

МАТРИЧНЫЕ РНК ГЕНОВ *FCGR3A* И *FCGR3B* КАК МОНИТОРИНГОВЫЕ МАРКЕРЫ ТЕЧЕНИЯ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЧКИ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

DOI: 10.17691/stm2022.14.3.03

УДК 616.61–006.6:575

Поступила 05.02.2021 г.



А.В. Алясова, д.м.н., профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики¹;

З.В. Амоев, к.м.н., врач-уролог²;

О.О. Школа, аспирант кафедры молекулярной биологии и иммунологии³;

Д.В. Новиков, к.б.н., ведущий научный сотрудник⁴;

С.Г. Селиванова, к.б.н., старший научный сотрудник⁴;

В.В. Новиков, д.б.н., профессор кафедры молекулярной биологии и иммунологии³;

ведущий научный сотрудник⁴; зав. лабораторией иммунохимии⁴

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;

²Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, ул. Ильинская, 11, Н. Новгород, 603109;

³Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, пр. Гагарина, 23, Н. Новгород, 603950;

⁴Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, ул. Малая Ямская, 71, Н. Новгород, 603950

Цель исследования — оценить возможности мРНК генов, кодирующих белки CD16a (*FCGR3A*) и CD16b (*FCGR3B*) в образцах опухоли больных раком почки, охарактеризовать течение опухолевого процесса во взаимосвязи с клинико-морфологическими факторами.

Материалы и методы. В работе использовали 125 образцов опухоли пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом рака почки T_{1–4}N_{0–1}M_{0–1}. Для выделения нуклеиновых кислот применяли метод Chomczynski, Sacchi. Уровни мРНК генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и рассчитывали по формуле $\Delta\Delta Ct$ с учетом эффективности реакции.

Результаты. мРНК гена *FCGR3A* выявлена во всех исследованных образцах опухолевой ткани, напротив, мРНК гена *FCGR3B* встречалась только в 92,0% случаев (115/125). В опухолях, классифицированных как pT₁, содержание мРНК гена *FCGR3A* было статистически значимо ниже, чем в образцах опухолей размером pT₃. Отмечено статистически значимое повышение содержания мРНК обоих генов по мере увеличения степени злокачественности новообразования, а также в случаях появления отдаленных метастазов. Наличие опухолевого тромба в системе нижней полой вены сопровождалось статистически значимым повышением содержания мРНК гена *FCGR3A*.

Заключение. Выявленные взаимосвязи повышения количества мРНК гена *FCGR3A* и в некоторых случаях — мРНК гена *FCGR3B* с рядом клинико-морфологических факторов в образцах опухолевой ткани у больных светлоклеточным раком почки позволяют рассматривать уровень мРНК этих генов в качестве новых мониторинговых биомаркеров.

Ключевые слова: мониторинговые маркеры рака почки; мРНК гена *FCGR3A*; мРНК гена *FCGR3B*.

Как цитировать: Alyasova A.V., Amoev Z.V., Shkola O.O., Novikov D.V., Selivanova S.G., Novikov V.V. Messenger RNA of *FCGR3A* and *FCGR3B* genes as monitoring markers of clear cell renal adenocarcinoma (a pilot study). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2022; 14(3): 22, <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.03>

English

Messenger RNA of *FCGR3A* and *FCGR3B* Genes as Monitoring Markers of Clear Cell Renal Adenocarcinoma (a Pilot Study)

A.V. Alyasova, MD, DSc, Professor, Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnostics¹;

Z.V. Amoev, MD, PhD, Urologist²;

Для контактов: Алясова Анна Валерьевна, e-mail: alyasovaav68@mail.ru

O.O. Shkola, PhD Student, Department of Molecular Biology and Immunology³;
D.V. Novikov, PhD, Leading Researcher⁴;
S.G. Selivanova, PhD, Senior Researcher⁴;
V.V. Novikov, DSc, Professor, Department of Molecular Biology and Immunology³; Leading Researcher⁴;
 Head of the Laboratory of Immunochemistry⁴

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²Volga District Medical Centre of Federal Medical Biological Agency of Russia, 14 Ilyinskaya St., Nizhny Novgorod, 603109, Russia;

³National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603950, Russia;

⁴Blokhina Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Nizhny Novgorod, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), 71 Malaya Yamskaya St., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

The aim of the study was to assess the capabilities of mRNA genes encoding CD16a (*FCGR3A*) and CD16b (*FCGR3B*) in tumor samples from patients with renal cancer, and characterize the tumor process in relation to clinical and morphological factors.

Materials and Methods. We used 125 tumor samples from patients with a histologically confirmed diagnosis of renal cancer T₁₋₄N₀₋₁M₀₋₁. A method described by Chomczynski and Sacchi was used to isolate nucleic acids. The mRNA levels were determined using a reverse transcription polymerase chain reaction and calculated according to $\Delta\Delta C_t$ formula, taking into account the reaction efficiency.

Results. mRNA of the *FCGR3A* gene was detected in all tumor tissue samples under study; in contrast, mRNA of the *FCGR3B* gene was found only in 92.0% (115/125) of cases. In tumors classified as pT₁, the mRNA content of the *FCGR3A* gene was significantly lower than that in tumor samples of pT₃ size. There was the significant increase in the mRNA content of both genes with an increase in tumor grade, as well as in the cases with distant metastases. The presence of a tumor thrombus in the inferior vena cava system was accompanied by a significant increase in the mRNA content of the *FCGR3A* gene.

Conclusion. In tumor tissue samples from patients with clear cell renal cancer, the predominant production of the *FCGR3A* mRNA was observed in comparison with the *FCGR3B* mRNA. The revealed relationship of an increased amount of the *FCGR3A* mRNA and, in some cases, the *FCGR3B* mRNA with a number of clinical and morphological factors enables to consider the mRNA level of the genes as new monitoring biomarkers.

Key words: monitoring renal cancer markers; mRNA of *FCGR3A* gene; mRNA of *FCGR3B* gene.

Введение

Почечно-клеточный рак составляет 80–85% от новообразований почки и 2–3% — от всех злокачественных новообразований [1]. Несмотря на успехи в диагностике, хирургическом и лекарственном его лечении, клинический исход остается неудовлетворительным [2]. Одной из причин этого является отсутствие биомаркеров, позволяющих контролировать течение заболевания и индивидуализировать лечение [3].

В процессе опухолевого роста важная роль принадлежит иммунной системе организма, контролирующей развитие новообразования и распространение метастазов [4]. В иммунном ответе на опухоль участвуют натуральные киллеры (НК-клетки), нейтрофилы, моноциты/макрофаги. В мониторинговых целях может использоваться оценка экспрессии генов *FCGR3A* и *FCGR3B*, кодирующих белки CD16a и CD16b. Экспрессия белка CD16a характерна для натуральных киллеров. Дополнительно CD16a обнаруживается на мембране моноцитов, тканеспецифичных макрофагов, $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов и дендритных клеток [5, 6]. Белок CD16b является молекулярным маркером нейтрофилов [7]. Кроме того, CD16b на низком уровне экспрессируется на базофилах и выявляется на эозинофилах после индукции IFN- γ [2].

Оценка экспрессии мембранных молекул CD16 используется для определения популяционного состава клеток периферической крови и их функционального состояния при онкологических заболеваниях. Имеется весьма ограниченная информация о взаимосвязи между уровнями мРНК генов, кодирующих CD16a (*FCGR3A*) и CD16b (*FCGR3B*) в опухоли, и клинкоморфологическими факторами, определяющими течение рака, в том числе рака почки. Однако детального изучения экспрессии генов *FCGR3A* и *FCGR3B* на транскрипционном уровне не проводилось.

Цель исследования — оценить возможности мРНК генов, кодирующих белки CD16a (*FCGR3A*) и CD16b (*FCGR3B*) в образцах опухолей больных раком почки, охарактеризовать течение опухолевого процесса во взаимосвязи с клинкоморфологическими факторами.

Материалы и методы

В работе использовали 125 образцов опухолей пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом рака почки T₁₋₄N₀₋₁M₀₋₁. Образцы опухолевой ткани были получены в ходе выполнения оперативного вмешательства — нефрэктомии или резекции почки. Среди обследованных было 63,2% мужчин (79/125) и

Таблица 1

Последовательность олигонуклеотидов, использованных для постановки реакции

Ген	Структура олигонуклеотидов	
	Олигонуклеотид	Первичная структура (5'-3')
FCGR3A	Uni-F	CAGCTGGCATGCCGACTGA
	RA-R	CACTGTCTTCTCGAGCACC
	FAB Z	ROX-CTGTGGTGTTCCTGGAGCCTCAATGGTA-BHQ-2
FCGR3B	Uni-F	CAGCTGGCATGCCGACTGA
	RB-R	CACTGTCTTCTCAAGCACC
	FAB Z	ROX-CTGTGGTGTTCCTGGAGCCTCAATGGTA-BHQ-2
Убиквитин С	UBC F	GCACAGCTAGTCCGTCGCA
	UBC R	TGCATTGTCAAGTGACGAT
	UBC Z	CY5-ATTTGGGTCGCAGTCTTGTGGAT-BHQ-2

36,8% женщин (46/125), средний возраст больных — 60,2 года. У 44,0% участников исследования (55/125) новообразование почки соответствовало T₁, у 6,4% (8/125) — T₂, у 49,6% (62/125) — T₃. Степень злокачественности опухоли по Fuhrman: G1 — 16,8% (21/125) пациентов; GII — 17,6% (22/125); GIII — 57,6% (72/125); GIV — 8% (10/125). Поражение регионарных лимфоузлов выявлено в 17,6% случаев (22/125), наличие отдаленных метастазов — в 40,3% (31/125): в надпочечники — 22,6% (7/31); легкие — 29,0% (9/31); кости — 25,8% (8/31); печень — 22,6% (7/31). Наличие опухолевого тромба в системе нижней полой вены отмечено в 25,6% наблюдений (32/125).

Объемы диагностики и лечения больных раком почки соответствовали рекомендуемым алгоритмам по диагностике и лечению злокачественных новообразований, утвержденным Минздравом России. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России. От каждого пациента получено информированное согласие.

Для выделения нуклеиновых кислот применяли метод Chomczynski, Sacchi [8]. Комплементарную ДНК синтезировали с использованием обратной транскриптазы M-MLV («Силекс», Россия) согласно рекомендации производителя. Определение относительного уровня мРНК генов FCGR3A и FCGR3B проводили с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном масштабе времени, с использованием амплификаторов CFX96 Touch (Bio-Rad, США) в течение 1 ч 15 мин по следующей программе: 94,0°C — 2 мин (42 цикла ПЦР по 20 с); 60,0°C — 20 с; 72,0°C — 20 с. Реакционная смесь содержала: 4,1 мкл H₂O (бидистиллят); 1,5 мкл 10x буфера; 1,2 мкл MgCl₂; 1,2 мкл дезоксинуклеозидтрифосфатов (dNTP); 0,2 мкл HotTaq-полимеразы («Силекс») и по 1,8 мкл каждого из олигонуклеотидов («Синтол», Россия), последовательность которых представлена в табл. 1.

Уровни мРНК рассчитывали по формуле $\Delta\Delta Ct$ с учетом эффективности реакции [9]. Нормировку их

осуществляли относительно уровня мРНК убиквитина С (UBC).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Statistica v. 8.0. Проверку гипотезы о соответствии распределения полученных вариантов нормальному распределению осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для определения количественных показателей подсчитывали медиану (Me), квартили Q1 (25%) и Q3 (75%). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применяли двусторонний критерий Манна–Уитни, для сравнения трех и более независимых групп — критерий Краскела–

Уоллиса. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что мРНК гена FCGR3A выявляется во всех исследованных образцах опухолевой ткани. Напротив, мРНК гена FCGR3B встречалась только в 92,0% случаев (115/125). Содержание мРНК гена FCGR3A в опухоли было в 2,2 раза выше ($p < 0,05$), чем FCGR3B (табл. 2).

Таким образом, развитие рака почки сопровождалось преимущественной активацией экспрессии гена FCGR3A, что может свидетельствовать о высокой степени инфильтрации опухоли, в первую очередь НК-клетками.

Уровень мРНК гена FCGR3A в образцах опухоли мужчин был выше, чем у женщин, в 1,2 раза ($p > 0,05$) (см. табл. 2). Гендерные различия иммунологических показателей приводятся и в литературе, например у больных колоректальным раком [10, 11]. Содержание мРНК гена FCGR3B в обеих группах статистически значимо не различалось.

У больных с опухолями, классифицированными как

Таблица 2

Содержание мРНК генов FCGR3A и FCGR3B у больных раком почки (Me [25%; 75%])

Группы	мРНК FCGR3A	мРНК FCGR3B
Мужчины, n=79	0,269 [0,147; 0,413]	0,102 [0,021; 0,187]
Женщины, n=46	0,219 [0,137; 0,314]#	0,128 [0,037; 0,233]
Всего, n=125	0,238 [0,144; 0,379]	0,109 [0,026; 0,208]*

Примечания. Различия статистически значимы ($p < 0,05$): * — при сравнении содержания мРНК генов FCGR3A и FCGR3B; # — при сравнении содержания мРНК гена FCGR3A у мужчин и женщин.

Таблица 3

Содержание мРНК генов *FCGR3A* и *FCGR3B* у больных раком почки в зависимости от размера первичного очага и степени злокачественности опухоли (Me [25%; 75%])

Группы	мРНК <i>FCGR3A</i>	мРНК <i>FCGR3B</i>
Размер:		
pT ₁ , n=55 (1)	0,199 [0,103; 0,298]	0,091 [0,026; 0,175]
pT ₂ , n=8 (2)	0,462 [0,241; 0,503]	0,046 [0,010; 0,081]*
pT ₃ , n=62 (3)	0,305 [0,193; 0,450]	0,147 [0,034; 0,406]
	p ₁₋₃ <0,05	
Степень злокачественности:		
GI, n=21 (4)	0,147 [0,082; 0,229]	0,099 [0,063; 0,166]
GII, n=22 (5)	0,227 [0,144; 0,316]	0,076 [0,020; 0,178]
	p ₄₋₅ <0,05	
GIII, n=72 (6)	0,379 [0,239; 0,530]	0,126 [0,002; 0,598]
	p ₄₋₆ <0,05	
GIV, n=10 (7)	0,439 [0,404; 0,763]	0,435 [0,207; 0,737]
	p ₄₋₇ <0,05	p ₄₋₇ <0,05

* — различия статистически значимы при сравнении содержания мРНК генов *FCGR3A* и *FCGR3B* внутри группы pT₂ (p<0,05).

pT₁, содержание мРНК гена *FCGR3A* было статистически значимо ниже (p<0,05), чем в образцах пациентов, имевших опухоли размером pT₃, — в 1,5 раза (табл. 3). Отличий в уровнях мРНК гена *FCGR3B* у лиц, имеющих различные размеры первичного очага, не обнаружено (p>0,05). Следует отметить существование статистически значимых различий количества мРНК этих генов в образцах опухолей, классифицируемых как pT₂, где уровень мРНК гена *FCGR3A* превышал содержание мРНК гена *FCGR3B* в 10 раз (p<0,05). В образцах опухолей, относящихся к pT₁ и pT₃, содержание тестированных мРНК генов *FCGR3A* и *FCGR3B* не различалось (p>0,05), а уровень мРНК гена *FCGR3A* был выше содержания мРНК гена *FCGR3B* только в 2,2 и 2,0 раза соответственно.

Обращает на себя внимание разнонаправленный характер изменений уровней мРНК этих генов в данных группах (см. табл. 3). По-видимому, содержание мРНК гена *FCGR3A* является более чувствительным маркером роста первичной опухоли, чем количество мРНК гена *FCGR3B*. В литературе имеются сведения о возможной вовлеченности *FCGR3A* в регуляцию хронического воспаления в опухолях больных колоректальным раком [10]. Нельзя исключить подобные механизмы участия *FCGR3A* в патогенезе рака почки.

В исследовании проведена оценка содержания мРНК генов *FCGR3A* и *FCGR3B* в опухолях с разной степенью злокачественности (G3). При GII уровень мРНК гена *FCGR3A* воз-

растал в 1,5 раза (p<0,05) по сравнению с его значением в образцах больных с опухолями GI, при GIII — в 2,6 (p<0,05), при GIV — в 2,9 раза (p<0,05) соответственно (см. табл. 3). Количество мРНК гена *FCGR3B* в образцах опухолей GIV увеличивалось в 4,4 раза (p<0,05) по сравнению с ее содержанием в образцах новообразований GI.

Полученные результаты свидетельствуют, что изменения исследуемых мРНК носят однонаправленный характер, связанный с ростом содержания как мРНК гена *FCGR3A*, так и мРНК гена *FCGR3B* по мере увеличения степени злокачественности опухоли. Выявленные различия содержания мРНК этих генов у больных с опухолями разной степени злокачественности указывают, что по мере увеличения злокачественности новообразования нарастает напряженность иммунного ответа, что не оптимально для торможения опухолевого роста. Предположительно это связано с участием самой опухоли в процессах экспрессии мембранных белков на поверхности иммунокомпетентных клеток [12]. Кроме того, вполне вероятно, что по мере роста размеров первичного новообразования или повышения его степени злокачественности происходит нарастание степени выраженности воспалительных процессов в окружающих тканях, которое сопровождается привлечением в опухоль различных лейкоцитарных клеток, в том числе нейтрофилов, NK-клеток и макрофагов.

Наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах не сопровождалось статистически значимыми различиями количества мРНК генов *FCGR3A* и *FCGR3B* в образцах опухолевой ткани у пациентов (p>0,05). Напротив, при появлении отдаленных метастазов уровень мРНК гена *FCGR3A* был в 1,7 (p<0,05), а содержание мРНК гена *FCGR3B* — в 1,2 раза выше (p<0,05), чем у лиц, не имевших вторичных очагов поражения (табл. 4).

В случае наличия опухолевого тромба в системе нижней полой вены содержание мРНК гена *FCGR3A* возрастало по сравнению с показателями лиц, у которых тромб не выявлялся, в 1,7 раза (p<0,05). Количество мРНК гена *FCGR3B* статистически значимо не различалось в обеих этих группах.

Таблица 4

Содержание мРНК генов *FCGR3A* и *FCGR3B* у больных раком почки в зависимости от наличия отдаленных метастазов и опухолевых тромбов (Me [25%; 75%])

Группы	мРНК <i>FCGR3A</i>	мРНК <i>FCGR3B</i>
Метастазов нет, n=94 (1)	0,226 [0,138; 0,330]	0,102 [0,033; 0,190]
	p ₁₋₂ <0,05	
Метастазы есть, n=31 (2)	0,376 [0,185; 0,433]	0,126 [0,015; 0,219]
Наличие тромба, n=32 (3)	0,381 [0,217; 0,485]	0,127 [0,036; 0,305]
Отсутствие тромба, n=93 (4)	0,221 [0,135; 0,314]	0,102 [0,024; 0,188]
	p ₃₋₄ <0,05	

Выявление отдаленных метастазов и/или опухолевых тромбов в системе нижней полой вены относится к неблагоприятным факторам прогноза [13–15]. Можно предположить, что повышенная инфильтрация опухоли нейтрофилами и NK-клетками наблюдается в более прогностически неблагоприятных случаях. Натуральные киллеры играют ключевую роль в защите от злокачественных или вирус-инфицированных клеток [16]. Они могут быть «специфически активированы» через определенные Fc-рецепторы, которые экспрессируются на их клеточной поверхности, в том числе Fc γ R11A, передающие активирующие сигналы внутрь клетки. После активации Fc-рецепторов антителами, связанными с клетками-мишенями, NK-клетки способны лизировать клетки-мишени без прайминга и секретировать цитокины, такие как гамма-интерферон [17, 18]. По-видимому, высокий уровень мРНК гена *FCGR3A* в этих условиях связан с повышенной экспрессией Fc γ R11a, направленной на активацию NK-клеток, и потому в особо прогностически неблагоприятных ситуациях наблюдается повышение уровня мРНК гена *FCGR3B*.

Связи между инфильтрацией почечно-клеточной карциномы клетками иммунной системы и клинико-патологическими характеристиками остаются до настоящего времени неясными и активно изучаются. Состав опухоли-инфильтрирующих лейкоцитов весьма гетерогенен. К лейкоцитам, инфильтрирующим опухоль, относят лимфоциты (CD8⁺ Т-клетки, Th1-клетки, В-лимфоциты), дендритные клетки, опухоль-ассоциированные макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки. Относительно реже встречаются Th2- и регуляторные Т-клетки, что предполагает преобладание провоспалительного профиля. С помощью масс-спектрометрии относительно недавно показано, что превалирует популяция Т-лимфоцитов, затем следуют опухоль-ассоциированные макрофаги, осуществляющие Fc γ R-опосредованный фагоцитоз, NK-клетки, В-клетки, дендритные клетки и нейтрофилы [19]. В опухолевом микроокружении наряду с Т-регуляторами находятся инфильтрирующие опухоль супрессорные миелоидные клетки, которые блокируют развитие эффективно иммунного ответа [20].

Еще одним типом иммунных клеток, вносящим вклад в опухолевую иммуносупрессию, являются опухоль-ассоциированные макрофаги [21]. Показано, что отсутствие ответа на ингибиторы тирозинкиназы связано с повышением количества в опухолевых очагах активированных опухоль-ассоциированных макрофагов [19]. Установлено, что опухоль-ассоциированные NK-клетки имеют пониженную экспрессию CD16, но их количество в процентном отношении в 8 раз превышает содержание этих же клеток в крови. При этом известна очень высокая вариабельность количества NK-клеток у разных больных, по-видимому, зависящая от течения опухолевого процесса и влияющая на опухолевое микроокружение [22]. Показано, что степень инфильтрации NK-клетками

и экспрессия маркеров (CD16 и цитотоксинов) определяют функциональную способность NK-клеток, инфильтрирующих почечно-клеточную карциному, и могут быть использованы для характеристики подгрупп почечно-клеточного рака [23]. Обнаружены положительные корреляции между содержанием макрофагов, стадией опухоли и степенью злокачественности новообразования. Кроме того, выявлено, что ассоциированные с опухолью нейтрофилы способствуют прогрессированию новообразования через ограничение противоопухолевого иммунитета, воздействуя на местное воспаление, ангиогенез и лимфангиогенез [24]. Полученные нами результаты свидетельствуют о повышении уровня экспрессии генов, кодирующих CD16a в NK-клетках, макрофагах, CD16b — в нейтрофилах и соответствуют представленным в литературных источниках данным.

Заключение

В образцах опухолевой ткани у больных светлоклеточным раком почки происходит преимущественная продукция мРНК гена *FCGR3A* в сравнении с мРНК гена *FCGR3B*. Содержание мРНК гена *FCGR3A* возрастает при наличии клинико-морфологических признаков неблагоприятного прогноза заболевания: повышения степени злокачественности новообразования, появления отдаленных метастазов, опухолевого тромба в системе нижней полой вены.

Содержание мРНК гена *FCGR3A* в опухолевой ткани больных более подвержено количественным изменениям, связанным с выявлением неблагоприятных прогностических факторов, чем уровень мРНК гена *FCGR3B*. Однако в случаях опухолей низкой степени дифференцировки или при появлении вторичных очагов поражения продукция мРНК гена *FCGR3B* возрастает по сравнению с ее значением в более прогностически благоприятных ситуациях.

Уровень экспрессии мРНК гена *FCGR3A* и в некоторых случаях — мРНК гена *FCGR3B* в ткани опухоли у больных раком почки позволяет говорить о прогностическом значении этих генов в оценке течения заболевания.

Источники финансирования. Исследование выполнено по инициативе и с использованием средств авторов.

Конфликт интересов. Авторы не имеют конфликта интересов.

Литература/References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(1): 7–30, <https://doi.org/10.3322/caac.21442>.
2. Barata P.C., Rini B.I. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(6): 507–524, <https://doi.org/10.3322/caac.21411>.
3. Zhang S., Zhang E., Long J., Hu Z., Peng J., Liu L.,

Tang F., Li L., Ouyang Y., Zeng Z. Immune infiltration in renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 2019; 110(5): 1564–1572, <https://doi.org/10.1111/cas.13996>.

4. Giraldo N.A., Becht E., Vano Y., Sautès-Fridman C., Fridman W.H. The immune response in cancer: from immunology to pathology to immunotherapy. *Virchows Arch* 2015; 467(2): 127–135, <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1787-7>.

5. Gillis C., Gouel-Chéron A., Jönsson F., Bruhns P. Contribution of human FcγRs to disease with evidence from human polymorphisms and transgenic animal studies. *Front Immunol* 2014; 5: 254, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00254>.

6. Wang E., Adams S., Stroncek D.F., Marincola F.M. Human leukocyte antigen and human neutrophil antigen systems. In: *Hematology*. Silberstein L.E., Anastasi J., Hoffman R., Benz E.J., Heslop H., Weitz J. (editors). Elsevier; 2018: p. 1721–1737, <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-35762-3.00113-x>.

7. Bhatnagar N., Ahmad F., Hong H.S., Eberhard J., Lu I.N., Ballmaier M., Schmidt R.E., Jacobs R., Meyer-Olson D. FcγRIII (CD16)-mediated ADCC by NK cells is regulated by monocytes and FcγRII (CD32). *Eur J Immunol* 2014; 44(11): 3368–3379, <https://doi.org/10.1002/eji.201444515>.

8. Chomczynski P., Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate–phenol–chloroform extraction: twenty-something years on. *Nat Protoc* 2006; 1(2): 581–585, <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.83>.

9. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-ΔΔC_T} method. *Methods* 2001; 25(4): 402–408, <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>.

10. Красногорова Н.В., Новиков Д.В., Фомина С.Г., Алясова А.В., Магомедов М.А., Новиков В.В., Караулов А.В. Уровень мРНК CD16A и CD16B как потенциальный иммунологический маркер при колоректальном раке. *Бюллетень сибирской медицины* 2019; 18(1): 220–227, <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-220-227>.

Krasnogorova N.V., Novikov D.V., Fomina S.G., Alyasova A.V., Magomedov M.A., Novikov V.V., Karaulov A.V. The CD16A and CD16B mRNA level as potential immunological marker in colorectal cancer. *Bulleten' sibirskoy mediciny* 2019; 18(1): 220–227, <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-220-227>.

11. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(10): 626–638, <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>.

12. Головизнин М.В. Вмешательство раковых клеток в процессы созревания и селекции Т-лимфоцитов как фактор опухолевой прогрессии. *Иммунология* 2001; 6: 4–10.

Goloviznin M.V. Intervention of cancer cells in the processes of maturation and selection of T-lymphocytes as a factor in tumor progression. *Immunologia* 2001; 6: 4–10.

13. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Полоцкий Б.Е., Матвеев Б.П., Носов Д.А. Хирургическое лечение метастазов рака почки в легких. *Российский онкологический журнал* 2003; 4: 15–18.

Davydov M.I., Matveev V.B., Polotsky B.E., Matveev B.P., Nosov D.A. Surgical treatment of renal carcinoma metastases to the lungs. *Rossiyskiy onkologicheskij zurnal* 2003; 4: 15–18.

14. Serena G., Gonzalez J., Gaynor J.J., Salerno T., Verzaro R., Ciancio G. Pulmonary tumor embolization as early manifestation in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus: perioperative management and outcomes. *J Card Surg* 2019; 34(10): 1018–1023, <https://doi.org/10.1111/jocs.14182>.

15. Manso M., Pacheco-Figueiredo L., Santos-Silva A., Silva J., Silva C., Cruz F. Renal cell carcinoma with venous thrombus: should surgery be offered when metastasis is present at diagnosis? *Urol Int* 2018; 101(4): 387–390, <https://doi.org/10.1159/000493510>.

16. Vivier E., Tomasello E., Baratin M., Walzer T., Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 503–510, <https://doi.org/10.1038/ni1582>.

17. Campbell K.S., Hasegawa J. Natural killer cell biology: an update and future directions. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(3): 536–544, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.006>.

18. Wang W., Erbe A.K., Hank J.A., Morris Z.S., Sondel P.M. NK cell-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2015; 6: 368, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00368>.

19. Hakimi A.A., Voss M.H., Kuo F., Sanchez A., Liu M., Nixon B.G., Vuong L., Ostrovskaya I., Chen Y.B., Reuter V., Riaz N., Cheng Y., Patel P., Marker M., Reising A., Li M.O., Chan T.A., Motzer R.J. Transcriptomic profiling of the tumor microenvironment reveals distinct subgroups of clear cell renal cell cancer — data from a randomized phase III trial. *Cancer Discov* 2019; 9(4): 510–525, <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-0957>.

20. Díaz-Montero C.M., Rini B.I., Finke J.H. The immunology of renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(12): 721–735, <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0316-3>.

21. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(3): 162–174, <https://doi.org/10.1038/nri2506>.

22. Guan Y., Chambers C.B., Tabatabai T., Hatley H., Delfino K.R., Robinson K., Alanee S.R., Ran S., Torry D.S., Wilber A. Renal cell tumors convert natural killer cells to a proangiogenic phenotype. *Oncotarget* 2020; 11(26): 2571–2585, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27654>.

23. Schleyen J.S., Baur N., Kammerer R., Nelson P.J., Rohmann K., Gröne E.F., Hohenfellner M., Haferkamp A., Pohla H., Schendel D.J., Falk C.S., Noessner E. Cytotoxic markers and frequency predict functional capacity of natural killer cells infiltrating renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12(3 Pt 1): 718–725, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-0857>.

24. Xu W., Jiang X., Guan C., Gu M. The prognostic and predictive value of tumor infiltrating macrophage and neutrophil in patient with clear cell renal cell carcinoma: tumor infiltrating lymphocytes in renal cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(46): e23181, <https://doi.org/10.1097/md.00000000000023181>.