

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ЭКСТРАКТАХ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

**И. В. Терешкина¹, Е. С. Герштейн^{1,2}, Д. В. Рогожин²,
И. Б. Рыжавская³, Д. Н. Кушлинский³, К. И. Жордания²**

¹ ФГБОУ ВО «Российский медицинский университет» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

³ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Хабаровск

Введение. Ключевой проангиогенный фактор VEGF является одним из важных активаторов ангиогенеза опухолей.

Цель исследования: анализ уровней VEGF в сыворотке крови и экстрактах опухоли больных раком яичников с учетом основных клинических и морфологических характеристик заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 288 больных новообразованиями яичников, из них: 119 — рак яичников (РЯ) в различных стадиях заболевания, 16 — пограничные опухоли яичников (ПОЯ), 153 — доброкачественные опухоли яичников (ДОЯ). Возраст пациенток — от 18 до 82 лет. В контрольной группе — 191 здоровая женщина в возрасте от 18 до 79 лет. Концентрацию VEGF определяли в сыворотке крови и экстрактах опухолей иммуноферментным методом наборами реактивов Quantikine® «Human VEGF» (R&D systems, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Результаты. Установлено, что медиана содержания сывороточного VEGF у больных РЯ статистически значимо выше (554 пг/мл), чем в контроле (252 пг/мл) ($p < 0,0001$), ДОЯ (273 пг/мл) ($p < 0,0001$) и ПОЯ (286 пг/мл) ($p < 0,0001$). Сывороточные уровни VEGF не отличались между ДОЯ, ПОЯ и контролем. По данным ROC-анализа, уровни VEGF в сыворотке крови не могут служить самостоятельным маркером в диагностике РЯ. Не выявлено зависимости между уровнями VEGF и возрастом при РЯ и ПОЯ, однако достоверная связь отмечена в группе больных ДОЯ. Многофакторный анализ показал, что повышение VEGF в сыворотке крови у больных опухолями яичников статистически значимо отражало репродуктивный статус ($p = 0,0003$) и наличие аборт в анамнезе ($p = 0,02$), но не связано с наличием родов в анамнезе. Не выявлено корреляционной зависимости между содержанием VEGF и СА-125 в сыворотке крови больных РЯ, ДОЯ и ПОЯ. Не обнаружено различий в содержании сывороточного VEGF при ДОЯ и РЯ с учетом их морфологического типа. У пациенток с ПОЯ достоверно высокие концентрации маркера выявлены при серозном типе новообразования. Статистически значимо более высокие средние значения концентрации VEGF выявлены у больных с опухолью High grade (690 пг/мл), по сравнению с пациентками Low grade (558 пг/мл) ($p = 0,036$). Уровень сывороточного VEGF достоверно связан с наличием метастазов в большом сальнике и подвздошных лимфоузлах. Отмечено, что медиана содержания VEGF достоверно выше в экстрактах РЯ (363 пг/мг белка) по сравнению с ДОЯ (12 пг/мг белка; $p = 0,001$) и не отличается от ПОЯ (227 пг/мг белка). Не выявили корреляционной связи между уровнями VEGF в сыворотке крови и экстрактах опухоли в трех группах больных, эта зависимость отмечена только при распространенных III–IV стадиях РЯ. Медианы концентрации VEGF в экстрактах опухолей яичников не зависели от их гистологического типа. Отмечено достоверное снижение медианы содержания VEGF в экстрактах опухоли больных РЯ с IV стадией (53 пг/мг белка) по сравнению с I стадией (494 пг/мг белка; $p < 0,05$). Не выявлено достоверных различий в медиане содержания VEGF экстрактах опухолей больных РЯ в зависимости от степени их дифференцировки.

Заключение. Полученные данные указывают на связь уровней VEGF в сыворотке крови и экстрактах опухоли больных РЯ с клинико-морфологическими характеристиками заболевания, что имеет большое прикладное и фундаментальное значение для характеристики наиболее агрессивной опухоли женской репродуктивной системы. Для анализа прогностической значимости этих исследований работа продолжается.

Ключевые слова: рак яичников, VEGF, сыворотка крови, экстракты опухолей

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN BLOOD SERUM AND TUMOR EXTRACTS OF PATIENTS WITH OVARIAN NEOPLASMS**I. V. Tereshkina¹, E. S. Gershtein², D. V. Rogozhin², I. B. Ryzhavskaia³,
D. N. Kushlinsky³, K. I. Zhordania²**¹ Russian Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow³ Far Eastern State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk

Introduction. The key proangiogenic factor VEGF is one of the important activators of tumor angiogenesis.

The aim of the work – to analyze VEGF levels in the blood serum and tumor extracts of patients with ovarian cancer, taking into account the main clinical and morphological characteristics of the disease.

Materials and method. A total of 288 patients with ovarian neoplasms were examined, including: 119 with ovarian cancer (OC) at various stages of the disease, 16 with borderline ovarian tumors (borderline OT), 153 with benign ovarian tumors (benign OT) aged 18 to 82 years. The control group included 191 healthy women aged 18 to 79 years. The VEGF concentration was determined in blood serum and tumor lysates by the enzyme immunoassay using the Quantikine® “Human VEGF” reagent kits (R&D systems, USA) in accordance with the manufacturer’s instructions. Measurements were performed on a BEP 2000 Advance automated enzyme immunoassay analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany).

Results. It was found that the median serum VEGF content in patients with OC was statistically significantly higher (554 pg/ml) than in the control (252 pg/ml) ($p < 0.0001$), BOC (273 pg/ml) ($p < 0.0001$) and BOC (286 pg/ml) ($p < 0.0001$). Serum VEGF levels did not differ between borderline OT, benign OT and the control. According to the ROC analysis, serum VEGF levels cannot serve as an independent marker in the diagnosis of OC. No relationship was found between VEGF levels and age in OC and borderline OT, but this reliable association was noted in the group of patients with benign OT. Multivariate analysis showed that an increase in serum VEGF in patients with ovarian tumors statistically significantly reflected reproductive status ($p = 0.0003$) and the presence of abortions in the anamnesis ($p = 0.02$), but was not associated with the presence of childbirth in the anamnesis. No correlation was found between the content of VEGF and CA-125 in the blood serum of patients with OC, borderline OT, benign OT. No differences were found in the content of serum VEGF in OC and benign OT, taking into account their morphological type. In patients with ovarian tumors, reliably high concentrations of the marker were found in the serous type of neoplasm. Statistically significantly higher median VEGF concentrations were found in patients with High grade tumors (690 pg/ml) than with Low grade tumors (558 pg/ml) ($p = 0.036$). Serum VEGF levels were significantly associated with the detection of metastases in the greater omentum and iliac lymph nodes. It was noted that the median VEGF content was significantly higher in OC lysates (363 pg/mg protein) compared to benign OT (12 pg/mg protein; $p = 0.001$) and did not differ from borderline OT (227 pg/mg protein). No correlation was found between VEGF levels in blood serum and tumor extracts in the three groups of patients; this dependence was noted only in wide-spread stages III–IV OC. The median VEGF concentrations in ovarian tumor extracts did not depend on their histological type. A significant decrease in the median VEGF content in tumor lysates of patients with stage IV OC (53 pg/mg protein) was noted, compared with stage I (494 pg/mg protein; $p < 0.05$). No significant differences were found in the median VEGF content in tumor extracts of patients with OC depending on the degree of their differentiation.

Conclusion. The obtained data indicate a relationship between VEGF levels in the blood serum and extracts in the tumor of patients with OC with the clinical and morphological characteristics of the disease, which is of great practical and fundamental importance for characterizing the most aggressive tumor of the female reproductive system. These studies are ongoing to analyze their prognostic significance.

Keywords: ovarian cancer; VEGF, blood serum, tumor extracts

Введение

В настоящее время признано, что рак яичников (РЯ) включает в себя гетерогенную по гистологическому строению группу злокачественных эпителиальных опухолей, возникающих в яичниках, фаллопиевых трубах или брюшине, с множественными генетическими и эпигенетическими нарушениями. Из-за высокой смертно-

сти рак яичников является одной из важных проблем здравоохранения практически во всех странах мира [1, 2].

Ежегодно в мире заболевают раком яичников около 240 000 женщин, из них 150 000 умирают [3, 4]. Рак яичников редко встречается у женщин моложе 40 лет, и большинство видов рака в этой возрастной группе — это опухоли зародышевых

клеток. После 40 лет более 90 % случаев приходится на эпителиальные опухоли, и риск их развития увеличивается с возрастом, достигая пика в конце 70-х годов. Несмотря на то, что эти опухоли классифицируются как яичниковые, в настоящее время считается, что большая часть высокодифференцированных серозных раков возникает в фаллопиевых трубах. Этиология заболевания неизвестна, патогенез практически не изучен [4].

В настоящее время все серозные опухоли яичников делят на серозные карциномы высокой степени злокачественности (HGSC) и серьезные карциномы низкой степени злокачественности (LGSC). При этом на долю HGSC приходится от 70 до 80 % всех подтипов эпителиального РЯ, а на долю LGSC — менее 5 %. Эндометриоидный, муцинозный и светлоклеточный подтипы РЯ выявляются в 10, 3 и 10 % случаев соответственно [5, 6].

Следует отметить, что известные факторы риска объясняют лишь небольшую долю случаев РЯ на уровне популяции [7].

Лечение раннего РЯ имеет благоприятный прогноз, однако у большинства женщин заболевание проявляется на поздней стадии [8], а предшествующие программы скрининга не смогли снизить смертность от РЯ [9]. По мнению большинства исследователей, основные причины низкой выживаемости больных раком яичников связаны с бессимптомным течением заболевания на ранних стадиях, отсутствием высокочувствительных и специфичных диагностических маркеров, высокой степенью злокачественности этих опухолей, низкой эффективностью терапии, частыми рецидивами на фоне химиотерапии [8, 10]. По данным разных авторов, пятилетняя выживаемость при раке яичников на всех стадиях составляет от 35 до 50 % [4, 11].

Также до сих пор дискуссионным остается вопрос о группе малоизученных и непредсказуемых по своему поведению пограничных опухолей яичников (ПОЯ) (потенциально низкой степени злокачественности), выделенных в самостоятельную категорию эпителиальных новообразований в Международной гистологической классификации. Они составляют от 8 до 16 % всех неоплазий у женщин. Несмотря на более

благоприятное течение по сравнению с РЯ, наличие в микроструктуре ПОЯ высокой митотической активности с явлениями ядерного атипизма не исключает вероятности метастазирования и прогрессирования даже через 5–10 лет [12].

Неудовлетворительные результаты лечения в основном больных злокачественными, а также пограничными РЯ побуждают исследователей искать новые маркеры для диагностики, мониторинга терапии и оценки прогноза этих заболеваний. В этом отношении особый интерес представляют проангиогенные факторы и ключевой активатор ангиогенеза — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Проведенные эксперименты убедительно показали, что рост и развитие опухолей, в том числе рака яичников, невозможны без образования в них новой сети сосудов. По мнению С. И. Ялкута и соавт. (2016), опухолевый неоангиогенез следует считать отдельным патофизиологическим феноменом развития новообразования, следующим за начальными (доклиническими) этапами опухолевого роста (инициацией и промоцией) [13].

Начало совершенно новому этапу изучения опухолевого ангиогенеза положено Дж. Фолкманом в 1972 году, когда он на культуре клеток рака яичников сформулировал гипотезу о зависимости роста опухоли от активности ангиогенеза в ней [14]. Несмотря на то, что за последние годы был выявлен целый ряд активаторов и ингибиторов ангиогенеза, обеспечивающих развитие новых сосудов внутри самой опухоли, ключевую позицию главного митогена эндотелиальных клеток занимает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), открытый в 1989 году [15, 16]. Оказалось, что VEGF-A имеет шесть изоформ: VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206, которые являются результатом альтернативного сплайсинга одного 8-экзонного гена VEGF-A [17]. Показано, что VEGF-A является активным стимулятором пролиферации эндотелиальных клеток при неоангиогенезе и выявляется в высоких концентрациях в крови и других тканях. Доказано, что VEGF-A может играть важную роль при назначении химиотерапии самостоятельно или в сочетании с ингибиторами VEGF/VEGFR, которые

повышают эффективность и безопасность при лечении впервые выявленного заболевания или рецидивов [18] при платинорезистентных формах рака яичников [19]. Например, апатиниб способствует повышению эффективности пегиллированного липосомального доксорубина [20]. Пероральная комбинация цедираниба (ингибитора VEGFR-1,2,3, а также c-Kit,) и олапариба может стать альтернативой химиотерапии при лечении РЯ [21]. Однако следует помнить, что устойчивость к терапии анти-VEGF/VEGFR часто возникает из-за механизмов, которые позволяют ангиогенному процессу протекать без изменений за счет активации сигнальных путей, отличных от пути VEGF/VEGFR. Более того, высказано предположение, что ингибирование VEGFR с помощью RTKI или антител способствует инвазии и метастазированию опухоли [22, 23]. В своем обзоре авторы обобщили предложенные альтернативные пути возникновения резистентности к терапии анти-VEGF/VEGFR при раке и обсудили потенциальные ангиогенные факторы, которые, как предполагается, способствуют преодолению резистентности к препаратам анти-VEGF [24]. Резистентность рака яичников к бевацизумабу может быть связана с одновременной экспрессией VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D в опухоли [25], (2012). Таким образом, анализ экспрессии этих факторов может способствовать рациональному, индивидуальному выбору антиангиогенной терапии и иметь prognostическую ценность.

Цель исследования — анализ уровней VEGF в сыворотке крови и его содержание в экстрактах опухолей у больных новообразованиями яичников с учетом основных клинических и морфологических характеристик заболевания.

Материал и методы

Обследованы 288 больных новообразованиями яичников, из них: 119 — со злокачественными опухолями яичников (ЗОЯ), представленными раком яичников (РЯ) на различных стадиях заболевания, 16 — с пограничными опухолями яичников (ПОЯ), 153 — с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ) в возрасте от 18 до 82 лет. Контрольную группу составили 191 здоровая женщина в возрасте от 18

до 79 лет. Концентрацию VEGF определяли в сыворотке крови и экстрактах опухолей иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов Quantikine® «Human VEGF» (R&D systems, США) и выражали в пг/мл в сыворотке крови и в пг/мг белка в экстрактах опухолей. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Концентрацию опухолевого маркера СА-125 определяли в сыворотке крови больных новообразованиями яичников и практически здоровых женщин с помощью наборов реактивов для электрохемилюминисцентного анализатора «ЕС-300» («Roche», Швейцария) и выражали в Ед/л. Статистический анализ полученных результатов проводили в программах Statistica 10 («StatSoft») и SPSS («IBM»). Для анализа различий между группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (Mann — Whitney U test), для анализа парных выборок — критерий Уилкоксона (Wilcoxon rank-sum test) и критерий Фридмана (Friedman test). Для корреляционного анализа использовали критерий ранговой корреляции Спирмена. Расчет порогового уровня маркера выполняли с помощью ROC-анализа. Концентрацию VEGF в сыворотке крови выражали в виде медианы и квартилей в пг на 1 мл сыворотки крови, а в экстрактах опухоли — в пг на 1 мг белка.

Результаты и их обсуждение

Концентрацию VEGF исследовали в сыворотке крови 288 пациенток с новообразованиями яичников и сравнили содержание VEGF в сыворотке крови женщин из контрольной группы (n = 191) с пациентками с ПОЯ и ДОЯ (табл. 1).

Установлено, что медиана содержания VEGF в сыворотке крови в общей группе больных с различными новообразованиями яичников (n = 288) была статистически значимо выше (440; 188–667 пг/мл) по сравнению с практически здоровыми женщинами из контрольной группы (n = 191) (252; 160–410 пг/мл). Медиана концентрации маркера в сыворотке крови больных ДОЯ (273; 163–545 пг/мл) не отличалась

Содержание VEGF в сыворотке крови у больных с новообразованиями яичников и здоровых женщин в контрольной группе

Группы	N	VEGF, пг/мл	
		Пределы колебания	Медиана; квартили
Контроль ⁰	191	15,0–911	252; 160–410
Новообразования яичников (общая группа) ¹	288	16,0–3530	440; 188–667
Доброкачественные опухоли яичников ²	153	16,9–1098	273; 163–545
Пограничные опухоли яичников ³	16	68,0–2173	286; 245–692
Злокачественные опухоли яичников ⁴	119	16,0–3530	554; 391–789
P	0 vs1 < 0,0001; 0vs4 < 0,0001; 0vs2,3 > 0,05; 2vs3 > 0,05; 2vs4 < 0,0001; 3vs4 < 0,0001		

от показателей в контрольной группе ($p = 0,3$), как и медиана VEGF в сыворотке крови больных ПОЯ (286; 245–692 пг/мл). Напротив, медиана VEGF в сыворотке крови больных ЗОЯ (554; 391–789 пг/мл) была статистически значимо выше, чем в контроле ($p < 0,0001$).

По данным ROC-анализа диагностическая ценность самостоятельного определения концентрации VEGF в сыворотке крови больных новообразованиями яичников в распознавании РЯ не выявлена (рис. 1).

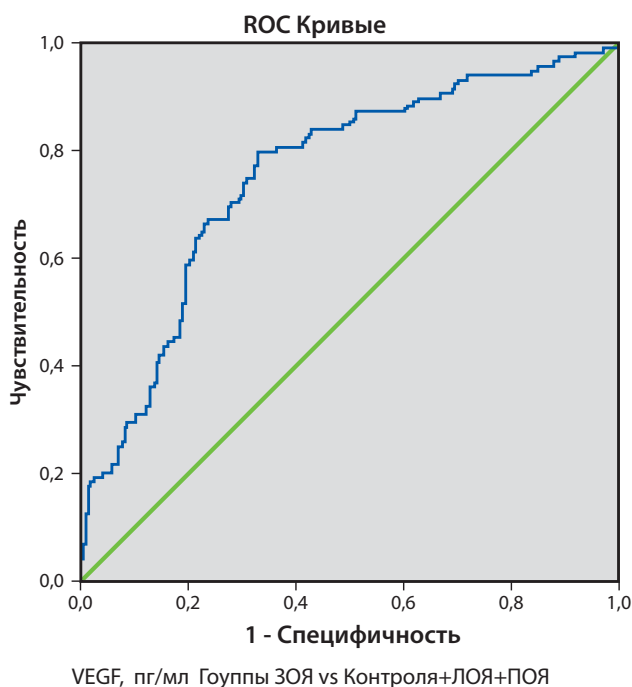


Рис. 1. Кривая ROC-анализа по данным VEGF при разделении групп больных ЗОЯ от общей группы (здоровые женщины + ДОЯ + ПОЯ)

При разделении больных ЗОЯ от общей группы больных ДОЯ, ПОЯ и здоровых женщин из контрольной группы чувствительность порогового значения VEGF, найденного с помощью построения кривых ROC-анализа и равного 390 пг/мл, составила 77,3 % в группе больных с РЯ (92 из 119). Специфичность исследованного маркера составила 72,3 % в контрольной группе (138 из 191), 61,4 % — в группе с ДОЯ (94 из 153) и 68,8 % — в группе с ПОЯ (11 из 16). Таким образом, показатель VEGF в сыворотке крови женщин с подозрением на злокачественных процесс в яичниках не может использоваться в качестве самостоятельного диагностического опухолевого маркера.

В то же время нас интересовала связь исходных уровней сывороточного VEGF у больных с различными новообразованиями яичников с рядом анамнестических факторов. Учитывая, по данным литературы, различную активность процессов ангиогенеза у женщин на разных этапах функционального состояния репродуктивной системы, мы проанализировали уровни VEGF с учетом этого фактора. Однако полученные нами данные не выявили корреляционной зависимости между уровнем VEGF в сыворотке крови и возрастом обследованных пациенток как в группе больных РЯ ($r_s = 0,1$; $p = 0,3$), так и в группе больных ПОЯ ($r_s = 0$). Вместе с тем эта зависимость была статистически значимой и отличалась от показателей в других группах пациенток с ДОЯ ($r_s = 0,32$; $p = 0,001$). Только в группе больных ДОЯ дисперсионный анализ подтвердил статистически значимое повышение

исходной концентрации VEGF в сыворотке крови от 162 до 579 пг/мл ($p < 0,001$ K-W test) соответственно в группах меньше 30 лет и старше 70 лет. Дисперсионный анализ не обнаружил статистически значимой связи сывороточного VEGF с последующим увеличением декады возраста больных ПОЯ и РЯ ($p > 0,05$).

Не выявлено связи уровня VEGF в сыворотке крови с наличием сопутствующих соматических заболеваний во всех обследованных группах больных с различными типами новообразований яичников. При наличии сопутствующих хронических гинекологических заболеваний не выявлено значимого повышения VEGF в сыворотке крови у больных всех обследованных групп с новообразованиями яичников. Однако следует отметить, что в группе пациенток с РЯ и сопутствующей железистой гиперплазией эндометрия уровень VEGF был незначительно выше (645; 551–678 пг/мл), у двух пациенток с раком яичников и эрозией шейки матки также выявлены очень высокие значения этого маркера (824 и 2711 пг/мл).

При изучении содержания VEGF в сыворотке крови больных разных групп с поздним менархе также не было выявлено статистически значимых различий в уровне маркера.

Установлено, что концентрация VEGF статистически значимо выше у женщин в постменопаузе в группах пациенток с дисменореей и аменореей.

Более высокий уровень сывороточного VEGF также выявлен у женщин всех групп с наличием родов в анамнезе. При этом различия медиан VEGF в группе рожавших пациенток с ДОЯ были статистически значимо выше, чем у нерожавших (286 и 169 пг/мл; $p = 0,035$), а медиана маркера приближалась к показателям в группе пациенток с ПОЯ. Многофакторный анализ показал, что увеличение концентрации VEGF в сыворотке крови больных опухолями яичников в большей степени связано с изменением репродуктивного статуса ($p = 0,01$), чем с наличием родов в анамнезе ($p = 0,3$). В группе рожавших больных РЯ установлены недостоверно низкие значения сывороточного VEGF при наличии абортов в анамнезе, чем у пациенток, прибегших к искусственному прерыванию беременности

(соответственно 539; 263–805 и 567; 447–734 пг/мл; $p > 0,05$). Аналогичная закономерность выявлена и в группе ДОЯ (218; 98,7–506 и 346; 140–679 пг/мл; $p = 0,07$ сильная тенденция к различию медиан).

Многофакторный анализ показал, что повышение уровня VEGF в сыворотке крови у пациенток с опухолями яичников статистически значимо коррелирует с репродуктивным статусом ($p = 0,0003$) и наличием абортов в анамнезе ($p = 0,02$), но не связано с наличием родов в анамнезе ($p = 0,4$).

Не установлено корреляционной зависимости между содержанием VEGF и СА-125 в сыворотке крови больных ДОЯ, ПОЯ и ЗОЯ ($r = -0,1$), данные не приводим. Показано, что у больных ЗОЯ могут быть выявлены как высокие значения СА-125 > 500 Ед/л, так и высокие концентрации VEGF > 500 пг/мл. В то же время, больные ПОЯ характеризовались областью совместных значений VEGF < 670 пг/мл при СА-125 < 570 Ед/л. У 57,7 % больных РЯ показатели обоих маркеров также попали в эту же область совместных значений, то есть измерение VEGF и СА-125 у пациенток с опухолью яичника позволяет предположить злокачественный характер новообразования только у 42,3 % больных до проведения инструментальных методов обследования. При этом доля больных с I стадией ЗОЯ, выявленных с помощью этого теста, составила всего 8,7 %, но при увеличении стадии опухолевого процесса возрастала до 48,9 %. Примерно у половины (48,9 %) больных ДОЯ с исследованным уровнем СА-125 этот показатель не превышал норму, однако медиана VEGF в этой группе не отличалась от таковой в группе больных РЯ (447 и 448 пг/мл соответственно).

Не выявлено статистически значимой корреляционной зависимости между уровнем VEGF в сыворотке крови больных всех групп и размером первичной опухоли по данным УЗИ. Однако дисперсионным анализом установлено статистически значимое повышение VEGF в сыворотке крови больных ДОЯ при увеличении размеров первичной опухоли. Кроме того, следует отметить, что в группе больных ЗОЯ при двустороннем опухолевом

Содержание VEGF в сыворотке крови больных ДОЯ, ПОЯ и ЗОЯ в зависимости от гистологического строения опухоли

Группы	Гистологический вариант строения опухоли	VEGF, пг/мл	
		N	Медиана; квартили
ДНЯ	Серозная цистаденома	47	245; 110–559
	Муцинозная цистаденома	12	186; 126–570
	Простая киста	14	78,9; 59,5–140
	Фолликулярная киста	21	111; 78,0–457
	Эндометриоидная киста	15	205; 181–273
	Дермоидная киста	12	147; 84,4–347
	Киста желтого тела	11	271; 89,6–554
	Текома	4	311; 245–401
	Текофиброма	3	559; 123–567
	Герминогенные опухоли	5	254; 197–315
	Прочие	9	279; 160–457
P	> 0,05		
ПНЯ	¹ Серозный	16	286; 215–692
ЗНЯ	¹ Серозная цистаденокарцинома	71	543; 380–669
	² Муцинозная аденокарцинома	16	762; 391–1026
	³ Эндометриоидная аденокарцинома	15	409; 314–665
	Светлоклеточная аденокарцинома	3	527; 171–1015
	Перстневидно-клеточная аденокарцинома	6	477; 187–1080
	Смешанная аденокарцинома	8	671; 627–884
P	¹ vs ² = 0,1; ¹ vs ³ = 0,24; ² vs ³ = 0,13		

поражении наблюдалась наименьшая медиана уровня маркера (489; 306–625 пг/мл).

Анализ полученных данных позволил заключить, что уровни сывороточного VEGF в группе больных ДОЯ с крупными размерами новообразования от 10 см и более могут быть сопоставимыми с таковыми у больных ЗОЯ и ПОЯ.

Оценили содержание VEGF у больных новообразованиями яичников в зависимости от гистологического строения опухоли (табл. 2).

Не установлено статистически значимых различий в содержании показателей VEGF в сыворотке крови больных ДОЯ с разными морфологическими вариантами новообразований ($p > 0,05$). В группе больных ПОЯ статистически значимо более высокие концентрации VEGF выявлены у больных серозным вариантом строения новообразования (папиллярная серозная циста-

денома, медиана 286; 215–692 пг/мл), склонных к высокой частоте малигнизации. В группе больных ЗОЯ содержание сывороточного VEGF не было статистически значимо связано с морфологическим типом опухоли ($p > 0,05$). Однако наибольшая медиана маркера отмечена при муцинозной аденокарциноме (762; 391–1026 пг/мл), а наименьшая — при эндометриоидном раке (409; 314–665 пг/мл).

Провели анализ содержания сывороточного VEGF у больных ЗОЯ в зависимости от стадии заболевания. Следует отметить довольно высокое содержание сывороточного VEGF в группе пациенток с Ia стадией (552; 405–669 пг/мл), практически не отличающееся от такового у больных с IV стадией (535; 432–1554 пг/мл) опухолевого процесса, тогда как наибольшие уровни маркера выявлены у больных раком

яичников с IIIb стадией (882; 561–1284 пг/мл). Не наблюдали заметного повышения медианы и квартилей содержания сывороточного VEGF у первичных больных ЗОЯ без метастазов (стадии Ia; IIa; IIIa), тогда как при их наличии (Ic; IIc; IIIc; IV) повышение медианы и пределов показателя маркера было более выраженным, однако все наблюдаемые различия статистически незначимы. Следует отметить, что в работах некоторых авторов отмечается увеличение выработки VEGF по мере прогрессирования РЯ [26]. При этом необходимо указать, что на начальных стадиях опухолевого процесса содержание VEGF в сыворотке крови может не отличаться от показателей у здоровых женщин.

Оценили связь уровня сывороточного VEGF со степенью дифференцировки опухоли у больных РЯ. Статистически значимо более высокие средние концентрации VEGF выявлены в группе больных с опухолью High grade (690 пг/мл), чем с Low grade (558 пг/мл) ($p = 0,036$).

Рассчитали содержание сывороточного VEGF в зависимости от наличия метастазов у больных раком яичников (рис. 2).

Заметное повышение содержания сывороточного VEGF у больных РЯ обнаружено при выявлении опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, медиана показателя составила 443 пг/мл, что не отличалось достовер-

но от показателей при их отсутствии (354 пг/мл; $p = 0,15$). Следует отметить, что опухолевые клетки в смывах из брюшной полости удалось выявить только у 47 больных РЯ, у которых исследовали VEGF.

Отмечена выраженная тенденция к повышению медианы сывороточного VEGF у больных раком яичников с асцитом по сравнению с пациентами без асцита (549 и 376 пг/мл соответственно; $p = 0,08$).

В то же время уровень VEGF в сыворотке крови статистически значимо связан с наличием метастазов в большом сальнике (673 пг/мл) и в подвздошных лимфоузлах (482 пг/мл). Медиана VEGF также заметно повышалась в группе больных РЯ с наличием метастазов в параортальных лимфоузлах (769 пг/мл) и костях таза (443 пг/мл), однако это различие статистически незначимо.

Таким образом, повышенная концентрация VEGF в сыворотке крови связана с определяющими клинико-морфологическими факторами РЯ и может указывать на их связь с ранним рецидивом заболевания. В то же время, согласно ряду исследований, VEGF не является онкомаркером при РЯ, хотя некоторые авторы предлагают его использовать в качестве одного из диагностических параметров при обследовании женщин с подозрением на РЯ [27].

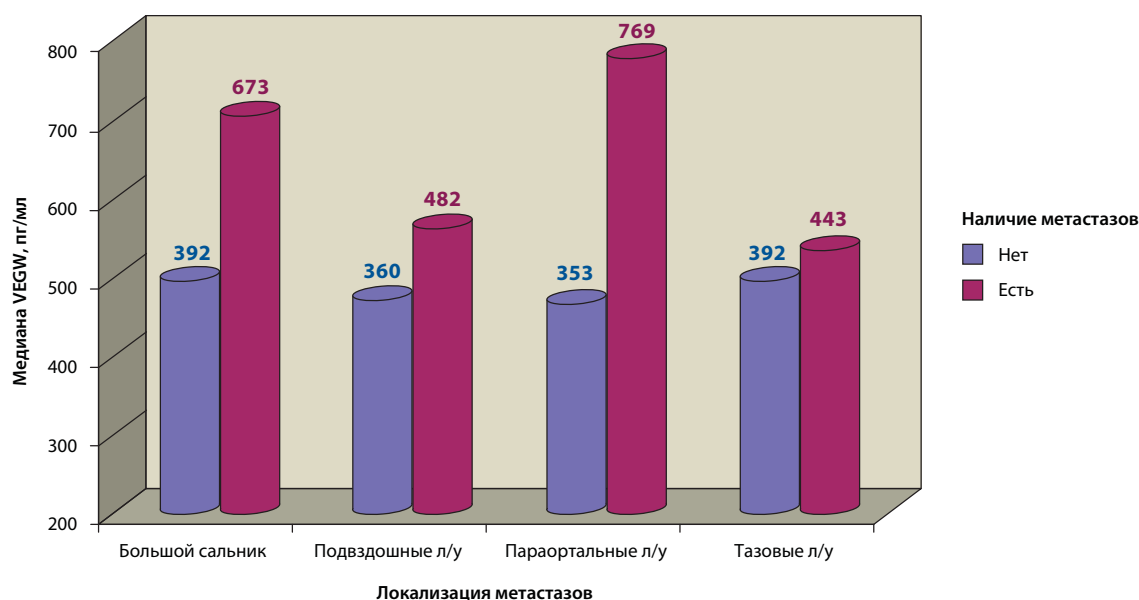


Рис. 2. Содержание VEGF в сыворотке крови больных раком яичников в зависимости от наличия и локализации метастазов

Исследовали содержание VEGF в экстрактах опухолей у 90 больных новообразованиями яичников, из них: у 30 больных ДОЯ, у 10 больных ПОЯ и у 50 больных РЯ. Обнаружено, что медиана содержания VEGF была статистически значимо выше в экстрактах РЯ (363 пг/мг белка) по сравнению с ДОЯ (12 пг/мг белка; $p = 0,001$), при этом различий в показателях VEGF между больными РЯ и ПОЯ (227 пг/мг белка) не выявлено. В более раннем исследовании также отмечался высокий уровень экспрессии VEGF в РЯ [28]. Следует отметить, что у 10 из 30 больных ДОЯ VEGF в опухоли не обнаружен, у 14 (46,6 %) содержание VEGF не превышало 100 пг/мг белка, еще у 4 (13,3 %) больных этой группы содержание маркера не превышало 200 пг/мг белка. Пороговый уровень маркера VEGF в ДОЯ составил 200 пг/мг белка. Среди больных с новообразованиями яичников было выявлено число пациенток с уровнем VEGF выше порогового значения: 6 из 10 (60 %) при ПОЯ, 30 из 50 (60 %) при ЗОЯ.

Следует отметить, что в экстрактах опухолей больных РЯ VEGF выявлен у 43 из 50 (86 %) и не выявлен у 7 (14 %) пациенток, при этом у 8 (16 %) содержание VEGF было ниже 100 пг/мг белка, еще у 6 (12 %) содержание маркера не превышало 200 пг/мг белка, у 10 (20 %) содержание VEGF в опухоли было менее 400 пг/мг белка, у 16 (32 %) — менее 600 пг/мг белка и у 10 (20 %) содержание маркера было выше 600 пг/мг белка.

Проведен анализ корреляционной связи между показателями VEGF в сыворотке крови и экстрактах опухоли в трех группах обследованных больных. У пациенток с ДОЯ указанная выше зависимость была слабой и недостоверной ($r_s = 0,36$; $p = 0,08$), у больных ПОЯ она отсутствовала, а при РЯ была статистически незначимой ($r_s = 0,3$; $p = 0,08$). При этом оказалось, что корреляционная связь между уровнями VEGF в сыворотке крови и экстрактах опухоли больных РЯ выявлена только при распространенных III–IV стадиях ($r_s = 0,6$; $p = 0,01$) и отсутствовала у пациенток с начальными I–II стадиями заболевания. Таким образом, на основании полученных нами данных можно сделать вывод, что высоким значениям VEGF в сыворотке крови соответствуют высокие уровни маркера в экстрактах первичной опухоли

при III–IV стадиях РЯ. Подобные закономерности отмечены в работе других авторов [29]. Следовательно, медиана VEGF в ДОЯ почти в 20 раз ниже, чем в ПОЯ, и более чем в 30 раз ниже, чем в ЗОЯ. Статистически значимая корреляционная взаимосвязь между содержанием VEGF в опухоли и сыворотке крови выявлена только у больных РЯ в III–IV стадиях.

Анализ распределения уровней VEGF в экстрактах ДОЯ, ПОЯ, ЗОЯ с учетом возраста пациенток показал, что у больных ЗНЯ в возрасте до 40 лет и старше 60 лет уровень экспрессии VEGF в первичной опухоли наиболее низкий. Самые высокие значения маркера обнаружены в возрастной категории от 40 до 60 лет. Аналогичная закономерность в частоте распределения уровней VEGF установлена во всех группах больных новообразованиями яичников с учетом их менструальной функции. При этом у пациенток с ПОЯ в постменопаузе содержание VEGF в экстрактах опухолей было в 5 раз выше (762 пг/мг белка), чем у пациенток репродуктивного возраста (152 пг/мг белка) ($p = 0,039$).

Проведен анализ зависимости содержания VEGF в первичных опухолях у больных новообразованиями яичников трех обследованных нами групп с учетом сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний в анамнезе, а также родов и искусственного прерывания беременности. Так, например, в группе больных с ДОЯ медиана экспрессии VEGF в опухоли у пациенток с сопутствующими соматическими заболеваниями в анамнезе и без них не различалась и составила соответственно 14,0 и 6,9 пг/мг белка. У пациенток с ПОЯ медиана VEGF в опухолях двух вышеуказанных групп также не различалась и составила соответственно 217,4 и 245,0 пг/мг белка. Подобная закономерность наблюдалась и у пациенток с РЯ.

Кроме того, нами не было выявлено статистически значимой связи между содержанием VEGF в экстрактах опухоли пациенток с новообразованиями яичников всех трех обследованных групп и данными акушерско-гинекологического анамнеза: наличием аборт, родов и сопутствующей гинекологической патологии в анамнезе. Все это свидетельствует о том, что содержание VEGF в первичных опухолях яичников характеризует именно их способность экс-

прессировать этот фактор. В то же время концентрации VEGF в сыворотке крови этих пациенток характеризуют способность к экспрессии маркера не только клетками опухоли, но и другими факторами организма, которые активируют или подавляют выработку этого маркера в других тканях [26].

Мы проанализировали содержание VEGF в опухолях с учетом их гистологического строения (данные представлены в таблице 3). Следует отметить, что медиана содержания VEGF в экстрактах этих опухолей не зависела от их гистологического строения. Так, медиана маркера составила 14 пг/мг белка при серозных ДОЯ, 11,3 пг/мг белка — при муцинозных и 6,9 пг/мг белка — при эндометриодных новообразованиях. Только при эндометриодном варианте выявлена самая низкая медиана экспрессии VEGF в опухоли.

Подобная закономерность отмечена для уровней медиан VEGF в экстрактах двух гистологических вариантов ПОЯ, а именно серозного (184 пг/мг белка) и муцинозного (178 пг/мг белка) (табл. 3). Следует отметить, что уровни экспрессии VEGF в РЯ колебались в широких

пределах (особенно при муцинозном типе — от 532 до 1374 пг/мг белка) и зависели от их гистологического строения (табл. 3). Статистически значимо высокие медианы VEGF обнаружены в экстрактах серозного (343 пг/мг белка) и муцинозного (704 пг/мг белка) РЯ по сравнению с эндометриодным (151 пг/мг белка; в обоих случаях $p < 0,002$) раком. Медианы экспрессии VEGF в серозном и муцинозном РЯ не отличались.

Провели анализ уровней экспрессии VEGF в РЯ с учетом стадии заболевания согласно классификации FIGO. Нами отмечено статистически значимое снижение медианы содержания VEGF в опухолях больных РЯ с распространенным процессом (IV стадия — 53 пг/мг белка) по сравнению с начальной I стадией (494 пг/мг белка; $p < 0,05$).

Не выявили статистически значимых отличий в медиане содержания VEGF в первичных опухолях больных РЯ в зависимости от степени их дифференцировки: Low grade (401 пг/мг белка) High grade (467 пг/мг белка).

Анализ уровней экспрессии VEGF в РЯ не выявил статистически значимых различий

Таблица 3

Содержание VEGF в экстрактах опухолей яичников с учетом их гистологического строения

Гистологическое строение ДОЯ	Число наблюдений	VEGF, пг/мг белка медиана (квартили)
Серозные	12	14,0 (1,4–30,1)
Муцинозные	8	11,3 (1,4–52,4)
Эндометриодные	10	6,9 (2,5–74,0)
P	$p > 0,05$	
Гистологическое строение ПОЯ		VEGF, пг/мг белка медиана (квартили)
Серозные	4	184 (99–269)
Муцинозные	4	178 (140–368)
Эндометриодные	2	198 и 780
P	$p > 0,05$	
Гистологическое строение РЯ		VEGF, пг/мг белка медиана (квартили)
Серозные ¹	32	343 (23–546)
Муцинозные ²	10	704 (532–1374)
Эндометриодные ³	8	151 (2,6–352)
P	¹ vs ³ < 0,002; ² vs ³ < 0,002	

в содержании VEGF в опухоли у 32 больных РЯ без асцита (385 пг/мг белка) и у 18 пациенток с асцитом (371 пг/мг белка). Также не отличались статистически значимо медианы VEGF в опухоли больных РЯ, у которых в смывах из брюшной полости выделены опухолевые клетки (357 пг/мг белка) от пациенток без таковых (187 пг/мг белка). Однако у пациенток с выявленными опухолевыми клетками в смывах из брюшной полости экспрессия VEGF в первичных опухолях была выше.

Таким образом, содержание VEGF в экстрактах первичных опухолей у пациенток с новообразованиями яичников преимущественно характеризует их гистологическое строение и связано с возрастом. В РЯ содержание VEGF было статистически значимо выше, чем в ДОЯ, и не отличалось от показателей у пациенток с ПОЯ. Более низкие показатели VEGF в опухоли (менее 200 пг/мг белка) чаще выявлялись у больных с эндометриоидным РЯ (40 %), у больных РЯ в возрасте до 40 лет (55,5 %) и старше 60 лет (50 %), а также у больных РЯ с максимальным размером первичной опухоли менее 5 см (100 %). У 50 % больных ДОЯ преобладали уровни VEGF в экстрактах опухоли менее 100 пг/мг белка, а у 33,3 % VEGF не был выявлен. Повышенные уровни VEGF в экстрактах ДОЯ (более 100 пг/мг белка) чаще выявлялись у пациенток старше 50 лет. Уровни VEGF менее 100 пг/мг белка, характерные для ДОЯ, чаще выявлялись у пациенток в возрасте до 40 лет и при двустороннем поражении органа. Напротив, показатели VEGF более 200 пг/мг белка, характерные для злокачественных опухолей яичников, чаще обнару-

живали у пациенток старше 50 лет при размере новообразования менее 10 см.

Заключение

Представленные данные исследования содержания VEGF в сыворотке крови и экстрактах опухолей яичников свидетельствуют о связи ключевого активатора ангиогенеза с основными клиническими и морфологическими характеристиками заболевания. Необходимы исследования по определению возможности использования комбинированного анализа экспрессии членов семейства VEGF для прогнозирования эффективности антиангиогенных препаратов. Ингибиторы ангиогенеза способны улучшить показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациенток с рецидивирующим РЯ, но они могут увеличить частоту нежелательных побочных явлений ≥ 3 [30]. Однако не следует переоценивать роль VEGF в антиангиогенной терапии рака [31], поскольку ангиогенез регулируется множеством сигнальных систем, которые способны компенсировать друг друга при ингибировании отдельных сигнальных путей, что способствует возобновлению роста опухоли [26]. Особый интерес в клинической практике представляет включение анти-VEGF-терапии в комбинированные схемы лечения РЯ, а также анализ связи VEGF с показателями общей выживаемости таких больных. Однако на данном этапе исследований для решения этих вопросов настоятельно необходимо провести дополнительные наблюдения и проанализировать отдаленные результаты терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Javadi, S., Ganeshan, D. M., Qayyum, A. et al. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging // *Am. J. Roentgenol.* 2016. V. 206. N 6. P. 1351–1360. DOI: 10.2214/AJR.15.15199.
2. Armstrong, D. K., Alvarez, R. D., Bakkum-Gamez, J. N. et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2021. V. 19. N 2. P. 191–226. DOI: 10.6004/jncn.2021.0007.
3. Penny, S. M. Ovarian Cancer: An Overview // *Radiol. Technol.* 2020. V. 91. N 6. P. 561–575.
4. Webb, P. M., Jordan, S. J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017. V. 41. P. 3–14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006.
5. Lisio, M. A., Fu, L., Goyeneche, A. et al. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. N 4: 952. DOI: 10.3390/ijms20040952.
6. Stewart, C., Ralyea, C., Lockwood, S. Ovarian Cancer: An Integrated Review // *Semin. Oncol. Nurs.* 2019. V. 35. N 2. P. 151–156. DOI: 10.1016/j.soncn.2019.02.001.

7. La Vecchia, C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors // *Eur. J. Cancer Prev.* 2017. V. 26. N 1. P. 55–62. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000217.
8. Яковлева, М. Г., Городнова, Т. В., Котив, Х. Б. и др. Циторедуктивные операции у пациенток с распространенным раком яичников: сложность хирургических вмешательств и послеоперационные осложнения // *Медицинский алфавит.* — 2023. — № 17. — С. 51–57.
9. Naumann, R. W., Brown, J. Ovarian cancer screening with the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA): Good, bad, or just expensive? // *Gynecol. Oncol.* 2018. V. 149. N 1. P. 117–120. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.01.029.
10. Спиридонова, Н. В., Демур, А. А. Особенности лабораторных данных в ранней диагностике опухолей и опухолеподобных образований яичников // *Медицинский совет.* — 2020. — № 9. — С. 206–212. DOI: 10.21518/2079–701X-2020–9-206–212.
11. Thull, T., Kempton, D. Ovarian cancer: A review for primary care providers // *JAAPA.* 2024. V. 37. N 7. P. 32–36. DOI: 10.1097/01.JAA.0000000000000042.
12. Карселадзе, А. И. Современные проблемы морфологии, морфо- и гистогенеза эпителиальных новообразований яичников / В книге «Рак яичников: фундаментальные и клинические исследования: монография / под ред. Н. Е. Кушлинского, Л. Ф. Гуляевой, Н. А. Огнерубова, И. С. Стилиди. — М.: Блок-Принт, 2021. — С. 42–101.
13. Ялкуп, С. И. Опухолевый ангиогенез. В кн.: «Биотерапия опухолей» / С. И. Ялкуп, Г. П. Потебня — Киев.-«Книга плюс», 2010. — С. 125–147.
14. Folkman, J. Anti-angiogenesis: New concept for therapy of solid tumors // *Ann. Surg.* 1972. V. 175. N 3. P. 409–416. DOI: 10.1097/00000658–197203000–00014.
15. Keck, P. J., Hauser, S. D., Krivi, G. et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF // *Science.* 1989. V. 246. Iss. 4935. P. 1309–1312. DOI: 10.1126/science.2479987.
16. Leung, D. W., Cachianes, G., Kuang, W. J. et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen // *Science.* 1989. V. 246. Iss. 4935. P. 1306–1309. DOI: 10.1126/science.2479986.
17. Ferrara, N., Gerber, H. P., Lecouter, J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* 2003. V. 9. N 6. P. 669–676. DOI: 10.1038/nm0603–669.
18. Wang, Y., Zhang, S., Song, Z. et al. Anti-angiogenesis maintenance therapy in newly diagnosed and relapsed ovarian Cancer: a Meta-analysis of phase III randomized controlled trials // *Front Pharmacol.* 2021. V. 12: 726278. DOI: 10.3389/fphar.2021.726278.
19. Huang, D., Ke, L., Cui, H. et al. Efficacy and safety of VEGF/VEGFR inhibitors for platinum-resistant ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Womens Health.* 2024. V. 24. N 1: 34. DOI: 10.1186/s12905–023–02879-y.
20. Wang, T., Tang, J., Yang, H. et al. Effect of Apatinib Plus Pegylated liposomal doxorubicin vs pegylated liposomal doxorubicin alone on platinum-resistant recurrent ovarian Cancer: the APPROVE Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2022. V. 8. N 8. P. 1169–1176. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.2253.
21. Colombo, N., Tomao, F., Benedetti Panici, P. et al. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel vs. cediranib-olaparib (continuous or intermittent schedule) in platinum-resistant high-grade epithelial ovarian cancer // *Gynecol Oncol.* 2022. V. 164. N 3. P. 505–513. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.01.015.
22. Ebos, J. M., Lee, C. R., Cruz-Munoz, W. et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis // *Cancer Cell.* 2009. V. 15. N 3. P. 232–239. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.021.
23. Paez-Ribes, M., Allen, E., Hudock, J. et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis // *Cancer Cell.* 2009. V. 15. N 3. P. 220–231. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.027.
24. Itatani, Y., Kawada, K., Yamamoto, T., Sakai, Y. Resistance to anti-angiogenic therapy in Cancer-alterations to Anti-VEGF pathway // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. N 4: 1232. DOI: 10.3390/ijms19041232.
25. van der Bilt, A. R., van der Zee, A. G., de Vries, E. G. et al. Multiple VEGF family members are simultaneously expressed in ovarian cancer: a proposed model for bevacizumab resistance // *Curr. Pharm. Des.* 2012. V. 18. N 25. P. 3784–3792. DOI: 10.2174/138161212802002661.
26. Zhao, Y., Adjei, A. A. Targeting Angiogenesis in Cancer Therapy: Moving Beyond Vascular Endothelial Growth Factor // *Oncologist.* 2015. V. 20. N 6. P. 660–673. DOI: 10.1634/theoncologist.2014–0465.
27. Maryam, N., Ahmed, S. S., Alam, R. et al. Role of serum VEGF-A biomarker for early diagnosis of ovarian cancer instead of CA-125 // *J. Pak. Med. Assoc.* 2021. V. 71. N 9. P. 2192–2197. DOI: 10.47391/JPMA.05–688.
28. Abu-Jawdeh, G. M., Faix, J. D., Niloff, J. et al. Strong expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in ovarian borderline and malignant neoplasms // *Lab. Invest.* 1996. V. 74. N 6. P. 1105–1115.

29. Maleki, P., Sheida, S. V., Mowla, S. J. et al. LINK-A long non-coding RNA and VEGF RNA expression in epithelial ovarian cancer patients // *Hum. Antibodies*. 2020. V. 28. N 3. P. 227–232. DOI: 10.3233/HAB-200411.
30. Zhang, C., Zhao, W. The efficacy and safety of angiogenesis inhibitors for recurrent ovarian cancer: a metaanalysis // *J. Ovarian Res.* 2022. V. 15. N 1: 99. DOI: 10.1186/s13048-022-01028-7.
31. Elebiyo, T. C., Rotimi, D., Evbuomwan, I. O. et al. Reassessing vascular endothelial growth factor (VEGF) in anti-angiogenic cancer therapy // *Cancer Treat. Res. Commun.* 2022. V. 32: 100620. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100620.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Терешкина Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Российский медицинский университет» Минздрава России, 127473 Москва, Делегатская ул., 20/1, e-mail: irinadari13@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4427-1374

Tereshkina Irina V., Ph.D. (Med.), Assistant, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, e-mail: irinadari13@gmail.com? ORCID: 0000-0003-4427-1374

Герштейн Елена Сергеевна, доктор биологических наук, профессор, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Российский медицинский университет» Минздрава России, 127473 Москва, Делегатская ул., 20/1, Москва, e-mail: esgershtein@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3321-801X

Gershtein Elena S., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics; Clinical Diagnostic Laboratory, e-mail: esgershtein@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3321-801X

Рогожин Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, заведующий отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., 23, Москва, 115522, e-mail: pathol.777@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0777-9152

Rogozhin Dmitry V., Dr.Sci. (Med.), Head of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors, e-mail: pathol.777@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0777-9152

Рыжавская Ирина Борисовна, кандидат медицинских наук, хирург онкогинеколог ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Карла Маркса, д. 35, 680000 г. Хабаровск, Хабаровский край, e-mail: i9145417107@gmail.com, ORCID: 0009-0005-7572-6118

Ryzhavskaaya Irina B., Ph.D. (Med.), oncogynecological surgeon, e-mail: i9145417107@gmail.com; ORCID: 0009-0005-7572-6118

Кушлинский Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Карла Маркса, 35, 680000 г. Хабаровск, Хабаровский край, e-mail: drkushlinskiy@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1490-8418

Kushlinsky Dmitry N., Ph.D. (Med.), Associate Professor, Head Department of Oncogynecology, e-mail: drkushlinskiy@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1490-8418

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522 Москва, Каширское ш., д. 23, e-mail: kiazoz2@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1380-3710

Zhordania Kirill I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Fellow, Department of Oncogynecology, e-mail: kiazoz2@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1380-3710