

УДК 616.348-006.6-002

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-7-13>

## Предиктивная значимость регуляторов воспаления TGFb1 и CXCL8 в опухолевой ткани при колоректальном раке

Богомолова И.А.<sup>1,3</sup>, Долгова Д.Р.<sup>1</sup>, Антонеева И.И.<sup>1,2</sup>, Абакумова Т.В.<sup>1</sup>, Мягдиева И.Р.<sup>1</sup>, Песков А.Б.<sup>1</sup>, Генинг Т.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ульяновский государственный университет (УлГУ)  
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42

<sup>2</sup> Областной клинический онкологический диспансер (ОКОД)  
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии (ФНКЦРиО) ФМБА России  
Россия, 433507, г. Дмитровград, ул. Курчатова, 5в

### РЕЗЮМЕ

Колоректальный рак (КРР) по заболеваемости в мире находится на 3-м месте и на 2-м – по смертности. Молекулярные маркеры химиорезистентности позволят определять прогноз заболевания и чувствительность опухоли к лекарственным препаратам.

**Цель.** Оценить предиктивную значимость экспрессии факторов TGFb1 и CXCL8 – регуляторов опухоль-ассоциированного воспаления в опухолевой ткани при КРР.

**Материалы и методы.** Пациенты были разделены на три группы: I – без рецидива, II – с рецидивом (в течение 6–16 мес после окончания химиотерапии), III – с прогрессированием заболевания. Экспрессию TGFb1 и CXCL8 в опухолевой ткани до начала лечения пациентов с КРР на II–III стадии ( $n = 77$ ) определяли с использованием количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе CFX-96 BioRad (США). Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения Statistica 13.0 (StatSoft, США).

**Результаты.** В образцах низкодифференцированных опухолей при КРР уровень мРНК TGFb1 и CXCL8 был существенно выше, чем в опухолевых образцах с умеренной и высокой дифференцировкой. Зависимости уровня транскриптов TGFb1 и CXCL8 в образцах опухоли у пациентов на II–III стадии КРР от возраста и наличия мутаций EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) сигнального пути (RAS, BRAF) не выявлено. Установлена положительная сильная корреляционная связь между уровнями транскриптов TGFb1 и CXCL8 для всей выборки пациентов с КРР. Экспрессия генов *TGFb1* и *CXCL8* значимо выше в опухолевой ткани пациентов с прогрессированием заболевания.

**Заключение.** Гиперэкспрессия *TGFb1* и *CXCL8*, участвующих в механизме опухоль-ассоциированного воспаления, может рассматриваться как негативный фактор прогноза времени без прогрессирования при использовании схемы FOLFOX/XELOX лечения колоректального рака.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, TGFb1, CXCL8, EGFR, опухолевая прогрессия

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры УлГУ (протокол № 9 от 15.09.2014).

✉ Богомолова Ирина Александровна, 73bogomolova@gmail.com

Для цитирования: Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Абакумова Т.В., Мягдиева И.Р., Песков А.Б., Генинг Т.П. Предиктивная значимость регуляторов воспаления TGFb1 и CXCL8 в опухолевой ткани при колоректальном раке. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):7–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-7-13>.

## Predictive value of inflammatory regulators TGFb1 and CXCL8 in tumor tissue in colorectal cancer

Bogomolova I.A.<sup>1,3</sup>, Dolgova D.R.<sup>1</sup>, Antoneeva I.I.<sup>1,2</sup>, Abakumova T.V.<sup>1</sup>, Myagdieva I.R.<sup>1</sup>, Peskov A.B.<sup>1</sup>, Gening T.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ulyanovsk State University

42, Leo Tolstoy Str., Ulyanovsk, 432017, Russian Federation

<sup>2</sup> Regional Clinical Oncology Center

90, September 12th Str., Ulyanovsk, 432017, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia

5v, Kurchatov Str., Dimitrovgrad, 433507, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** Colorectal cancer is ranked third in terms of incidence and second in terms of mortality around the world. Molecular markers of chemoresistance allow to determine the prognosis of the disease and sensitivity of the tumor to drugs.

**Aim.** To assess the predictive value of expression of regulators of tumor-associated inflammation TGFb1 and CXCL8 in the tumor tissue in colorectal cancer.

**Materials and methods.** Patients were divided into 3 groups: group I included patients without relapse of the disease, group II encompassed patients with relapse of the disease (within 6–16 months after the end of chemotherapy), group III included patients with disease progression. Expression of TGFb1 and CXCL8 in the tumor tissue before treatment in patients with stage II–III colorectal cancer ( $n = 77$ ) was determined using quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) on the Bio-Rad CFX-96 Touch Real-Time PCR Detection System (USA). Statistical data processing was performed using Statistica 13.0 software (StatSoft, USA).

**Results.** We found that in samples of poorly differentiated colorectal cancer, the level of TGFb and CXCL8 mRNA was significantly higher than in moderately and well differentiated tumors. We did not reveal any relationship of the level of TGFb1 and CXCL8 transcripts in tumor samples of patients with stage II–III colorectal cancer with age and the presence of mutations in the EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) signaling pathway (RAS, BRAF). We found a strong positive correlation between the levels of TGFb1 and CXCL8 transcripts for the entire sample of patients with colorectal cancer. We have found that the expression of *TGFb1* and *CXCL8* genes was significantly higher in the tumor tissue of patients with disease progression.

**Conclusion.** Overexpression of *TGFb1* and *CXCL8*, which are involved in the mechanism of tumor-associated inflammation, can be considered as a negative prognostic factor for the progression-free interval when using the FOLFOX / XELOX regimen for the treatment of colorectal cancer.

**Keywords:** colorectal cancer, CXCL8, TGFb1, EGFR, tumor progression

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the Ethics Committee at the Institute of Medicine, Ecology, and Physical Education, Ulyanovsk State University (Protocol No. 9 of 15.09.2014).

**For citation:** Bogomolova I.A., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Abakumova T.V., Myagdieva I.R., Peskov A.B., Gening T.P. Predictive value of inflammatory regulators TGFb1 and CXCL8 in tumor tissue in colorectal cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):7–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-7-13>.

Таблица 1

Характеристика пациентов с колоректальным раком, включенных в исследование, $n = 77$	
Показатель	Количество пациентов
Пол:	
– мужской;	42
– женский	35
Возраст, лет:	
– 25–44	9
– 45–59	40
– 60–75	28
Стадия заболевания:	
– II	16
– III	37
– IV	24
Оценка метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N)	
– N0	34
– N1	44
– N2	16
Степень дифференцировки:	
– низкодифференцированная;	7
– умереннодифференцированная;	44
– высокодифференцированная	26
Расположение опухоли (сторона):	
– левосторонняя;	59
– правосторонняя	18
Наличие мутаций EGFR-сигнального пути:	
– nRAS;	5
– kRAS;	21
– BRAF;	5
– не определено	12
Наследственность:	
– отягощена;	12
– не отягощена;	49
– неизвестно	16
Полихимиотерапия по схеме FOLFOX/XELOX:	
– адьювантная;	53
– паллиативная	24
Оценка распространенности первичной опухоли II–III стадии:	
– T <sub>2</sub>	3
– T <sub>3</sub>	34
– T <sub>4a</sub>	9
– T <sub>4b</sub>	7
Наличие факторов негативного прогноза (II–III стадии):	
– есть;	23
– нет	30

## ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) – злокачественное новообразование, возникающее в слизистой оболочке толстой и прямой кишки. По заболеваемости в мире КРР находится на 3-м месте и на 2-м – по смертности [1]. Молекулярные маркеры химиорезистентности могут быть использованы для ранней диагностики опухолей толстой кишки, прогноза заболевания и определения чувствительности к химиотерапии (ХТ). В обычных клетках трансформирующий фактор роста бета (TGFb) 1 стимулирует продукцию коллагена и фибронектина, снижая уровень секреции ферментов деградации внеклеточного матрикса [2]. На разных этапах злокачественной трансформации в эпителиальных клетках толстой кишки TGFb1 играет роль как супрессора, так и промотора опухолевого роста [3].

Данный фактор принимает участие в ингибировании пролиферации клеток, индуцирует апоптоз и ангиогенез, оказывает иммуносупрессорное действие [4–7]. Показана взаимосвязь высокого уровня TGFb1 в сыворотке крови больных КРР с плохим прогнозом заболевания [8]. TGFb1 участвует также в процессах эпителиально-мезенхимального перехода [9–11].

Показано, что клетки КРР могут продуцировать интерлейкин-8 (IL-8/CXCL8), который опосредует хемотаксис нейтрофилов [12]. Активированные нейтрофилы секретируют CXCL8, который может прерывать апоптозный эффект фактора Bcl-2, продлевать присутствие нейтрофилов в строме опухоли и блокировать противовоспалительное действие факторов [13, 14]. Показано, что CXCL8 также участвует в васкуляризации опухоли [15].

В связи с противоречивыми данными литературы о роли медиаторов воспаления в канцерогенезе, целью исследования была оценка предиктивной значимости экспрессии факторов TGFb1 и CXCL8 как регуляторов опухоль-ассоциированного воспаления в опухолевой ткани при КРР.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в режиме ретроспективного исследования на базе Ульяновского областного клинического онкологического диспансера в период с 2014 по 2020 г. и Научно-исследовательского медико-биологического центра УлГУ. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры УлГУ (протокол № 9 от 15.09.2014).

Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Оценка эффективности лечения проводилась каждые 2 мес (после четырех курсов FOLFOX/ двух курсов XELOX), а также после завершения всех курсов ХТ. План обследования включал в себя общеклинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, кровь на раковый эмбриональный антиген, СА 19/9, лучевые методы (рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства), эндоскопические методы (фиброколоноскопия по показаниям). При сомнительных резуль-

татах стандартных методов обследования выполнялась мультиспиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием. По окончании лечения пациенты находились под динамическим наблюдением врача-онколога, с периодическим контрольным обследованием в соответствии со стандартными критериями Всемирной организации здравоохранения.

В зависимости от ответа на стандартную ХТ по схемам FOLFOX/XELOX пациенты были разделены на три группы: I – без рецидива (более 3 лет после окончания лечения), II – с рецидивом (в течение 6–16 мес после окончания ХТ), III – с прогрессированием заболевания на фоне ХТ.

Молекулярно-генетическое исследование FFPE-образцов опухоли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилось следующим образом. В качестве биоматериала использовались гистологические срезы опухолей, содержащие не менее 80% опухолевых клеток. За «условную» норму приняты срезы с блоков линий резекций этих же опухолей. Выделение ДНК/РНК из парафинизированных образцов, фиксированных в формалине (FFPE) на магнитных частицах SileksMagNA, проводили из срезов опухоли толщиной 10–15 мкм (общей площадью не менее 2 см<sup>2</sup>) с использованием магнитных частиц SileksMagNA (кат. номер: KIRFFPE0100, ООО «Силекс», г. Москва, Россия).

С помощью набора QuantumDNA-211 определяли концентрацию ДНК, выделенную из парафиновых блоков опухоли KPP и пригодную для амплификации, а также устанавливали наличие ингибиторов ПЦР в образце. В 92% случаев образцы не содержали ингибиторов ПЦР и имели концентрацию фрагментов ДНК, пригодную для ПЦР. Далее с использованием коммерческих наборов Инсайдер NRAS-3, Инсайдер KRAS-2 (StepOne Plus, Евроген Лаб, г. Москва, Россия) определяли наличие мутаций RAS. Для анализа мутации гена *BRAF(V600E)* в образцах ДНК опухоли использован набор производства «Синтол» (г. Москва, Россия). Для анализа транскриптов сразу же после выделения проводили постановку реакции обратной транскрипции. Количественную ПЦР в реальном времени проводили в триплетах на амплификаторе CFX-96 BioRad (США) с использованием интеркалирующего красителя Sybr. Последовательности праймеров, синтезированных на базе ООО «Евроген Лаб», приведены в табл. 2. В качестве гена-рефери (house-keeping) использовали ген *GAPDH*. Расчет нормализованной экспрессии исследованных генов относительно гена-рефери проводили с использованием программного обеспечения CFX Manager Bio-Rad Laboratories [16].

Таблица 2

Последовательности праймеров исследованных генов [17]		
Исследуемый ген	Последовательность	Температура отжига праймеров, °С
<i>TGFb1</i>	F5'-CGA CTC GCC AGA GTG GTT AT-3' R 5'-AGT GAA CCC GTT GAT GTC CA-3'	59
<i>CXCL8</i>	F5'-CTC CAA ACC TTT CCA CCC C-3' R5'-GAT TCT TGG ATA CCA CAG AGA ATG-3'	60
<i>GAPDH</i>	F5'-GCA CCG TCA AGG CTG AGA AC-3' R5'-TGG TGA AGA CGC CAG TGG A-3'	59

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения Statistica 13.0 (StatSoft, США). Сравнение признаков в случае ненормального распределения проводилось с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни, применялся критерий линейной корреляции по Пирсону. Для анализа регрессии общей и безрецидивной выживаемости использовался критерий Кокса и Каплана – Майера. Данные представлены в виде медианы интерквартильного размаха  $Me (Q_1-Q_3)$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенных исследований установлено, что уровень мРНК TGFb1 в опухоли у пациентов с KPP на II–III стадии не зависит от возраста, наличия мутаций EGFR-сигнального пути (RAS, BRAF). Выраженные отличия по уровню мРНК TGFb1 в опухоли KPP выявлены при низкой дифференцировке опухоли (табл. 3).

Выявлена положительная сильная корреляционная связь по Пирсону между уровнем транскриптов TGFb1 и CXCL8 во всех образцах опухоли KPP ( $r = 0,730$ ;  $Rho = 0,852$ ;  $p = 0,00001$ ) (рис. 1).

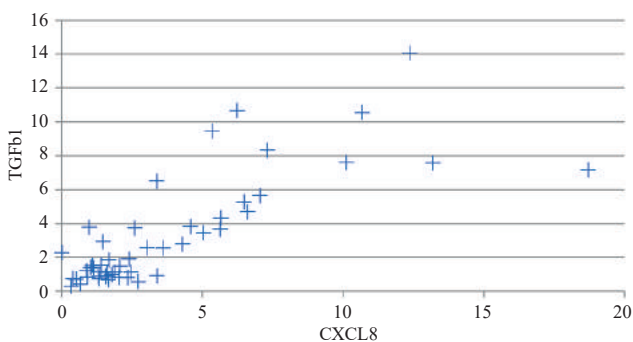


Рис. 1. Диаграмма рассеивания (линейная корреляция по Пирсону) значений мРНК TGFb1 и CXCL-8 в опухоли у пациентов с колоректальным раком

Уровень транскриптов генов <i>TGFb1</i> , <i>CXCL8</i> в FFPE-образцах опухоли колоректального рака, <i>Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)</i>		
Параметр	Нормализованная экспрессия <i>TGFb1</i> в образцах ткани колоректального рака	Нормализованная экспрессия <i>CXCL8</i> в образцах ткани колоректального рака
Возраст пациента: – старше 55 лет; – младше 55 лет	1,845 (0,910–3,906) 2,702 (0,895–4,145) $p = 0,690$	1,968 (1,127–5,114) 2,210 (1,549–4,997) $p = 0,560$
Стадия: – II – III	2,558 (1,427–7,167) 1,490 (0,867–3,769) $p = 0,114$	2,446 (1,469–5,348) 2,212 (1,320–5,657) $p = 0,819$
Степень дифференцировки опухоли: – низкая; – умеренная; – высокая	7,168 (4,120–12,553) 2,568 (1,856–6,345) 1,427 (0,809–2,628) $p_1 = 0,035, p_2 = 0,023$	8,770 (1,127–15,114) 2,262 (1,454–6,872) 1,408 (0,849–2,997) $p_1 = 0,004, p_2 = 0,012$
Наличие мутаций EGFR-сигнального пути (RAS, BRAF): – есть мутация; – отсутствует мутация в опухоли	1,630 (0,840–3,843) 2,578 (1,12–4,411) $p = 0,371$	1,597 (1,107–3,224) 2,822 (1,647–5,294) $p = 0,246$

Примечание. Использован непараметрический критерий Манна – Уитни; оценены различия между двумя независимыми группами, статистически значимые отличия при  $p \leq 0,05$ .

Установлено, что экспрессия *TGFb1* в опухоли существенно отличается в группах пациентов с КРР в зависимости от ответа на стандартную химиотерапию. В группе пациентов с прогрессированием заболевания на фоне ХТ уровень мРНК *TGFb1* был выше, чем в группе пациентов КРР с рецидивом заболевания (в течение 6–16 мес после окончания ХТ – II группа) и группе без рецидива (более 2 лет) – I группа ( $p_1 = 0,009$ ;  $p_2 = 0,0007$ ). Сходная ситуация прослеживается и при анализе уровня мРНК *CXCL8* (рис. 2). Гиперэкспрессия *CXCL8* в опухоли КРР наблюдается в группе пациентов с прогрессированием заболевания (III группа) ( $p_1 = 0,0008$ ;  $p_2 = 0,001$ ).

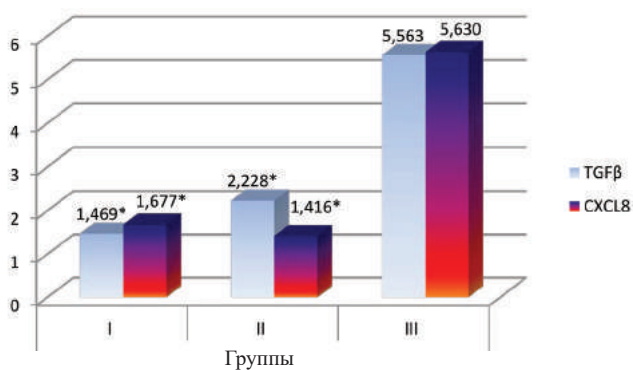


Рис. 2. Уровень транскрипта *TGFb1* и *CXCL8* в опухоли у больных колоректальным раком с разным ответом на химиотерапию: \* данные статистически значимо отличаются от таковых в III группе ( $p \leq 0,05$ )

Регрессионный анализ с применением критерия Кокса показал, что время без прогрессирования (ВБП) зависит от экспрессии *TGFb1* в первичной опухоли ( $\chi^2 = 8,158$ ;  $p = 0,0043$ ). Анализ безрецидивной выживаемости пациентов с КРР по критерию Каплана – Майера также показал влияние экспрессии *TGFb1* на длительность ВБП. В группе пациентов с экспрессией *TGFb1* в опухоли выше значений 2 (группа I), медиана наблюдения составила 11,3 мес против 62,9 мес (группа 0) (log-rank-test,  $p = 0,041$ ) (рис. 3).

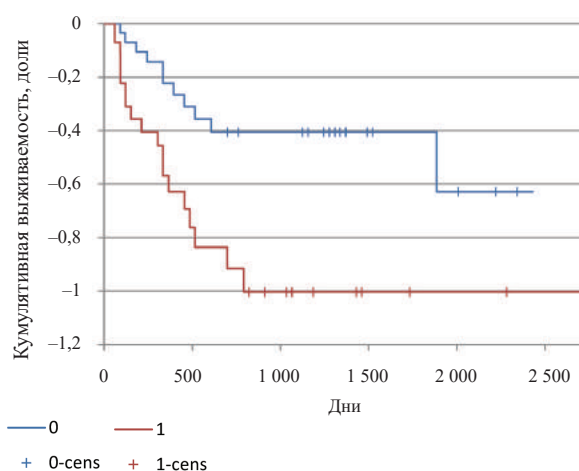


Рис. 3. Кривая времени без прогрессирования пациентов с колоректальным раком в зависимости от экспрессии *TGFb1* в опухоли

## ОБСУЖДЕНИЕ

Возможное объяснение неоднозначного и двоякого функционирования TGFb1 в процессах злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии заключается в том, что помимо двух основных путей, в которых задействован TGFb [18], цитокин участвует в ряде сигнальных каскадов, связи между которыми реализуются через активацию TGFb-EGFR белков [19, 20]. Во время прогрессирования KPP происходит связанная с мутациями инактивация сигнального пути TGFb1. Полагают, что TGFb1 ингибирует опухоль в кишечнике благодаря инактивации TGFb-рецепторов (TGFb-R1 и R2) или внутриклеточных медиаторов SMAD (SMAD 2, 3 и 4) [21]. Клетки, в которых отсутствуют сигналы от TGFb1, усиливают выработку провоспалительных цитокинов и вызывают тем самым трансформацию эпителия толстой кишки [22, 23].

Полученные нами данные о повышении экспрессии мРНК TGFb в группе прогрессирования заболевания (III группа) при снижении дифференцировки опухоли подтверждают результаты исследований A. Calon и соавт. (2012) о преимущественном рецидивировании, более поздней стадии и снижении выживаемости больных с опухолями толстого кишечника [24]. Потеря способности к подавлению роста (III группа), сопровождающая гиперэкспрессию *TGFb*, обуславливает селективный отбор клеток для выживания при KPP. В свою очередь, секреция хемокинов в опухоли активирует иммунную инфильтрацию ткани, способствует миграции канцерогенных клеток к сосудам, ускоряя процесс ангиогенеза. Наблюдаемая нами коэкспрессия генов *TGFb1* и *CXCL8* в образцах опухоли KPP может свидетельствовать о взаимосвязи факторов, участвующих в контроле пролиферации (TGFb1) и провоспалительной реакции микроокружения, в частности CXCL8, при прогрессировании KPP [24]. Более короткий безрецидивный период на фоне ХТ у пациентов с гиперэкспрессией *TGFb1* и *CXCL8* можно объяснить тем, что TGFb1 защищает опухолевые клетки от апоптоза, активируя сигнальный путь EgK [25].

Таким образом, нами установлены значительные отличия уровня экспрессии *TGFb1* и *CXCL8* в опухолевой ткани пациентов с KPP в группах в зависимости от ответа на ХТ, от дифференцировки опухоли и длительности безрецидивного периода на фоне ХТ по схеме FOLFOX/XELOX.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперэкспрессия *TGFb1* и *CXCL8*, участвующих в реализации механизмов опухоль-ассоциированного воспаления, может рассматриваться как негатив-

ный фактор прогноза времени без прогрессирования при использовании стандартной схемы FOLFOX/XELOX лечения KPP.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., Wallace M.B. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467–1480. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
2. Mizutani J., Tokuda H., Matsushima-Nishiwaki R., Kato K., Kondo A., Natsume H. et al. Involvement of AMP-activated protein kinase in TGF- $\beta$ -stimulated VEGF synthesis in osteoblasts. *Int. J. Mol. Med.* 2012;29(4):550–556. DOI: 10.3892/ijmm.2012.893.
3. Lampropoulos P., Zizi-Sermpetzoglou A., Rizos S., Kostakis A., Nikiteas N., Papavassiliou A.G. TGF-beta signalling in colon carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2012;314(1):1–7. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.09.041.
4. Colak S., Ten Dijke P. Targeting TGF- $\beta$  signaling in cancer. *Trends Cancer.* 2017;3(1):56–71. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.11.008.
5. Xu X., Zhang L., He X., Zhang P., Sun C., Xu X. et al. TGF- $\beta$  plays a vital role in triple-negative breast cancer (TNBC) drug-resistance through regulating stemness, EMT and apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;502(1):160–165. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.139.
6. Latifi Z., Nejabati H.R., Abroon S., Mihanfar A., Farzadi L., Hakimi P. et al. Dual role of TGF- $\beta$  in early pregnancy: clues from tumor progression. *Biol. Reprod.* 2019;100(6):1417–1430. DOI: 10.1093/biolre/iox024.
7. Neuzillet C., Tijeras-Raballand A., Cohen R., Cros J., Faivre S., Raymond E. et al. Targeting the TGF $\beta$  pathway for cancer therapy. *Pharmacol. Ther.* 2015;147:22–31. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.001.
8. Tauriello D.V.F., Palomo-Ponce S., Stork D., Berenguer-Llergo A., Badia-Ramentol J., Iglesias M. et al. TGF $\beta$  drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature.* 2018;554(7693):538–543. DOI: 10.1038/nature25492.
9. Aschner Y., Downey G.P. Transforming growth factor- $\beta$ : master regulator of the respiratory system in health and disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016;54(5):647–655. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0391TR.
10. Ioannou M., Kouvaras E., Papamichali R., Samara M., Chiotoglou I., Koukoulis G. Smad4 and epithelial-mesenchymal transition proteins in colorectal carcinoma: an immunohistochemical study. *J. Mol. Histol.* 2018;49(3):235–244. DOI: 10.1007/s10735-018-9763-6.
11. Rao C., Lin S.L., Wen H., Deng H. Crosstalk between canonical TGF- $\beta$ /Smad and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2013;42(5):591–596. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2013.05.019.
12. Ning Y., Lenz H.J. Targeting IL-8 in colorectal cancer. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2012;16(5):491–497. DOI: 10.1517/14728222.2012.677440.
13. Asfaha S., Dubeykovskiy A.N., Tomita H., Yang X., Stokes S., Shibata W. et al. Mice that express human interleukin-8 have

- increased mobilization of immature myeloid cells, which exacerbates inflammation and accelerates colon carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2013;144(1):155–166. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.057.
14. Long X., Ye Y., Zhang L., Liu P., Yu W., Wei F. et al. IL-8, a novel messenger to cross-link inflammation and tumor EMT via autocrine and paracrine pathways (Review). *Int. J. Oncol.* 2016;48(1):5–12. DOI: 10.3892/ijo.2015.3234.
  15. Zhang M., Fang T., Wang K., Mei H., Lv Z., Wang F. et al. Association of polymorphisms in interleukin-8 gene with cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies. *Oncol. Targets Ther.* 2016;9:3727–737. DOI: 10.2147/OTT.S103159.
  16. Ramezani A. CtNorm: Real time PCR cycle of threshold (Ct) normalization algorithm. *J. Microbiol. Methods*. 2021;187:106267. DOI: 10.1016/j.mimet.2021.106267.
  17. Wei W., Kong B., Qu X. Alteration of HGF and TGFβ1 expression in ovarian carcinoma associated with clinical features. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012;38(1):57–64. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01695.x.
  18. Luo K. Signaling cross talk between TGFβ/Smad and other signaling pathways. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017;9(1):a022137. DOI: 10.1101/cshperspect.a022137.
  19. Zhang Y.E. Non-Smad signaling pathways of the TGFβ family. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017;9(2):a022129. DOI: 10.1101/cshperspect.a022129.
  20. Lee S., Heinrich E.L., Lu J., Lee W., Choi A.H., Lu C. et al. Epidermal growth factor receptor signaling to the mitogen activated protein kinase pathway bypasses ras in pancreatic cancer cells. *Pancreas*. 2016;45(2):286–292. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000379.
  21. Bellam N., Pasche B. Tgf-beta signaling alterations and colon cancer. *Cancer Treat Res.* 2010;155:85–103. DOI: 10.1007/978-1-4419-6033-7\_5.
  22. Yu M., Trobridge P., Wang Y., Kannurn S., Morris S.M., Knoblauch S. et al. Inactivation of TGFβ signaling and loss of PTEN cooperate to induce colon cancer *in vivo*. *Oncogene*. 2014;33(12):1538–1547. DOI: 10.1038/onc.2013.102.
  23. Djaldetti M., Bessler H. Modulators affecting the immune dialogue between human immune and colon cancer cells. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2014;6(5):129–138. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i5.129.
  24. Calon A., Espinet E., Palomo-Ponce S., Tauriello D.V., Iglesias M., Céspedes M.V. et al. Dependency of colorectal cancer on a TGFβ-driven program in stromal cells for metastasis initiation. *Cancer Cell*. 2012;22(5):571–584. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.08.013.
  25. Malki A., ElRuz R.A., Gupta I., Allouch A., Vranic S., Al Moustafa A.E. Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: recent insights and advancements. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;22(1):130. DOI: 10.3390/ijms22010130.

## Вклад авторов

Богомолова И.А. – подбор клинической базы для анализа. Антонеева И.И. – разработка концепции и дизайна. Мягдиева И.Р., Абакумова Т.В. – анализ и интерпретация данных. Долгова Д.Р. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Песков А.Б. – подборка методов статистического анализа. Генинг Т.П. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

## Информация об авторах

**Богомолова Ирина Александровна** – ассистент, кафедра физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, УлГУ, г. Ульяновск; зав. химиотерапевтическим отделением, ФНКЦРиО ФМБА России, г. Димитровград, 73bogomolova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3331-8632>

**Долгова Динара Ришатовна** – доцент, канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, УлГУ, г. Ульяновск, [dolgova.dinara@yandex.ru](mailto:dolgova.dinara@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0001-5475-7031>

**Антонеева Инна Ивановна** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики, Институт медицины, экологии и физической культуры, УлГУ; зав. гинекологическим отделением, ОКОД, г. Ульяновск, [aai72@mail.ru](mailto:aai72@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-1525-2070>

**Абакумова Татьяна Владимировна** – доцент, канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, УлГУ, г. Ульяновск, [taty-abakumova@yandex.ru](mailto:taty-abakumova@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0001-7559-5246>

**Мягдиева Ильсея Ринатовна** – ассистент, аспирант, кафедра физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, УлГУ, г. Ульяновск, [ilseya2015@yandex.ru](mailto:ilseya2015@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0002-3908-0840>

**Песков Андрей Борисович** – д-р мед. наук, профессор, декан факультета последипломного медицинского и фармацевтического образования, Институт медицины, экологии и физической культуры, УлГУ, г. Ульяновск, [abr\\_sim@mail.ru](mailto:abr_sim@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-7323-9934>

**Генинг Татьяна Петровна** – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии, УлГУ, г. Ульяновск, [Naum-53@yandex.ru](mailto:Naum-53@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0002-5117-1382>

✉ **Богомолова Ирина Александровна**, 73bogomolova@gmail.com

Поступила в редакцию 21.03.2022;  
одобрена после рецензирования 18.05.2022;  
принята к публикации 08.09.2022