

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.134-142>  
УДК: 618.19-006.6:577.1



## Особливості експресії транскрипційного фактора NF-κB у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози з різними прозапальними цитокінами

Білий О.М.<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6267-0331>, e-mail: abely@ukr.net  
Мітряєва Н.А.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7641-3133>, e-mail: radoncol\_lab@ukr.net  
Красносельський М.В.<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5329-5533>, e-mail: medrad20@ukr.net  
Гребіник Л.В.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5010-5407>, e-mail: radoncol\_lab@ukr.net

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

## Features of the expression of the transcription factor NF-κB in patients with secondary edematous breast cancer with various pro-inflammatory cytokines

Bilyy O.M.<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6267-0331>, e-mail: abely@ukr.net  
Mitriaieva N.A.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7641-3133>, e-mail: radoncol\_lab@ukr.net  
Krasnoselskyi M.V.<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5329-5533>, e-mail: medrad20@ukr.net  
Grebinyk L.V.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5010-5407>, e-mail: radoncol\_lab@ukr.net

<sup>1</sup>State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

### Ключові слова:

вторинно-набряковий рак грудної залози, транскрипційний фактор NF-κB, цитокіни.

### Для кореспонденції:

Білий Олександр Миколайович  
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділення онкохірургії; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; e-mail: abely@ukr.net

© Білий О.М., Мітряєва Н.А.,  
Красносельський М.В.,  
Гребіник Л.В., 2024

### РЕЗЮМЕ

**Актуальність.** Однією із значних особливостей вторинно-набрякового раку грудної залози (ВНРГЗ), найбільш злоякісної форми новоутворень, є вираженість хронічного запалення, яке має значення для патогенезу та прогресування захворювання. Нині накопичені докази взаємодіючих канцерогенезу та запалення. Вагому роль як при запаленні, так і при канцерогенезі відіграють транскрипційний фактор (NF-κB) та прозапальні цитокіни. Регуляція NF-κB сигнальних шляхів порушена при багатьох злоякісних захворюваннях, у тому числі й при захворюваннях на рак грудної залози. Отже, дослідження вмісту прозапальних цитокінів та NF-κB є актуальним і може дати цінну інформацію про перебіг пухлинного процесу. Але зустрічається небагато наукових праць, які присвячені цитокіновому профілю у співвідношенні з NF-κB при пухлинах грудної залози.

**Мета роботи** – вивчення вмісту NF-κB-p105 та прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNFα) у сироватці крові хворих на ВНРГЗ.

**Матеріали та методи.** Обстежено 87 хворих (42 – на ВНРГЗ, 45 – на РГЗ) до лікування. 42 хворі на ВНРГЗ у стадії T4bN0-3M0 були віком від 34 до 71 року (медіана 53,1). Протоковий рак констатовано у 30 пацієток (71,43%), часточковий – у 12 (28,57%). Пухлина більше 5 см виявлена у 20 осіб (47,6%), менше 5 см – у 22 (52,4%). Групу порівняння склали 45 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку в стадії T3-4N1-3M0, віком від 30 до 67 років (медіана 52,3). Пухлина понад 5 см була у 12 (26,7%), менше 5 см – у 33 (73,3%) пацієток. Протоковий рак діагностовано у 33 хворих (73,3%), часточковий – у 12 (26,7%). У групу контролю увійшли 10 пацієток з фіброаденомами. Вміст цитокінів (IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, TNFα) у сироватці крові хворих визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням стандартних наборів реактивів ЗАО «Вектор-Бест». Вміст субодиниці NF-κB1 (p105 → p50) визначали методом ІФА з використанням реактивів «Human NFκB – p105 (Nuclear factor NF-κappa-B p 105 subunit) ELISA Kit». Вимірювання проводили за допомогою напівавтоматичного імуноферментного аналізатора «Іммуноchem-2100» (США).

**Результати та їх обговорення.** Визначено, що при ВНРГЗ рівні прозапальних цитокінів IL-6, IL-8, TNFα збільшуються у 1,4 рази, порівняно з показниками при РГЗ, найбільшим був рівень IL-8. Сумарний рівень NF-κB у хворих на ВНРГЗ збільшувався в 14,7, а при РГЗ в 2,4 рази, порівняно із особами з фіброаденомами. Рівень NF-κB у групах хворих на ВНРГЗ з IL-6, TNFα був вище,

ніж у групах з РГЗ у 3,1 рази та 1,7 рази відповідно. Виявлено, що найвищий рівень NF- $\kappa$ B був у групі з цитокином IL-8, і при ВНРГЗ його рівень був вище у 5,7 рази, ніж при РГЗ. У хворих на ВНРГЗ встановлено кореляції між NF- $\kappa$ B та цитокинами: NF- $\kappa$ B та IL-8 ( $r = 0,80$ ;  $p < 0,05$ ); NF- $\kappa$ B та IL-6 ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,05$ ); NF- $\kappa$ B та TNF $\alpha$  ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,05$ ). Отже, особливістю ВНРГЗ є збільшення вмісту NF- $\kappa$ B та IL-6, і TNF $\alpha$ , та значне підвищення рівня NF- $\kappa$ B та IL-8, порівняно як з показниками при РГЗ, так і з показниками осіб з фіброаденомами.

**Висновки.** Виявлено активацію транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B-p105 та вірогідне підвищення рівнів прозапальних цитокинів (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) в сироватці крові хворих на ВНРГЗ, порівняно з особами із фіброаденомами, що свідчить про високий канцерогенний потенціал пухлини та наявність запального компонента. Показано, що найвищий рівень NF- $\kappa$ B-p105 виявляється у групі хворих на ВНРГЗ з найвищим рівнем цитокинів IL-8. Встановлено, що у хворих на ВНРГЗ рівень транскрипційного фактора та прозапальних цитокинів IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  у сироватці крові вірогідно вище, ніж у хворих на РГЗ, що підтверджує високу агресивність цієї форми захворювання.

#### Для цитування:

Білий О.М., Мітряєва Н.А., Красносельський М.В., Гребіник Л.В. Особливості експресії транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози з різними прозапальними цитокинами. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 2. С. 134–142. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.134-142>

#### Key words:

secondary edematous breast cancer, transcription factor NF- $\kappa$ B, cytokines.

#### For correspondence:

*Bilyy Oleksandr Mykolayovych*  
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Surgical Oncology;  
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;  
e-mail: abely@ukr.net

© *Bilyy O.M., Mitriayeva N.A., Krasnoselskiy M.V., Grebinyk L.V., 2024*

#### ABSTRACT

**Background.** One of the most prominent features of secondary edematous breast cancer (SEBC), which is the most malignant form of this type of cancer, is severity of chronic inflammation that is important for pathogenesis and progression of the disease. As of now, there is evidence of association of carcinogenesis and inflammation. The transcription factor (NF- $\kappa$ B) and pro-inflammatory cytokines play a pivotal role in both inflammation and carcinogenesis. The regulation of NF- $\kappa$ B signal pathways is impaired in a lot of malignant diseases, including breast cancer (BC). Thus, the study of the content of pro-inflammatory cytokines and NF- $\kappa$ B is of high priority, as it can provide valuable information about the course of the tumor process. However, there are few research papers that deal with association of cytokine profile and NF- $\kappa$ B in breast tumors.

**Purpose** – is to study the content of NF- $\kappa$ B-p105 and pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) in the blood serum of patients with secondary edematous breast cancer.

**Materials and Methods.** 87 patients (42 with SEBC, 45 with BC) were examined prior to treatment. The age of 42 patients with T4bN0-3M0 SEBC ranged from 34 to 71 years (median 53.1). The ductal cancer was found in 30 patients (71.43%), the lobular cancer – in 12 patients (28.57%). The tumor of more than 5 cm was detected in 20 individuals (47.6%), the tumor of less than 5 cm – in 22 individuals (52.4%). The comparison group consisted of 45 patients with BC, with their age ranging from 30 to 67 years (median 52.3). They had T3-4N1-3M0 non-edematous locally advanced BC. The tumor of more than 5 cm was detected in 12 patients (26.7%), the tumor of less than 5 cm – in 33 patients (73.3%). The ductal cancer was diagnosed in 33 patients (73.3%), the lobular cancer – in 12 patients (26.7%). The control group consisted of 10 patients with fibroadenomas. The content of cytokines (IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) in the blood serum of patients was measured using the ELISA assay and CJSC «Vektor-Best» standard assay kits. The content of NF- $\kappa$ B1 subunit (p105  $\rightarrow$  p50) was measured using the ELISA assay and the Human NF $\kappa$ B – p105 (Nuclear factor NF- $\kappa$ B p 105 subunit) ELISA Kit. The measurement was performed using the Immunochem-2100 American semi-automatic immunoassay analyzer.

**Results.** It was found that in SEBC, the levels of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  were increased by 1.4 times, compared to the parameters in BC, and the level of IL-8 was the highest. The total level of NF- $\kappa$ B increased by 14.7 times in patients with SEBC and by 2.4 times in patients with BC, compared to individuals with fibroadenomas. The level of NF- $\kappa$ B in SEBC in groups with IL-6, TNF $\alpha$  was higher than in groups with BC by 3.1 and 1.7 times, respectively. It was found that the highest level of NF- $\kappa$ B was in the group with cytokine IL-8. In SEBC, it was higher by 5.7 times than in BC. In patients with SEBC, correlations between NF- $\kappa$ B and cytokines were established: NF- $\kappa$ B and IL-8 ( $r = 0.80$ ;  $p < 0.05$ ); NF- $\kappa$ B and IL-6 ( $r = 0.60$ ;  $p < 0.05$ ); NF- $\kappa$ B and TNF $\alpha$  ( $r = 0.60$ ;  $p < 0.05$ ). Thus, one feature of SEBC is the increase in the content of NF- $\kappa$ B, IL-6, and TNF $\alpha$ , and also a significant increase in the level of NF- $\kappa$ B and IL-8, compared to the parameters in patients with BC as well as in patients with fibroadenomas.

**Conclusions.** It was found that there was activation of the transcription factor NF- $\kappa$ B-p105 and a significant increase in the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) in the blood serum of patients with SEBC, compared to patients with fibroadenomas, which indicates high carcinogenic potential of the tumor and

the presence of the inflammatory component. It was demonstrated that the highest level of NF- $\kappa$ B-p105 was detected in the group of patients with SEBC with the highest level of cytokines IL-8. It was also found that in patients with SEBC, the level of the transcription factor and pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  in the blood serum was significantly higher than in patients with BC, thereby confirming severe aggressiveness of this form of the disease.

#### For citation:

Bilyy OM, Mitriaieva NA, Krasnoselskyi MV, Grebinyk LV. Features of the expression of the transcription factor NF- $\kappa$ B in patients with secondary edematous breast cancer with various pro-inflammatory cytokines. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(2):134–142. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.09-18>

#### Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробити програму комплексного лікування хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози з урахуванням механізмів патогенезу запального і набрякового компонентів агресивності пухлинного процесу», номер державної реєстрації: 0118U001712, шифр теми: НАМН 03.18, прикладна, термін виконання: 01.2018–12.2020 рр., керівник – директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський.

#### Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «To develop a program of complex treatment of patients with secondary edematous breast cancer, taking into account the mechanisms of the pathogenesis of the inflammatory and edematous components of the aggressiveness of the tumor process», state registration number: 0118U001712, research project code: NAMN 03.18 applied, period for performance 01.2018–12.2020; led by Director of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi.

#### ВСТУП

Вторинно-набряковий рак грудної залози (ВНРГЗ) є однією з найбільш злоякісних форм новоутворень, які мають несприятливий прогноз – 5-річна виживаність у середньому не перевищує 12–50% [1]. Однією із значних особливостей ВНРГЗ є вираженість хронічного запалення, яке має значення для патогенезу та прогресування захворювання [2]. Нині накопичені докази взаємодієнь канцерогенезу та запалення [3]. Велике значення як при запаленні, так і при канцерогенезі, мають транскрипційний фактор (NF- $\kappa$ B) та цитокіни. NF- $\kappa$ B представляє собою гетеродимерний комплекс білків родини Rel. Ідентифіковано 5 білків родини NF- $\kappa$ B, яка вміщує загальний ДНК-зв'язуючий домен: (NF- $\kappa$ B1 (p50/p105), NF- $\kappa$ B2 (p52/p100), RelA (p65), RelB і cRel. NF- $\kappa$ B є одним найбільш універсальним клітинним регулятором, який відіграє важливу роль у клітинній проліферації, апоптозі, ангиогенезі, запаленні, оскільки він регулює експресію генів, які залучені до цих процесів [4]. Регуляція NF- $\kappa$ B сигнальних шляхів порушена при багатьох злоякісних захворюваннях, у тому числі й при захворюваннях на рак грудної залози. Активація NF- $\kappa$ B призводить до активізації антиапоптичних генів, тим самим забезпечує механізм виживання клітин для протистояння фізіологічному стресу, який викликає запальну реакцію. Поєднання онкологічних та запальних процесів, що супроводжуються активізацією NF- $\kappa$ B, зумовлює важливість вивчення цього фактора при агресивній формі ВНРГЗ, патогенез якого пов'язаний з канцерогенезом та розвитком запальних процесів. Різнома-

#### INTRODUCTION

Secondary edematous breast cancer (SEBC) is one of the most malignant forms of neoplasms that have unfavorable prognosis – 5-year survival does not exceed 12–50% on average [1]. One of the most prominent features of SEBC is severity of chronic inflammation that is important for pathogenesis and progression of the disease [2]. As of now, there is evidence of association of carcinogenesis and inflammation [3]. The transcription factor (NF- $\kappa$ B) and cytokines play a pivotal role in both inflammation and carcinogenesis. NF- $\kappa$ B is a heterodimeric complex of Rel family proteins. There are 5 proteins of NF- $\kappa$ B family that contains a DNA-binding domain: NF- $\kappa$ B1 (p50/p105), NF- $\kappa$ B2 (p52/p100), RelA (p65), RelB, and cRel. NF- $\kappa$ B is one of the most universal cellular regulators, which plays an important role in cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, and inflammation, since it regulates expression of genes involved in this process [4]. The regulation of NF- $\kappa$ B signal pathways is impaired in a lot of malignant diseases, including breast cancer (BC). The activation of NF- $\kappa$ B leads to activation of antipathic genes, thereby maintaining the cell survival mechanism to resist physiological stress that triggers inflammatory reaction. The combination of oncological and inflammatory processes, accompanied by activation of NF- $\kappa$ B, is what makes studying this factor in aggressive form of SEBC important, as pathogenesis of SEBC is associated with carcinogenesis and development of inflammatory processes. The variety of biological effects of cytokines and their key role as mediators prove their participation in inflammation and malignant neo-

нітність біологічних ефектів цитокінів, їх ключова роль як медіаторів зумовлює участь при запаленні та злякисних новоутвореннях [5]. Перехресна взаємодія між імунними і злякисними клітинами, що стимулює ріст пухлини, опосередковується цитокінами, які активують онкогенні фактори NF- $\kappa$ B [6]. В імунних клітинах NF- $\kappa$ B сприяють продукції прозапальних цитокінів, таких як IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, що опосередковують активацію NF- $\kappa$ B у ракових клітинах [7]. В залежності від дії на запальний процес цитокіни поділяються на 2 групи – прозапальні та протизапальні. Транскрипційний фактор NF- $\kappa$ B індукує прозапальні цитокіни, які регулюють імунну відповідь. Зв'язок концентрації цитокінів з основними властивостями злякисної тканини надає можливість використання даних показників в якості маркерів пухлинної прогресії та прогнозу раку грудної залози [8]. Отже, дослідження вмісту прозапальних цитокінів та NF- $\kappa$ B може дати цінну інформацію про перебіг пухлинного процесу. Нажаль, у доступній літературі зустрічається небагато праць, які присвячені дослідженню цитокінового профілю у співвідношенні з NF- $\kappa$ B при пухлинах грудної залози, зокрема, при ВНРГЗ, від яких залежить як перебіг запального процесу, так і розвиток пухлинного процесу.

**Мета роботи** – вивчення вмісту NF- $\kappa$ B-p105 та прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) у сироватці крові у хворих на ВНРГЗ.

plasms [5]. The cross-coupling between immune and malignant cells, which stimulates tumor growth, is mediated by cytokines that activate NF- $\kappa$ B oncogenic factors [6]. In immune cells, NF- $\kappa$ B contribute to production of pro-inflammatory cytokines, such as IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, which mediate the activation of NF- $\kappa$ B in cancer cells [7]. Depending on the effect on the inflammatory process, cytokines are divided into 2 groups: pro-inflammatory and anti-inflammatory. The transcription factor NF- $\kappa$ B induces pro-inflammatory cytokines that regulate immune response. The connection of cytokine concentration with the main properties of a malignant tissue allows these parameters to be used as markers of the tumor progression and prognosis for BC [8]. Thus, the study of the content of pro-inflammatory cytokines and NF- $\kappa$ B can provide valuable information about the course of the tumor process. However, there are few research papers that deal with association of cytokine profile and NF- $\kappa$ B in breast tumors, including the ones in SEBC, which effect both course of the inflammatory process and development of the tumor process.

**Objective** – is to study the content of NF- $\kappa$ B-p105 and pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) in the blood serum of patients with SEBC.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## MATERIALS AND METHODS

Обстежено 87 хворих (42 – на ВНРГЗ, 45 – на РГЗ). Всі хворі лікувалися в Державній установі «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України». Усі пацієнтки були обстежені до лікування.

42 хворі на ВНРГЗ у стадії T4bN0-3M0 були віком 34–71 р. (медіана 53,1 р.). У 26 жінок відзначена менопауза. Протоковий рак констатовано у 30 пацієнток (71,43%), часточковий – у 12 (28,57%). Пухлина більше 5 см виявлена у 20 осіб (47,6%), менше 5 см – у 22 (52,4%).

Групу порівняння склали 45 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку в стадії T3-4N1-3M0, віком 30–67 р. (медіана 52,3 р.), 19 пацієнток були у менопаузі. Пухлина понад 5 см визначена у 12 (26,7%), менше 5 см – у 33 (73,3%) пацієнток. Протоковий рак діагностовано у 33 хворих (73,3%), часточковий – у 12 (26,7%).

У групу контролю увійшли 10 пацієнток з фіброаденомами, які проходили лікування в нашій клініці.

Вміст цитокінів (IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) у сироватці крові хворих визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів реактивів ЗАО «Вектор-Бест». Вимірювання проводили за допомогою напівавтоматичного імуноферментного аналізатора «Immunochem-2100» (США).

У всіх хворих основної та групи порівняння визначали вміст субодиниці NF- $\kappa$ B1 (p105 → p50) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням стандартного набору реактивів «Human NF $\kappa$ B – p105 (Nuclear factor NF- $\kappa$ B p 105 subunit) ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc. USA»). Вимірювання проводили за допомо-

87 patients (42 with SEBC, 45 with BC) were examined. All of them underwent treatment at State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». All the patients were examined prior to treatment.

The age of 42 patients with T4bN0-3M0 SEBC ranged from 34 to 71 years (median 53.1). Menopause was found in 26 women. The ductal cancer was found in 30 patients (71.43%), the lobular cancer – in 12 patients (28.57%). The tumor of more than 5 cm was detected in 20 individuals (47.6%), the tumor of less than 5 cm – in 22 individuals (52.4%).

The comparison group consisted of 45 patients with BC, with their age ranging from 30 to 67 years (median 52.3). They had T3-4N1-3M0 non-edematous locally advanced BC. 19 women were in menopause. The tumor of more than 5 cm was detected in 12 patients (26.7%), the tumor of less than 5 cm – in 33 patients (73.3%). The ductal cancer was diagnosed in 33 patients (73.3%), the lobular cancer – in 12 patients (26.7%).

The control group consisted of 10 patients with fibroadenomas who underwent treatment at our institution.

The content of cytokines (IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) in the blood serum of patients was measured using the ELISA assay and CJS «Vektor-Best» standard assay kits. The measurement was performed using the Immunochem-2100 American semi-automatic immunoassay analyzer.

The content of NF- $\kappa$ B1 subunit (p105 → p50) was measured in all patients of the main group and the comparison group using the ELISA assay and the Human NF $\kappa$ B – p105 (Nuclear factor NF- $\kappa$ B p 105 subunit) ELISA Kit («Elabscience Biotechnology Inc. USA»).

гою напівавтоматичного імуноферментного аналізатора «Immunochem-2100» (США).

Від пацієнок отримано інформовану згоду на участь у дослідженні, яке проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964–2013 рр). Протоколи дослідження схвалені Комітетом з питань біоетики та деонтології ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Статистичний аналіз даних виконували за допомогою пакета статистичних програм «Statistica» при використанні непараметричних методів для малих вибірок, дані представлено у вигляді Me [LQ; UQ], Me – медіана, [LQ; UQ] – верхній та нижній квартилі. Результати порівнювали між групами за допомогою критерію Манна–Уїтні. Розбіжності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Коефіцієнт рангової кореляції визначали за методом Спірмена.

The measurement was performed using the Immunochem-2100 American semi-automatic immunoassay analyzer.

The patients gave an informed consent for participation in the study that was performed in accordance with the main bioethical norms of the World Medical Association Declaration of Helsinki «Ethical principles of medical research involving human subjects» (1964–2013). The research protocols were approved by the Bioethics and Deontology Committee of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

The statistical analysis of the data was performed using «Statistica» software package and nonparametric methods for small samples. The data are presented as Me [LQ; UQ]; Me is a median, [LQ; UQ] are upper and lower quartiles. The results were compared between groups using the Mann-Whitney U test. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

The rank correlation coefficient was assessed using the Spearman's method.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

## RESULTS AND DISCUSSION

У 42 хворих на ВНРГЗ, у 45 хворих на РГЗ та у 10 пацієнок з фіброаденомами до лікування було визначено рівень NF-kB-p105 та прозапальних цитокінів у сироватці крові. Дані наведені у таблиці 1.

The level of NF-kB-p105 and pro-inflammatory cytokines was measured in the blood serum of 42 patients with SEBC, 45 patients with BC, and 10 patients with fibroadenomas prior to treatment. The data are given in Table 1.

**Таблиця 1.** Рівень NF-kB – p105 у сироватці крові хворих на ВНРГЗ, РГЗ залежно від вмісту прозапальних цитокінів  
**Table 1.** The level of NF-kB-p105 in the blood serum of patients with SEBC, BC depending on the content of the pro-inflammatory cytokines

Показники Parameters	Група контролю Control group		Основна група Main group		Група порівняння Comparison group
	Фіброаденома (n=10) Fibroadenoma (n=10) Me (2LQ, UQ)	n	ВНРГЗ SEBC Me (L2Q, UQ)	n	
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	1,82 (0,02–4,30)	14	19,80* <sup>Δ</sup> (14,70–24,30)	15	13,20* (11,90–14,60)
NF-kB, нг/мл NF-kB, ng/mL	1,50 (0,05-5,30)		7,90* <sup>Δ</sup> (0,80–16,80)		2,51 (0,04–6,39)
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	4,70 (2,40–5,80)	14	148,60* <sup>Δ</sup> (84,80–211,4)	15	58,20* (36,20–82,7)
NF-kB, нг/мл NF-kB, ng/mL	–		17,50* <sup>Δ</sup> (16,80–17,50)		3,09 (0,04–8,39)
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	2,80 (1,60–3,20)	14	15,60* <sup>Δ</sup> (10,20–18,20)	15	9,10* (7,10–12,3)
NF-kB, нг/мл NF-kB, ng/mL	–		8,30* <sup>Δ</sup> (0,80–17,50)		3,58 (0,04–11,8)

**Примітки:**

\*Значущість відмінностей між показниками контрольної та групами ВНРГЗ, РГЗ (критерій Манна–Уїтні,  $p < 0,05$ ).

<sup>Δ</sup>Значущість відмінностей між показниками груп ВНРГЗ та РГЗ (критерій Манна–Уїтні).

**Notes:**

\*Significance of differences between the parameters of the control group and SEBC, BC groups (Mann–Whitney U test,  $p < 0.05$ ).

<sup>Δ</sup>Significance of differences between the parameters of SEBC and BC groups (Mann–Whitney U test).

В основній групі хворих та в групі порівняння у сироватці крові знайдена кількість NF-kB, IL-6, IL-8, TNFα, які можливо виміряти.

Аналіз рівнів прозапальних цитокінів у сироватці крові у хворих на ВНРГЗ показав збільшення рівнів IL-6, IL-8, TNFα у 10,9 рази, у 31,6, у 5,6 відповідно,

The measurable amount of NF-kB, IL-6, IL-8, TNFα was found in the blood serum of patients of the main group and the comparison group.

The analysis of levels of pro-inflammatory cytokines in patients with SEBC showed an increase in IL-6, IL-8, TNFα levels by 10.9, 31.6, and 5.6 times, respectively,

порівнянню з показниками осіб з фіброаденомами. При РГЗ також спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  у 7,2 рази, у 12,4, у 3,2 рази відповідно, у зіставленні із групою порівняння, але підвищення рівнів цитокінів більше при ВНРГЗ, ніж при РГЗ. Визначено, що при ВНРГЗ рівень IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  збільшується у 1,4 рази, 2,5 рази, 2,3 рази, відповідно, порівняно з показниками при РГЗ. Найбільшим був рівень цитокіну IL-8.

Для оцінки взаємозв'язку NF-kB з вмістом цитокінів у сироватці крові хворі на ВНРГЗ та РГЗ були розподілені по групам залежно від різних цитокінів. В кожній з них визначали рівень NF-kB. Як видно з таблиці, сумарний рівень NF-kB (в усіх групах) збільшувався в 11,7 рази при ВНРГЗ, а при РГЗ у 2,4 рази, порівняно із особами з фіброаденомами. Рівень NF-kB у хворих на ВНРГЗ у групах з IL-6, TNF $\alpha$  був вище, ніж у групах при РГЗ у 3,2 рази та 1,7 рази відповідно. Виявлено, що найвищий рівень NF-kB у групі з цитокіном IL-8 при ВНРГЗ був вище у 5,7 рази, ніж при РГЗ.

У хворих на ВНРГЗ встановлено кореляції між NF-kB та цитокінами:

NF-kB та IL-8 ( $r = 0,80$ ;  $p < 0,05$ )

NF-kB та IL-6 ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,05$ )

NF-kB та TNF $\alpha$  ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,05$ )

Отже, особливістю ВНРГЗ є збільшення вмісту NF-kB та IL-6, і TNF $\alpha$ , та значне підвищення рівня NF-kB та IL-8, порівняно як з показниками при РГЗ, так і з показниками осіб з фіброаденомами.

Відомо що IL-8 – найбільш активний індуктор запалення, рівень якого значно підвищений при ВНРГЗ, належить до СХС-хемокинів [9]. Не менш важлива властивість IL-8 у канцерогенезі [10]. Цей прозапальний цитокін посилює ангиогенез, відіграє важливу роль у виживаності ендотеліальних клітин та їх проліферації, інгібує апоптоз, посилює експресію антиапоптичних генів, бере участь у формуванні резистентності до хіміопроменевої терапії, метастазування.

Мультифункціональний інтерлейкін-6 є найбільш вивченим пропухлинним цитокіном [11]. За даними літератури підвищення рівня IL-6 за умов злякисного процесу свідчить про несприятливий перебіг захворювання [12]. Водночас відомо, що IL-6 належить до інтерлейкінів, які посилюють запалення, що є сприятливим фоном в онкогенезі.

Прозапальний цитокін TNF $\alpha$ , рівень якого підвищений, є промотором запалення та ангиогенезу, що стимулює пухлину [13].

Критичною в асоційованому із запаленням канцерогенезі є функція NF-kB. Відомо що транскрипційний фактор NF-kB може відігравати суттєву роль при хронічному запаленні [14]. NF-kB може бути залучений до зв'язку з запаленням та канцерогенезом, встановлені зв'язки між NF-kB та прозапальними цитокінами [15]. Отже, імуноферментний аналіз вмісту NF-kB та прозапальних цитокінів у сироватці крові у хворих на ВНРГЗ показав, що спостерігається значне підвищення та взаємозв'язок цих факторів, що зумовлює агресивність ВНРГЗ, патогенез якого пов'язаний з канцерогенезом і розвитком запальних процесів та є ознакою несприятливого перебігу захворювання. Це узгоджується із даними літератури щодо результатів про здатність як пухлинних клітин, так і клітин, які охоплені запальним процесом,

compared to the parameters of individuals with fibroadenomas. In BC, there was also an increase in the levels of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  by 7.2, 12.4, and 3.2 times, respectively, compared to the comparison group, but the increase in the level of cytokines was higher in SEBC than in BC. It was found that the levels of IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  increased by 1.4, 2.5, and 2.3 times, respectively, in SEBC, compared to the parameters in BC. The level of cytokine IL-8 was the highest.

To assess association of NF-kB and the content of cytokines in the blood serum, patients with SEBC and BC were divided into groups according to different cytokines. The level of NF-kB was measured in each of the groups. As can be seen from Table 1, the total level of NF-kB (in all groups) increased by 11.7 times in SEBC and by 2.4 times in BC, compared to patients with fibroadenomas. The level of NF-kB in patients with SEBC in groups with IL-6, TNF $\alpha$  was higher than in groups with BC by 3.2 and 1.7 times, respectively. It was found that the highest level of NF-kB was in the group with cytokine IL-8. In SEBC, it was higher by 5.7 times than in BC.

In patients with SEBC, correlations between NF-kB and cytokines were established:

NF-kB and IL-8 ( $r = 0.80$ ;  $p < 0.05$ )

NF-kB and IL-6 ( $r = 0.60$ ;  $p < 0.05$ )

NF-kB and TNF $\alpha$  ( $r = 0.60$ ;  $p < 0.05$ )

Thus, one feature of SEBC is the increase in the content of NF-kB, IL-6, and TNF $\alpha$ , and also a significant increase in the level of NF-kB and IL-8, compared to the parameters in BC as well as in patients with fibroadenomas.

It is known that IL-8 is a CXC chemokine receptor and the most active inducer of inflammation, the level of which significantly increases in SEBC [9]. The role of IL-8 in carcinogenesis is no less important [10]. This anti-inflammatory cytokine contributes to angiogenesis, plays an important role in the survival of endothelial cells and their proliferation, inhibits apoptosis, enhances expression of anti-apoptotic genes, participates in development of resistance to chemoradiation therapy, metastasis.

The multifunctional interleukin-6 is the most studied pro-tumor cytokine [11]. According to the literature data, an increase in the level of IL-6 in a malignant process indicates an unfavorable course of the disease [12]. At the same time, it is known that IL-6 is an interleukin that enhances inflammation, which is a favorable factor for oncogenesis.

The increased level of anti-inflammatory cytokine TNF $\alpha$  is a promoter of inflammation and angiogenesis, which stimulates the tumor [13].

The function of NF-kB in inflammation-associated carcinogenesis is critical. It is known that the transcription factor NF-kB may play a pivotal role in chronic inflammation [14]. NF-kB may be involved in the association with inflammation and carcinogenesis, as well as with pro-inflammatory cytokines [15]. Thus, the ELISA assay of the content of NF-kB and pro-inflammatory cytokines in the blood serum of patients with SEBC showed a significant increase and interconnection of these factors, which contributed to the aggressiveness of SEBC, the pathogenesis of which was associated with carcinogenesis and development of inflammatory processes, and it was also a sign of an unfavorable course of the disease. It correlates with literature data on

продуктувати NF-κB та цитокіни, які погіршують прогноз перебігу захворювання [16].

З огляду на викладене можна зробити висновки, що при ВНРГЗ доцільно визначати рівні NF-κB та прозапальних цитокінів для характеристики агресивності пухлинного процесу та вибору тактики лікування, направленою на пригнічення прозапальних ланцюгів онкогенезу.

## ВИСНОВКИ

Виявлена активація транскрипційного фактора NF-κB-p105 та вірогідне підвищення рівнів прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNFα) в сироватці крові хворих на ВНРГЗ, порівняно з особами із фіброаденомами, свідчить про високий канцерогенний потенціал пухлини та наявність запального компонента.

Показано, що найвищий рівень NF-κB-p105 виявляється у групі хворих на ВНРГЗ з найвищим рівнем цитокінів IL-8.

Встановлено, що у хворих на ВНРГЗ рівень транскрипційного фактора та прозапальних цитокінів IL-6, IL-8, TNFα в сироватці крові вірогідно вище, ніж у хворих на РГЗ, що підтверджує високу агресивність цієї форми захворювання.

the ability of both tumor cells and cells with the inflammatory process to produce NF-κB and cytokines that worsen the prognosis for the course of the disease [16].

In view of the above-mentioned information, one may conclude that it is relevant to measure levels of NF-κB and pro-inflammatory cytokines to characterize aggressiveness of the tumor process and select the proper treatment aimed at suppressing pro-inflammatory chains of oncogenesis.

## CONCLUSIONS

It was found that there was activation of the transcription factor NF-κB-p105 and a significant increase in the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNFα) in the blood serum of patients with SEBC, compared to patients with fibroadenomas, which indicates high carcinogenic potential of the tumor and the presence of the inflammatory component.

It was demonstrated that the highest level of NF-κB-p105 was detected in the group of patients with SEBC with the highest level of cytokines IL-8.

It was also found that in patients with SEBC, the level of the transcription factor and pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8, TNFα in the blood serum was significantly higher than in patients with BC, thereby confirming severe aggressiveness of this form of the disease.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Zupunski L., Yaumenenka A., Ryzhov A. et al. Breast cancer incidence in the regions of Belarus and Ukraine most contaminated by the Chernobyl accident: 1978 to 2016. *International journal of cancer*. 2021. Vol. 148(8). P. 1839–1849. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33346>
2. Horváth A., Rédling M. Breast cancer-related lymphedema and treatment. *AKJournals*. 2022. Vol. 163(23). P. 902–910. DOI: <https://doi.org/10.1556/650.2022.32468>
3. Bahirae A., Ebrahimi R., Halabian R., Aghabozorgi A.S., Amani J. The role of inflammation and its related microRNAs in breast cancer: A narrative review. *Journal of cellular physiology*. 2019. Vol. 234(11). P. 19480–19493. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28742>
4. Gaptulbarova K.A., Tsyganov M.M., Pevzner A.M., Ibragimova M.K., Litviakov N.V. NF-κB as a potential prognostic marker and a candidate for targeted therapy of cancer. *Experimental oncology*. 2020. Vol. 42(4). P. 263–269. DOI: <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-4.15414>
5. Malla R.R., Kiran P. Tumor microenvironment pathways: Cross regulation in breast cancer metastasis. *Genes & diseases*. 2020. Vol. 9(2). P. 310–324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.11.015>
6. Wang M., Chen S., He X., Yuan Y., Wei X. Targeting inflammation as cancer therapy. *Journal of hematology & oncology*. 2024. Vol. 17(1). 13 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01528-7>
7. Zhang W., Borcharding N., Kolb R. IL-1 Signaling in Tumor Micro-environment. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020. Vol. 1240. P. 1–23. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-38315-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-38315-2_1)
8. Gadi V., Shetty S.R. Potential of Anti-inflammatory Molecules in the Chemoprevention of Breast Cancer. *Recent advances in inflammation & allergy drug discovery*. 2022. Vol. 16(2). P. 60–76. DOI: <https://doi.org/10.2174/2772270816666220829090716>
9. Han Z.J., Li Y.B., Yang L.X., Cheng H.J., Liu X., Chen H. Roles of the CXCL8-CXCR1/2 Axis in the Tumor Microenvironment and Immunotherapy. *Molecules*. 2021. Vol. 27(1). 137 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27010137>
10. Fousek K., Horn L.A., Palena C. Interleukin-8: A chemokine at the intersection of cancer plasticity, angiogenesis, and immune suppression. *Pharmacology & therapeutics*. 2021. Vol. 219. 107692 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107692>
11. Kaur S., Bansal Y., Kumar R., Bansal G. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2020. Vol. 28(5). 115327 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115327>
12. Choy E.H., De Benedetti F., Takeuchi T., Hashizume M., John M.R., Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nature reviews. Rheumatology*. 2020. Vol. 16(6). P. 335–345. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>

## REFERENCES

1. Zupunski L., Yaumenenka A., Ryzhov A. et al. Breast cancer incidence in the regions of Belarus and Ukraine most contaminated by the Chernobyl accident: 1978 to 2016. *International journal of cancer*. 2021;148(8):1839–49. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33346>
2. Horváth A., Rédling M. Breast cancer-related lymphedema and treatment. *AKJournals*. 2022;163(23):902–10. DOI: <https://doi.org/10.1556/650.2022.32468>
3. Bahirae A., Ebrahimi R., Halabian R., Aghabozorgi AS, Amani J. The role of inflammation and its related microRNAs in breast cancer: A narrative review. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(11):19480–93. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28742>
4. Gaptulbarova KA, Tsyganov MM, Pevzner AM, Ibragimova MK, Litviakov NV. NF-κB as a potential prognostic marker and a candidate for targeted therapy of cancer. *Experimental oncology*. 2020;42(4):263–9. DOI: <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-4.15414>
5. Malla RR, Kiran P. Tumor microenvironment pathways: Cross regulation in breast cancer metastasis. *Genes & diseases*. 2020;9(2):310–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.11.015>
6. Wang M, Chen S, He X, Yuan Y, Wei X. Targeting inflammation as cancer therapy. *Journal of hematology & oncology*. 2024;17(1):13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01528-7>
7. Zhang W, Borcharding N, Kolb R. IL-1 Signaling in Tumor Micro-environment. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020;1240:1–23. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-38315-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-38315-2_1)
8. Gadi V, Shetty SR. Potential of Anti-inflammatory Molecules in the Chemoprevention of Breast Cancer. *Recent advances in inflammation & allergy drug discovery*. 2022;16(2):60–76. DOI: <https://doi.org/10.2174/2772270816666220829090716>
9. Han ZJ, Li YB, Yang LX, Cheng HJ, Liu X, Chen H. Roles of the CXCL8-CXCR1/2 Axis in the Tumor Microenvironment and Immunotherapy. *Molecules*. 2021;27(1):137. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27010137>
10. Fousek K, Horn LA, Palena C. Interleukin-8: A chemokine at the intersection of cancer plasticity, angiogenesis, and immune suppression. *Pharmacology & therapeutics*. 2021;219:107692. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107692>
11. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2020;28(5):115327. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115327>
12. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nature reviews. Rheumatology*. 2020;16(6):335–45. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>

13. Cruceriu D., Baldasici O., Balacescu O., Berindan-Neagoe I. The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cellular oncology*. 2020. Vol. 43(1). P. 1–18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
14. Doostmohammadi A., Jooya H., Ghorbanian K., Gohari S., Dadashpour M. Potentials and future perspectives of multi-target drugs in cancer treatment: the next generation anti-cancer agents. *Cell communication and signaling*. 2024. Vol. 22(1). 228 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01607-9>
15. Zinatizadeh M.R., Schock B., Chalbatani G.M., Zarandi P.K., Jalali S.A., Miri S.R. The Nuclear Factor Kappa B (NF- $\kappa$ B) signaling in cancer development and immune diseases. *Genes & diseases*. 2020. Vol. 8(3). P. 287–297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.005>
16. Zhao H., Wu L., Yan G et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021. Vol. 6(1). 263 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>
13. Cruceriu D, Baldasici O, Balacescu O, Berindan-Neagoe I. The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cellular oncology*. 2020;43(1):1–18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
14. Doostmohammadi A, Jooya H, Ghorbanian K, Gohari S, Dadashpour M. Potentials and future perspectives of multi-target drugs in cancer treatment: the next generation anti-cancer agents. *Cell communication and signaling*. 2024;22(1):228. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01607-9>
15. Zinatizadeh MR, Schock B, Chalbatani GM, Zarandi PK, Jalali SA, Miri SR. The Nuclear Factor Kappa B (NF- $\kappa$ B) signaling in cancer development and immune diseases. *Genes & diseases*. 2020;8(3):287–297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.005>
16. Zhao H, Wu L, Yan G et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021;6(1):263. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>

### Перспективи подальших досліджень

### Prospects for further research

Перспективи подальших досліджень включають вивчення молекулярних механізмів, які забезпечують зв'язок між активацією NF- $\kappa$ B та підвищенням рівнів прозапальних цитокінів у пацієнтів з вторинно-набряковим раком грудної залози. Оскільки встановлено, що ці фактори сприяють агресивності пухлинного процесу, подальші дослідження можуть бути спрямовані на розробку терапевтичних стратегій для пригнічення активності NF- $\kappa$ B та відповідних цитокінів для покращення прогнозу та ефективності лікування. Також варто зосередитися на пошуку нових біомаркерів для ранньої діагностики та прогнозування перебігу захворювання, що може сприяти більш точному вибору індивідуальних терапевтичних підходів. Інший важливий напрямок – дослідження ролі NF- $\kappa$ B та прозапальних цитокінів у формуванні резистентності до хіміопроменевої терапії, що може відкрити нові можливості для підвищення чутливості пухлин до лікування.

The prospects for further research include the study of molecular mechanisms that ensure the connection between NF- $\kappa$ B activation and increased levels of pro-inflammatory cytokines in patients with secondary edema breast cancer. Since it has been established that these factors contribute to the aggressiveness of the tumor process, further research may be aimed at developing therapeutic strategies focused on inhibiting the activity of NF- $\kappa$ B and the corresponding cytokines to improve prognosis and treatment efficacy.

It is also worth focusing on the search for new biomarkers for early diagnosis and disease course prediction, which may contribute to a more accurate selection of individualized therapeutic approaches. Another important direction is the study of the role of NF- $\kappa$ B and pro-inflammatory cytokines in the formation of resistance to chemoradiotherapy, which may open new opportunities for enhancing tumor sensitivity to treatment.

### Конфлікт інтересів

### Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

### Інформація про фінансування

### Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Білий Олександр Миколайович** – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник, лікар-онкохірург відділення онкологічної хірургії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;  
e-mail: [abely@ukr.net](mailto:abely@ukr.net)  
моб.: +38 (067) 280-73-89

**Внесок автора:** обстеження та лікування хворих, написання тексту статті.

**Мітряєва Наталія Андріївна** – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;  
e-mail: [radoncol\\_lab@ukr.net](mailto:radoncol_lab@ukr.net)  
моб.: +38 (066) 558-43-92

**Внесок автора:** аналіз отриманих результатів, корегування тексту статті.

**Bilyy Oleksandr Mykolaiovych** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Surgical Oncologist, Senior Researcher of the Department of Oncosurgery of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriiia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;  
e-mail: [abely@ukr.net](mailto:abely@ukr.net)  
tel.: +38 (067) 280-73-89

**Author's contribution:** examination and treatment of patients, writing the article.

**Mitriayeva Nataliia Andriivna** – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Radiation Oncology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriiia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;  
e-mail: [radoncol\\_lab@ukr.net](mailto:radoncol_lab@ukr.net)  
tel.: +38 (066) 558-43-92

**Author's contribution:** analysis of the received results, correction of the text of article.

**Красносельський Микола Вілєнович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, Харків, Україна, 61024;

e-mail: medrad20@ukr.net  
моб.: +38(050) 300-56-97

**Внесок автора:** обґрунтування мети та завдань дослідження, аналіз отриманих результатів, коректування виконаної роботи.

**Гребіник Лідія Володимирівна** – науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: radoncol\_lab@ukr.net  
моб.: +38 (050) 934-05-94

**Внесок автора:** статистична обробка даних з оцінкою отриманих результатів, виконання дослідження.

**Krasnoselskyi Mykola Villenovych** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine; Director of the State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: medrad20@ukr.net  
tel.: +38(050) 300-56-97

**Author's contribution:** interpretation of the purpose and goals of the study, analysis of obtained results, correction of the work.

**Grebinyk Lidiia Volodymyrivna** – Researcher of Laboratory of Radiation Oncology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: radoncol\_lab@ukr.net  
tel.: +38 (050) 934-05-94

**Author's contribution:** statistical data processing with evaluation of the obtained results, conducting research.

Рукопис надійшов  
*Manuscript was received*  
25.04.2024

Отримано після рецензування  
*Received after review*  
21.05.2024

Прийнято до друку  
*Accepted for printing*  
11.06.2024

Опубліковано  
*Published*  
18.06.2024