Профилактическая медицина
2025, т. 28, №1, с. 63–68
https://doi.org/10.17116/profmed20252801163

Russian Journal of Preventive Medicine
2025, vol. 28, no. 1, pp. 63–68
https://doi.org/10.17116/profmed20252801163

Взаимосвязь ноттингемского прогностического индекса и молекулярных подтипов опухоли с продукцией цитокинов при раке молочной железы

© А.А. СТУДЕНИКИНА[1, 2], А.В. ПРОСКУРА[2], А.И. АУТЕНШЛЮС[1, 2]

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
[2]ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Минобрнауки России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

В рамках индивидуализированного подхода к лечению рака молочной железы (РМЖ) необходимо учитывать не только морфологические, но и молекулярные особенности опухоли. Перспективным направлением представляется поиск маркеров, способных динамически изменяться в зависимости от клинико-морфологических параметров опухоли, что позволит разработать более эффективные стратегии лечения для каждого больного.

Цель исследования. Оценить продукцию цитокинов РМЖ в зависимости от Ноттингемского прогностического индекса (NPI) и молекулярных подтипов опухоли.

Материалы и методы. В супернатанте биоптатов молочной железы 95 больных РМЖ при помощи иммуноферментного анализа определяли концентрацию IL-1β, IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF-α, IFN-γ, G-CSF, GM-CSF, VEGF.

Результаты. Пациентки разделены на прогностические группы в зависимости от NPI и молекулярного подтипа опухоли. Пациентки с умеренным и плохим прогнозом по NPI характеризовались более высокими концентрациями спонтанной продукции IL-18 и IL-1β биоптатами по сравнению с пациентками остальных групп. Пациентки с тройным негативным подтипом характеризовались более высокой продукцией IL-8, IL-18, IL-1β, TNF-α, IFN-γ, GM-CSF и VEGF по сравнению с люминальными подтипами. Уровень IL-18 находился в прямой корреляции с размером опухоли, степенью дифференцировки, экспрессией Ki-67 и NPI и в обратной — с экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона.

Заключение. Полученные данные указывают на потенциальную значимость цитокинов, продуцируемых опухолью и ее микроокружением, в патогенезе рака молочной железы и их роль в прогнозировании опухолевой прогрессии и в индивидуализации стратегий лечения больных.

Ключевые слова: *рак молочной железы, инвазивная карцинома неспецифического типа, цитокины, NPI, молекулярные подтипы*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Студеникина А.А. — https://orcid.org/0000-0003-3936-1316
Проскура А.В. — https://orcid.org/0000-0003-2313-1591
Аутеншлюс А.И. — https://orcid.org/0000-0001-7180-010X
Автор, ответственный за переписку: Студеникина А.А. — e-mail: st.aa73@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Студеникина А.А., Проскура А.В., Аутеншлюс А.И. Взаимосвязь ноттингемского прогностического индекса и молекулярных подтипов опухоли с продукцией цитокинов при раке молочной железы. *Профилактическая медицина*. 2025;28(1):63–68. https://doi.org/10.17116/profmed20252801163

Nottingham Prognostic Index relation to cytokine-producing tumor molecular subtypes in breast cancer

© A.A. STUDENIKINA[1, 2], A.V. PROSKURA[2], A.I. AUTENSHLYUS[1, 2]

[1]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk Russia;
[2]Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

An individualized approach to breast cancer treatment shall consider both morphological and molecular features of the tumor. The availability of markers capable of changing over time depending on the tumor's clinical and morphological parameters could support the development of more efficient treatment strategies for each patient.

Objective. To assess cytokine production in breast cancer depending on the Nottingham Prognostic Index (NPI) and tumor molecular subtypes.

Materials and methods. We used ELISA to determine the content of IL-1β, IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF-α, IFN-γ, G-CSF, GM-CSF, and VEGF in the breast biopsy supernatant of 95 breast cancer patients.

Results. The patients were divided into prognostic groups based on NPI values and the tumor molecular subtype. The patients with moderate or poor prognosis by NPI had higher concentrations of spontaneous production of IL-18 and IL-1β in biopsy material compared to other groups. The patients with the triple-negative subtype produced higher levels of IL-8, IL-18, IL-1β, TNF-α, IFN-γ, GM-CSF, and VEGF than the luminal subtypes. IL-18 levels were directly correlated with tumor size, differentiation grade, Ki-67, and NPI expression and inversely correlated with estrogen and progesterone receptor expression.
Conclusion. The obtained results evidence the potential value of cytokines produced by the tumor and its microenvironment in breast cancer pathogenesis and their role in predicting the tumor progression and individualizing the treatment strategies.

Keywords: *breast cancer, non-specific invasive carcinoma, cytokines, NPI, molecular subtypes*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Studenikina A.A. — https://orcid.org/0000-0003-3936-1316
Proskura A.V. — https://orcid.org/0000-0003-2313-1591
Autenshlyus A.I. — https://orcid.org/0000-0001-7180-010X
Corresponding author: Studenikina A.A. — e-mail: st.aa73@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Studenikina AA, Proskura AV, Autenshlyus AI. Nottingham Prognostic Index relation to cytokine-producing tumor molecular subtypes in breast cancer. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(1):63–68. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed20252801163

Введение

Известно, что ноттингемский прогностический индекс (NPI) учитывает основные клинические характеристики опухоли — размер, степень дифференцировки клеток и наличие или отсутствие метастазов в лимфатических узлах [1, 2], но в то же время NPI не учитывает молекулярную структуру рака молочной железы (РМЖ), от которой также зависит лечение пациентов [3]. Известно, что содержащиеся в опухолевой интерстициальной жидкости цитокины, влияющие на ангиогенез, рост и метастазирование [4], подвержены динамическим изменениям, и их концентрации могут варьировать в зависимости от клинических и молекулярных параметров опухоли [5].

Несмотря на то что исследование опухолевой интерстициальной жидкости является инвазивным в отличие от определения уровня цитокинов в периферической крови, такое исследование более точно отражает локальные процессы как в самой опухоли, так и в опухолевом микроокружении и предоставляет более специфичную информацию о взаимодействии опухоли с иммунной системой, включая клеточные взаимодействия и сигнальные пути вблизи опухолевых клеток [6, 7]. Кроме того, концентрации цитокинов в опухолевой интерстициальной жидкости выше, чем в периферической крови, что облегчает их детекцию и анализ.

Цель исследования — оценить продукцию цитокинов РМЖ в зависимости от NPI и молекулярных подтипов опухоли.

Материалы и методы

Исследование проводилось на биоптатах молочной железы 95 женщин, больных РМЖ, средний возраст 57 лет (23—77 лет), находившихся на лечении в маммологическом отделении ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1» (г. Новосибирск). Подробная характеристика пациенток представлена в **табл. 1**.

Критерии включения: инвазивная протоковая карцинома неспецифицированная (согласно международной гистологической классификации), отсутствие острых и обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, отсутствие неоадъювантной терапии до взятия материала на исследование и онкологических заболеваний другой локализации, а также очагов отдаленного метастазирования.

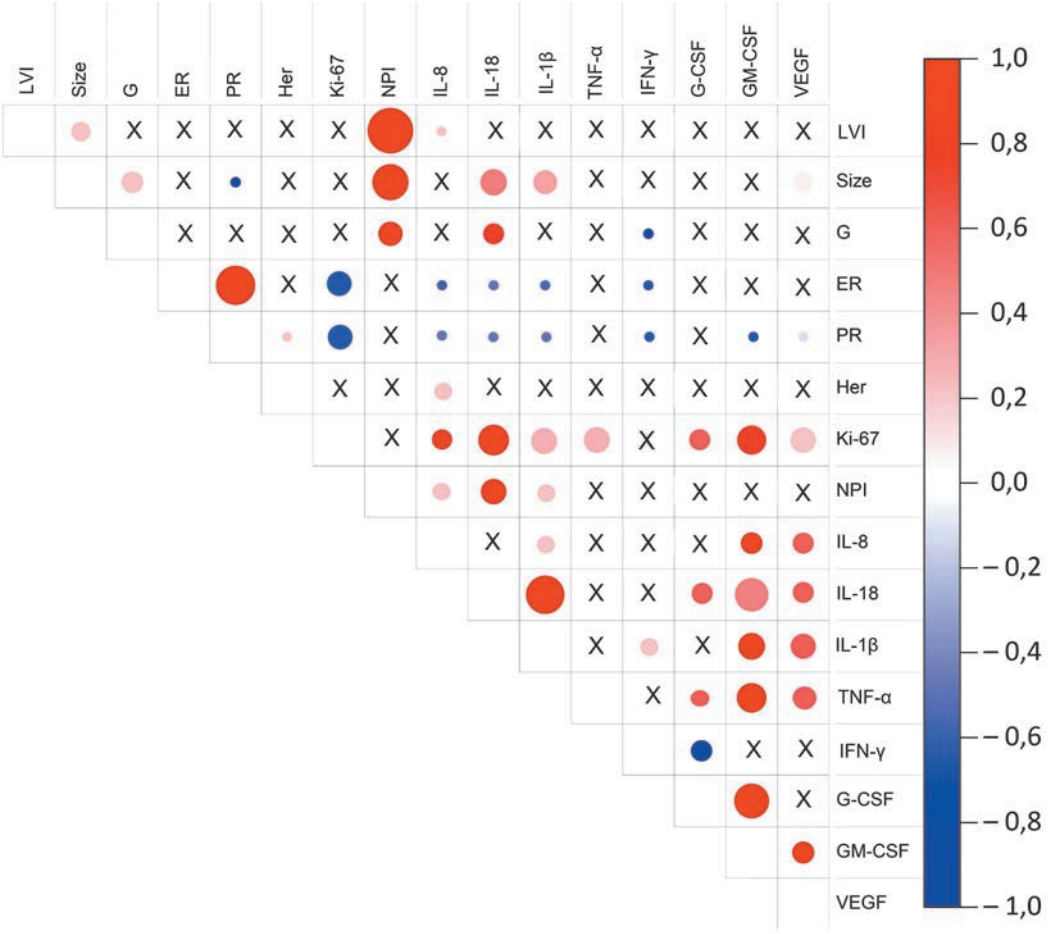
Все исследования проводили до лечения и в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. Все пациентки прочитали и подписали информированное добровольное согласие на проведение исследований, одобренное этическим комитетом научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «ФИЦ ФТМ» (протокол №28 от 27.09.2023).

Биоптаты молочной железы 8 мм^3 инкубировали в 1 мл среды DMEM-F12 в течение 72 ч при температуре 37 ºС. После инкубации проводили центрифугирование в течение 15 мин при 900 g. В отобранной надосадочной жидкости (супернатантах) определяли концентрации IL-1β, IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF-α, IFN-γ, G-CSF, GM-CSF, VEGF, используя наборы для иммуноферментного анализа российского производства. Для проведения иммуноферментного анализа использовали спектрофотометр Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific Oy, Финляндия); микропланшетный промыватель, работающий в автоматическом режиме, Wellwash 4 Mk 2 (Thermo Fisher Scientific Oy, Финляндия); термошейкер PST-60 HL plus (SIA Biosan, Латвия).

Статистический анализ. Результаты исследования обработаны в SPSS 22. Использованы критерии Краскела—Уоллиса при сравнении нескольких групп и Манна—Уитни при попарном сравнении групп. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Коэффициент корреляции Спирмена (r) использовали для определения взаимосвязей между показателями при построении матрицы корреляций. Значения коэффициента корреляции Спирмена (r) меньше 0,400 считали признаком слабой тесноты связи; значение 0,400 или более, но менее 0,699 — признаком умеренной тесноты связи, а значение 0,700 и более — признаком высокой тесноты связи. Данные представлены в таблицах в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1—Q_3).

К статье *А.А. Студеникиной и соавт.* «Взаимосвязь ноттингемского прогностического индекса и молекулярных подтипов опухоли с продукцией цитокинов при раке молочной железы»

To the article *A.A. Studenikina, et al.* «Nottingham Prognostic Index relation to cytokine-producing tumor molecular subtypes in breast cancer»



Матрица корреляций клинико-морфологических параметров опухоли с концентрацией цитокинов в супернатанте биоптатов больных раком молочной железы.
Размер круга отражает силу корреляционной связи; X — отсутствие статистически значимой корреляционной связи; LVI — лимфоваскулярная инвазия; Size — размер опухоли; G — степень дифференцировки опухоли; ER — уровень экспрессии рецептора эстрогена; PR — уровень экспрессии рецептора прогестерона; Her — уровень экспрессии 2-го рецептора эпидермального фактора роста человека; Ki-67 — уровень экспрессии Ki-67; NPI — ноттингемский прогностический индекс.

Correlation matrix of the tumor clinical and morphological parameters with the concentration of cytokines in the biopsy supernatant of patients with breast cancer.
The circle size indicates the strength of correlation; X — no statistically significant correlation; LVI — lymph-vascular invasion; Size — the tumor size; G — the tumor differentiation degree; ER — estrogen receptor expression level; PR — progesterone receptor expression level; Her — human epidermal growth factor receptor 2 expression level; Ki-67 — Ki-67 expression level; NPI — Nottingham Prognostic Index.

Таблица 1. **Клинико-морфологическая характеристика опухолей у больных раком молочной железы**
Table 1. **Clinical and morphological characteristics of tumors in patients with breast cancer**

Показатель	Абсолютное значение, *n*	Относительное значение, %
Размер опухоли (T):		
T1: <2 см	39	41,1
T2: 2—5 см	55	57,9
T3: >5 см	1	1,0
Вовлеченность лимфатических узлов (N):		
N0	60	63,2
N1	26	27,4
N2	6	6,2
N3	3	3,2
Степень дифференцировки опухоли (G):		
G 1	5	5,3
G 2	89	93,7
G 3	1	1,0
Эстрогеновые рецепторы (ER):		
ER+	68	71,6
ER–	27	28,4
Прогестероновые рецепторы (PR):		
PR+	61	64,2
PR–	34	35,5
Рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2):		
HER2+	13	13,7
HER2–	82	86,3
Уровень Ki-67:		
<20	38	40,0
⩾20	57	60,0

Таблица 2. **Распределение больных раком молочной железы в зависимости от NPI**
Table 2. **Distribution of breast cancer patients by NPI**

Прогностическая группа	NPI, баллов	Прогноз	Абсолютное значение, *n*	Относительное значение, %
NPI I	<2,40	отличный	4	4,2
NPI II	2,40—3,40	хороший	25	26,3
NPI III	3,41—5,40	умеренный	57	60,0
NPI IV	>5,40	плохой	9	9,5

Результаты и обсуждение

Для всех пациенток рассчитывали NPI по следующей формуле:

$$NPI=[0,2\cdot S]+N+G,$$

где S — размер очага поражения (см); N — состояние лимфатических узлов, отсутствие поражения лимфатических узлов соответствует 1 баллу, поражение от 1 до 3 узлов — 2 баллам, а поражение 4 узлов и более — 3 баллам; G — степень дифференцировки опухоли: I степень — 1 балл, II степень — 2 балла, III степень — 3 балла.

Согласно величине NPI в баллах все пациентки распределены на 4 прогностические группы [1, 2], что представлено в **табл. 2**. Проведено также разделение пациенток на прогностические группы в зависимости от молекулярного подтипа опухоли **(табл. 3)**.

Наше исследование выявило значительные различия в прогнозах у пациенток, классифицированных согласно NPI и молекулярным подтипам. Большинство пациенток (n=57) по NPI имели умеренный прогноз (60%), в то время как анализ молекулярных маркеров показал, что у 38 пациенток выявлен подтип люминальный А, соответствующий отличному прогнозу (40%), что сопоставимо с данными других исследователей [8]. В нашем исследовании не обнаружены корреляционные связи между NPI и экспрессией рецепторов гормонов **(рисунок на цв. вклейке)**, что может указывать на сохранение положительной экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона у пациенток, несмотря на больший размер опухоли и вовлеченность лимфатических узлов.

В ходе анализа прогностических групп NPI определены уникальные особенности цитокинового профиля супернатантов биоптатов, характерные для каждой из групп **(табл. 4)**. Отмечено повышение концентраций IL-8, IL-18, IL-1β и GM-CSF у пациенток с высоким NPI по сравнению с пациентками с низким NPI. Это, вероятно, связано с тем, что указанные цитокины посредством онкогенных

Таблица 3. **Распределение больных раком молочной железы в зависимости от молекулярных подтипов**
Table 3. **Distribution of breast cancer patients by molecular subtypes**

Молекулярный подтип	ER	PR	HER2	Ki-67, %	Прогноз	Абсолютное значение, *n*	Относительное значение, %
Люминальный А	+	+/–	–	<20	отличный	38	40,0
Люминальный В	+	+/–	+/–	⩾20	хороший	29	30,5
HER2-положительный	–	–	+	любое	умеренный	9	9,5
Тройной негативный	–	–	–	любое	плохой	19	20,0

Таблица 4. **Концентрация цитокинов в супернатанте биоптатов у больных раком молочной железы в зависимости от NPI**
Table 4. **Cytokine concentration in the biopsy supernatant in patients with breast cancer depending on NPI**

Цитокин	NPI I	NPI II	NPI III	NPI IV	*p*	*p**
IL-8, пг/мл	283,8 (79,0—637,0)	314,0 (157,9—451,6)	325,5 (238,2—511,0)	477,4 (389,6—665,0)	p_{2-4}=0,008 p_{3-4}=0,036	0,040
IL-18, пг/мл	15,0 (4,6—20,1)	29,0 (9,6—62,2)	103,2 (28,0—477,1)	155,0 (56,3—227,9)	p_{1-3}=0,015 p_{1-4}=0,005 p_{2-3}=0,005 p_{2-4}=0,002	0,001
IL-1β, пг/мл	19,4 (3,8—40,4)	15,5 (9,6—31,2)	45,3 (16,7—89,5)	40,2 (26,1—86,0)	p_{2-3}=0,002 p_{2-4}=0,030	0,008
IFN-γ, пг/мл	43,4 (16,6—58,1)	5,2 (3,5—10,9)	8,3 (3,3—15,1)	6,6 (3,5—23,7)	p_{1-2}=0,007 p_{1-3}=0,029	0,077
GM-CSF, пг/мл	3,2 (2,0—4,9)	14,5 (4,2—50,2)	10,9 (3,7—29,1)	10,5 (5,4—18,3)	p_{1-2}=0,031 p_{1-3}=0,033	0,134

Примечание. Здесь и в **табл. 5**: данные представлены в виде Me (Q_1—Q_3); указаны цитокины, в концентрациях которых имелись статистически значимые различия; *p* — критерий Манна—Уитни; *p** — критерий Краскела—Уоллиса.
Note. Here and in the tab. 5: data are presented as Me (Q_1—Q_3); cytokines with statistically significant differences in concentrations are indicated; *p* — Mann—Whitney test; p* — Kruskall—Wallis test.

Таблица 5. **Концентрация цитокинов в супернатанте биоптатов у больных раком молочной железы в зависимости от молекулярного подтипа опухоли**
Table 5. **Cytokine concentration in the biopsy supernatant in patients with breast cancer depending on the tumor molecular subtype**

Цитокин	Люминальные подтипы		Нелюминальные подтипы		*p*	*p**
	A	B	HER2+	TH		
	1	2	3	4		
IL-8	287,2 (176,9—399,8)	325,5 (258,7—469,3)	541,5 (229,9—717,6)	441,7 (318,7—740,2)	p_{1-4}=0,001 p_{2-4}=0,041	0,005
IL-18	29,1 (8,4—74,5)	74,5 (30,8—245,6)	55,2 (29,9—255,7)	188,3 (90,2—1165,2)	p_{1-2}=0,002 p_{1-4}=0,0006 p_{2-4}=0,022	0,001
IL-1β	17,5 (10,7—31,8)	40,2 (16,2—75,4)	42,0 (12,0—140,6)	87,0 (22,7—208,5)	p_{1-2}=0,029 p_{1-4}=0,0002	0,002
TNF-α	2,4 (1,3—4,3)	5,2 (2,0—7,6)	2,8 (1,6—6,6)	4,2 (2,5—8,0)	p_{1-2}=0,003 p_{1-4}=0,028	0,006
IFN-γ	5,0 (3,2—12,6)	5,2 (2,9—10,8)	7,4 (5,1—12,3)	13,6 (8,1—41,1)	p_{1-4}=0,020 p_{2-4}=0,004	0,036
G-CSF	79,8 (7,9—634,6)	614,5 (109,1—664,6)	149,9 (20,4—362,2)	273,8 (22,8—641,1)	p_{1-2}=0,037 p_{2-3}=0,027	0,096
GM-CSF	5,0 (2,0—14,8)	14,5 (7,7—31,3)	8,7 (3,0—15,8)	36,1 (14,0—55,8)	p_{1-2}=0,006 p_{1-4}=0,0002 p_{2-4}=0,031 p_{3-4}=0,004	0,001
VEGF	1227,5 (214,3—2127,3)	1635,1 (513,7—2170,1)	1903,2 (262,7—2491,3)	2190,0 (1902,6—2596,9)	p_{1-4}=0,001 p_{2-4}=0,016	0,015

Примечание. 1 — Люминальный А; 2 — Люминальный В; 3 — HER2-положительный ; 4 — Тройной негативный.
Note. 1 — Luminal A; 2 — Luminal B; 3 — HER2-positive; 4 — Triple-Negative.

сигнальных путей способствуют пролиферации злокачественных клеток и их миграции в лимфатические сосуды [9—11].

Определены особенности цитокинового профиля супернатантов биоптатов, характерные для четырех молекулярных подтипов **(табл. 5)**, отмечено значительное

повышение продукции целого ряда цитокинов у пациенток с тройным негативным подтипом.

W. Marini и соавт. показали, что активация сигнального пути Notch является отличительным признаком тройного негативного подтипа [12]. Активация Notch, в свою очередь, приводит к увеличению секреции IL-1β, IL-8, CCL2 и мобилизации опухоль-ассоциированных макрофагов и фибробластов [13], что в совокупности способствует высвобождению воспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-1, IL-6, IL-18, и факторов роста G-CSF, GM-CSF и VEGF, тем самым способствуя распространению РМЖ [12, 14].

Примечательно, что высокая продукция IFN-γ одновременно обнаруживалась как у пациенток с низким NPI, так и у пациенток с тройным негативным типом. Это может быть обусловлено тем, что Notch увеличивает экспрессию IFN-γ, и это способствует привлечению противоопухолевых CD8+ Т-клеток [14, 15]. Такое явление может быть выражено особенно сильно у пациенток с низким NPI в силу того, что IFN-γ активирует сигнальные пути, приводящие к ингибированию роста опухоли [4].

Анализ взаимосвязей цитокинового профиля биоптата больных РМЖ и клинических параметров опухоли показал наличие умеренных положительных корреляций (r>0,400, p⩽0,002) между цитокинами, размером опухоли, уровнем Ki-67 и NPI **(табл. 6)**.

Другие статистически значимые корреляционные взаимосвязи показателей цитокинового профиля и клинико-морфологических параметров опухоли (r<0,400) представлены на **рисунке на цв. вклейке**. Наиболее сильная корреляция получена между концентрацией IL-18, размером, степенью дифференцировки, уровнем экспрессии Ki-67 и NPI, а также между IL-18 и экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона **(см. табл. 6, см. рисунок на цв. вклейке)**.

В силу динамического характера секреции цитокинов они могут более точно отражать изменения в опухоли и выступать связующим звеном между клиническими и молекулярными параметрами опухоли. Это особенно относится к IL-18, который связан как с клиническими (размер опухоли, степень дифференцировки, уровень Ki-67 и NPI), так и с молекулярными (экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона) параметрами опухоли, что сопровождалось повышением его концентраций у пациенток с неблагоприятным прогнозом по NPI и с тройным негативным подтипом.

В нашем исследовании мы не оценивали выживаемость пациенток, так как исследование ограничено во времени. Тем не менее мы полагаем, что надо продолжить исследование для долгосрочного мониторинга и определения прогностической значимости концентраций цитокинов, NPI и молекулярных маркеров, измеренных в нашем исследовании.

Помимо определения уровня цитокинов в опухолевой интерстициальной жидкости в настоящее время активно обсуждается возможность оценки уровней цитокинов в сыворотке крови, поскольку и определение реализуется с помощью простого анализа крови, что минимизирует дискомфорт и риск для пациентов по сравнению с инвазивными методами [16, 17]. Однако отмечен ряд нюансов, затрудняющих интерпретацию данных, полученных при определении цитокинов в сыворотке крови. В первую очередь, в крови концентрации цитокинов могут быть разведены и перемешаны с цитокинами и из других источников, что может не отражать тонкие изменения в цитокиновом профиле, которые происходят непосредственно в опухоли и ее микроокружении. Анализ опухолевой интерстициальной жидкости позволяет исследовать взаимодействие между опухолевыми клетками и стромальными клетками, что важно для понимания механизмов опухолевого роста и метастазирования [6, 7].

Таблица 6. **Коэффициенты корреляции концентраций цитокинов в супернатанте биоптатов с размером опухоли, уровнем Ki-67 и NPI**

Table 6. **Correlation coefficients of cytokine concentrations in biopsy supernatant with tumor size, Ki-67 level, and NPI**

Показатель	r	p
Размер опухоли:		
IL-18	0,409	0,00008
Уровень Ki-67:		
IL-18	0,487	0,00001
TNF-α	0,403	0,00009
GM-CSF	0,454	0,00001
VEGF	0,401	0,002
NPI:		
IL-18	0,402	0,0003

Заключение

Выявленные значительные различия в прогнозах у пациенток в зависимости от NPI и молекулярных подтипов указывают на необходимость индивидуализированного подхода к лечению больных раком молочной железы с учетом не только морфологических, но и молекулярных особенностей опухоли. Дополнительно результаты исследования указывают на потенциальное значение цитокинового профиля в прогнозировании и индивидуализации лечения рака молочной железы, поскольку динамические изменения концентраций цитокинов могут отражать состояние опухоли и предсказывать ее поведение в ответ на терапию. Дальнейшие исследования могут способствовать разработке более точных и эффективных стратегий лечения этого заболевания.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Студеникина А.А., Аутеншлюс А.И.; сбор и обработка материала — Студеникина А.А., Проскура А.В.; статистический анализ данных — Студеникина А.А.; написание текста — Студеникина А.А.; научное редактирование — Аутеншлюс А.И.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors contribution: study design and concept — Studenikina A.A., Autenshlyus A.I.; data collection and processing — Studenikina A.A., Proskura A.V.; statistical analysis — Studenikina A.A.; text writing — Studenikina A.A.; scientific editing — Autenshlyus A.I.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhou L, Rueda M, Alkhateeb A. Classification of breast cancer Nottingham Prognostic index using high-dimensional embedding and residual neural network. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):934. https://doi.org/10.3390/cancers14040934
2. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2019;19(1):230. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5442-6
3. Ye F, Dewanjee S, Li Y, et al. Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer. *Molecular Cancer*. 2023; 22(1):105. https://doi.org/10.1186/s12943-023-01805-y
4. Fan Y, He S. The characteristics of tumor microenvironment in triple negative breast cancer. *Cancer Management and Research*. 2022;14:1-17. https://doi.org/10.2147/CMAR.S316700
5. Habanjar O, Bingula R, Decombat C, et al. Crosstalk of inflammatory cytokines within the breast tumor microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):4002. https://doi.org/10.3390/ijms24044002
6. Espinoza JA, Jabeen S, Batra R, et al. Cytokine profiling of tumor interstitial fluid of the breast and its relationship with lymphocyte infiltration and clinicopathological characteristics. *Oncoimmunology*. 2016;5(12):e1248015. https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1248015
7. Студеникина А.А., Перепечаева М.Л., Михайлова Е.С. и др. Продукция цитокинов клетками крови и образцами опухоли, и ее сопряженность с экспрессией микроРНК у пациентов с раком молочной железы. *Медицинская иммунология*. 2023;25(6):1407-1416. Studenikina AA, Perepechaeva ML, Mikhaylova ES, et al. Cytokine production by blood cells and tumor samples and its coupling to microRNA expression in breast cancer patients. *Medicinskaya immunologiya*. 2023;25(6): 1407-1416. (In Russ.). https://doi.org/10.15789/1563-0625-CPB-2647
8. Sekhri V, Jain N, Kapoor S. Comparative evaluation of the prognostic significance of molecular tumor markers (estrogen and progesterone receptors, HER-2/neu) and the Nottingham prognostic index in breast cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2023;182(3):11-17.
9. Łukaszewicz-Zając M, Pączek S, Mroczko B. The significance of chemokine CXCL-8 in esophageal carcinoma. *Archives of Medical Science*. 2020; 16(2):475-480. https://doi.org/10.5114/aoms.2017.71933
10. Wu L, Saxena S, Awaji M, et al. Tumor-associated neutrophils in cancer: Going pro. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):564. https://doi.org/10.3390/cancers11040564
11. Ma T, Kong M. Interleukin-18 and -10 may be associated with lymph node metastasis in breast cancer. *Oncology Letters*. 2021;21(4):253. https://doi.org/10.3892/ol.2021.12515
12. Marini W, Wilson BE, Reedijk M. Targeting Notch-driven cytokine secretion: Novel therapies for triple negative breast cancer. *DNA and Cell Biology*. 2023;42(2):73-81. https://doi.org/10.1089/dna.2022.0578
13. Shen Q, Cohen B, Zheng W, et al. Notch shapes the innate immunophenotype in breast cancer. *Cancer Discovery*. 2017;7(11):1320-1335. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0037
14. Xu D, Ji Z, Qiang L. Molecular characteristics, clinical implication, and cancer immunity interactions of pyroptosis-related genes in breast cancer. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:702638. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.702638
15. Wang M, Yu F, Zhang Y, et al. Novel insights into Notch signaling in tumor immunity: Potential targets for cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1352484. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1352484
16. Гергенретер Ю.С., Захарова Н.Б., Барулина М.А. и др. Анализ цитокинового профиля сыворотки крови и супернатантов опухоли при раке молочной железы. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(2):134-146. Gergenreter YuS, Zakharova NB, Barulina MA, et al. Analysis of the cytokine profile of blood serum and tumor supernatants in breast cancer. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(2):134-146. (In Russ.). https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.2.15
17. Jabeen S, Espinoza JA, Torland LA, et al. Noninvasive profiling of serum cytokines in breast cancer patients and clinicopathological characteristics. *Oncoimmunology*. 2018;8(2):e1537691. https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1537691

Поступила 07.05.2024
Received 07.05.2024
Принята к печати 02.07.2024
Accepted 02.07.2024