

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-32-40>

Молекулярно-генетический и биохимический профили злокачественных новообразований на фоне беременности

А.Л. Чернышова^{1,2}, А.А. Черняков³, Ю.М. Трушук³, Н.В. Юнусова^{3,4}, Н.В. Севостьянова⁴, Я.И. Архипова⁴, О.С. Диль¹, А.Е. Чернышова⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный пр-кт, 52;

³Научно-исследовательский институт онкологии ФГНУ «Томский национальный медицинский исследовательский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

⁴ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Контакты: Алена Леонидовна Чернышова alacher@list.ru

В статье представлен обзор современных данных литературы о молекулярно-генетических и биохимических профилях злокачественных новообразований различных локализаций. Показано, что молекулярно-генетический и транскрипционный профили злокачественных опухолей, ассоциированных с беременностью, являются системами, включающими различные компоненты, многие из которых к настоящему моменту остаются малоизученными. Также рассмотрены морфологические и биохимические особенности плаценты и опухолевой ткани. В последние годы наблюдается повышенный интерес отдельных исследователей и групп ученых к данному вопросу, что, несомненно, в скором времени приведет к более глубокому и четкому пониманию механизмов метастазирования и прогрессирования онкологических заболеваний на фоне беременности. Знание закономерностей нормального эмбриогенеза как процесса внутриутробного развития зародыша в полости матки во время беременности, а также изучение молекулярных основ патогенеза состояний спонтанного прерывания беременности, без сомнения, будут способствовать выявлению новых мишеней и созданию биотерапевтических молекул для лечения рака.

Ключевые слова: рак, беременность, плацента, молекулярно-генетический фактор, биохимический маркер, прогноз

Для цитирования: Чернышова А.Л., Черняков А.А., Трушук Ю.М. и др. Молекулярно-генетический и биохимический профили злокачественных новообразований на фоне беременности. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(3):32–40.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-32-40>

Molecular genetic and biochemical profiles of malignant neoplasms during pregnancy

A.L. Chernyshova^{1,2}, A.A. Chernyakov³, Yu.M. Truschuk³, N.V. Yunusova^{3,4}, N.V. Sevostyanova⁴, Ya.I. Arkhipova⁴, O.S. Dil', A.E. Chernyshova⁵

¹E.N. Meshalkin National Medical Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasnyy Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

³Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Medical Research Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

⁴Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

⁵Saint-Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Elena Leonidovna Chernyshova alacher@list.ru

The article presents a review of modern literature data on molecular-genetic and biochemical profiles of malignant tumors of varying locations. It is shown that molecular-genetic and transcription profiles of pregnancy-associated malignant tumors are systems consisting of various components, many of which remain poorly researched. Additionally, morphological

and biochemical characteristics of the placenta and tumor tissue are discussed. In the recent years, individual researchers and research groups have demonstrated heightened interests in this problem which undoubtedly soon will lead to a deeper and stronger understanding of mechanisms of progression and metastasis of oncological diseases during pregnancy. The knowledge of the principles of normal embryogenesis as a process of intrauterine development of a fetus, as well as investigation of molecular basis of pathogenesis of spontaneous abortion will undoubtedly help in determination of new targets and development of new therapeutical molecules for cancer treatment.

Keywords: cancer, pregnancy, placenta, molecular genetic factor, biochemical marker, prognosis

For citation: Chernyshova A.L., Chernyakov A.A., Truschuk Yu.M. et al. Molecular genetic and biochemical profiles of malignant neoplasms during pregnancy. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2024;11(3):32–40. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-32-40>

ВВЕДЕНИЕ

Беременность, как и любое другое состояние организма, характеризуется естественными физиологическими сдвигами во многих органах и системах. В период гестации происходят качественные и количественные изменения гормонального фона. В то же время четко прослеживается взаимосвязь риска возникновения различных видов злокачественных новообразований (ЗНО) во время беременности. В последнее время ученых все больше интересует транскрипционный профиль опухолевых клеток в организме беременной женщины, а также другие молекулярно-генетические факторы.

СХОДСТВО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И БЕРЕМЕННОСТИ

Несмотря на то что на первый взгляд беременность и онкологические заболевания являются довольно разнородными и не связанными друг с другом процессами, между ними есть немало общего. Особый интерес представляют механизмы плацентации и метастазирования. Первые работы, в которых детально описаны сходства опухолевой ткани и плаценты, были опубликованы в прошлом десятилетии [1–3].

На биохимическом уровне их общность объясняется следующим.

Во-первых, как ЗНО, так и плаценту можно рассматривать в качестве персистирующего повреждения, которое длительно не заживает. Фактор проницаемости сосудов (VPF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) инициируют последовательность событий в опухолях, ранах, плацентарном микроокружении, которая включает повышенную проницаемость сосудов, экстравазацию плазмы, фибриногена и других белков плазмы, активацию системы свертывания крови вне сосудистой системы, отложение внесосудистого фибринового геля, который служит временной стромой и благоприятным матриксом для миграции клеток, индукцию ангиогенеза, последующую деградацию фибрина и его замещение грануляционной тканью и, наконец, резорбцию сосудов и синтез коллагена, приводящие к образованию плотной волокнистой соединительной ткани при ранах и так называемой

десмоплазии при раке. Аналогичная последовательность событий наблюдается при множестве воспалительных заболеваний, которые включают клеточный иммунитет [4, 5].

Во-вторых, клеточные популяции трофобласта и раковые клетки обладают способностью ускользать от иммунологического надзора, а также способны проникать в окружающую их строму. Общеизвестно, что опухолевые клетки экспрессируют лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), который взаимодействует с этим рецептором на Т-лимфоцитах. Данный механизм способствует выживаемости опухолевых клеток в условиях иммунного окружения [6, 7]. Результаты недавних исследований показали, что во время деления опухолевые клетки секретируют трансформирующий фактор роста β (TGF- β), простагландин E2 (PGE2), индоламин 2,3-диоксигеназу (IDO) и интерлейкин 10 (IL-10) для ингибирования цитотоксичности NK-клеток (NK – естественные киллеры) [8–10]. Если говорить о механизмах физиологической иммуносупрессии, используемых трофобластами, то прежде всего следует упомянуть об инвазивных вневорсинчатых трофобластах (EVT), а также об экспрессируемым ими уникальном паттерне молекул HLA-С класса IA и неклассических молекул HLA класса Ib, а также HLA-E, HLA-F и HLA-G (HLA – человеческие лейкоцитарные антигены) [11]. Антигены HLA-G, HLA-С и HLA-F экспрессируются EVT в I триместре беременности; по мере ее продолжения их экспрессия ослабевает. Антиген HLA-E экспрессируется EVT только в I триместре [12]. Антигены HLA-G и HLA-E подавляют иммунные реакции, взаимодействуя с рецепторами, ингибирующими лейкоциты, а именно иммуноглобулиноподобными лейкоцитарными рецепторами (LILR) на макрофагах и NK-клетках, и с рецепторами Т-клеток на CD8⁺-клетках. В результате этих взаимодействий киллерные функции NK-клеток и макрофагов ослабевают [13]. Инвазивные EVT способствуют превращению антигенпрезентирующих клеток в толерогенные децидуальные NK-клетки, которые секретируют IL-10 и способствуют индукции сниженного иммунного ответа, что свидетельствует о некоторой

общности иммуносупрессивных механизмов опухолевых клеток и трофобласта [14, 15].

В-третьих, как в процессе плацентации, так и при злокачественном росте клетки проникают в окружающую их строму. В случае беременности основными молекулами, контролирующими данный процесс, являются инсулиноподобные факторы роста 1 (IGF-1) и 2 (IGF-2), IL-1 β , -6, -8, а также многие другие. Они опосредуют прикрепление к базальной мембране путем связывания с ее компонентами по большей части с ламинином, отделение от матрицы базальной мембраны до ее проникновения и разрушение компонентов базальной мембраны производными трофобласта с помощью металлопротеазы и сериновых протеаз [16, 17]. При ЗНО основным объектом изучения в настоящее время является рецептор активированной C-киназы 1 (RACK1). Результаты ряда исследований продемонстрировали, что при некоторых онкологических заболеваниях его экспрессия связана с эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП), что в значительной степени способствует клеточной инвазии и приводит к распространению опухолевых клеток. RACK1 интегрирует также передачу сигналов между рецептором IGF-1 и интегрином β 1 путем образования сигнального комплекса, который содержит оба рецептора, а также другие сигнальные молекулы, способствующие миграции [18].

Чтобы плацента могла адекватно выполнять свою функцию поддержки роста эмбриона и в последующем плода, трофобласты должны надлежащим образом проникать в эндометрий и реконструировать спиральные артерии в нем. Этот процесс напоминает экстра- и интравазационный компоненты метастазирования ЗНО. Таким образом, неудивительно, что плацентация и онкогенез имеют некоторые общие физиологические характеристики, которые можно наблюдать на генетическом и эпигенетическом уровнях. Однако существуют и различия. Наиболее важное из них заключается в том, что инвазия трофобластов регулируется в пространстве и времени. Главенствующая роль в данном случае принадлежит децидуальным NK-клеткам, секретирующим интерферон γ (IFN- γ), который ограничивает миграцию трофобласта в эндометрий. Ингибирующий эффект IFN- γ происходит за счет снижения экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 (MMP-2) и 9 (MMP-9) [19, 20].

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ МОЛЕКУЛ И СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В последние годы появляется все больше исследований, в которых определенная молекула, признанная важной для поведения и функционирования опухолевых клеток, впоследствии оказывалась связанной с функционированием трофобластов и гестационными заболеваниями [21–33].

Избыточная экспрессия усилителя белка гомолога цесте 2 (EZH2) (гистонметилтрансферазы) связана с агрессивностью некоторых видов рака. В плаценте он индуцирует трофобластическую инвазию и обнаруживается в сниженных концентрациях в плаценте при повторных выкидышах [23]. Количество белков, ремоделирующих хроматин, а именно гистондеацетилаз (HDACs), значительно увеличивается при различных видах рака у человека и способствует их прогрессированию. Одна из таких деацетилаз – HDAC9 – вызывает миграцию и инвазию клеток трофобласта путем ингибирования экспрессии TIMP3 (тканевого ингибитора металлопротеиназ 3) посредством гипоацетилирования ее промоторного гистона. В преэкламптических плацентах экспрессия HDAC9 также была снижена [24].

Уридиндифосфат (UDP)-GalNAc трансфераза 3 (GALNT3), инициирующая гликозилирование многих белков (включая E-кадгерин) в аппарате Гольджи, обладает защитной функцией в трофобласте, его стволовых клетках, бластоцистах и эпителиальных клетках молочной железы человека. Считается, что в эпителиальных клетках молочной железы человека GALNT3 сохраняет эпителиальный фенотип, поскольку потеря его экспрессии снижает гликозилирование и экспрессию E-кадгерина, индуцирует ЭМП и ассоциирована с более агрессивным течением рака [25].

МикроРНК Let-7 ингибируют пролиферацию и инвазию при многих видах рака (раке толстой кишки, легкого, желудка, поджелудочной железы, яичников, предстательной железы, меланомы, гепатоцеллюлярном раке) и оказывают аналогичное действие на клетки трофобласта. Снижение экспрессии Let-7 приводит к усилению пролиферации, миграции и инвазии EVTs посредством усиления регуляции белка MDM4, который действует как инактиватор белка p53. В преэкламптических плацентах отмечено снижение уровня микроРНК Let-7, а также металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9 и их ингибиторов [26]. В отличие от микроРНК Let-7, микроРНК 34a-5p уменьшает миграцию и инвазию трофобластов через Smad4 (медиатор передачи сигнала TGF- β), который связан с инвазивностью и метастазированием. Снижение содержания микроРНК 34a-5p стимулирует инвазию и миграцию трофобластов, повышая уровни Smad4 [27].

Важно не только то, какие ткани или клетки проникают в ткани-мишени, но и где происходит данный процесс и какой тип связи существует между инвазивными тканями и тканями-мишенями. Многие исследователи отмечают приобретение злокачественными опухолевыми клетками фенотипических и функциональных признаков трофобласта, таких как аутокринный рост, метаболизм посредством адаптивных ферментативных путей, способность выживать в экстремальных условиях, антиапоптотические факторы, скрытые мезенхимальные признаки, амебоидное движение, экспрессия

мезенхимных маркеров, образование гигантских клеток, ацидокинетическая репликация ДНК, изменения в организме хозяина (ангиогенез), иммунологическая толерантность и секреция хорионического гонадотропина человека β (β -ХГЧ) [28].

Ключевую роль в успешной плацентации играет клеточный столбик закрепляющихся ворсинок, где эпителиальные клетки трофобластов (расположенных в проксимальном отделе хориона) дифференцируются в дистальные инвазивные и мигрирующие клетки мезенхимального фенотипа [30].

В ноябре 2022 г. опубликована статья, в которой описано протективное влияние беременности в отношении рака эндометрия и яичников. Традиционно считается, что у многоплодных женщин наблюдается не только снижение частоты развития рака эндометрия и яичников, но и отсрочка дебюта данных патологий [34]. Эти данные с конца 1990-х годов неоднократно подтверждались результатами эпидемиологических исследований [35, 36].

Механизм, лежащий в основе взаимосвязи многоплодия и защиты от рака яичников и эндометрия, обусловлен отсутствием овуляции и изменением баланса половых гормонов при снижении уровня эстрогена и повышении уровня прогестерона во время беременности. Общепризнано, что длительная стимуляция эстрогеном без противодействия прогестерону является наиболее распространенным фактором риска развития эстрогензависимого рака. Например, у женщин в постменопаузе, которые когда-либо получали эстрогенотерапию, наблюдается больший относительный риск развития рака эндометрия, чем у женщин, которые никогда не принимали экзогенный эстроген. Кроме того, риск развития рака яичников у женщин в постменопаузе значительно увеличивает использование заместительной гормональной терапии на основе эстрогенов [37].

Однако, как оказалось, истинные механизмы онкосупрессии опосредованы в том числе и фетальными антигенами. Существуют определенные белки, которые высвобождаются во время беременности в материнский кровоток из клеток плаценты/плода. Они аналогичны белкам, содержащимся в некоторых раковых клетках. Считается, что эти антигены плода стимулируют иммунную систему матери для выработки долговременной защиты или естественной иммунизации против опухолей, экспрессирующих те же антигены. В исследовании С. Main и соавт. обнаружено, что в сыворотке крови неоднократно рожавших женщин содержатся перекрестно реагирующие антитела, которые распознают множественные белки, экспрессируемые опухолями яичников. Два из них — эукариотический фактор элонгации 1- α -1 (eEF1 α 1) и нуклеофозмин — обычно экспрессируются клеточными линиями рака яичников. Данные белки играют большую роль в росте клеток. Это позволило предположить, что антитела, вырабатываемые иммунной

системой матери в ответ на беременность, могут предотвращать рост злокачественных клеток, экспрессирующих данные антигены [38]. Результаты данного исследования показали, что уникальное перекрестное взаимодействие, возникающее между плодом/плацентой и иммунной системой матери для облегчения выживания фетального аллотрансплантата, может способствовать снижению риска развития рака яичников, эндометрия и, возможно, других видов рака, наблюдаемых у женщин после беременности.

Ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (PAPP-A) относится к цинксодержащим ферментам (металлопротеиназам). Во время беременности он в больших количествах вырабатывается фибробластами в наружном слое плаценты и децидуальной оболочке и обнаруживается в материнском кровотоке в виде высокомолекулярной белковой фракции. Данный фермент расщепляет и инактивирует белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста 4 (IGFBP-4) и 5 (IGFBP-5), для увеличения локальной концентрации лиганда IGF, доступного для связывания с IGF-1R. Его содержание в крови увеличивается с развитием беременности. Оно существенно не зависит от таких параметров, как пол и масса тела ребенка.

При хромосомной аномалии с пороками развития плода концентрация PAPP-A в крови значительно уменьшается с 8-й по 14-ю неделю беременности. Наиболее резкое ее снижение отмечается при трисомиях по 21-й, 18-й и 13-й хромосомам. При синдроме Дауна показатель PAPP-A на порядок ниже, чем в норме. Еще более резко уровень PAPP-A в сыворотке крови матери падает при наличии у плода генетической патологии с множественными пороками развития. Известно, что ингибирование этого белка, связанного с беременностью, — первичного активатора пути IGF — повышает чувствительность к химиотерапии на основе платины [39, 40].

Значение эстрогенов в развитии различных онкологических патологий неоднократно и убедительно показано в первую очередь для рака молочной железы, эндометрия, яичников, а также множества других патологий [41–43]. Однако наиболее любопытным в отношении канцерогенеза является участие β -ХГЧ, которому в последнее время отводят главенствующую роль в этом процессе. Недавно показано, что его повышенные уровни в сыворотке крови, моче или ткани опухоли коррелируют с плохим прогнозом, агрессивностью и устойчивостью к терапии при различных опухолях, таких как рак мочевого пузыря, толстой кишки, легкого и яичек. Более того, β -ХГЧ также эктопически экспрессируется при многочисленных ЗНО женской репродуктивной системы, таких как рак яичников, карцинома эндометрия и шейки матки [41–44].

Определение роли β -ХГЧ в регуляции пролиферации опухоли все еще остается актуальным. Некоторые ученые подтвердили, что он способствует пролиферации в нетрофобластных солидных опухолях, таких как

карцинома мочевого пузыря, аденома гипофиза, хориокарцинома и рак эндометрия [45]. Ряд исследователей, напротив, утверждают, что β -ХГЧ значительно подавляет жизнеспособность клеток рака молочной железы *in vitro*, ингибирует рост опухоли и ослабляет образование опухолевых сосудов *in vivo* [46]. Кроме того, подтверждено, что β -ХГЧ не оказывает влияния на пролиферацию клеток колоректального рака [46, 47]. Получены также данные о том, что β -ХГЧ способствует пролиферации и прогрессированию клеточного цикла, ослабляет апоптоз и благоприятствует канцерогенезу в поверхностных эпителиальных клетках [48]. Есть также сведения о том, что β -ХГЧ имеет структуру цистеинового узла; эта структура схожа со структурой TGF- β и, таким образом, по-видимому, может активировать соответствующие рецепторы и, как следствие, опосредованно влиять на канцерогенез в соответствии с описанными ранее механизмами [33, 49].

Сигнальный путь ERK (внеклеточная сигнал-регулируемая киназа)/MMP-2 является одним из ключевых триггеров метастазирования при онкологических заболеваниях [50, 51]. При стимуляции ERK превращается в фосфорилированную ERK, затем активируются и транслируются активатор протеина 1 (AP-1) и промотор ERK-нижестоящих целевых MMPs. Как следствие, внеклеточный матрикс претерпевает деградацию, и постепенно обеспечивается необходимое внеклеточное микроокружение для метастазирования опухолевых клеток. Данный механизм наиболее хорошо изучен на примере рака молочной железы, желчевыводящих путей и предстательной железы [52–55].

Повсеместно экспрессируемый цитокин TGF- β является, пожалуй, в наиболее полной мере охарактеризованным промотором ЭМП. Активирующие лиганды TGF- β инициируют передачу сигналов, а тесно связанные с этим процессом Smad-зависимые пути, включая фосфоинозитид-3-киназу (PI3K)/Akt, и различные ферменты, такие как киназа фокальной адгезии (FAK), митоген-активируемая протеинкиназа p38 (p38 MAPK) и внеклеточная сигнал-регулируемая киназа (ERK), играют большую роль в ЭМП [56]. Во время ЭМП эпителиальные клетки реорганизуют свой цитоскелет, устраняют межклеточные соединения и нивелируют экспрессию эпителиальных маркеров, в том числе мезенхимальных генов, кодирующих такие белки, как E-кадгерин, виментин, N-кадгерин, β -катенин, клаудин, ZO-1 и др. [57]. Обнаружено, что избыточная экспрессия β -ХГЧ в клеточных линиях рака яичников индуцировала морфологические изменения эпителиальных раковых клеток с тесно расположенных на более свободно расположенные. Это демонстрирует, что β -ХГЧ играет большую роль в регуляции экспрессии генов, связанных с ЭМП [58].

Ключевую роль в ангиогенном процессе играют представители семейства VEGF, в частности фактор роста эндотелия сосудов A (VEGF-A) и плацентарный фактор роста (PlGF), которые могут высвобождаться

самой опухолевой клеткой. Фактор роста эндотелия сосудов A взаимодействует с двумя мембранными рецепторами: VEGFR-1 и VEGFR-2. Плацентарный фактор роста связывается только с VEGFR-1, способствуя миграции, пролиферации и выживанию эндотелиальных клеток. При многих ЗНО человека, включая рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточные опухоли головы и шеи, рак предстательной железы, яичников, толстой кишки, мочевого пузыря, а также гемобласты, показана высокая белковая экспрессия VEGFR-1. При раке молочной железы и немелкоклеточном раке легкого ранней стадии она была связана с более низкими показателями выживаемости.

Плацентарный фактор роста по своей структуре является гликопротеином, вырабатываемым эндотелиоцитами сосудов в различных тканях и органах. Он выступает одним из важнейших регуляторов формирования плаценты и васкуляризации ее ворсин. Основными функциями PlGF являются обеспечение ангиогенеза — процесса образования новых сосудов во время эмбрионального развития, стимуляция развития коллатерального кровообращения при сосудистых патологиях, а также ангиогенез, ассоциированный с опухолевыми процессами. Экспрессия PlGF повышена при нескольких типах рака человека и связана с плохим прогнозом. Плацентарный фактор роста способен передавать свои сигналы посредством фосфорилирования остатков тирозина в VEGFR-1. Более того, PlGF способствует инвазии опухолевых клеток в экстрацеллюлярный матрикс и усиливает активность отдельных MMPs, что увеличивает метастатический потенциал ЗНО [59].

Логично, что должны присутствовать противодействующие ангиогенезу агенты. Во многих зарубежных и отечественных исследованиях прослеживается прямая зависимость между осложненным прееклампсией течением беременности и высокой экспрессией антиангиогенных факторов [41, 52, 60].

Для нормального протекания беременности необходим баланс между уже упомянутыми выше проангиогенными факторами (VEGF, PlGF) и антиангиогенными факторами (растворимыми fms-подобной тирозинкиназой 1 (sFlt1) и эндоглином (sEng)). Растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 — белок, способный связывать VEGF и PlGF, лимитируя при этом их биодоступность и проявляя, таким образом, упомянутый выше антиангиогенный эффект. Что касается sEng, то он действует как ингибитор ангиогенеза, конкурирующий по действию с TGF- β , что приводит к нарушению формирования капилляров эндотелиальными клетками.

Дисбаланс в отношении факторов антиангиогенеза способствует появлению прееклампсии. Уровни антиангиогенных факторов повышаются и достигают более высоких значений при беременности, осложненной этой патологией (особенно при ранней тяжелой прееклампсии), чем при нормальной беременности. Ряд исследователей отмечают факт длительной персистенции

антиангиогенных факторов в организме матери, что может в теории значительно снизить риск возникновения многих видов ЗНО [61, 62]. Сравнительно недавно авторы из Дании опубликовали работу, в которой сравнивался риск возникновения солидных опухолей у женщин с преэклампсией в анамнезе и у женщин с нормально протекающей беременностью. Оказалось, что в группе пациенток с осложненной беременностью риск развития солидных опухолей был значительно ниже. Помимо этого установлено, что степень выраженности преэклампсии не коррелирует с уменьшением такого риска. Иными словами, протективный эффект проявляется при преэклампсии любой степени тяжести и остается одинаковым в течение длительного времени [63].

Говоря о связи преэклампсии с ЗНО в период гестации, уместно также упомянуть и о нейрокинах, изучению которых уделяется крайне пристальное внимание. У женщин с преэклампсией обнаруживаются значительно повышенные уровни нейрокина В (NKВ) в периферической и пуповинной крови. Этот нейропептид обеспечивает правильное функционирование женского организма во время беременности благодаря его существенной роли в регуляции притока крови к плаценте. Нейрокин В принадлежит к семейству нейропептидов тахикининов, в которое также входят нейрокин А (NKA) и субстанция Р (SP). Они взаимодействуют с рецепторами нейрокина 1 (NK1R), 2 (NK2R) и 3 (NK3R) [64]. При преэклампсии пептиды, связанные с геном тахикина, идентифицированы как факторы, секретируемые в избыточных количествах из плаценты. Нейрокины и их рецепторы также важны в процессе канцерогенеза. Показано, что высокая экспрессия гена *NK2R* коррелирует с низкими показателями выживаемости пациентов с колоректальным раком, а введение антагониста *NK2R* вызывает ингибирование онкогенеза [65, 66]. Кроме того, полиморфизм *NK2R* предсказывает метастазирование в лимфатические узлы у пациентов с колоректальным раком [67]. Рецептор нейрокина 1 сверхэкспрессируется в опухолях и благодаря связыванию с SP активирует пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез и миграцию опухолевых клеток для инвазии и метастазирования. Более того, *NK1R* способствует прогрессированию немелкоклеточного рака легкого посредством трансактивации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [68].

Интерес к иммунологии беременности был вызван осознанием того, что экспрессия чужеродных антигенов плодом и плацентой должна вызывать реакцию отторжения тканей, подобную той, которая наблюдается после трансплантации органов. Аминопептидаза 2 эндоплазматического ретикула (ERAP2) нейтрализует пептиды, связывающие HLA класса I, определяя пептидный репертуар, представленный для иммунного распознавания. Изменение аминокислотной последовательности ERAP2

напрямую влияет на способность плода и опухолей избежать иммунного ответа материнского организма. Дефицит ERAP2 может способствовать уклонению опухолевых клеток от иммунологического надзора *in vivo*. Потеря этого белка наблюдалась при раке почек, аденокарциноме толстой кишки, меланоме и раке яичников, что позволяет предположить, что недостаток ERAP2 способствует росту и/или поддержанию злокачественной опухоли [69]. Раковые клетки могут избежать индукции иммунного ответа с помощью ингибирования транспорта опухолевого антигена в эндоплазматический ретикулум (ЭР), неправильной обрезки пептидов в ЭР или неадекватной презентации пептида молекуле HLA [70].

Особое внимание на протяжении нескольких десятилетий уделяется также галектинам (GALs), представляющим семейство эволюционно сохраненных лектинов, которые преимущественно связываются с содержащими β -галактозу гликоконъюгатами через свои домены распознавания углеводов, состоящие примерно из 130 аминокислот. У людей идентифицированы 12 GALs. Сегодня опубликованы тысячи исследований о роли GALs в развитии рака. Они модулируют прогрессирование опухоли (положительно или отрицательно), проявляя свою внеклеточную активность на двух основных уровнях. Усиление канцерогенеза основано на их врожденной способности регулировать иммунный ответ, нейтрализуя или функцию иммунных клеток, оказывающих цитотоксическое действие на клетки опухоли, или факторы, которые привлекают иммунные клетки в микроокружение опухоли [71–73]. Галектины также могут способствовать прогрессированию рака с помощью других механизмов, в первую очередь путем связывания с растворимыми гликозилированными иммунными медиаторами. Типичным примером этого является способность GAL-3 нейтрализовать активность $IFN-\gamma$ и других цитокинов, которые благоприятствуют миграции и инфильтрации иммунных клеток в опухолевый очаг [73, 74]. Еще один механизм проопухолевой активности GALs заключается в их действии на гликорепторы клеточной поверхности или мембран опухолевых клеток. Это достигается с помощью множества внутриклеточных механизмов, таких как формирование устойчивости к лекарственно-индуцированной гибели раковых клеток, активация инвазивного поведения раковых клеток, индуцирование генов, стимулирующих опухоль, или увеличение скорости пролиферации раковых клеток [75]. Так, показано, что связывание GAL-1 с рецепторами VEGF может преодолеть устойчивость клеток опухоли к ангиогенным ингибиторам [76].

Концепция плацентарных GALs (также известных как кластерные галектины Chr19) появилась много лет назад. Ее суть заключается в том, что GAL-13 (плацентарный белок 13, или PP13), -14 и -16 расположены в кластере генов на 19-й хромосоме и преимущественно экспрессируются плацентой. Транскрипты, коди-

рующие GAL-16, обнаружены при многих типах рака, включая рак молочной железы, яичников, легкого и уротелия. В ходе анализа частоты развития опухолей, экспрессирующих GAL-13, обнаружено повышение его уровня почти у 50 % пациенток с раком щитовидной железы. При раке молочной железы примерно у 40 % больных отмечена экспрессия GAL-13, в то время как экспрессия GAL-16 выявлена в очень небольшом числе случаев. Однако у пациенток с положительным GAL-16-статусом уровни экспрессии данного маркера оказались значительно более высокими. Одним из наиболее поразительных результатов было то, что почти у 75 % больных раком легкого отмечена экспрессия GAL-14 [77]. Исходя из полученных данных, исследователи указывают на высокий риск агрессивного течения и, соответственно, прогрессирования

различных видов ЗНО, экспрессирующих определенные GALs, в период гестации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, молекулярно-генетический и транскрипционный профили злокачественных опухолей, ассоциированных с беременностью, являются системами, включающими различные компоненты, многие из которых к настоящему моменту остаются малоизученными. В последние годы наблюдается повышенный интерес отдельных исследователей и групп ученых к данному вопросу, что, несомненно, в скором времени приведет к более глубокому и четкому пониманию механизмов метастазирования и прогрессирования онкологических заболеваний на фоне беременности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Louwen F., Muschol-Steinmetz C., Reinhard J. et al. A lesson for cancer research: placental microarray gene analysis in preeclampsia. *Oncotarget* 2012;3(8):759–73. DOI: 10.18632/oncotarget.595
- Costanzo V., Bardelli A., Siena S., Abrignani S. Exploring the links between cancer and placenta development. *Open Biol* 2018;8(6):180081. DOI: 10.1098/rsob.180081
- Novakovic B., Saffery R. Placental pseudo-malignancy from a DNA methylation perspective: unanswered questions and future directions. *Front Genet* 2013;4:285. DOI: 10.3389/fgene.2013.00285
- Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal-redux. *Cancer Immunol Res* 2015;3(1):1–11. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0209
- Nancy P., Siewiera J., Rizzuto G. et al. H3K27me3 dynamics dictate evolving uterine states in pregnancy and parturition. *J Clin Invest* 2018;128(1):233–47. DOI: 10.1172/JCI95937
- Daassi D., Mahoney K.M., Freeman G.J. The importance of exosomal PDL1 in tumour immune evasion. *Nat Rev Immunol* 2020;20(4):209–15. DOI: 10.1038/s41577-019-0264-y
- Kornepati A.V.R., Vadlamudi R.K., Curiel T.J. Programmed death ligand 1 signals in cancer cells. *Nat Rev Cancer* 2022;22(3):174–89. DOI: 10.1038/s41568-021-00431-4
- Ge Z., Wu S., Zhang Z., Ding S. Mechanism of tumor cells escaping from immune surveillance of NK cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2020;42(3):187–98. DOI: 10.1080/08923973.2020.1742733
- López-Soto A., Gonzalez S., Smyth M.J., Galluzzi L. Control of metastasis by NK cells. *Cancer Cell* 2017;32(2):135–54. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.06.009
- Mohme M., Riethdorf S., Pantel K. Circulating and disseminated tumour cells – mechanisms of immune surveillance and escape. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(3):155–67. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.144
- Ferreira L.M.R., Meissner T.B., Tilburgs T., Strominger J.L. HLA-G: at the interface of maternal-fetal tolerance. *Trends Immunol* 2017;384:272–86. DOI: 10.1016/j.it.2017.01.009
- Hackmon R., Pinnaduwage L., Zhang J. et al. Definitive class I human leukocyte antigen expression in gestational placentation: HLA-F, HLA-E, HLA-C, and HLA-G in extravillous trophoblast invasion on placentation, pregnancy, and parturition. *Am J Reprod Immunol* 2017;77(6). DOI: 10.1111/aji.12643
- Yang F., Zheng Q., Jin L. Dynamic function and composition changes of immune cells during normal and pathological pregnancy at the maternal-fetal interface. *Front Immunol* 2019;10:2317. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02317
- Gregori S., Amodio G., Quattrone F., Panina-Bordignon P. HLA-G orchestrates the early interaction of human trophoblasts with the maternal niche. *Front Immunol* 2015;6:128. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00128
- Xu L., Li Y., Sang Y. et al. Crosstalk between trophoblasts and decidual immune cells: the cornerstone of maternal-fetal immunotolerance. *Front Immunol* 2021;12:642392. DOI: 10.3389/fimmu.2021.642392
- Soares M.J., Varberg K.M., Iqbal K. Hemochorial placentation: development, function, and adaptations. *Biol Reprod* 2018;99(1):196–211. DOI: 10.1093/biolre/iy049
- Wagner G.P., Kshitiz, Dighe A., Levchenko A. The coevolution of placentation and cancer. *Annu Rev Anim Biosci* 2022;10:259–79. DOI: 10.1146/annurev-animal-020420-031544
- Duff D., Long A. Roles for RACK1 in cancer cell migration and invasion. *Cell Signal* 2017;35:250–5. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.03.005
- Chen J., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases in normal pregnancy and preeclampsia. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017;148:87–165. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.001
- Fabijanovic D., Serman L. Epigenetic control of cell invasion – the trophoblast model. *Biomol Concepts* 2012;3(6):487–94. DOI: 10.1515/bmc-2012-0019
- Kreis N.N., Friemel A., Ritter A. et al. Function of p21 (Cip1/Waf1/CDKN1A) in migration and invasion of cancer and trophoblastic cells. *Cancers* 2019;11(7):989. DOI: 10.3390/cancers11070989
- Xu Y., Sui L., Qiu B. et al. ANXA4 promotes trophoblast invasion via the PI3K/Akt/eNOS pathway in preeclampsia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019;316(4):481–91. DOI: 10.1152/ajpcell.00404.2018
- Lv S., Wang N., Lv H. et al. The attenuation of trophoblast invasion caused by the downregulation of EZH2 is involved in the pathogenesis of human recurrent miscarriage. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019;14:377–87. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.12.011
- Xie D., Zhu J., Liu Q. et al. Dysregulation of HDAC9 represses trophoblast cell migration and invasion through TIMP3 activation in preeclampsia. *Am J Hypertens* 2019;32(5):515–23. DOI: 10.1093/ajh/hpz006
- Raghu D., Mobley R.J., Shendy N.A.M. et al. GALNT3 maintains the epithelial state in trophoblast stem cells. *Cell Rep* 2019;26(13):3684–97.e7. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.093

26. Zhang L., Wang K., Wu Q. et al. Let-7 inhibits the migration and invasion of extravillous trophoblast cell via targeting MDM4. *Mol Cell Probes* 2019;45:48–56. DOI: 10.1016/j.mcp.2019.05.002
27. Xue F., Yang J., Li Q., Zhou H. Down-regulation of microRNA-34a-5p promotes trophoblast cell migration and invasion via targeting Smad4. *Biosci Rep* 2019;39(2):BSR20181631. DOI: 10.1042/BSR20181631
28. Piechowski J. Plausibility of trophoblastic-like regulation of cancer tissue. *Cancer Manag Res* 2019;11:5033–46. DOI: 10.2147/CMAR.S190932
29. Knofler M., Haider S., Saleh L. et al. Human placenta and trophoblast development: Key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol Life Sci* 2019;76(18):3479–96. DOI: 10.1007/s00018-019-03104-6
30. Davies J.E., Pollheimer J., Yong H.E. et al. Epithelial-mesenchymal transition during extravillous trophoblast differentiation. *Cell Adhes Migr* 2016;10(3):310–21. DOI: 10.1080/19336918.2016.1170258
31. Gamage T., Schierding W., Hurley D. et al. The role of DNA methylation in human trophoblast differentiation. *Epigenetics* 2018;13(12):1154–73. DOI: 10.1080/15592294.2018.1549462
32. Pollheimer J., Vondra S., Baltayeva J. et al. Regulation of placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment. *Front Immunol* 2018;9:2597. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02597
33. Novakovic B., Stunnenberg H.G. I Remember you: epigenetic priming in epithelial stem cells. *Immunity* 2017;47(6):1019–21. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.12.005
34. Chen Q., Tong M., Guo F. et al. Parity correlates with the timing of developing endometrial cancer, but not subtype of endometrial cancer. *J Cancer* 2015;6(11):1087–92. DOI: 10.7150/jca.12736
35. Adami H.O., Hsieh C.C., Lambe M. et al. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1994;344(8932):1250–4. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90749-8
36. Wentzensen N., Poole E.M., Trabert B. et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2888–98. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.8178
37. Troisi R., Bjørge T., Gissler M. et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med* 2018;283(5):430–45. DOI: 10.1111/joim.12747
38. Main C., Chen X., Zhao M. et al. Understanding how pregnancy protects against ovarian and endometrial cancer development: fetal antigens may be involved. *Endocrinology* 2022;163(11):bqac141. DOI: 10.1210/endo/bqac141
39. Torres D., Hou X., Bale L. et al. Overcoming platinum resistance in ovarian cancer by targeting pregnancy-associated plasma protein-A. *PLoS One* 2019;14(11):e0224564. DOI: 10.1371/journal.pone.0224564
40. Conover C.A., Oxvig C. PAPP-A and cancer. *J Mol Endocrinol* 2018; 61(1):T1–10. DOI: 10.1530/JME-17-0236
41. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). *Asia-Pac J Clin Oncol* 2018;14(3):134–40. DOI: 10.1111/ajco.12780
42. Коломиец Л.А., Чернышева А.Л., Суходоло И.В., Крицкая Н.Г. Критерии прогноза онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия. *Сибирский онкологический журнал* 2007;S1. Kolomiets L.A., Chernysheva A.L., Sukhodolo I.V., Kritskaya N.G. Prognostic criteria of oncologic risk in endometrial proliferative processes. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncologic Journal* 2007;S1. (In Russ.).
43. Онкогинекология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с. Oncogynecology: national guidelines. Eds.: A.D. Kaplin, L.A. Ashrafyan, I.S. Stilidi. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 384 p. (In Russ.).
44. Khare P., Bose A., Singh P. et al. Gonadotropin and tumorigenesis: direct and indirect effects on inflammatory and immunosuppressive mediators and invasion. *Mol Carcinog* 2017;56(2):359–70. DOI: 10.1002/mc.22499
45. Lempiäinen A., Stenman U.H., Blomqvist C., Hotakainen K. Free beta-subunit of human chorionic gonadotropin in serum is a diagnostically sensitive marker of seminomatous testicular cancer. *Clin Chem* 2008;54(11):1840–3. DOI: 10.1373/clinchem.2008.108548
46. Jankowska A.G., Andrusiewicz M., Fischer N., Warchol P.J. Expression of hCG and GnRHs and their receptors in endometrial carcinoma and hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(1):92–101. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181bbe933
47. Mustafa A., Bozdog Z., Tepe N.B., Ozcan H.C. An unexpected reason for elevated human chorionic gonadotropin in a young woman. *Cervical squamous carcinoma. Saudi Med J* 2016;37(8):905–7. DOI: 10.15537/smj.2016.8.14529
48. Konstantinopoulos P.A., Matulonis U.A. Current status and evolution of preclinical drug development models of epithelial ovarian cancer. *Front Oncol* 2013;3:296. DOI: 10.3389/fonc.2013.00296
49. Wu W., Gao H., Li X. et al. β -hCG promotes epithelial ovarian cancer metastasis through ERK/MMP2 signaling pathway. *Cell Cycle* 2019;18(1):46–59. DOI: 10.1080/15384101.2018.1558869
50. Li J., Yin M., Song W. et al. B subunit of human chorionic gonadotropin promotes tumor invasion and predicts poor prognosis of early-stage colorectal cancer. *Cell Physiol Biochem* 2018;45(1):237–49. DOI: 10.1159/000486770
51. Guo X., Liu G., Schauer I.G. et al. Overexpression of the β subunit of human chorionic gonadotropin promotes the transformation of human ovarian epithelial cells and ovarian tumorigenesis. *Am J Pathol* 2011;179(3):1385–93. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.05.018
52. Liu N., Peng S.M., Zhan G.X. et al. Human chorionic gonadotropin β regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis in human ovarian cancer. *Oncol Rep* 2017;38(3):1464–72. DOI: 10.3892/or.2017.5818
53. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. и др. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов). *Вопросы онкологии* 2016;62(6):807–11. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkina I.G. et al. Optimization of approaches to choosing the scope of surgical treatment in patients with cervical cancer (the role of sentinel lymph node research). *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2016;62(6):807–11. (In Russ.).
54. Li Z., Li C., Du L. et al. Human chorionic gonadotropin β induces migration and invasion via activating ERK1/2 and MMP-2 in human prostate cancer DU145 cells. *PLoS One* 2013;8(2):e54592. DOI: 10.1371/journal.pone.0054592
55. Wu Z., Wang T., Fang M. et al. MFAP5 promotes tumor progression and bone metastasis by regulating ERK/MMP signaling pathways in breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;498(3):495–501. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.007
56. Guan H., Guo Z., Liang W. et al. Trop2 enhances invasion of thyroid cancer by inducing MMP2 through ERK and JNK pathways. *BMC Cancer* 2017;17(1):486. DOI: 10.1186/s12885-017-3475-2
57. Qin H., Liu X., Li F. et al. PAD1 promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis in triple-negative breast cancer cells by regulating MEK1-ERK1/2-MMP2 signaling. *Cancer Lett* 2017;409:30–41. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.08.019
58. Wang J.L., Yang M.Y., Xiao S. et al. Downregulation of castor zinc finger 1 predicts poor prognosis and facilitates hepatocellular carcinoma progression via MAPK/ERK signaling. *J Exp Clin Cancer Res* 2018;37(1):45. DOI: 10.1186/s13046-018-0720-8
59. Jung H.Y., Fattet L., Yang J. Molecular pathways: linking tumor microenvironment to epithelial-mesenchymal transition in metastasis. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):962–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3173

60. Peixoto P., Etcheverry A., Aubry M. et al. EMT is associated with an epigenetic signature of ECM remodeling genes. *Cell Death Dis* 2019;10(3):205. DOI: 10.1038/s41419-019-1397-4
61. Helmo F.R., Lopes A.M.M., Carneiro A.C.D.M. et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathol Res Pract* 2018;214(1):7–14. DOI: 10.1016/j.prp.2017.10.021
62. Al Darwish F.M., Meijerink L., Coolen B.F. et al. From Molecules to imaging: assessment of placental hypoxia biomarkers in placental insufficiency syndromes. *Cells* 2023;12(16):2080. DOI: 10.3390/cells12162080
63. Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н. и др. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2017;17(5):7–12. DOI: 10.17116/rosakush20171757-12
Bashmakova N.V., Tsyv'ian P.B., Chistiakova G.N. et al. Angiogenic growth factors and the pathogenesis of preeclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2017;17(5):7–12. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20171757-12
64. Sandvik M.K., Leirgul E., Nygård O. et al. Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(6):569.e1–10. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.07.024
65. Gaugler-Senden I.P.M., Tamsma J.T., van der Bent C. et al. Angiogenic factors in women ten years after severe very early onset preeclampsia. *PLoS One* 2012;7(8):e43637. DOI: 10.1371/journal.pone.0043637
66. Behrens I., Basit S., Jensen A. et al. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent risk of solid cancer – a nationwide cohort study. *Int J Cancer* 2016;139(1):58–64. DOI: 10.1002/ijc.30065
67. Navarro V.M. Interactions between kisspeptins and neurokinin B. *Adv Exp Med Biol* 2013;784:325347. DOI: 10.1007/978-1-4614-6199-9_15/FIGURES/00155
68. Wang T., Chen S., Wang S. et al. Targeting neurokinin-3 receptor: a novel anti-angiogenesis strategy for cancer treatment. *Oncotarget* 2017;8(25):40713. DOI: 10.18632/oncotarget.17250
69. Xiang H., Toyoshima Y., Shen W. et al. IFN- α/β -mediated NK2R expression is related to the malignancy of colon cancer cells. *Cancer Sci* 2022;113(8):2513–25. DOI: 10.1111/cas.15397
70. Fang W., Fu C., Chen X. et al. Neurokinin-2 receptor polymorphism predicts lymph node metastasis in colorectal cancer patients. *Oncol Lett* 2015;9(5):2003–6. DOI: 10.3892/ol.2015.3016
71. Zhang X.W., Li L., Hu W.Q. et al. Neurokinin-1 receptor promotes non-small cell lung cancer progression through transactivation of EGFR. *Cell Death Dis* 2022;13(1):41. DOI: 10.1038/s41419-021-04485-y
72. Lee E.D. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 2, a common immunological link to adverse pregnancy outcomes and cancer clearance? *Placenta* 2017;56:40–3. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.03.012
73. Tai W., Chen Z., Cheng K. Expression profile and functional activity of peptide transporters in prostate cancer cells. *Mol Pharm* 2013;10(2):477–87. DOI: 10.1021/mp300364k
74. Farhadi S.A., Hudalla G.A. Engineering galectin–glycan interactions for immunotherapy and immunomodulation. *Exp Biol Med* 2016;241(10):1074–83. DOI: 10.1177/1535370216650055
75. Huang Y., Wang H.-C., Zhao J. et al. Immunosuppressive roles of galectin-1 in the tumor microenvironment. *Biomolecules* 2021;11(10):1398. DOI: 10.3390/biom11101398
76. Gordon-Alonso M., Bruger A.M., van der Bruggen P. Extracellular galectins as controllers of cytokines in hematological cancer. *Blood* 2018;132(5):484–91. DOI: 10.1182/blood-2018-04-846014
77. Gordon-Alonso M., Hirsch T., Wildmann C., van der Bruggen P. Galectin-3 captures interferon-gamma in the tumor matrix reducing chemokine gradient production and T-cell tumor infiltration. *Nat Commun* 2017;8(1):793. DOI: 10.1038/s41467-017-00925-6

Вклад авторов

А.Л. Чернышова, Н.В. Юнусова: написание текста статьи, внесение ценных замечаний;
 А.А. Черняков, Ю.М. Трушук, Я.И. Архипова: написание текста статьи, обзор литературы по теме статьи;
 Н.В. Севостьянова: написание текста статьи, обзор литературы по теме статьи;
 О.С. Диль: обзор литературы по теме статьи;
 А.Е. Чернышова: перевод зарубежной литературы.

Authors' contributions

A.L. Chernyshov, N.V. Yunusova: article writing, making valuable comments;
 A.A. Chernyakov, Yu.M. Trushchuk, Ya.I. Arkhipova: article writing, literature review on the topic of the article;
 N.V. Sevostyanova: article writing, reviewing the literature on the topic of the article;
 O.S. Dil: literature review on the topic of the article;
 A.E. Chernyshova: translation of foreign literature.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>
 А.А. Черняков / A.A. Chernyakov: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>
 Ю.М. Трушук / Yu.M. Trushchuk: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>
 Н.В. Юнусова / N.V. Yunusova: <https://orcid.org/0000-0003-4595-4177>
 Н.В. Севостьянова / N.V. Sevostyanova: <https://orcid.org/0009-0005-0529-5631>
 Я.И. Архипова / Ya.I. Arkhipova: <https://orcid.org/0009-0002-1062-7344>
 О.С. Диль / O.S. Dil: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 24.12.2023. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована онлайн:** 09.10.2024.

Article submitted: 24.12.2023. **Accepted for publication:** 09.07.2024. **Published online:** 09.10.2024.