

О.О. Лихова
 М.П. Завелевич
 Н.Ю. Лук'янова
 Т.В. Задворний
 Т.П. Козак
 В.Г. Лупан
 В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної
 патології, онкології
 і радіобіології
 ім. Р.Є. Кавецького
 НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: інсулін, рак
 молочної залози, первинні
 клітинні лінії, мітогенна дія,
 продукція лактату, поглинання
 глюкози.

ЧУТЛИВІСТЬ ДО ІНСУЛІНУ ТА ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ В КЛІТИНАХ ПЕРВИННИХ ЛІНІЙ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮДИНИ

Мета: вивчити чутливість до інсуліну та особливості метаболізму глюкози клітинами первинних ліній раку молочної залози (РМЗ). **Об'єкт і методи дослідження:** у дослідження були включені 14 нових первинних клітинних ліній РМЗ людини, отриманих із плеврального випоту хворих. Для визначення молекулярного підтипу пухлин проводили імуноцитохімічне дослідження з моноклональними антитілами проти рецепторів естрогену, прогестерону та HER-2/Neu. Клітини інкубували в присутності рекомбінантного інсуліну людини в концентраціях до 5000 нг/мл та визначали чутливість до мітогенної дії інсуліну, рівень поглинання глюкози, продукцію лактату за цих умов. **Результати:** більшість одержаних первинних ліній були віднесені до таких, що походять з тричі негативного РМЗ. Клітини більшості отриманих первинних ліній РМЗ характеризуються зниженою чутливістю до мітогенної дії інсуліну, і лише надмірна кількість гормону (5000 нг/мл) стимулює їх проліферацію. Базовий рівень поглинання глюкози клітинами одержаних первинних ліній РМЗ суттєво розрізнявся, однак у більшості ліній, що походять з тричі негативного РМЗ, він був високим. Паралелізму між інтенсивністю поглинання глюкози та продукцією лактату не відзначали. Культивування в присутності найнижчої з досліджуваних концентрацій інсуліну (20 нг/мл) не впливало на поглинання глюкози в жодній з 14 ліній. Разом з тим інсулін стимулював поглинання глюкози клітинами в концентраціях 500 нг/мл або 5000 нг/мл, за винятком трьох тричі негативних ліній. Продукція лактату клітинами цих ліній у нормалізованих величинах не змінювалася при інкубації їх з інсуліном, навіть у найвищій з досліджуваних концентрацій 5000 нг/мл. **Висновки:** чутливість до мітогенної дії інсуліну знижена у більшості з досліджених первинних ліній РМЗ. У високих концентраціях інсулін стимулює поглинання глюкози клітинами більшості цих ліній, хоча не впливає на показник продукції лактату.

Інсулін відіграє надзвичайно важливу роль у нормальному функціонуванні всього організму як на клітинному, так і на органному рівнях. Порушення у співвідношенні продукції інсуліну та необхідності клітин-мішеней у ньому призводить до виникнення таких станів, як гіперінсулінемія. Хронічну гіперінсулінемію розглядають як один із факторів, що спричиняють розвиток різних форм злоякісних новоутворень, зокрема раку молочної залози (РМЗ) [1]. Зазначається, що гіперінсулінемія асоціюється як із підвищенням ризику виникнення РМЗ, так і з погіршенням показників виживаності хворих [2]. У ряді досліджень аналізуються причинно-наслідкові зв'язки між надмірною масою тіла, резистентністю до інсуліну та виникненням злоякісних пухлин [3]. Зазначають, що цукровий діабет II типу є суттєвим фактором ризику розвитку РМЗ [4]. Резистентність до інсуліну також негатив-

но позначається на результатах неоад'ювантної терапії хворих на РМЗ [5].

Для з'ясування механізмів розвитку пухлинного процесу в організмі в умовах гіперінсулінемії важливим є дослідження безпосереднього впливу інсуліну *in vitro* як на біологічні особливості клітин РМЗ, так, зокрема, і на метаболізм глюкози в цих клітинах. Є дані, що високі концентрації інсуліну підвищують проліферативні та інвазійні здатності клітин перещеплених ліній РМЗ [6], а штучне пригнічення експресії рецепторів до інсуліну інгібує його мітогенний ефект [7]. Однак у літературі бракує даних щодо чутливості до інсуліну та особливостей метаболізму глюкози в первинних лініях РМЗ, які, зокрема, можуть бути отримані з метастатичного плеврального випоту на пізніх стадіях пухлинного процесу. Цитологічна діагностика клітин-

ного складу плевральних випотів хворих на РМЗ показала, що у 97% випадків пухлинні клітини відповідали інфільтруючому протоковому раку — інвазивній високозлоякісній формі новоутворення [8]. У наших попередніх дослідженнях [9] було показано, що клітини РМЗ людини, отримані з плеврального випоту характеризуються високою проліферативною і міграційною активністю, туморогенністю *in vitro*, низькою чутливістю до дії протипухлинних препаратів платини і камптотечину. Однак можливі механізми і ефекти впливу інсуліну на такі пухлинні клітини залишаються не дослідженими. Також недостатньо вивченими на сьогодні є особливості метаболізму вуглеводів у таких клітинних моделях.

Метою цього дослідження було вивчити чутливість до інсуліну та особливості метаболізму глюкози клітин первинних клітинних ліній, отриманих з плеврального випоту хворих на РМЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клітинні лінії. У роботі було використано 14 нових первинних клітинних ліній з плеврального випоту хворих на РМЗ, отриманих в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук (НАН) України. Клітини культивували в поживному середовищі RPMI-1640/DMEM (Biowest, Франція) у співвідношенні 1:1 з 10% фетальної сироватки теляти (Biowest, Франція) та 40 мкг/мл гентаміцину (Sigma, США) у зволоженої атмосфері з 5% CO₂ при 37 °С. Зміну середовища і пересів клітин проводили за стандартною методикою. Для подальших досліджень використовували клітини, що знаходилися в експоненційній фазі росту.

Імуноцитохімічний аналіз. Для проведення імуноцитохімічного аналізу досліджувані клітини висаджували в чашки Петрі на покривні скельця у повному поживному середовищі в концентрації $4 \cdot 10^5$ клітин/чашку. Чашки інкубували протягом 24 год. Після інкубації скельця з клітинами поміщали у фіксуючий розчин (метанол:ацетон 1:1) на 2 год при -20 °С, після чого інкубували 20 хв з 1% розчином бичачого сироваткового альбуміну. Потім на 1 год наносили моноклональні антитіла проти: рецептора естрогену, рецептора прогестерону, HER-2/Neu (Thermo Scientific, США). Застосовували систему візуалізації Ultra Vision LPValue Detection system (Thermo Scientific, США).

Визначення проліферативної активності клітин та чутливості до інсуліну. Проліферативну активність клітин РМЗ за умов їх культивування з інсуліном оцінювали стандартними колориметричними методами шляхом забарвлення клітин кристалічним фіолетовим (загальна кількість клітин за білком та ДНК). Рекombінантний інсулін людини (Sigma, США) вносили до кінцевих концентрацій 5000 нг/мл, 500 нг/мл або 20 нг/мл. Результати фіксували за допомогою мультилункового спектрофотометра (Labsystems Multiskan PLUS, Фінляндія) при довжині хвилі збудження 540 нм. Відносну кількість клітин

обраховували за формулою: $X = (A540 (\text{experiment}) / A540(\text{control})) \cdot 100\%$.

Визначення кількості метаболізованої глюкози і продукції лактату. Кількість глюкози та лактату в поживному середовищі визначали через 48 год інкубування клітин з різними концентраціями інсуліну. Для визначення концентрації глюкози застосовували колориметричний ензиматичний метод з оксидазою глюкози, а для визначення концентрації лактату — ферментативний метод з використанням лактатоксидази. Визначення проводили за допомогою відповідних діагностичних наборів (CORMAY, Польща) згідно з інструкціями виробника. Показники енергетичного обміну (поглинання глюкози та накопичення лактату) визначали з урахуванням вихідної концентрації глюкози в культуральному середовищі та кількості клітин у кожній лунці. Для оцінки результатів використовували автоматичний біохімічний аналізатор GBG ChemWell 2900 (Awareness Technology, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика одержаних первинних клітинних ліній РМЗ за молекулярним підтипом. Для характеристики патологічних і молекулярних властивостей клітин РМЗ нових ліній використовували імуноцитохімічний аналіз експресії рецепторів естрогену, прогестерону і HER-2/Neu. 10 із 14 нових первинних клітинних ліній РМЗ людини, проаналізованих у цьому дослідженні, не експресують жодного з досліджуваних маркерів, тому ці клітини можна віднести до тричі негативного (базального) підтипу. Одна клітинна лінія (BC-LV) була віднесена до люмінального А підтипу, дві (BC-KO і BC-KS) — до люмінального В підтипу, ще одна (BC-BO) — до HER-2⁺ молекулярного підтипу.

Чутливість клітин РМЗ первинних ліній до мітогенної дії інсуліну. Однією з важливих характеристик пухлинних клітин вважається їх проліферативна активність. Відомо, що інсулін прямо та опосередковано стимулює синтез ДНК і білків у клітині. Біохімічний механізм впливу інсуліну на проліферацію клітин ґрунтується на анаболічній дії гормону, а також на регуляції процесів фосфорилування, що відбувається шляхом активації та інгібування ферментних систем клітини. Це сприяє підвищенню проліферативної активності як нормальних, так і пухлинних клітин.

Вивчення впливу різних концентрацій рекombінантного інсуліну людини на проліферативну активність клітин РМЗ показало, що в 10 лініях, що походять з тричі негативного РМЗ, стимуляція проліферації (на 10–30%) відбувається лише за максимальної з досліджуваних концентрацій інсуліну 5000 нг/мл, що відповідає умовам гіперінсулінемії (рис. 1а). У той же час серед ліній, клітини яких експресують принаймні один з рецепторів, виявлено дві (BC-KO і BC-KS), чутливі до мітогенної дії інсуліну в усьому діапазоні досліджуваних концентрацій (рис. 1б). Ці клітини належать до люміналь-

ного В підтипу. Клітини лінії BC-LV, що належать до РМЗ люмінального А підтипу були взагалі нечутливими до мітогенної дії інсуліну, ефекту стимулювання проліферації не відзначали навіть за найвищої з досліджуваних концентрацій 5000 нг/мл.

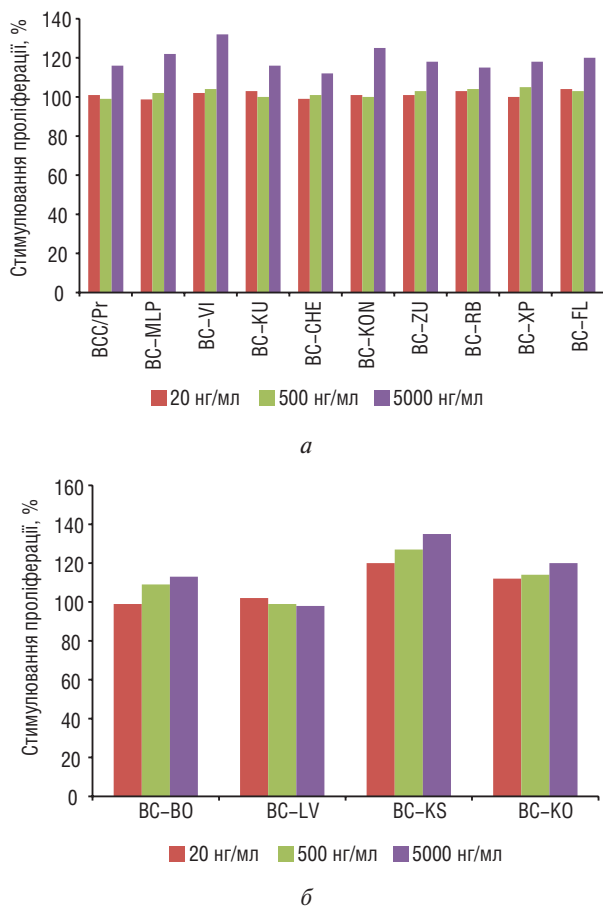


Рис. 1. Чутливість клітин первинних ліній РМЗ до мітогенної дії інсуліну: *а* — тричі негативні лінії; *б* — лінії, клітини яких експресують принаймні один з рецепторів. Стимулювання проліферації визначали як відношення кількості клітин, які культивували із зазначеними концентраціями інсуліну, до кількості клітин, які культивували без інсуліну

Таким чином, наведені результати свідчать, що клітини більшості отриманих первинних ліній РМЗ характеризуються зниженою чутливістю до мітогенної дії інсуліну і лише надмірна кількість гормону стимулює їх проліферацію.

Метаболізм глюкози в клітинах первинних ліній РМЗ. Хоча інсулін впливає на велику кількість процесів у клітинах органів-мішеней, найважливішу роль він відіграє у регуляції вуглеводного обміну: основна біологічна функція інсуліну — регуляція рівня глюкози в крові. Інсулін — єдиний гормон, що знижує рівень глюкози в крові. Відомо, що зляксісно трансформовані клітини характеризуються підвищеним рівнем поглинання глюкози та більш інтенсивним її метаболізмом, що є необхідним для підтримання високої проліферативної активності [10]. Виходячи з вищесказаного, ми визначали як базовий рівень метаболізму глюкози у досліджуваних

первинних лініях клітин РМЗ, так і зміни цього метаболізму під дією екзогенного інсуліну.

Базовий рівень поглинання глюкози клітинами одержаних первинних ліній РМЗ суттєво розрізнявся (таблиця). У клітинах 6 з 10 ліній, що належали до тричі негативного підтипу, він перевищував показник у 250 нг, однак в клітинах інших 4 ліній цієї групи був значно нижчим, і, зокрема, в клітинах ліній BC-KU, BC-ZU та BC-FL він був нижчим за 100 нг. У лініях клітин РМЗ, віднесених до люмінального А та В підтипів, цей показник також знаходився на відносно низькому рівні.

Таблиця
Кількість поглинутої глюкози та продукція лактату клітинами первинних ліній РМЗ

Клітинна лінія	Кількість метаболізованої глюкози, нг на 10^5 клітин	Продукція лактату, ммоль/л на 10^5 клітин
BCC/Pr	528,1 ± 41,0	5,05 ± 0,07
BC-MLP	622,0 ± 47,3	6,42 ± 0,06
BC-BO	444,8 ± 44,8	6,27 ± 0,07
BC-LV	149,1 ± 30,5	6,13 ± 0,05
BC-KS	201,5 ± 34,6	2,09 ± 0,02
BC-VI	312,3 ± 28,6	4,78 ± 0,05
BC-KU	77,5 ± 6,4	5,11 ± 0,08
BC-CHE	261,3 ± 22,3	6,03 ± 0,08
BC-KO	178,4 ± 23,4	3,25 ± 0,07
BC-KON	105,4 ± 8,3	5,63 ± 0,08
BC-ZU	52,0 ± 4,2	6,22 ± 0,10
BC-RB	144,2 ± 20,7	4,38 ± 0,09
BC-XP	404,7 ± 33,5	5,31 ± 0,07
BC-FL	98,5 ± 7,3	3,96 ± 0,07

Для визначення впливу інсуліну на метаболізм глюкози дослідженими клітинами вираховували для кожної з ліній відношення кількості поглинутої глюкози після інкубації із зазначеними концентраціями інсуліну до базового рівня поглинання глюкози, завдяки чому можна було порівняти в нормалізованих величинах вплив інсуліну в різних концентраціях на метаболізм глюкози в клітинах різних ліній.

Виявилось, що за цим показником метаболізму глюкози клітини тричі негативних ліній значно варіюють, на відміну від чутливості до мітогенної дії інсуліну. Так, клітини двох ліній (BCC/Pr і BC-XP) достовірно швидше поглинають глюкозу (рис. 2а) лише після культивування за наявності найвищої з досліджених концентрацій інсуліну (5000 нг/мл).

Клітини трьох ліній з групи тричі негативних (BC-KU, BC-ZU, BC-FL) не змінювали поглинання глюкози за будь-яких концентрацій інсуліну, причому саме в цих лініях базовий рівень поглинання глюкози був дуже низьким (менше 100 нг) (див. таблицю). У той же час в клітинах решти ліній, що були тричі негативними, інсулін достовірно стимулював поглинання глюкози в концентраціях 500 нг/мл або 5000 нг/мл. Культивування за наявності найнижчої з досліджуваних концентрацій інсуліну (20 нг/мл) не впливало на поглинання глюкози в жодній з 14 ліній.

Стосовно клітин ліній, які експресують принаймні один з рецепторів, то вони суттєво збільшували поглинання глюкози при культивуванні за наявності як 500 нг/мл, так і 5000 нг/мл інсуліну (рис. 2б).

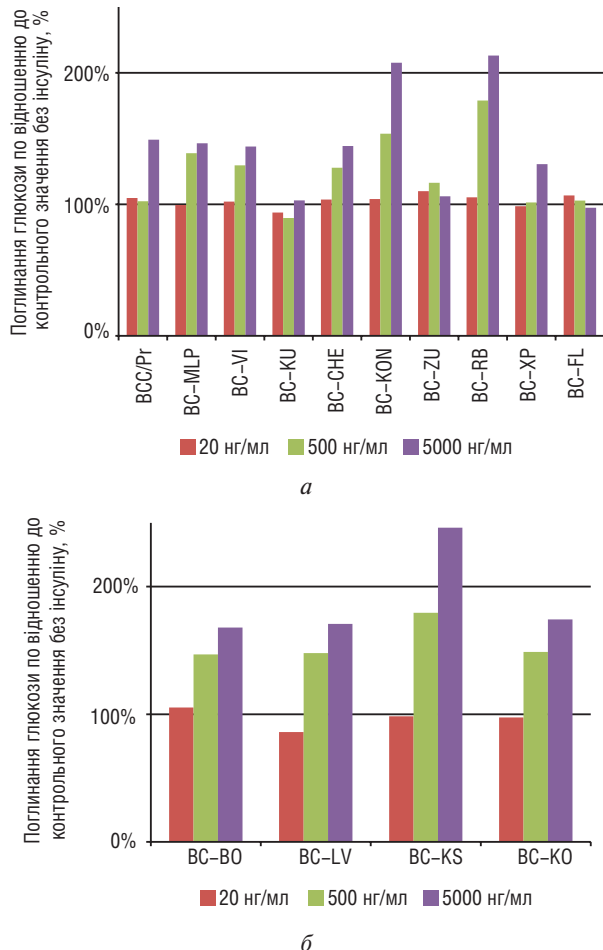


Рис. 2. Кількість поглинутої глюкози клітинами первинних ліній РМЗ після їх культивування за наявності різних концентрацій інсуліну: *а* — тричі негативні лінії; *б* — лінії, клітини яких експресують принаймні один з рецепторів

Продукція лактату клітинами первинних ліній РМЗ. Також з метою вивчення метаболічного профілю досліджуваних клітин оцінювали продукцію ними лактату як побічного продукту анаеробного обміну, який служить джерелом енергії для пухлинних клітин. Концентрацію лактату визначали в культуральному середовищі.

Як і у разі метаболізму глюкози, базовий рівень продукції лактату без інкубації з інсуліном розрізнявся (див. таблиця). При цьому паралелізму між цими двома показниками не відзначали. Зокрема, клітини BC-KU та BC-ZU з найнижчими показниками поглинання глюкози характеризувалися досить високими значеннями продукції лактату.

Вплив інсуліну на продукцію лактату також порівнювали в нормалізованих показниках, тобто за співвідношенням між рівнем за наявності інсуліну і базових рівнів. Продукція лактату клітинами всіх тричі негативних ліній у нормалізованих величинах не змінювалася при інкубації їх з інсуліном, навіть у найвищій з досліджуваних концентрацій 5000 нг/мл. У клітинах ліній, які експресують принаймні один з рецепторів, достовірно підвищення продукції лактату спостерігали в клітинах ліній BC-KS і

BC-KO (обидві лінії — люмінальний підтип В) після їх культивування на 31,6 і 40,0%, відповідно, за наявності інсуліну в концентрації 5000 нг/мл. Слід зазначити, що саме ці клітини були найбільш чутливими до мітогенної дії гормону (див. рис. 1б). У клітинах лінії BC-LV, яка не була чутливою до мітогенної дії інсуліну навіть у найвищій з досліджених концентрацій 5000 нг/мл, спостерігали невелике, але статистично достовірне пригнічення продукції лактату на 5,4%, у порівнянні з контролем (рис. 3).

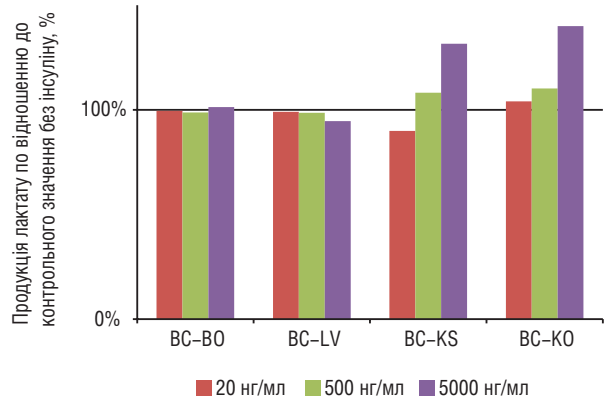


Рис. 3. Продукція лактату клітинами первинних ліній РМЗ, які експресують принаймні один з рецепторів, після їх культивування за різних концентрацій інсуліну

Таким чином, проведене дослідження показало, що в клітинах первинних ліній, одержаних з метастатичного плеврального випоту хворих на РМЗ, чутливість до інсуліну знижується, оскільки ці клітини в переважній більшості не реагують на фізіологічні концентрації інсуліну. Особливо виражені такі зміни в клітинах, які за фенотипом відповідають тричі негативному РМЗ. У той же час виявлено значні індивідуальні відмінності як за чутливістю до мітогенної дії інсуліну, так і за особливостями метаболізму глюкози в умовах гіперінсулінемії.

Дослідження особливостей енергетичного метаболізму в клітинах РМЗ за умов гіперінсулінемії та резистентності до інсуліну є важливим, оскільки відомо, що за таких умов змінюється чутливість злоякісних клітин до дії хімотерапевтичних засобів [11]. До того ж останнім часом активно розробляються інгібітори поглинання глюкози та оксидативного метаболізму як можливі засоби інгібувального впливу на ріст пухлин [12]. Вивчення механізмів змін чутливості до інсуліну клітин РМЗ потребує подальших досліджень стану відповідних рецепторів та шляхів передачі сигналу в таких клітинах, а також взаємодії ефектів інсуліну та хімотерапевтичних засобів, що може сприяти розробці нових схем терапії хворих на РМЗ з урахуванням інсулінового статусу та особливостей енергетичного обміну.

ВИСНОВКИ

1. З 14 первинних ліній клітин РМЗ, одержаних з метастатичного плеврального випоту, в 10 виявлено фенотип, що відповідає тричі негативному РМЗ.

2. Чутливість клітин РМЗ первинних ліній до мітогенної дії інсуліну знижена. Мітогенні ефекти інсуліну здебільшого виявляються лише за найвищих з досліджуваних концентрацій в 5000 нг/мл, що відповідає стану гіперінсулінемії.

3. Базовий рівень поглинання глюкози клітинами РМЗ одержаних первинних ліній суттєво розрізнявся, однак у більшості ліній, що походять з тричі негативного РМЗ, він був високим.

4. Інсулін стимулював поглинання глюкози клітинами більшості досліджуваних ліній в концентраціях 500 нг/мл або 5000 нг/мл, однак продукція лактату клітинами всіх тричі негативних ліній не змінювалася при інкубації їх з інсуліном, навіть у найвищій з досліджуваних концентрацій 5000 нг/мл.

Робота виконувалася в рамках НДР «Молекулярно-біологічні фактори гетерогенності злоякісних клітин та варіабельність клінічного перебігу гормонозалежних пухлин» (0117U002034) за фінансової підтримки Цільової програми наукових досліджень відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології Національної академії наук України «Молекулярно-генетичні і біохімічні механізми регуляції клітинних та системних взаємодій за фізіологічних та патологічних станів» (2017–2021).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control* 1996; **7** (6): 605–25.
2. Ferguson RD, Gallagher EJ, Scheinman EJ, et al. The epidemiology and molecular mechanisms linking obesity, diabetes, and cancer. *Vitam Horm* 2013; **93**: 51–98.
3. Jee SH, Kim HJ, Lee J. Obesity, insulin resistance and cancer risk. *Yonsei Med J* 2005; **46** (4): 449–55.
4. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 2001; **285** (7): 885–92.
5. Alan O, Akin Telli T, Aktas B, et al. Is insulin resistance a predictor for complete response in breast cancer patients who underwent neoadjuvant treatment?. *World J Surg Onc* 2020; **18** (1): 242.
6. Wei ML, Duan P, Wang ZM, et al. High glucose and high insulin conditions promote MCF-7 cell proliferation and invasion by upregulating IRS1 and activating the Ras/Raf/ERK pathway. *Mol Med Rep* 2017; **16** (5): 6690–6.
7. Zhang H, Fagan D, Zeng X, et al. Inhibition of cancer cell proliferation and metastasis by insulin receptor downregulation. *Oncogene* 2010; **29** (17): 2517–27.
8. Grigoruk OG, Lazarev AF, Bazulina LM, Chechulin MN. Carcinomatous pleuritis in women with malignant tumors of reproductive system: potentialities of a cytological technique. *Bull Sib Med* 2009; **8** (4): 22–7 (in Russian).
9. Bezdienieznykh N, Lykhova A, Semesiuik N, et al. Establishment and characterization of new breast and ovarian cancer cell lines as a model for studying cellular plasticity in vitro. *Exp Oncol* 2016; **38** (2): 94–100.
10. Szablewski L. Expression of glucose transporters in cancers. *Biochim Biophys Acta* 2013; **1835** (2): 164–9.
11. Agrawal S, Łuc M, Ziółkowski P, et al. Insulin-induced enhancement of MCF-7 breast cancer cell response to 5-fluorouracil and cyclophosphamide. *Tumour Biol* 2017; **39** (6): 1010428317702901.
12. Keating E, Martel F. Antimetabolic effects of polyphenols in breast cancer cells: focus on glucose uptake and metabolism. *Front Nutr* 2018; **5**: 25.

INSULIN SENSITIVITY AND PATTERNS OF GLUCOSE METABOLISM IN PRIMARY CELL LINES OF BREAST CANCER

O.O. Lykhova, M.P. Zavelevich, N.Yu. Lukianova,
T.V. Zadvornyi, T.P. Kozak, V.H. Lupan,
V.F. Chekhun

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv,
Ukraine

Summary. Aim: to study insulin sensitivity and patterns of glucose metabolism in the primary cell lines of breast cancer (BC). **Object and Methods:** 14 new primary cell lines obtained from the pleural effusion of BC patients were studied. The molecular subtype of BC was defined immunocytochemically using the monoclonal antibodies against progesterone receptor, estrogen receptor and HER-2/Neu. The cells were cultured with recombinant human insulin in the concentrations up to 5000 ng/ml. The sensitivity to the mitogenic effects of insulin, glucose consumption and lactate production were determined. **Results:** most obtained cell lines originated from triple-negative BC. The sensitivity to the mitogenic effect of insulin was reduced in the majority of these cell lines and their proliferation was stimulated only when insulin was applied in the excessive concentration (5000 ng/ml). The base-line level of glucose consumption in these cell lines varied significantly. Nevertheless, in most cell lines originating from triple-negative BC, this base-line level was high. The intensity of glucose consumption was not in parallel with lactate production. None of 14 cell lines under study responded to the lowest insulin concentration (20 ng/ml) within the range used. Nevertheless, in most cell lines (except for three triple-negative), insulin stimulated glucose consumption in concentrations of 500 ng/ml or 5000 ng/ml. In all triple-negative cell lines, lactate production calculated as normalized values did not change even upon exposure to the highest of the used concentrations of insulin (5000 ng/ml). **Conclusions:** the sensitivity to the mitogenic effect of insulin was reduced in the majority of the primary BC cell lines under study. High concentration of insulin stimulates glucose consumption although lactate production was not affected.

Key Words: insulin, breast cancer, primary cell lines, mitogenic effect, lactate production, glucose consumption.

Адреса для листування:

Лихова О.О.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України

E-mail: alexxdna@gmail.com

Одержано: 4.10.2021