

УДК 616.65–006.66:616.155.33
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-3-19-26>

Изменения уровня экспрессии генов *IL6*, *IL8*, *STAB1*, *YKL40* и *TLR7* в моноцитах у больных раком предстательной железы

Данилко К.В.¹, Маркелов В.А.¹, Кжишковска Ю.Г.^{1,2,3}, Солнцев В.А.¹, Плотницкий Р.В.¹, Ишемгулов Р.Р.¹, Павлов В.Н.¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ)
Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

² Институт трансфузионной медицины и иммунологии, Гейдельбергский университет
Германия, 68167, г. Мангейм, ул. Теодора-Кутцера-Уфера, 1–3

³ Служба крови Германского Красного Креста Баден-Вюртемберг – Гессен
Германия, 68167, г. Мангейм, ул. Фридриха Эберта, 107

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ изменений экспрессии генов S100-связывающий кальций белок A8 (*S100A8*), S100-связывающий кальций белок A9 (*S100A9*), S100-связывающий кальций белок A12 (*S100A12*), хитиназоподобный белок 1 (*YKL40*), хитиназоподобный белок 2 (*YKL39*), стабиллин 1 (*STAB1*), фактор некроза опухоли α (*TNF*), интерлейкин-1 бета (*IL1B*), антагонист рецептора интерлейкина-1 (*IL1RN*), интерлейкин-6 (*IL6*), интерлейкин-10 (*IL10*), интерлейкин-12 субъединица A (*IL12A*), лиганд хемокина мотива C-X-C 8 (*IL8*), лиганд хемокина мотива C-C 18 (*CCL18*), toll-подобный рецептор 2 (*TLR2*), toll-подобный рецептор 4 (*TLR4*), toll-подобный рецептор 7 (*TLR7*), маннозный рецептор C-типа 1 (*MRC1*), нейропипин-1 (*NRP1*), трансформирующий ростовой фактор бета-1 (*TGF β 1*), фактор стимуляции колоний-1 (*CSF1*) в моноцитах пациентов с раком простаты (РПЖ) и здоровых мужчин.

Материалы и методы. В исследование включено 35 пациентов с РПЖ II–IV стадии и 11 здоровых мужчин. Моноциты были получены из периферической крови путем магнитной сортировки. Был проведен анализ уровня экспрессии, а также ROC-анализ и анализ корреляции Пирсона.

Результаты. У пациентов с РПЖ наблюдается снижение экспрессии генов *IL8* ($p = 0,0001$, $q = 0,002$), *YKL40* ($p = 0,002$, $q = 0,017$) после FDR-коррекции по Бенджамини – Хохбергу. Напротив, уровень экспрессии гена *TLR7* был достоверно повышен в 2 раза в группе РПЖ ($p = 0,0054$, $q = 0,031$). ROC-анализ показал возможность статистически значимо дифференцировать больных РПЖ.

Заключение. Исследование выявило снижение экспрессии генов *IL8* и *YKL40* в моноцитах пациентов с РПЖ, в то время как экспрессия *TLR7* была повышена в 2 раза. Результаты анализа кривых чувствительности и специфичности (ROC-анализ) подтверждают высокий диагностический потенциал этих маркеров для дифференциации пациентов с РПЖ.

Ключевые слова: рак простаты, моноциты, экспрессия генов, кластер дифференциации 14 (CD14), *IL6*, *IL8*, *STAB1*, *YKL40*

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

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке программы стратегического академического лидерства ФГБОУ ВО БГМУ («Приоритет 2030»).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ (протокол № 10 от 15.12.2021).

✉ Данилко Ксения Владимировна, kse-danilko@yandex.ru

Для цитирования: Данилко К.В., Маркелов В.А., Кжишковская Ю.Г., Солнцев В.А., Плотницкий Р.В., Ишемгулов Р.Р., Павлов В.Н. Изменения уровня экспрессии генов *IL6*, *IL8*, *STAB1*, *YKL40* и *TLR7* в моноцитах у больных раком предстательной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(3):19–26. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-3-19-26>.

Variation in the Expression Levels of *IL6*, *IL8*, *STAB1*, *YKL40*, and *TLR7* Genes in Monocytes in Patients with Prostate Cancer

Danilko K.V.¹, Markelov V.A.¹, Kzhyshkowska J.G.^{1,2,3}, Solntsev V.A.¹, Plotnitsky R.V.¹, Ishemgulov R.R.¹, Pavlov V.N.¹

¹ Bashkir State Medical University (BSMU)

3 Lenin St., 450008 Ufa, Russian Federation

² Institute of Transfusion Medicine and Immunology, Heidelberg University (ITI)

1–3 Theodor-Kutzer-Ufer, 68167 Mannheim, Germany

³ German Red Cross Blood Service Baden-Württemberg – Hesse

107 Friedrich-Ebert-Strasse, 68167 Mannheim, Germany

ABSTRACT

Aim. To analyze changes in gene expression of S100 calcium-binding protein A8 (*S100A8*), S100 calcium-binding protein A9 (*S100A9*), S100 calcium-binding protein A12 (*S100A12*), chitinase-3-like protein 1 (*YKL40*), chitinase-3-like protein 2 (*YKL39*), stabilin 1 (*STAB1*), tumor necrosis factor α (*TNF α*), interleukin-1 beta (*IL1B*), interleukin-1 receptor antagonist (*IL1RN*), interleukin-6 (*IL6*), interleukin-10 (*IL10*), interleukin-12 subunit A (*IL12A*), C-X-C motif chemokine ligand 8 (*IL8*), C-C motif chemokine ligand 18 (*CCL18*), Toll-like receptor 2 (*TLR2*), Toll-like receptor 4 (*TLR4*), Toll-like receptor 7 (*TLR7*), mannose receptor C-type 1 (*MRC1*), neuropilin-1 (*NRP1*), transforming growth factor beta-1 (*TGF β 1*), and colony-stimulating factor 1 (*CSF1*) in monocytes of prostate cancer (PCa) patients and healthy men.

Materials and methods. The study included 35 patients with stage II–IV PCa and 11 healthy men. Monocytes were obtained from peripheral blood by magnetic sorting. Gene expression analysis and ROC analysis were performed, and the Pearson's correlation was applied.

Results. In patients with PCa, decreased expression of the *IL8* ($p = 0.0001$, $q = 0.002$) and *YKL40* ($p = 0.002$, $q = 0.017$) genes was observed after the Benjamini – Hochberg correction. In contrast, *TLR7* ($p = 0.0054$, $q = 0.031$) gene expression was significantly increased two-fold in the PCa group. The ROC analysis demonstrated the ability to statistically significantly differentiate patients with PCa.

Conclusion. The study revealed decreased expression of *IL8* and *YKL40* in monocytes obtained from prostate cancer patients, whereas *TLR7* expression was elevated two-fold. The ROC analysis results confirm the diagnostic potential of these markers for differentiating prostate cancer patients.

Keywords: prostate cancer, monocytes, gene expression, cluster differentiation 14 (CD14), *IL6*, *IL8*, *STAB1*, *YKL40*

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 study was supported by the Priority 2030 academic leadership program of BSMU.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at BSMU (Minutes No. 10 dated December 15, 2021).

For citation: Danilko K.V., Markelov V.A., Kzhyshkowska J.G., Solntsev V.A., Plotnitsky R.V., Ishemgulov R.R., Pavlov V.N. Variation in the Expression Levels of *IL6*, *IL8*, *STAB1*, *YKL40*, and *TLR7* Genes in Monocytes in Patients with Prostate Cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(3):19–26. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-3-19-26>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно многочисленным литературным источникам, течение рака предстательной железы (РПЖ) сопровождается изменением профиля экспрессии генов клеток опухолевого микроокружения [1]. Моноциты постоянно присутствуют в кровотоке больных РПЖ и таким образом обладают высоким диагностическим потенциалом [2]. У пациентов с метастатическим РПЖ наблюдалось достоверное увеличение экспрессии гена *YKL40* в циркулирующих моноцитах [3]. Повышенные уровни интерлейкина (IL) 8, фактора некроза опухоли альфа (TNF α) и MCP-1 (CCL2) были ассоциированы с ухудшением общей выживаемости у пациентов с РПЖ [4]. Уровень трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF β 1) коррелирует с высоким риском биохимического рецидива [5].

IL8 и стромальный фактор-1 (SDF-1) также были напрямую связаны с прогрессированием РПЖ [6]. Снижение уровня S100A8 и S100A9 сопровождает процесс опухолевой инфильтрации [7]. Повышенная экспрессия гена *TLR9* была зафиксирована в низкодифференцированных РПЖ [8]. Более того, нарушение уровня экспрессии TLR-подобных рецепторов связано с повышенной частотой рецидивов РПЖ [9]. Отметим также то, что пациенты с низким уровнем экспрессии генов *STAB1* и *TGF β 1* демонстрировали более благоприятный прогноз выживаемости [10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 46 человек, в том числе 35 пациентов с РПЖ (таблица) и 11 здоровых испытуемых. Забор материала производили в клинике БГМУ в период с 2021 по 2023 г. Все пациенты с РПЖ были дифференцированы в соответствии со стандартами классификации РПЖ опухолей в патоморфологической лаборатории клиники № 13 в Уфе и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ (протокол № 10 от 15.12.2021).

Таблица

Демографические и клинические показатели в группе пациентов с РПЖ, $n = 35$, $Me (Q_1; Q_3)$	
Показатель	Значение
Возраст, лет	67,00 (63,00; 71,00)
<i>Биохимические показатели крови</i>	
Простатспецифический антиген, нг/мл	10,37 (7,718; 15,88)
Наличие биохимического рецидива	Есть 15 (42,9%) / нет 20 (57,1%)
Аланинаминотрансфераза, ед./л	21,00 (14,50; 36,00)
Аспаратаминотрансфераза, ед./л	21,00 (18,00; 27,60)
Холестерин, ммоль/л	6,18 (4,57; 6,28)

Окончание табл.

Показатель	Значение
Глюкоза, ммоль/л	5,60 (5,12; 6,35)
Общий билирубин, микромоляр/л	10,90 (8,30; 15,60)
Щелочная фосфатаза, мкг/л	207,10 (154,00; 275,10)
<i>Общий анализ крови</i>	
Красные кровяные клетки, $\times 10^{12}/л$	4,83 (4,36; 5,13)
Белые кровяные клетки, $\times 10^9/л$	7,40 (5,90; 8,80)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	27,00 (5,50; 138,50)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	202,50 (155,50; 252,80)
Гемоглобин, г/л	139,00 (123,00; 147,00)
Объем эритроцитов, $\times 10^{-15}$ л	88,40 (83,88; 91,93)
<i>Анализ мочи</i>	
Удельный вес мочи, г/л	1025,00 (1021,00; 1030,00)
Кислотность мочи, pH	5,00 (5,00; 5,49)

Моноциты больных РПЖ и здоровых исследуемых изолировались центрифугирования в градиенте плотности фикола (Paneco, Россия). Выделение моноцитов из интерфазного слоя осуществляли магнитной сепарации (Miltenyi Biotec, Германия). Общая РНК была изолирована в соответствии с протоколом использования реагента ExtractRNA (Eurogen, Россия), который был описан в нашем предыдущем исследовании [11]. Для синтеза комплементарной ДНК использовался протокол для набора MMLV Revertase и MMLV RT kit (ЗАО «Евроген», Россия), который также был описан нами ранее [11].

Для определения экспрессии генов использовались праймеры и зонды компании «ДНК-Синтез» (Россия) и реагенты компании «Евроген» (Россия). ПЦР в реальном времени проводилась по протоколам, предоставленным компанией «ДНК-Синтез» (Россия) с использованием амплификатора StepOne Plus (Applied Biosystems, США). Относительная экспрессия исследуемых генов анализировалась методом $2^{-\Delta\Delta C(T)}$ по Livak [12].

Статистическая обработка осуществлялась с использованием GraphPad Prism 8.0.1. Отдельные атипичные значения исключали методом ROUT (robust regression and outlier removal), сочетающим робастную регрессию и идентификацию выбросов на основе контроля – False Discovery Rate (FDR) с ожидаемой долей ложного обнаружения не более 1%. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро – Уилка. При нормальном распределении для оценки различий между независимыми группами использовался *t*-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении применялся тест Манна – Уитни. Уровень статистической значимости принимался $p \leq 0,05$.

Диагностическая значимость показателей оценивалась методом ROC-анализа с расчетом чув-

ствительности и специфичности при различных пороговых значениях. Для анализа взаимосвязи между биомаркерами и лабораторными параметрами использовалась корреляция Пирсона (r). В связи с поисковым характером исследования и большим числом сравниваемых показателей поправка на множественные сравнения не применялась. Полученные p -значения рассматриваются как описательные и интерпретируются в совокупности с результатами ROC-анализа и корреляционного анализа, а основной акцент сделан на показателях, обладающих наибольшей биологической значимостью.

Коррекцию множественных сравнений проводили методом Бенджамини – Хохберга (Benjamini – Hochberg) в онлайн-инструменте False Discovery Rate Online Calculator (<https://tools.carbocation.com/FDR>) с контролем доли ложноположительных результатов False Discovery Rate (FDR) на уровне $q < 0,05$. FDR-контроль проводили отдельно для каждой группы анализа: сравнение экспрессии генов между группами ($m = 17$), ROC-анализ дифференциальной диагностики РПЖ ($m = 17$), ROC-анализ прогнозирования биохимического рецидива ($m = 2$) и корреляционный анализ Пирсона ($m = 23$), где m – количество одновременно тестируемых гипотез.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ экспрессии 17 генов в CD14-положительных моноцитах (CD14, кластер дифференциации 14) показал статистически значимые различия для генов *IL8* ($p = 0,0001$; $q = 0,002$), *YKL40* ($p = 0,002$; $q = 0,017$) и *TLR7* ($p = 0,0054$; $q = 0,031$) после FDR-коррекции по Бенджамини – Хохбергу. Экспрессия генов *IL8* и *YKL40* была снижена, а *TLR7* – повышена (в 2 раза) в группе РПЖ. Для *STAB1* ($p = 0,018$; $q = 0,066$) и *IL6* ($p = 0,019$; $q = 0,066$) выявлена тенденция к снижению экспрессии, не достигающая статистической значимости после коррекции на множественные сравнения (рис. 1).

После FDR-коррекции ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую значимость уменьшения экспрессии генов *IL8* (AUC = 0,8826; $p = 0,0003$, $q = 0,0051$) и *YKL40* (AUC = 0,8304; $p = 0,0065$, $q = 0,0247$) (см. рис. 1, e, g), а также выявил умеренную диагностическую значимость увеличения экспрессии гена *TLR7* (AUC = 0,7962; $p = 0,0065$, $q = 0,0368$) для дифференциации пациентов с РПЖ и здоровых исследуемых (см. рис. 1, f). Для изменений экспрессии генов *STAB1* (AUC = 0,7484; $p = 0,0194$, $q = 0,0687$) и *IL6* (AUC = 0,7644; $p = 0,0202$, $q = 0,0687$) диагностическая способность не достигла статистической значимости после FDR-коррекции. Напротив, после FDR-коррекции умеренная диагно-

стическая значимость снижения экспрессии генов *IL6* (AUC = 0,7949; $p = 0,0123$; $q = 0,0225$) и *STAB1* (AUC = 0,7436; $p = 0,0225$; $q = 0,0225$) в оценке биохимического рецидива сохранялась (см. рис. 1, d, h).

Анализ корреляции Пирсона выявил высокий уровень статистической значимости корреляционные взаимодействия с отрицательной и положительной направленностью для экспрессии исследуемых генов и клинических параметров. Все 23 выявленные корреляции Пирсона сохранили статистическую значимость после FDR-коррекции (максимальное $q = 0,047$). Наиболее сильные корреляции: *IL1B*–*TNF* ($q = 4,6 \times 10^{-9}$) и *TLR2*–*TLR4* ($q = 4,6 \times 10^{-9}$). Результаты корреляционного анализа представлены на рис. 2.

Была продемонстрирована корреляция биохимических и общих клинических параметров, уровней экспрессии, а также прямая или обратная корреляция уровней экспрессии исследуемых генов с биохимическими и общими клиническими параметрами. Мы выявили прямую корреляцию между уровнем глюкозы и уровнем экспрессии гена стабиллина 1 *STAB1* ($p = 0,035$), а также прямую корреляцию между количеством лейкоцитов и уровнем экспрессии генов *YKL40* ($p = 0,042$, $q = 0,047$) и *S100A8* ($p = 0,045$, $q = 0,047$). Кроме того, мы выявили прямую корреляцию между уровнем экспрессии гена *IL10* и возрастом ($p = 0,045$, $q = 0,047$). Также была выявлена обратная линейная корреляция между количеством тромбоцитов и уровнем экспрессии гена хитиназоподобного белка *YKL40* ($p = 0,003$, $q = 0,0115$).

Экспрессия генов цитокинов и хемокинов *IL1B* и *TNF* ($p = 3,47 \times 10^{-8}$, $q = 4,61 \times 10^{-9}$), *IL8* ($p = 0,005$, $q = 0,0164$), а также белков *S100A8* и *S100A9* ($p = 0,01$, $q = 0,0253$) достоверно коррелирует между собой после FDR-коррекции. Также выявлены значимые корреляции между *IL8* и *TNF* ($p = 0,0150$, $q = 0,0288$), а среди *TLR* – между *TLR2* и *TLR4* ($p = 4,01 \times 10^{-5}$, $q = 4,61 \times 10^{-9}$), *TLR2* и *TLR7* ($p = 0,002$, $q = 0,0115$), *TLR4* и *TLR7* ($p = 0,02$, $q = 0,0307$), что соответствует данным литературы.

Кроме того, было обнаружено, что *TLR2* связан с уровнями экспрессии всех генов семейства *S100*: *S100A8* ($p = 0,02$, $q = 0,0307$), *S100A9* ($p = 0,027$, $q = 0,0388$), *S100A12* ($p = 0,011$, $q = 0,0253$), *TLR4* с *IL1RN* ($p = 0,04$, $q = 0,047$) и *S100A12* ($p = 0,047$, $q = 0,047$), а *TLR7* только с *S100A9* ($p = 0,018$, $q = 0,0307$). В то же время ген *TLR7* продемонстрировал обратную корреляцию с *IL1B* ($p = 0,008$, $q = 0,0230$) и *TNF* ($p = 0,029$, $q = 0,0392$). Уровни экспрессии гена *YKL40* прямо коррелировали с *S100A8* ($p = 0,003$, $q = 0,0115$), *S100A9* ($p = 0,001$, $q = 0,0077$) и *TGFβ1* ($p = 0,014$, $q = 0,0288$).

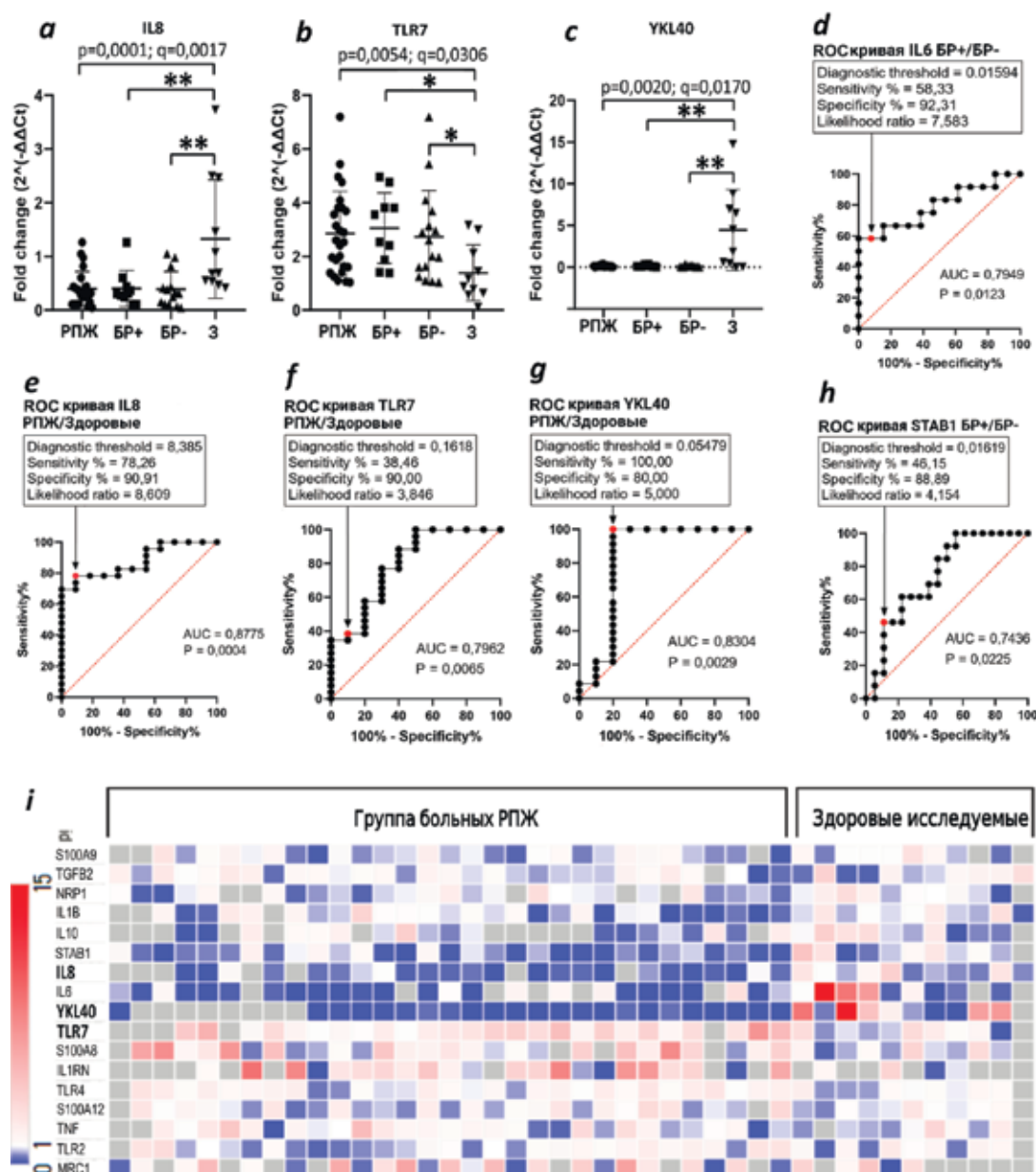
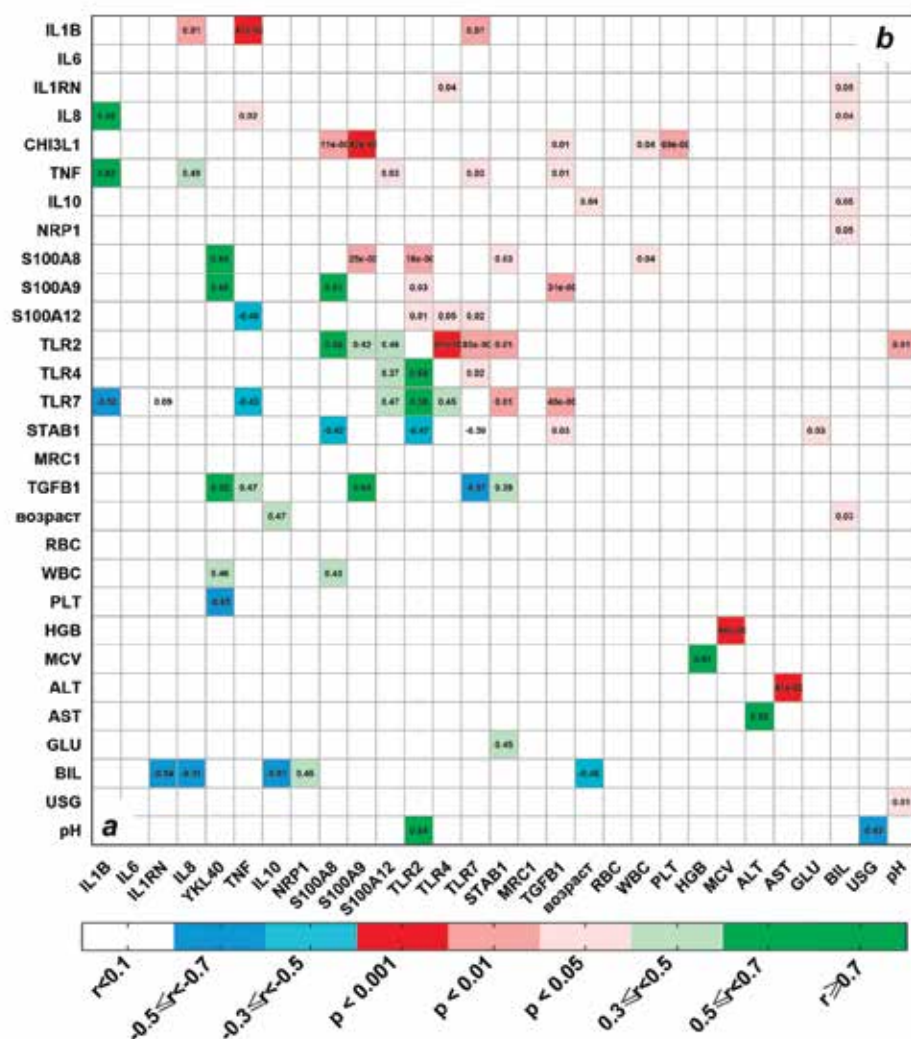


Рис. 1. Уровень экспрессии и диагностическая значимость исследуемых генов в группе пациентов с РПЖ и здоровых обследуемых после FDR-коррекции: *a, c* – достоверное падение относительного уровня экспрессии (fold change, $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$) генов *IL8* и *YKL40* в моноцитах пациентов с РПЖ (метод ROUT); *e* и *g* – ROC-анализ, высокая диагностическая способность снижения экспрессии генов *IL8* и *YKL40* для дифференциации пациентов; *b* – достоверное увеличение относительного уровня экспрессии (fold change, $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$) гена *TLR7* в моноцитах больных РПЖ (метод ROUT); *f* – ROC-анализ, высокая диагностическая способность увеличения экспрессии гена *TLR7* для дифференциации пациентов. Все внутригрупповые сравнения для генов *IL8*, *YKL40* и *TLR7* сохраняли статистическую значимость после FDR-коррекции ($m = 15$, $*q < 0,05$, $**q < 0,01$). Результаты ROC-анализа, представленные на панели *d* и *h*, свидетельствуют о высокой диагностической способности снижения экспрессии генов *IL6* и *STAB1* для дифференциации пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ (BR+) и пациентов без биохимического рецидива РПЖ (BR-) после FDR-коррекции. *i* – тепловая карта, отражающая индивидуальный уровень экспрессии исследуемых генов. Здесь и на рис. 2: S100-связывающий кальций белок A8 (*S100A8*), S100-связывающий кальций белок A9 (*S100A9*), S100-связывающий кальций белок A12 (*S100A12*), хитиназоподобный белок 1 (*YKL40*), хитиназоподобный белок 2 (*YKL39*), стабиллин 1 (*STAB1*), фактор некроза опухоли α (*TNF*), интерлейкин-1 бета IL1B, антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL1RN), интерлейкин-6 (IL6), интерлейкин-10 (IL10), интерлейкин-12 субъединица A (IL12A), лиганд хемокина мотива C-X-C 8 (IL8), лиганд хемокина мотива C-C18 (CCL18), toll-подобный рецептор 2 (TLR2), toll-подобный рецептор 4 (TLR4), toll-подобный рецептор 7 (TLR7), маннозный рецептор C-типа 1 (MRC1), нейропилин-1 (NRP1), трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF- β 1), фактор стимуляции колоний-1 (CSF1), площадь под ROC-кривой (AUC)



($q = 0,066$), *STAB1* и *IL6* демонстрируют выраженную тенденцию ($p < 0,02$), что с учетом малого размера выборки ($n = 46$) может указывать на биологически значимые изменения, требующие верификации в более крупных исследованиях. Все 23 корреляционные связи сохранили значимость после FDR-коррекции, что подтверждает устойчивость выявленных ассоциаций.

IL6, экспрессирующийся макрофагами и эндотелиальными клетками [17], играет ключевую роль в переходе от нейтрофильного к моноцитарному воспалительному ответу и регулирует адгезию моноцитов [18]. В нашем исследовании зафиксировано снижение *IL6* в CD14-положительных моноцитах, что может быть связано со снижением уровней *IL8* и *YKL40*. Экспрессия гена *STAB1* также была снижена, что может указывать на провоспалительное состояние [19]. Нами впервые показана отрицательная корреляция между экспрессией генов *STAB1*, *S100A8* и *TLR2*, а также положительная – между *STAB1*, *TGFβ1* и уровнем глюкозы у больных.

ROC-анализ с FDR-коррекцией подтвердил диагностический потенциал изменений экспрессии генов *IL8* (AUC = 0,883), *YKL40* (AUC = 0,830) и *TLR7* (AUC = 0,796) для дифференциации пациентов с РПЖ. При этом оба маркера прогнозирования биохимического рецидива (*IL6* и *STAB1*) сохранили значимость после коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено снижение экспрессии *IL8* и *YKL40*, а также повышение экспрессии *TLR7* (в 2 раза) в моноцитах пациентов с раком предстательной железы. Указанные различия сохранили статистическую значимость после FDR-коррекции по Бенджамини – Хохбергу. Для *STAB1* и *IL6* отмечена тенденция к снижению экспрессии, не достигшая значимости после коррекции на множественные сравнения. ROC-анализ подтвердил диагностический потенциал *IL8*, *YKL40* и *TLR7* для дифференциации пациентов с РПЖ. Экспрессия *IL6* и *STAB1* показала значимую способность прогнозировать биохимический рецидив.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Xue R., Zhang Q., Cao Q., Kong R., Xiang X., Liu H. et al. Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity. *Nature*. 2022;612(7938):141–147. DOI: 10.1038/s41586-022-05400-x.
- Qiu Z., Li S., Luo M., Zhu S., Wang Z., Jiang Y. Detection of differentially expressed genes in spatial transcriptomics data by spatial analysis of spatial transcriptomics: A novel method based on spatial statistics. *Front. Neurosci.* 2022;16:1086168. DOI: 10.3389/fnins.2022.1086168.
- Cavassani K.A., Meza R.J., Habieli D.M., Chen J.F., Montes A., Tripathi M. et al. Circulating monocytes from prostate cancer patients promote invasion and motility of epithelial cells. *Cancer Med.* 2018;7(9):4639–4649. DOI: 10.1002/cam4.1695.
- Sharma J., Gray K.P., Harshman L.C., Evan C., Nakabayashi M., Fichorova R. et al. Elevated IL-8, TNF- α , and MCP-1 in men with metastatic prostate cancer starting androgen-deprivation therapy (ADT) are associated with shorter time to castration-resistance and overall survival. *Prostate*. 2014;74(8):820–828. DOI: 10.1002/pros.22788.
- Kattan M.W., Shariat S.F., Andrews B., Zhu K., Canto E., Matsumoto K. et al. The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor beta1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003;21(19):3573–3579. DOI: 10.1200/JCO.2003.12.037.
- David J.J.W., Catherine W., Angela S., Pamela J.M. Multi-faceted roles for CXC-chemokines in prostate cancer progression. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2008;13(12):4595–4604. DOI: 10.2741/3025.
- Palano M.T., Gallazzi M., Cucchiara M., Dehò F., Capogrosso P., Bruno A. et al. The tumor innate immune microenvironment in prostate cancer: an overview of soluble factors and cellular effectors. *Explor. Target Antitumor. Ther.* 2022;3(5):694–718. DOI: 10.37349/etat.2022.00108.
- Christensson A., Björk T., Nilsson O., Dahlén U., Matikainen M.T., Cockett A.T. et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J. Urol.* 1993;150(1):100–105. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35408-3.
- Väisänen M.R., Väisänen T., Jukkola-Vuorinen A., Vuopala K.S., Desmond R., Selander K.S. et al. Expression of toll-like receptor-9 is increased in poorly differentiated prostate tumors. *Prostate*. 2010;70(8):817–824. DOI: 10.1002/pros.21115.
- Zhao H., Zhang X., Shi Z., Guo B., Zhang W., He K. et al. Identification of a prognostic signature model with tumor microenvironment for predicting disease-free survival after radical prostatectomy. *J. Cancer*. 2021;12(8):2371–2384. DOI: 10.7150/jca.51173.
- Mustafina I.A., Markelov V.A., Solntsev V.A., Danilko K.V., Zagidullin N.Sh. Different levels of microRNA expression (miR-30c-5p, miR-221-3p and miR-375-3p) in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Yakut Medical Journal*. 2024;4(88):12–15. DOI: 10.25789/YMJ.2024.88.03.
- Schmittgen T.D., Livak K.J. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat. Protoc.* 2008;3(6):1101–1108. DOI: 10.1038/nprot.2008.73.
- Olivera I., Sanz-Pamplona R., Bolaños E., Rodriguez I., Etxeberria I., Cirella A. et al. A therapeutically actionable pro-tumoral axis of cytokines involving IL-8, TNF α , and IL-1 β . *Cancer Discov.* 2022;12(9):2140–2157. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1115.
- Cavassani K.A., Meza R.J., Habieli D.M., Chen J.F., Montes A., Tripathi M. et al. Circulating monocytes from prostate cancer patients promote invasion and motility of epithelial cells. *Cancer Med.* 2018;7(9):4639–4649. DOI: 10.1002/cam4.1695.
- Zhao T., Su Z., Li Y., Zhang X., You Q. Chitinase-3 like-pro-

- tein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduct. Target Ther.* 2020;5(1):201. DOI: 10.1038/s41392-020-00303-7.
16. De Marcken M., Dhaliwal K., Danielsen A.C., Gautron A.S., Dominguez-Villar M. TLR7 and TLR8 activate distinct pathways in monocytes during RNA virus infection. *Sci. Signal.* 2019;12(605):eaaw1347. DOI: 10.1126/scisignal.aaw1347.
17. Yu S.H., Zheng Q., Esopi D., Macgregor-Das A., Luo J., Antonarakis E.S. et al. A paracrine role for IL6 in prostate cancer patients: lack of production by primary or metastatic tumor cells. *Cancer Immunol. Res.* 2015;3(10):1175–1184. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0013.
18. Orange S.T., Leslie J., Ross M., Mann D.A., Wackerhage H. The exercise IL-6 enigma in cancer. *Trends Endocrinol. Metab.* 2023;34(11):749–763. DOI: 10.1016/j.tem.2023.08.001.
19. Lee W., Park S.Y., Yoo Y., Kim S.Y., Kim J.E., Kim S.W. et al. Macrophagic stabilin-1 restored disruption of vascular integrity caused by sepsis. *Thromb. Haemost.* 2018;118(10):1776–1789. DOI: 10.1055/s-0038-1669477.

Вклад авторов

Данилко К.В., Кжишковска Ю.Г., Павлов В.Н., Ишемгулов Р.Р. – идея, концепция и дизайн исследования. Данилко К.В., Маркелов В.А., Солнцев В.А., Плотницкий Р.В. – сбор и обработка материала. Маркелов В.А., Данилко К.В. – написание и редактирование рукописи статьи. Маркелов В.А. – визуализация, статистическая обработка данных.

Информация об авторах

Данилко Ксения Владимировна – канд. биол. наук, доцент кафедры биологии, зав. лабораторией клеточных культур, БГМУ, г. Уфа, kse-danilko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4374-2923>

Кжишковска Юлия Георгиевна – д-р мед. наук, профессор кафедры фундаментальной медицины и прикладной микробиологии, БГМУ, г. Уфа; зав. лабораторией врожденного иммунитета и толерантности, Институт трансфузионной медицины и иммунологии, Гейдельбергский университет, служба крови Германского Красного Креста Баден-Вюртемберг – Гессен, г. Мангейм, julia.kzhyshkowska@googlemail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

Маркелов Виталий Андреевич – мл. науч. сотрудник, лаборатория клеточных культур, БГМУ, г. Уфа, vamarcelov@bashgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0663-7219>

Плотницкий Роман Владимирович – мл. науч. сотрудник, лаборатория клеточных культур, БГМУ, г. Уфа, rvplotnickij@bashgmu.ru, <https://orcid.org/0009-0009-1938-8731>

Солнцев Вадим Алексеевич – мл. науч. сотрудник, лаборатория клеточных культур, БГМУ, г. Уфа, vasolncev@bashgmu.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1004-917X>

Ишемгулов Руслан Радикович – канд. мед. наук, доцент кафедры урологии с курсом ИДПО, БГМУ, г. Уфа, rtrishemgulov@bashgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9521-4957>

Павлов Валентин Николаевич – д-р мед. наук, академик РАН, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, БГМУ, г. Уфа, vnpavlov@bashgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

(✉) Данилко Ксения Владимировна, kse-danilko@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.12.2025;
одобрена после рецензирования 06.03.2026;
принята к публикации 19.03.2026