



ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Е. А. Дженкова, Э. А. Мирзоян[✉], А. Б. Сагакянц, Е. С. Бондаренко, Е. Ю. Златник, А. В. Шапошников, Е. Н. Колесников, О. Ю. Каймакчи, А. В. Дашков, Г. В. Каминский, А. Г. Милакин, С. А. Малинин, Д. А. Савченко, Л. Х. Чалхакян

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить количество клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих Толл-подобные рецепторы (TLRs) в опухолевой ткани, перифокальной зоне, линии резекции при раке ободочной кишки (РОК) различной локализации.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов РОК. На первом этапе лечения всем пациентам было проведено оперативное вмешательство с забором материала для дальнейших исследований. В клеточных суспензиях, полученных из ткани опухоли, перифокальной зоны (1–3 см от опухоли), линии резекции (~10 см от опухоли) методом проточной цитометрии определялась экспрессия TLRs (2, 3, 4, 8, 9) на CD45⁺, CD45⁻ клеточных популяциях с дальнейшим расчетом процентного содержания клеток соответственного фенотипа относительно общего числа клеток.

Результаты. При анализе данных опухолей левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR4, 8 на 38 % и 25 %. Сравнительный анализ количества клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR 2, 4 показал снижение количества этих клеток на 81 % и 87 % соответственно, по сравнению с правосторонней локализацией. При оценке данных перифокальной зоны опухолей левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR4, на 61 %. В линиях резекции при опухолях левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой, выявлено статистически значимое увеличение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR 2, 4 на 205 % и 55 % соответственно. Отмечалось снижение клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR 4 на 87 %. При оценке количества клеток, которые экспрессируют TLRs 3 и 9, в опухоли, перифокальной зоне, линиях резекции не было выявлено достоверных различий.

Заключение. В клетках с фенотипом CD45⁺ и CD45⁻ опухоли и перифокальной зоны левой половины ободочной кишки наблюдается меньшее количество клеток, экспрессирующих TLRs 2, 4, 8, по сравнению с правосторонней локализацией.

Ключевые слова:

колоректальный рак, рак ободочной кишки, онкоиммунология, TLRs

Для корреспонденции:

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Златник Е. Ю., Шапошников А. В., Колесников Е. Н., Каймакчи О. Ю., Дашков А. В., Каминский Г. В., Милакин А. Г., Малинин С. А., Савченко Д. А., Чалхакян Л. Х. Оценка экспрессии Толл-подобных рецепторов при раке ободочной кишки. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 63–71. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-6>

Статья поступила в редакцию 31.03.2022; одобрена после рецензирования 10.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Златник Е. Ю., Шапошников А. В., Колесников Е. Н., Каймакчи О. Ю., Дашков А. В., Каминский Г. В., Милакин А. Г., Малинин С. А., Савченко Д. А., Чалхакян Л. Х., 2022

EVALUATION OF TOLL-LIKE RECEPTORS EXPRESSION IN TERMS OF COLON CANCER

E. A. Dzhenkova, E. A. Mirzoyan✉, A. B. Sagakyants, E. S. Bondarenko, E. Yu. Zlatnik, A. V. Shaposhnikov, E. N. Kolesnikov, O. Yu. Kaymakchi, A. V. Dashkov, G. V. Kaminskiy, A. G. Milakin, S. A. Malinin S. A., D. A. Savchenko, L. Kh. Chalkhakhyan

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the number of cells with the CD45⁺ phenotype expressing Toll-like receptors (TLRs) in tissues of the tumor, peritumoral area and resection line tissues in colon cancer (CC) with various tumor locations.

Materials and methods. The study included 50 patients with CC. All patients underwent surgery as the primary treatment, and tissue material was collected from the patients. Expression of TLRs (2, 3, 4, 8, 9) on CD45⁺, CD45⁻ cell populations was determined by flow cytometry in cell suspensions obtained from tissues of the tumor, peritumoral area (1–3 cm from the tumor) and resection line tissues (~10 cm from the tumor) with further calculation of the percentage of cells with the corresponding phenotype from the total number of cells.

Results. An analysis of left-sided colon tumors showed lower percentage of CD45⁻ cells expressing TLR4, 8, compared to right-sided tumors, by 38 % and 25 %. A comparative analysis of the number of CD45⁺ cells expressing TLR 2, 4 showed their decrease by 81 % and 87 %, respectively, compared with right-sided tumors. An assessment of the data in the perifocal zone of left-sided colon tumors, compared with right-sided ones, demonstrated a decrease in the percentage of cells with the CD45⁻ phenotype that express TLR4, by 61 %. Resection line tissues in left-sided tumors, compared with right-sided ones, showed a statistically significant increase in the percentage of CD45⁻ cells that express TLR 2, 4 by 205 % and 55 %, respectively. The number of CD45⁺ cells expressing TLR 4 decreased by 87 %. An assessment of the number of cells expressing TLRs 3 and 9 in the tumor, peritumoral area and resection line tissues did not reveal significant differences.

Conclusions. Lower number of cells with CD45⁺ and CD45⁻ phenotypes express TLRs 2, 4, 8 in left-sided colon tumors and their peritumoral tissues, compared to right-sided cancer.

Keywords:

colorectal cancer, colon cancer, oncoimmunology, TLRs

For correspondence:

Ellada A. Mirzoyan – PhD student, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Dzhenkova E. A., Mirzoyan E. A., Sagakyants A. B., Bondarenko E. S., Zlatnik E. Yu., Shaposhnikov A. V., Kolesnikov E. N., Kaymakchi O. Yu., Dashkov A. V., Kaminskiy G. V., Milakin A. G., Malinin S. A., Savchenko D. A., Chalkhakhyan L. Kh. Evaluation of Toll-like receptors expression in terms of colon cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 63-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-6>

The article was submitted 31.03.2022; approved after reviewing 10.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день, колоректальный рак (КРР) остается актуальной проблемой современной онкологии и занимает одно из лидирующих мест в структуре общей онкологической заболеваемости. Каждый год в мире выявляются более 1 млн. новых случаев заболевания КРР с одинаковой распространенностью среди мужского и женского населения [1; 2]. Больше 60 % от всех выявленных случаев КРР приходятся на рак ободочной кишки (РОК), уровень заболеваемости и запущенности которого остается на достаточно значимом уровне [3].

В течении последних десятилетий основным предметом исследований в современной онкологии является изучение роли различных звеньев иммунной системы в развитии и клиническом течении опухолевого процесса [4]. На сегодняшний день доказана неоднозначная роль иммунной системы в колоректальной канцерогенезе. Отмечается возможность развития, как противоопухолевых, так и опухоль-стимулирующих эффектов, в виду чего особую актуальность приобретает изучение роли отдельных компонентов адаптивного иммунитета, клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета. В механизмах активации и реализации функций врожденного иммунитета особая роль отводится паттерн-распознающим рецепторам (PPR, Pattern Recognition Receptors, PRRs). В последнее время активно изучаются функции, а также экспрессия Толл-подобных рецепторов (Toll like receptors, TLRs) в норме и при патологии, которые, по мнению ряда авторов, являются наиболее важными представителями PRRs [5]. TLRs в основном экспрессируются на клетках врожденного иммунитета, включая моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, естественные клетки-киллеры и дендритные клетки, а также на Т- и В- лимфоцитах [6–8]. Было показано, что TLRs экспрессируются не только на иммунных клетках, но и на различных соматических, в том числе опухолевых клетках, включая колоректальную опухоль [9]. По мнению ряда авторов, экспрессия TLRs на опухолевых клетках может играть в канцерогенезе как положительную, так и отрицательную роль [10]. Однако, биологическая и клиническая значимость данного факта остается спорной. Да и в литературе, как в отечественной, так и зарубежной, нам не удалось найти работ, посвященных оценке уровня экспрессии TLRs в опухолевой ткани, перифокальной зоне, линии резекции при РОК различной локализации.

Цель исследования: оценить количество клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих Толл-подобные рецепторы (TLRs) в опухолевой ткани, перифокальной зоне, линии резекции при раке ободочной кишки (РОК) различной локализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 50 пациентов РОК. Преобладал женский пол 26 (52 %) и пациенты, имеющие II стадию онкопроцесса – 25 (50 %). Средний возраст женщин составил $67 \pm 0,4$ года, мужчин – $66 \pm 0,3$. У 25 больных (50 %) опухолевый процесс локализовался в правой половине ободочной кишки, у 25 (50 %) – в левой половине. На первом этапе лечения всем пациентам было проведено оперативное вмешательство с забором материала для дальнейших исследований. В клеточных суспензиях, полученных из ткани опухоли, перифокальной зоны (1–3 см от опухоли), линии резекции (~10 см от опухоли) методом проточной цитометрии на BD FACSCanto (Becton Dickinson, USA) определялась экспрессия TLRs (2, 3, 4, 8, 9) на CD45⁺, CD45⁻ клеточных популяциях с дальнейшим расчетом процентного содержания клеток соответственного фенотипа относительно общего числа клеток. Формирование первичной базы данных, содержащей количественные значения определяемых параметров, осуществляли с использованием пакета программ MS Office Excel 2016. Статистическую обработку полученных результатов планируется проводить с использованием пакета Statistica 13,3 (StatSoft Inc., США), что предполагало расчёт основных статистических характеристик выборок, определение характера распределения определяемых показателей с использованием критерия Шапиро-Уилка. В связи с тем, что полученные результаты имели ненормальное распределение, они представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха – 25 и 75 процентиля (Me [LQ; UQ]). Достоверность отличий между выборками оценивали с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количество клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR4, в опухолях правой половины ободочной кишки составило 36,7 (12,85; 43,1), а в клетках опухолей левой половины ободочной кишки 22,7 (9,2; 37,6). В то время как клеток, экспрессирующих TLR8, при опухолях левосторонней локализации по сравнению с правосторонней было 72,5 (60,1; 85,4) и 54,1 (39; 64,4), соответственно.

При сравнении полученных данных опухолей левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR4, на 38 % и 25 %.

Количественный состав клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR4, в опухолях правой и левой половин ободочной кишки составил 57,4 (6,85; 64,43) и 38,4 (11; 54,4), соответственно. Количество клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR2, в клетках опухолей правой половины ободочной кишки составило 9,45 (1,93; 21,5), а левой – 4,3 (0,7; 21,6).

При сравнительном анализе данных опухолей левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR2,4 на 54 % и 33 % (рис. 1, 2).

Та же тенденция наблюдается и в перифокальной зоне при опухолях левосторонней локализации: относительное количество клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR4, в опухолях составило 5,8 (5,7; 7,2) против 14,9 (9,85; 35,15) при опухолях правосторонней локализации.

Количественный состав клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR2, в перифокальной зоне при опухолях правой и левой половин ободочной кишки составил 40,35 (26,73; 53,98) и 7,6 (0,9; 22,5), а клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR4, 57,3 (57,1; 57,5) и 7,7 (0,9; 14,9) соответственно.

При оценке количества клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR 2, 4 отмечено снижение количества клеток на 81 % и 87 % соответственно по сравнению с правосторонней локализацией.

Сравнение полученных данных в клеточных суспензиях из перифокальной зоны опухолей левой половины ободочной кишки с аналогичными данными при правой локализации РОК выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR4, на 61 % (рис. 3, 4).

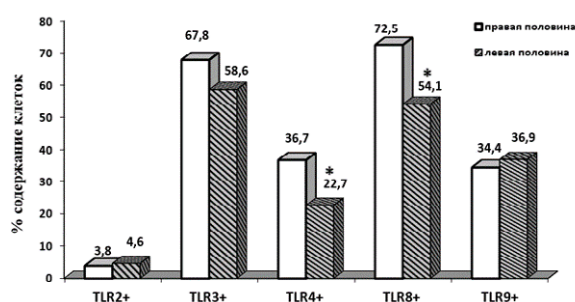


Рис. 1. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLRs, в тканях опухоли группы пациентов РОК различной локализации (правой и левой половины ободочной кишки), * $p < 0,05$, статистически значимые различия.

Fig. 1. The relative content of cells with CD45⁺ phenotype expressing TLRs in the tumor tissues of a group of patients with CC of different localization (right and left halves of colon), * $p < 0.05$, statistically significant differences.

Анализ клеточного состава в линиях резекции показал, что количество клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR2, в опухолях правой половины ободочной было

11,2 (11,2; 12,55), а при опухолях левой половины ободочной кишки – 34,2 (22,4; 41,1). В тоже время количество клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR3, в опухолях правой половины ободочной больше, чем в левой 53,5 (51,35; 73,55) и 83,0 (82,4; 85,1) соответственно.

Выявлено увеличение относительного количества клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR3 в случае локализации РОК в левой половине, соответственно 41,55 (32,28; 50,83) против 71,9 (61,2; 82,5). На этом фоне клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR4, напротив, при левосторонней локализации оказалось меньше, чем при правосторонней – 37,9 (34,35; 41,45) и 5,0 (4; 5,9) соответственно.

При сравнении данных в линиях резекции при опухолях левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой, выявлено статистически значимое увеличение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR 2, 4 на 205 % и 55 % соответственно. Однако, отмечалось снижение клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR 4 на 87 % (рис. 5, 6).

На сегодняшний день доказано, что TLRs обладают опухоль-стимулирующим эффектом, что наиболее хорошо изучено в клетках толстого кишечника, в основном при участии TLR4 и TLR2 [11].

С другой стороны, TLRs вовлечены в обеспечение противоопухолевого иммунитета: одним из главных механизмов, лежащих в рассматриваемой актив-

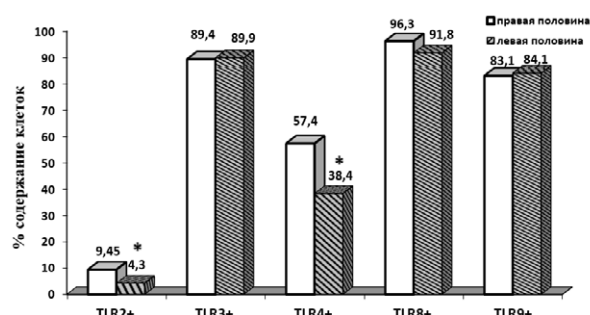


Рис. 2. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLRs, в тканях опухоли группы пациентов РОК различной локализации (правой и левой половины ободочной кишки), * $p < 0,05$, статистически значимые различия.

Fig. 2. The relative content of CD45⁺ phenotype cells expressing TLRs in the tumor tissues of a group of patients with CC of different localization (right and left half of the colon), * $p < 0.05$, statistically significant differences.

ности TLRs, является их способность активировать различные звенья прежде всего клеточного иммунитета [12]. Считается, что активация дендритных клеток (dendritic cells, DCs) может привести к выработке $IFN\alpha$, который, снижая противоопухолевую толерантность, активирует противоопухолевый иммунитет через активацию NK клеток (nature killers), главная функция которых – распознавание и уничтожение измененных (опухолевых) клеток [13]. Активация DCs через TLR приводит к стимуляции миграции NK-клеток, а в дальнейшем и к усилению активности Th1 и цитотоксических Т-лимфоцитов, вызывающих гибель опухолевых клеток [14; 15].

В настоящее время активно изучается роль отдельных видов TLRs в колоранцерогенезе в эксперименте. В исследовании Salcedo R. et al. не было выявлено достоверных различий между мышами дикого типа и TLR2-дефицитными мышами с использованием модели AOM-DSS [16]. В исследовании Diamond M. S. et al. показано увеличение риска развития опухоли, а также более высокие уровни продукции IL-6 и IL-17A в KPP у TLR2-дефицитных мышей с использованием аналогичной модели AOM-DSS [17].

Некоторые исследователи показали, что экспрессия TLR2 и TLR4 была связана с худшей выживаемостью

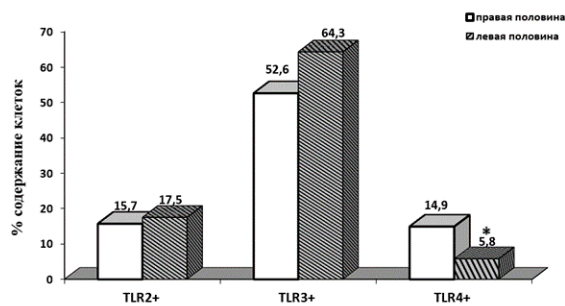


Рис. 3. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLRs, в тканях перифокальной зоны опухолей группы пациентов РОК различной локализации (правой и левой половины ободочной кишки), * $p < 0,05$, статистически значимые различия.

Fig. 3. The relative content of CD45-phenotype cells expressing TLR in the tissues of the perifocal zone of tumors of a group of CC patients of different localization (right and left half of the colon), * $p < 0.05$, statistically significant differences.

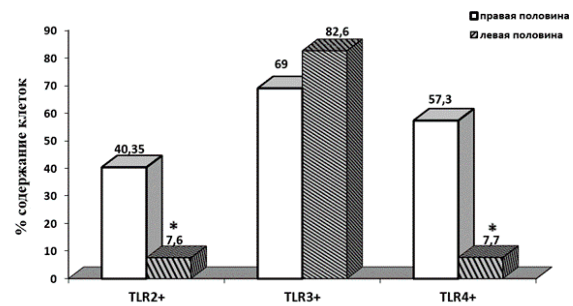


Рис. 4. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLRs, в тканях перифокальной зоны опухолей пациентов РОК различной локализации (правой и левой половины ободочной кишки), * $p < 0,05$, статистически значимые различия.

Fig. 4. The relative content of CD45+ phenotype cells expressing TLRs in the tissues of the perifocal zone of tumors of patients with CC of different localization (right and left half of the colon), * $p < 0.05$, statistically significant differences.

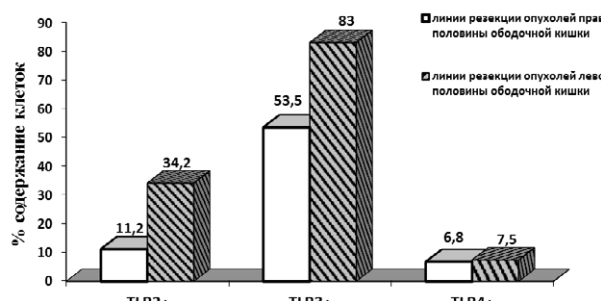


Рис. 5. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLRs, в линии резекции группы пациентов РОК различной локализации (правой и левой половины ободочной кишки), * $p < 0,05$, статистически значимые различия.

Fig. 5. The relative content of cells with CD45- phenotype expressing TLRs in the resection line of a group of patients with CC of different localization (right and left half of the colon), * $p < 0.05$, statistically significant differences.

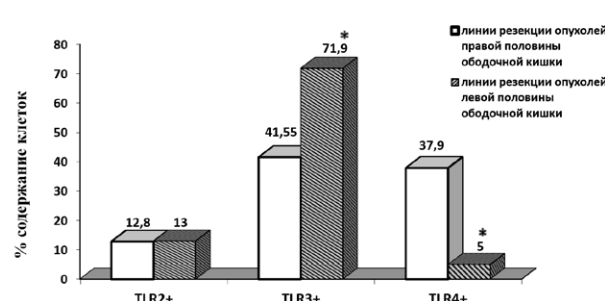


Рис. 6. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLRs, в линии резекции группы пациентов РОК различной локализации (правой и левой половины ободочной кишки), * $p < 0,05$, статистически значимые различия.

Fig. 6. Relative content of cells with CD45+ phenotype expressing TLRs in the resection line of a group of patients with CC of different localization (right and left half of the colon), * $p < 0.05$, statistically significant differences.

после постановки диагноза рака [18]. По мнению Slattery M. L. et al, TLR3 увеличивает риск развития рака, включая KPP [19]. Wang V. G. et al. в своем мета-анализе сообщили об ассоциации только двух полиморфизмов TLR3, rs11721827 и rs3775292 с риском развития KPP [20].

Колоканцерогенез бесспорно связан с повышенным уровнем экспрессии TLR4, что является неблагоприятным фактором прогноза течения заболевания [9; 20]. Wang E. L. et al. исследовали экспрессию TLR4 и MYD88 в колоректальной опухоли и предположили, что высокая экспрессия TLR4 и MYD88 связана с метастазированием в печень и является независимым предиктором плохого прогноза. Их результаты также свидетельствуют о том, что передача сигналов TLR4/MYD88 способствует онкогенезу не только при KPP, связанном с колитом, но и при спорадическом [21]. Другие исследования также показали, что передача сигналов TLR4 активирует NF- κ B через путь MYD88, приводя к транскрипции провоспалительных цитокинов, а также многих важных компонентов воспалительной реакции [22].

В ряде работ показано, что взаимодействие TLR9 с CD4⁺ Т-клетками может усилить противоопухолевые реакции [23; 24]. Однако роль TLR9 в развитии KPP остается неясной. Экспрессия TLR9 была снижена в гиперпластических и ворсинчатых полипах у пациентов, у которых в дальнейшем развился KPP, что указывает на возможную защитную роль экспрессии TLR9 против злокачественной трансформации слизистой оболочки толстой кишки [25].

Таким образом, в настоящее время однозначно не ясна роль TLRs в колоканцерогенезе, что открывает перспективы для дальнейшего изучения этого вопроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе нашего исследования было показано:

1. При сравнительном анализе данных опухолей левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR4, 8 на 38 % и 25 %.

2. При оценке количества клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR 2, 4 отмечено снижение количества этих клеток на 81 % и 87 % соответственно по сравнению с правосторонней локализацией.

3. При анализе данных перифокальной зоны опухолей левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой, выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR4, на 61 %.

4. При сравнении данных в линиях резекции при опухолях левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой, выявлено статистически значимое увеличение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR 2, 4 на 205 % и 55 % соответственно. Отмечалось снижение клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR 4 на 87 %.

5. При оценке количества клеток, которые экспрессируют TLRs 3 и 9, в опухоли, перифокальной зоне, линиях резекции не было выявлено достоверных различий.

Таким образом, показано, что в клетках с фенотипом CD45⁺ и CD45⁻ опухоли и перифокальной зоны левой половины ободочной кишки наблюдается меньшее количество клеток, экспрессирующих TLRs 2, 4, 8, по сравнению с правосторонней локализацией. В настоящее время сложно объяснить найденные особенности распределения клеток и не ясна роль TLRs в колоканцерогенезе, что открывает перспективы для дальнейшего изучения этого вопроса.

Список источников

1. Кит О. И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспектив. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013;23(3):65–71.
2. Кит О. И., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Геворкян Ю. А., Сагакянц А. Б., Тимошкина Н. Н. и др. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. Южно-Российский онкологический журнал. 2021;2(2):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>
3. Осомбаев М. Ш., Джекшенов М. Д., Сатыбалдиев О. А., Абдрасулов К. Д., Макимбетов Э. К., Кузикеев М. А. Эпидемиология колоректального рака. Научное обозрение. Медицинские науки. 2021;1:37–42. <https://doi.org/10.17513/srms.1169>
4. Сагакянц А. Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019). Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(2):36–45. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>
5. Jiménez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of toll-like receptors--From microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review. Autoimmun Rev. 2016 Jan;15(1):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.009>
6. Tabiasco J, Devèvre E, Rufer N, Salaun B, Cerottini JC, Speiser D, et al. Human effector CD8⁺ T lymphocytes express TLR3 as a functional coreceptor. J Immunol. 2006 Dec 15;177(12):8708–8713. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8708>

7. Trembl LS, Carlesso G, Hoek KL, Stadanlick JE, Kambayashi T, Bram RJ, et al. TLR stimulation modifies BlyS receptor expression in follicular and marginal zone B cells. *J Immunol.* 2007 Jun 15;178(12):7531–7539. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.12.7531>
8. Gay NJ, Symmons MF, Gangloff M, Bryant CE. Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes. *Nat Rev Immunol.* 2014 Aug;14(8):546–558. <https://doi.org/10.1038/nri3713>
9. Li TT, Ogino S, Qian ZR. Toll-like receptor signaling in colorectal cancer: carcinogenesis to cancer therapy. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 21;20(47):17699–17708. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17699>
10. Свитич О. А., Филина А. Б., Давыдова Н. В., Ганковская Л. В., Зверев В. В. Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования. *Медицинская иммунология.* 2018;20(2):151–162. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162>
11. Masayuki F, Yasmin H, Daisy C, Jason C, Anli C, Keith B, et al. Innate immune signaling by Toll-like receptor-4 (TLR4) shapes the inflammatory microenvironment in colitis-associated tumors. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2009 Jul;15(7):997–1006. <https://doi.org/10.1002/ibd.20880>
12. Garaude J, Kent A, van Rooijen N, Blander JM. Simultaneous targeting of toll- and nod-like receptors induces effective tumor-specific immune responses. *Science Translational Medicine.* 2012 Feb 8;4(120):120ra16. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002868>
13. Fabbri M, Paone A, Calore F, Galli R, Gaudio E, Santhanam R, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Jul 31;109(31):E2110–2116. <https://doi.org/10.1073/pnas.1209414109>
14. Chew V, Tow C, Huang C, Bard-Chapeau E, Copeland NG, Jenkins NA, et al. Toll-like receptor 3 expressing tumor parenchyma and infiltrating natural killer cells in hepatocellular carcinoma patients. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Dec 5;104(23):1796–1807. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs436>
15. Fuertes MB, Kacha AK, Kline J, Woo SR, Kranz DM, Murphy KM, et al. Host type I IFN signals are required for antitumor CD8+ T cell responses through CD8 α + dendritic cells. *J Exp Med.* 2011 Sep 26;208(10):2005–2016. <https://doi.org/10.1084/jem.20101159>
16. Salcedo R, Worschech A, Cardone M, Jones Y, Gyulai Z, Dai RM, et al. MyD88-mediated signaling prevents development of adenocarcinomas of the colon: role of interleukin 18. *J Exp Med.* 2010 Aug 2;207(8):1625–1636. <https://doi.org/10.1084/jem.20100199>
17. Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, Mashayekhi M, Dunn GP, Archambault JM, et al. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. *J Exp Med.* 2011 Sep 26;208(10):1989–2003. <https://doi.org/10.1084/jem.20101158>
18. Slattery ML, Herrick JS, Bondurant KL, Wolff RK. Toll-like receptor genes and their association with colon and rectal cancer development and prognosis. *Int J Cancer.* 2012 Jun 15;130(12):2974–2980. <https://doi.org/10.1002/ijc.26314>
19. Wang BG, Yi DH, Liu YF. TLR3 gene polymorphisms in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chin J Cancer.* 2015 Jun 10;34(6):272–284. <https://doi.org/10.1186/s40880-015-0020-z>
20. Wang EL, Qian ZR, Nakasono M, Tanahashi T, Yoshimoto K, Bando Y, et al. High expression of Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signals correlates with poor prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2010 Mar 2;102(5):908–915. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605558>
21. Kantola T, Klintrup K, Väyrynen JP, Vornanen J, Bloigu R, Karhu T, et al. Stage-dependent alterations of the serum cytokine pattern in colorectal carcinoma. *Br J Cancer.* 2012 Nov 6;107(10):1729–1736. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.456>
22. Tye H, Jenkins BJ. Tying the knot between cytokine and toll-like receptor signaling in gastrointestinal tract cancers. *Cancer Sci.* 2013 Sep;104(9):1139–1145. <https://doi.org/10.1111/cas.12205>
23. O'Leary DP, Bhatt L, Woolley JF, Gough DR, Wang JH, Cotter TG, et al. TLR-4 signaling accelerates colon cancer cell adhesion via NF- κ B mediated transcriptional up-regulation of Nox-1. *PLoS One.* 2012;7(10):e44176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044176>
24. Rahman AH, Taylor DK, Turka LA. The contribution of direct TLR signaling to T cell responses. *Immunol Res.* 2009;45(1):25–36. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8113-x>
25. Fűri I, Sipos F, Germann TM, Kalmár A, Tulassay Z, Molnár B, et al. Epithelial toll-like receptor 9 signaling in colorectal inflammation and cancer: clinico-pathogenic aspects. *World J Gastroenterol.* 2013 Jul 14;19(26):4119–4126. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i26.4119>

References

1. Kit OI. Issue of colorectal cancer at the beginning of XXI century: achievements and prospects. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;23(3):65–71. (In Russ.).
2. Kit OI, Dzhenkova EA, Mirzoyan EA, Gevorgyan YuA, Sagakyants AB, Timoshkina NN, et al. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. *South Russian Journal of Cancer.* 2021;2(2):50–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>
3. Osombaev MSh, Dzhekshenov MD, Satybaldiev OA, Abdrasulov KD, Makimbetov EK, Kuzikeev MA. Epidemiology of colorectal cancer. *Scientific Review. Medical Sciences.* 2021;1:37–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/srms.1169>
4. Sagakyants AB. United immunological forum: current trends in the development of fundamental and applied oncoimmunology (Novosibirsk, 2019). *South Russian Journal of Cancer* 2020;1(2):36–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>

5. Jiménez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of toll-like receptors--From microbial recognition to auto-immunity: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2016 Jan;15(1):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.009>
6. Tabiasco J, Devêvre E, Rufer N, Salaun B, Cerottini JC, Speiser D, et al. Human effector CD8+ T lymphocytes express TLR3 as a functional coreceptor. *J Immunol*. 2006 Dec 15;177(12):8708–8713. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8708>
7. Trembl LS, Carlesso G, Hoek KL, Stadanlick JE, Kambayashi T, Bram RJ, et al. TLR stimulation modifies BLYS receptor expression in follicular and marginal zone B cells. *J Immunol*. 2007 Jun 15;178(12):7531–7539. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.12.7531>
8. Gay NJ, Symmons MF, Gangloff M, Bryant CE. Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes. *Nat Rev Immunol*. 2014 Aug;14(8):546–558. <https://doi.org/10.1038/nri3713>
9. Li TT, Ogino S, Qian ZR. Toll-like receptor signaling in colorectal cancer: carcinogenesis to cancer therapy. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 21;20(47):17699–17708. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17699>
10. Svitich OA, Filina AB, Davydova NV, Gankovskaya LV, Zverev VV. The role of innate immunity factors in tumorigenesis process. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(2):151–162. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162>
11. Masayuki F, Yasmin H, Daisy C, Jason C, Anli C, Keith B, et al. Innate immune signaling by Toll-like receptor-4 (TLR4) shapes the inflammatory microenvironment in colitis-associated tumors. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009 Jul;15(7):997–1006. <https://doi.org/10.1002/ibd.20880>
12. Garaude J, Kent A, van Rooijen N, Blander JM. Simultaneous targeting of toll- and nod-like receptors induces effective tumor-specific immune responses. *Science Translational Medicine*. 2012 Feb 8;4(120):120ra16. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002868>
13. Fabbri M, Paone A, Calore F, Galli R, Gaudio E, Santhanam R, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jul 31;109(31):E2110–2116. <https://doi.org/10.1073/pnas.1209414109>
14. Chew V, Tow C, Huang C, Bard-Chapeau E, Copeland NG, Jenkins NA, et al. Toll-like receptor 3 expressing tumor parenchyma and infiltrating natural killer cells in hepatocellular carcinoma patients. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Dec 5;104(23):1796–1807. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs436>
15. Fuertes MB, Kacha AK, Kline J, Woo SR, Kranz DM, Murphy KM, et al. Host type I IFN signals are required for antitumor CD8+ T cell responses through CD8 α + dendritic cells. *J Exp Med*. 2011 Sep 26;208(10):2005–2016. <https://doi.org/10.1084/jem.20101159>
16. Salcedo R, Worschech A, Cardone M, Jones Y, Gyulai Z, Dai RM, et al. MyD88-mediated signaling prevents development of adenocarcinomas of the colon: role of interleukin 18. *J Exp Med*. 2010 Aug 2;207(8):1625–1636. <https://doi.org/10.1084/jem.20100199>
17. Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, Mashayekhi M, Dunn GP, Archambault JM, et al. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. *J Exp Med*. 2011 Sep 26;208(10):1989–2003. <https://doi.org/10.1084/jem.20101158>
18. Slattery ML, Herrick JS, Bondurant KL, Wolff RK. Toll-like receptor genes and their association with colon and rectal cancer development and prognosis. *Int J Cancer*. 2012 Jun 15;130(12):2974–2980. <https://doi.org/10.1002/ijc.26314>
19. Wang BG, Yi DH, Liu YF. TLR3 gene polymorphisms in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chin J Cancer*. 2015 Jun 10;34(6):272–284. <https://doi.org/10.1186/s40880-015-0020-z>
20. Wang EL, Qian ZR, Nakasono M, Tanahashi T, Yoshimoto K, Bando Y, et al. High expression of Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signals correlates with poor prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2010 Mar 2;102(5):908–915. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605558>
21. Kantola T, Klintrup K, Väyrynen JP, Vornanen J, Bloigu R, Karhu T, et al. Stage-dependent alterations of the serum cytokine pattern in colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 2012 Nov 6;107(10):1729–1736. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.456>
22. Tye H, Jenkins BJ. Tying the knot between cytokine and toll-like receptor signaling in gastrointestinal tract cancers. *Cancer Sci*. 2013 Sep;104(9):1139–1145. <https://doi.org/10.1111/cas.12205>
23. O'Leary DP, Bhatt L, Woolley JF, Gough DR, Wang JH, Cotter TG, et al. TLR-4 signalling accelerates colon cancer cell adhesion via NF- κ B mediated transcriptional up-regulation of Nox-1. *PLoS One*. 2012;7(10):e44176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044176>
24. Rahman AH, Taylor DK, Turka LA. The contribution of direct TLR signaling to T cell responses. *Immunol Res*. 2009;45(1):25–36. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8113-x>
25. Fűri I, Sipos F, Germann TM, Kalmár A, Tulassay Z, Molnár B, et al. Epithelial toll-like receptor 9 signaling in colorectal inflammation and cancer: clinico-pathogenic aspects. *World J Gastroenterol*. 2013 Jul 14;19(26):4119–4126. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i26.4119>

Информация об авторах:

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Сагакянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Златник Е. Ю., Шапошников А. В., Колесников Е. Н., Каймакчи О. Ю., Дашков А. В., Каминский Г. В., Милакин А. Г., Малинин С. А., Савченко Д. А., Чалхакян Л. Х. / Оценка экспрессии Толл-подобных рецепторов при раке ободочной кишки

Бондаренко Елена Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>, SPIN: 3117-4040, AuthorID: 865798, Scopus Author ID: 57200132337
Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, Scopus Author ID: 6603160432

Шапошников Александр Васильевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник торакоабдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>, SPIN: 8756-9438, AuthorID: 712823

Колесников Евгений Николаевич – д.м.н., заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457

Каймакчи Олег Юрьевич – д.м.н., доцент кафедры онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. AuthorID: 335064

Дашков Андрей Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3867-4532>, SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Каминский Геннадий Владимирович – к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-4977>, SPIN: 3308-4107, AuthorID: 794670

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Малинин Сергей Андреевич – к.м.н., онколог отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1220-7143>, SPIN: 7229-1610, AuthorID: 794691

Савченко Дмитрий Александрович – врач онколог консультативно-диагностического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2496-2728>

Чалхакян Лусеген Хачатурович – к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8397-4393>, SPIN: 6534-5911, AuthorID: 794696

Information about authors:

Elena A. Dzhenkova – Dr. Sci. (Biol.), academic secretary, National Medical Research Centre, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745

Ellada A. Mirzoyan – PhD student, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Aleksandr B. Sagakyants – Cand. Sci. (Biol.), associate professor, head of the laboratory of tumor immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Elena S. Bondarenko – junior research fellow at the laboratory of tumor immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>, SPIN: 3117-4040, AuthorID: 865798, Scopus Author ID: 57200132337

Elena Yu. Zlatnik – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the laboratory of tumor immunophenotyping, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, Scopus Author ID: 6603160432

Alexander V. Shaposhnikov – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the thoracoabdominal department, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>, SPIN: 8756-9438, AuthorID: 712823

Evgeniy N. Kolesnikov – Dr. Sci. (Med.), head of department of abdominal oncology No. 1 with a group of endovascular methods of diagnostics and treatment, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457

Oleg Yu. Kaimakchi – Dr. Sci. (Med.), associate professor of oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. AuthorID: 335064

Andrey V. Dashkov – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the department of abdominal oncology No. 2, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3867-4532>, SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Gennadii V. Kaminskiy – Cand. Sci. (Med.), surgeon at the abdominal oncology department No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-4977>, SPIN: 3308-4107, AuthorID: 794670

Anton G. Milakin – MD, oncologist of the department of thoracic oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Sergey A. Malinin – Cand. Sci. (Med.), oncologist at the abdominal oncology department No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1220-7143>, SPIN: 7229-1610, AuthorID: 794691

Dmitry A. Savchenko – MD, oncologist of the consultative and diagnostic department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2496-2728>

Lusegen Kh. Chalkhachyan – Cand. Sci. (Med.), surgeon at the Abdominal Oncology department No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8397-4393>, SPIN: 6534-5911, AuthorID: 794696

Вклад авторов:

Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С. – анализ данных, написание текста;

Златник Е. Ю., Шапошников А. В., Колесников Е. Н., Каймакчи О. Ю., Дашков А. В., Каминский Г. В., Милакин А. Г., Малинин С. А., Савченко Д. А., Чалхакян Л. Х. – техническое редактирование, оформление списка литературы.

Authors contribution:

Dzhenkova E. A., Mirzoyan E. A., Sagakyants A. B., Bondarenko E. S. – data analysis text writing;

Zlatnik E. Yu., Shaposhnikov A. V., Kolesnikov E. N., Kaimakchi O. Yu., Dashkov A. V., Kaminskiy G. V., Milakin A. G., Malinin S. A., Savchenko D. A., Chalkhachyan L. H. – technical editing, design of the references list.