А.И. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. Новосибирск: Офсет, 2014. 128 с. [Sosnina A.V., Velikaya N.V., Varaksin N.A., Grishaev M.P., Autenshlyus A.I. The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms]. Novosibirsk: Ofset, 2014. 128 p.
2. Cetean S., Căinap C., Constantin A., Căinap S., Gherman A., Oprean L., Hangan A., Oprean R. The importance of the granulocyte-colony stimulating factor in oncology. *Clujul Med.*, 2015, Vol. 88, no. 4, pp. 468-472.
3. Coppé J., Desprez P., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu. Rev. Pathol.*, 2010, Vol. 5, pp. 99-118.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, Vol. 365, no. 1687, p. 717.
5. Gameiro C.M., Romão F., Castelo-Branco C. Menopause and aging: changes in the immune system – a review. *Maturitas*, 2010, Vol. 67, no. 4, p. 316.
6. García-Tuñón I., Ricote M., Ruiz A.A., Fraile B., Paniagua R., Royuela M. Influence of IFN-gamma and its receptors in human breast cancer. *BMC Cancer*, 2007, Vol. 7, p. 158.
7. Giordano S.B., Gradishar W. Breast cancer: updates and advances in 2016. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2017, Vol. 29, no. 1, pp. 12-17.
8. Gonzalez H., Hagerling C., Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes and Dev.*, 2018, Vol. 32, no. 19-20, pp. 1267-1284.
9. Herrera A.C., Panis C., Victorino V.J., Campos F.C., Colado-Simão A.N., Cecchini A.L., Cecchini R. Molecular subtype is determinant on inflammatory status and immunological profile from invasive breast cancer patients. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2012, Vol. 61, no. 11, pp. 2193-201.
10. Keunhee O., Ok-Young L., Yeonju P., Myung W.S., Dong-Sup L. IL-1 β induces IL-6 production and increases invasiveness and estrogen-independent growth in a TG2-dependent manner in human breast cancer cells. *BMC Cancer*, 2016, Vol. 16, no. 1, p. 724.
11. Li Z., Jiang J., Wang Z., Zhang J., Xiao M., Wang C., Lu Y., Qin Z. Endogenous interleukin-4 promotes tumor development by increasing tumor cell resistance to apoptosis. *Cancer Res.*, 2008, Vol. 68, no. 21, p. 94.
12. Mauer J., Denson J.L., Brüning J.C. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.*, 2015, Vol. 36, no. 2, pp. 92-101.
13. Nagini S. Breast cancer: current molecular therapeutic targets and new players. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2017, Vol. 17, no. 2, pp. 152-163.
14. Pfeilschifter J., Köditz R., Pfoh M., Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr. Rev.*, 2002, Vol. 23, no. 1, pp. 90-119.
15. Szomolay B., Eubank T.D., Roberts R.D., Marsh C.B., Friedman A. Modeling the inhibition of breast cancer growth by GM-CSF. *J. Theor. Biol.*, 2012, Vol. 303, no. 141 p. 51.
16. Todaro M., Lombardo Y., Francipane M.G., Alea M.P., Cammareri P., Iovino F., Di Stefano A.B., di Bernardo C., Agrusa A., Condorelli G., Walczak H., Stassi G. Apoptosis resistance in epithelial tumors is mediated by tumor-cell-derived interleukin-4. *Cell Death Differ.*, 2008, Vol. 4, no. 762, p. 72.
17. Tortorella C., Simone O., Piazzolla G., Stella I., Antonaci S. Age-related impairment of GM-CSF-induced signalling in neutrophils: role of SHP-1 and SOCS proteins. *Ageing Res. Rev.*, 2007, Vol. 6, no. 2, pp. 81-93.
18. Yazdkhasti M., Tourzani Z.M., Roozbeh N., Hasanpour V. Saeieh S.E., Abdi F. The association between diabetes and age at the onset of menopause: a systematic review protocol. *Syst. Rev.*, 2019, Vol. 8, no. 1, p. 80.

Авторы:

Давлетова К.И. – младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

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

Authors:

Davletova K.I., Junior Research Associate, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

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

Вараксин Н.А. — заведующий лабораторией АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия
Жураковский И.П. — д.м.н., ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» — структурное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия
Проскура А.В. — к.м.н., научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» — структурное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия
Сидоров С.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия
Аутеншлюс А.И. — д.б.н., профессор, заведующий ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» — структурное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Varaksin N.A., Head of Laboratory, JSC “Vector-Best”, Novosibirsk, Russian Federation
Zhurakovsky I.P., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; Senior Research Associate, Institute of Molecular Biology and Biophysics — subdivision of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Proskura A.V., PhD (Medicine), Research Associate, Institute of Molecular Biology and Biophysics — subdivision of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Sidorov S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Surgery Department, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

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

Поступила 16.05.2019
Принята к печати 27.05.2019

Received 16.05.2019
Accepted 27.05.2019