



СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. А. Абоян¹, Е. Н. Федотова^{1✉}, А. Н. Шевченко², С. М. Пакус¹, А. Ю. Максимов²,
Е. В. Филатова², И. А. Хомутенко², Е. Ф. Комарова², Н. К. Гуськова²

1. Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ eka140184@yandex.ru

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Раннее обнаружение рака простаты в значительной степени определяется широко используемым анализом крови на простатический специфический антиген (ПСА). Однако в качестве диагностического и прогностического теста РПЖ ПСА обладает ограниченной специфичностью, чувствительностью и приводит к гипер- или гиподиагностике, что, в свою очередь, может привести к чрезмерному лечению. Поэтому очень важно разрабатывать диагностические маркеры, по которым можно определить РПЖ на ранней стадии развития, оценить возможное прогрессирование заболевания и назначить оптимальную терапию. Был достигнут значительный прогресс в открытии биомаркеров рака простаты. К примеру, для повышения специфичности и уменьшения количества ненужных биопсий могут использоваться биомаркеры, такие как % свободного ПСА, индекс здоровья простаты (PHI) или оценка 4K, в то время как тест PCA3 может применяться для уменьшения количества повторных биопсий у мужчин с ранее отрицательной биопсией. Для определения агрессивности и прогнозирования исхода заболевания могут использоваться тканевые мультигенные тесты, такие как: T2-ERG, ExoDx, SelectMDx и ConfirmMDx, Prolaris, OncoPrint DX, Decipher. Разработка таких диагностических биомаркеров открывает новые возможности для улучшения диагностики рака простаты, прогноза и принятия решений о назначении терапии. А с увеличением их доступности, наконец, на горизонте появляется возможность индивидуального подхода к диагностике и назначению лечения мужчин с раком предстательной железы. В обзорной статье представлены данные о наиболее современных диагностических биомаркерах РПЖ.

Ключевые слова:

рак простаты, простата, биопсия простаты, простат специфический антиген (ПСА), молекулярные биомаркеры, диагностика, прогноз

Для корреспонденции:

Федотова Екатерина Николаевна – биолог клинической лабораторной диагностики МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344011, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, д. 70/3

E-mail: eka140184@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-4806>

SPIN: 3000-9183, AuthorID: 1109849

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Абоян И. А., Федотова Е. Н., Шевченко А. Н., Пакус С. М., Максимов А. Ю., Филатова Е. В., Хомутенко И. А., Комарова Е. Ф., Гуськова Н. К. Современные биомаркеры рака предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 96–108. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-10>.

Статья поступила в редакцию 20.05.2021; одобрена после рецензирования 27.10.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Абоян И. А., Федотова Е. Н., Шевченко А. Н., Пакус С. М., Максимов А. Ю., Филатова Е. В., Хомутенко И. А., Комарова Е. Ф., Гуськова Н. К., 2021

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-10>

CURRENT BIOMARKERS OF PROSTATE CANCER

I. A. Aboian¹, E. N. Fedotova^{1✉}, A. N. Shevchenko², S. M. Pakus¹, A. Yu. Maximov²,
E. V. Filatova², I. A. Khomutenko², E. F. Komarova², N. K. Guskova²

1. Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, Russian Federation

2. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ eka140184@yandex.ru

Abstract

Prostate cancer is one of the most common malignancies in men. Early detection of prostate cancer is largely determined by the widely used prostate specific antigen (PSA) blood test. However, as a diagnostic and prognostic test of prostate cancer, PSA has limited specificity, sensitivity and leads to hyper or underdiagnosis, which, in turn, can lead to excessive treatment. Therefore, it is very important to develop diagnostic markers that can be used to determine prostate cancer at an early stage of development, assess the possible progression of the disease and prescribe optimal therapy. Significant progress has been made in the discovery of biomarkers for prostate cancer. For example, biomarkers such as % free PSA, Prostate Health Index (PHI) or 4K score can be used to increase specificity and reduce the number of unnecessary biopsies, while the PCA3 test can be used to reduce the number of repeated biopsies in men with previously negative biopsy. To determine aggressiveness and predict the outcome of the disease, tissue multigenic tests can be used, such as: T2-ERG, ExoDx, SelectMDx and ConfirmMDx, Prolaris, OncoType DX, Decipher. The development of such diagnostic tests opens up new opportunities for improving the diagnosis of prostate cancer, prognosis and decision-making on the appointment of therapy. And with the increase in their availability, finally, the possibility of an individual approach to the appointment of treatment for men with prostate cancer appears on the horizon. This review paper presents the data on the most advanced diagnostic biomarkers of prostate cancer.

Keywords:

prostate cancer, prostate, prostate biopsy, prostate specific antigen (PSA), molecular biomarkers, diagnostics, prognosis

For correspondence:

Ekaterina N. Fedotova – biologist at the clinical laboratory diagnostics Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 70/3 Dolomanovsky lane, Rostov-on-Don 344011, Russian Federation

E-mail: eka140184@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-4806>

SPIN: 3000-9183, AuthorID: 1109849

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Aboian I. A., Fedotova E. N., Shevchenko A. N., Pakus S. M., Maximov A. Yu., Filatova E. V., Khomutenko I. A., Komarova E. F., Guskova N. K. Current biomarkers of prostate cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 96–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-10>.

The article was submitted 20.05.2021; approved after reviewing 27.10.2021; accepted for publication 10.12.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин, частота его выявления на различных стадиях увеличивается с каждым годом. Соответственно и диагностика РПЖ остается одной из наиболее актуальных областей исследований в современной урологии [1; 2]. Из общего числа новых случаев РПЖ только 0,6 % диагностируются у мужчин в возрасте < 44 лет, и большинство случаев заболевания – в возрасте от 65 до 74 лет [3]. Как правило РПЖ развивается бессимптомно, вплоть до достижения поздней стадии заболевания, что является мощным стимулом к поиску информативных диагностических биомаркеров для выявления заболевания на раннем этапе развития, оценки степени прогрессирования опухоли с целью своевременного назначения терапии.

В контексте проблемы раннего выявления рака простаты трудно переоценить значимость ПСА, но его определение имеет ограниченные возможности в качестве диагностического маркера. В случае неоднократного повышения уровня ПСА пациенту в итоге будет выполнена биопсия, при этом, как известно, высокие значения ПСА иногда не соответствуют наличию РПЖ [4]. То есть ПСА – это низкоспецифичный маркер, его положительная предсказательная ценность при раке простаты составляет не более 25 %, что приводит к выполнению необязательных биопсий. По данным европейского рандомизированного исследования, количество ненужных биопсий может достигать порядка 75 % [5]. Кроме этого, ПСА обладает недостаточной чувствительностью: до 30 % случаев РПЖ выявляются в диапазоне значений ПСА меньше 4 нг/мл, причем среди них до 10 % случаев агрессивных форм. В итоге это приводит к гипердиагностике и далее к чрезмерному лечению неагрессивных форм РПЖ, которое может достигать уровня, превышающего 50 %, так как определение только ПСА не может оценить степень агрессивности форм РПЖ [6]. Подход к лечению и ведению пациентов с различными формами рака простаты отличается; в случае неагрессивного РПЖ пациенты могут находиться под активным наблюдением и эта форма рака в последствии не приведет к гибели от этой патологии, то назначением для пациента с агрессивной формой РПЖ становится оперативное лечение предстательной железы. Заключение о назначении пациенту операции принимается на основании полученных данных по биопсии предстательной железы, показаниями к которой является уровень ПСА выше 4 нг/мл и положительный результат пальцевого ректального исследования (ПРИ). При значениях ПСА до 10 нг/мл количество ложноположительных резуль-

татов также может быть очень высоким. В отчете исследования количество ненужных биопсий при уровне ПСА до 2 нг/мл составляет 93 %, при 2–4 нг/мл – 80 %, а при значении > 10 нг/мл – 75 % [5]. Необходимо помнить, что биопсия является инвазивной процедурой с целым рядом осложнений. Вследствие этого, дифференциальная диагностика форм РПЖ считается необходимым и многообещающим направлением науки, которая каждый день движется в направлении новых, более специфичных маркеров или комплекса, состоящего из нескольких маркеров рака простаты при диагностике именно агрессивных форм РПЖ [7]. Именно такой подход поможет повысить точность диагноза на ранних стадиях развития злокачественного процесса, тем самым улучшит отбор пациентов для первичной и/или повторной биопсии, а также позволит выявить клинически значимый РПЖ, требующий немедленного лечения.

Проведённый нами обзор основан на текущем состоянии знаний о доступных диагностических и прогностических биомаркерах РПЖ. Большинство из них представляют собой комплекс из нескольких маркеров, объединенных в единую формулу или под одним общим названием.

Некоторые из них уже введены в клиническую практику, а для остальных требуется дополнительный анализ диагностической значимости при раке простаты.

ПСА-ассоциированные маркеры РПЖ

Индекс здоровья предстательной железы (Prostate Health Index)

Индекс здоровья предстательной железы (Prostate Health Index), в июне 2012 г. был одобрен FDA (Food and Drug Administration). PHI имеет более высокую специфичность, по сравнению с ПСА общим, поскольку представляет собой анализ комплекса трёх различных фракций ПСА в сыворотке крови: ПСА общий ($PSA_{общ}$), ПСА свободный ($PSA_{св}$) и $[-2]proPSA$ [8], объединенных единой математической формулой: $PHI = ([-2]proPSA/PSA_{св}) \times \sqrt{PSA_{общ}}$. Данный расчетный индекс по эффективности превышает любой из отдельных компонентов в его составе в определении клинически значимого рака простаты [9].

Многочисленные крупномасштабные, проспективные исследования, выполненные в территориально различных регионах, последовательно показали более высокую специфичность PHI в выявлении рака простаты, по сравнению с применяемыми стандартными тестами – общим и свободным ПСА. По итогам большого мультицентрового исследования у пациентов с отрицательным ПРИ и ПСА от 2 до 10 нг/мл чув-

ствительность и специфичность PHI превышает значения ПСА общего, ПСА свободного, [–2]проПСА и % свободного ПСА в диагностике клинически значимого РПЖ, а также сопоставим с более высоким баллом по шкале Глисона [10]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) предлагает использовать PHI у мужчин с уровнем ПСА общего в «серой зоне» (от 2 до 10 нг/мл) при первичной отрицательной биопсии для принятия решения о необходимости повторной биопсии, а также определять PHI через 6–12 мес. в том случае, если первичная биопсия не была выполнена. Проведенное клиническое исследование, в котором участвовали 4 крупных урологических отделения, показало, что применение PHI оказало влияние на принятие решения в пользу биопсии в 73 % случаев. Это привело к снижению количества биопсий у мужчин с отрицательным ПРИ и ПСА общим в пределах от 2 до 10 нг/мл с 60,3 % до 36,4 % ($p < 0,0001$) [11]. Индекс PHI был рекомендован Мельбурнским консенсусом мировых экспертов по раннему выявлению РПЖ, также добавлен в урологическое руководство Французской ассоциации урологов и в Российские клинические рекомендации по урологии.

Панель четырёх калликреинов 4К-тест (4Kscore) для прогнозирования низкодифференцированного (агрессивного) рака простаты

Тест 4Kscore® (ОРКО Lab, Нэшвилл, Теннесси, США) является комбинированным, так как предусматривает данные о калликреинах вместе с концентрацией ПСА, и является более чувствительным и специфичным для идентификации рака простаты. Данный комбигест учитывает уровень 4 разных маркеров калликреина (ПСА общий, ПСА свободный, ПСА интактный и калликреин-2(hK2)) в сочетании с возрастом и данными ПРИ. 4Kscore позволяет оценить риск агрессивного рака предстательной железы в случае повышенного уровня ПСА, обладает значительно более высокой точностью, чем просто применение ПСА, а также позволяет сделать выбор при составлении дальнейшего индивидуального плана назначения терапии. В 2010 г. A. Vickers и соавт. в своем исследовании показали, что использование теста 4Kscore для пациентов с уровнем ПСА более 3 нг/мл, позволяет снизить количество ненужных биопсий на 88,6 %, но при этом можно пропустить 23,8 % случаев РПЖ, из которых 2,3 % – высокой степени злокачественности [12]. Кроме того, 4Kscore обеспечил высокую точность в прогнозировании агрессивного заболевания. S. Zappala и соавт. в проспективном исследовании, проведенном в 26 урологических отделениях США с включением данных 1012 пациентов, оценивали возможности 4Kscore, как прогностического маркера агрессивного РПЖ.

Тест был рассчитан на каждого пациента с учетом данных ПРИ, так и без них. Влияние результатов ПРИ на прогностическую ценность метода определяли с помощью площади (AUC) под ROC-кривой. Итоговый результат оценивался по выявлению РПЖ с суммой баллов по Глисон > 7. Агрессивный РПЖ был определен у 231 (23 %) пациента, статистически значимых различий между моделями 4Kscore с ПРИ и без него не было обнаружено (AUC 0,821 против 0,818) [13].

В исследовании, которое основано на базе данных из 12 542 пациентов из Швеции, было показано, что среди мужчин с ПСА > 2 нг/мл и в возрасте 50 лет AUC для отдаленных метастазов составляла 0,75 только для ПСА общего по сравнению с 0,86 для 4Kscore теста; для мужчин с уровнем ПСА > 2 нг/мл в возрасте 60 лет AUC увеличилась с 0,805 до 0,875. У мужчин в возрасте 50 и 60 лет с повышенным уровнем ПСА оценка низкого риска 4Kscore теста предсказывала низкий риск метастазирования. Шестидесятилетние мужчины с уровнем ПСА ≥ 3 нг/мл и показателем 4Kscore теста < 7,5 % имели вероятность развития метастатического рака простаты к 15 годам < 1 % [14]. Таким образом, тест 4K Score позволяет прогнозировать риск отдаленных метастазов РПЖ.

Для расчета 4Kscore используется запатентованный алгоритм, который также включает возраст пациента, результат ПРИ и статус предшествующей биопсии, наряду с 4 маркерами калликреина. И на основании валидированных результатов биопсию предстательной железы необходимо проводить большинству мужчин, у которых показатель 4Kscore теста выше 7,5 %. Референтные интервалы результатов 4Kscore теста следующие: низкий риск < 7,5 %, средний риск – 7,5–19 %, высокий риск: ≥ 20 % (Орко Health Lab.).

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов предлагается применять тест 4Kscore пациентам с уровнем ПСА от 2,0 до 10,0 нг/мл для дополнительной оценки вероятности РПЖ [15]. Национальная онкологическая сеть США предлагает использовать 4Kscore как тест, который может быть использован перед проведением первичной биопсии ПЖ и после получения отрицательных ее результатов, однако до сих пор не утверждено пороговое значение для данного теста [16].

Молекулярно-генетические маркеры

Микро РНК

Другими претендентами на маркеры РПЖ являются микроРНК (miRNA). Это малые некодирующие молекулы, которые изменяют экспрессию генов через посттранскрипционную регуляцию мРНК. Ввиду высокой тканевой опухолевой специфичности, данные молекулы могут выступать как полноценные диагно-

стические и прогностические маркеры рака предстательной железы. МикроРНК являются стабильными молекулами и могут легко обнаруживаться в любом биологическом материале (плазме, моче, слюне) с помощью стандартной ПЦР в реальном времени. По данным литературы, существует порядка 50 видов микроРНК, которые принимают участие в развитии онкозаболеваний. Подавление или отсутствие экспрессии микроРНК является наиболее часто наблюдаемым признаком при злокачественном процессе. Предполагается, что они работают как гены-супрессоры опухоли. Например, супрессия miRNA-145 связана со многими злокачественными новообразованиями, в том числе и РПЖ [17]. Подавление экспрессии miRNA-143 и miRNA-145 отрицательно коррелирует с костными метастазами, шкалой Глисона и уровнем свободного ПСА при первичном локализованном раке простаты. Сниженная экспрессия miRNA-21 и miRNA-141, miRNA-221 чаще всего ассоциирована с РПЖ высокой степени злокачественности и метастазами ПЖ. И тем не менее, несмотря на проводимые исследования в области идентификации профилей микро-РНК для рака простаты, полученные результаты пока противоречивы, поэтому необходимы дальнейшие изучения для использования этих молекул в качестве маркеров РПЖ [18; 19].

Специфический антиген рака предстательной железы PCA3 (prostate cancer antigen 3)

Одним из перспективных биомаркеров ранней диагностики РПЖ является тест, основанный на количественном анализе РНК гена PCA3 (prostate cancer antigen 3, PCA3). Это матричная РНК (мРНК), количество которой в злокачественных клетках в 60 раз выше, чем в нормальных клетках ПЖ, в клетках ДГПЖ присутствует в минимальных количествах [20]. На основании нескольких исследований больших групп пациентов установлено, что уровень PCA3, обнаруженный в образцах мочи пациента после ПРИ является высокоспецифичным маркером для диагностики РПЖ [21–23]. Показанием для назначения анализа PCA3 является наличие одной или более биопсий ПЖ с отрицательным результатом у мужчин, в возрасте старше 50 лет, и с подозрением на РПЖ. В проспективном исследовании J. Hansen и соавт. 2013 г. было показано, что применение базовых показателей диагностики РПЖ (возраст, уровень ПСА, результат ПРИ и объем предстательной железы) совместно с тестом на PCA3 (с пороговым значением 20) снижает количество ненужных биопсий предстательной железы на 36,4 % (против 8,6 % при использовании только базовой модели), а при увеличении порогового значения до 35 – на 62 % [24]. При этом, вероятность ложных отрицательных результатов составляет 6,3 %

(при пороговом значении 20) и 17,3 % (при пороговом значении 35), из них количество пропущенных случаев РПЖ с оценкой по шкале Глисона ≥ 7 равно 10 % (при пороговом значении PCA3 20) и 14,5 % (при пороговом значении PCA3 35) [24]. Многие исследования показали наибольшую информативность PCA3 именно при повторной биопсии по сравнению с ПСА общим и % свободного ПСА. Однако другие авторы говорят об эффективности PCA3 перед первичной биопсией [25; 26]. В исследовании J. Wei с соавт., с участием 859 мужчин было сказано, что при уровне PCA3 ниже или равным 20 у пациентов с первичной отрицательной биопсией можно избежать до 46 % повторных биопсий [27]. При этом, возможно пропустить, не более 3-х случаев клинически значимого РПЖ. А при использовании того же порога при первичной биопсии будет пропущено до 13 % клинически значимого рака [27]. Whitman et al. также выявили, что PCA3 в моче перед РПЭ с высокой точностью может предсказывать распространение опухоли за пределы капсулы ПЖ [28].

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов сказано, что тест на выявление PCA3 может быть использован перед проведением повторной биопсии ПЖ после отрицательной первичной. PCA3 – это потенциальный маркер РПЖ, который может быть применен для пациентов с уровнем ПСА от 2,0 до 10,0 нг/мл. Тем не менее, требуются дополнительные исследования и сравнительный анализ с другими диагностическими маркерами. В рекомендациях Национальной онкологической сети США PCA3 рассматривается в качестве вторичного теста для определения необходимости в проведении биопсии ПЖ [16]. В настоящее время в Российской Федерации тест PCA3 введен в клиническую практику, однако сроки и показания к определению данного теста не регламентированы.

Тест MiPS (Michigan Prostate Score)

РПЖ часто содержит химерные (гибридные) гены, возникающие в результате хромосомных перестроек (транслокаций, интерстициальных делеций и инверсий), в отличие от опухолей других локализаций. Появление химерного онкогена является ранним генетическим изменением, спусковым механизмом онкологического процесса в ПЖ [29]. Химерный ген TMPRSS2–ERG обнаруживается в 40–70 % случаев РПЖ, и не выявляется в нормальной ткани ПЖ и при ДГПЖ, коррелирует со степенью злокачественности опухоли и может быть использован в качестве диагностического маркера РПЖ [30]. В большом количестве ген обнаруживается в моче после ПРИ, а также в биоптатах ПЖ. В мультицентровом исследовании, включающем данные 1312 мужчин, TMPRSS2: ERG

оказался более диагностически точным, чем ПСА общий. Сам по себе этот метод мало информативен, но в комбинации с ПСА (особенно менее 10 нг/мл) и PCA3 TMPRSS2: ERG обеспечивает высокую точность в выявлении РПЖ с чувствительностью и специфичностью 80 % и 90 % соответственно [31]. В одном исследовании было показано, что слияние генов TMPRSS2-ERG коррелирует с показателем Глисона ≥ 7 и смертью, связанной с РПЖ [32]. В трех других исследованиях еще раз была подчеркнута диагностическая ценность TMPRSS2: ERG и PCA3 в моче [33–35]. Данные этих исследований показывают, что комбинация PCA3 и TMPRSS2-ERG в моче совместно с ПСА общим значительно улучшила выявление агрессивного РПЖ (оценка Глисона ≥ 7) при первичной биопсии и снизила на 42 % ненужные биопсии. PCA3 и TMPRSS2-ERG в сочетании с калькулятором риска исследования по профилактике рака простаты могут помочь в принятии решения о необходимости биопсии после определения повышенного уровня ПСА в сыворотке крови [32]. Rice et al., проанализировали мРНК гена ERG в моче после ПРИ у 237 мужчин, также сообщили о прогностической точности 0,80 для диагностики рака простаты у мужчин с уровнем ПСА $\leq 4,0$ нг/мл [36]. Команда во главе с учеными из Медицинской школы Мичиганского университета (Энн-Арбор, штат Мичиган, США) разработала тест, который был назван Mi-Prostate Score, или MiPS [37]. Он сочетает в себе ПСА с двумя генетическими маркерами рака простаты: химерный ген TMPRSS2: ERG и антигеном рака простаты (PCA3). Материалом для данного теста является образец мочи после ПРИ. S. Tomlins и соавт. оценили насколько хорошо отдельные биомаркеры и комбинации биомаркеров, которые входят в MiPS предсказывали вероятность рака и вероятность рака с высокой степенью риска, агрессивного типа, который нуждается в немедленном лечении. Из числа информативных образцов 1225 мужчин у 80 % была первичная биопсия и диагностическая значимость теста MiPS существенно превышала комбинацию ПСА общего и PCA3 (AUC 0,747, $p < 0,001$), ПСА общего и TMPRSS2: ERG (AUC 0,729, $p < 0,001$) для рака простаты высокой степени злокачественности (более 7 по шкале Глисона) по результатам биопсии [37]. В проспективном исследовании S. S. Salami и соавт. 2013 г. показали, что MiPS позволяет добиться уровней чувствительности и специфичности диагностики рака простаты в 80 и 90 % соответственно. Снизить количество ненужных биопсий на 67 % при риске ложноотрицательного результата 20 % [31]. MiPS является многообещающим и перспективным тестом для диагностики РПЖ. В NCCN сказано, что MiPS является доступным для клинического применения [16].

Тест Select MDX

Select MDX (MDxHealth, Ирвин, Калифорния, США) разработан для выявления мужчин с клинически значимым РПЖ до проведения биопсии или для тех, у кого ранее были получены отрицательные результаты биопсии, несмотря на факторы риска развития РПЖ. В основу теста положен анализ двух генов (HOXC6 и DLX1) в моче после ПРИ. L. Van Neste и соавт. в проспективном исследовании оценивали диагностическую значимость теста Select MDX в моче в сравнении с биоптатами ПЖ. Авторами была показана возможность снижения количества ненужных биопсий на 53 %. При пороговом значении 27,5 % чувствительность и специфичность теста составила 91 и 36 % соответственно [37]. По уровню экспрессии генов HOXC6 и DLX1 возможно определить не только риск развития рака простаты, но и его агрессивность до проведения биопсии [31]. Однако, исследования теста Select MDX продолжаются, чтобы в дальнейшем позволить рекомендовать его в клинической практике. В текущих рекомендациях Национальной онкологической сети США Select MDX упоминается как биологический маркер лишь для научных целей.

Тест ExoDx Prostate (Intelli Score) (EPI)

Экзосомы – это внеклеточные везикулы или пузырьки, которые выделяются различными типами клеток [38]. Ранее говорилось, что выделение экзосом представляет собой процесс очистки клетки от ненужных веществ. В исследованиях же последнего времени было показано, что они опосредуют межклеточный обмен веществ и информации [39]. Экзосомы, секретируемые опухолевыми клетками, представляют немаловажную значимость в прогрессии заболевания (инвазии, подавлении противоопухолевого иммунитета, стимуляции неоангиогенеза и формировании отдаленных метастазов) [40]. При этом, биохимический состав экзосом сохраняет признаки секретирующей их клетки, что определяет большие диагностические возможности, которые могут быть выделены из различных биологических жидкостей. В настоящее время многими исследованиями было показано, что биохимический состав экзосом, выделенных из плазмы или мочи пациентов с раком простаты, отличается от состава экзосом здоровых доноров. В основном исследования направлены на анализ белкового состава экзосом и профиля экзосомальных микроРНК [41]. С учетом структурных и биологических особенностей молекул микроРНК, которые регулируют экспрессию совокупности генов на посттранскрипционном уровне, анализ профиля экзосом микроРНК представляется одним из многообещающих направлений развития диагностических технологий [42]. Важным этапом в развитии метода послужили положительные результаты клини-

ческого исследования нового теста – «Prostate Cancer Liquid Biopsy Test». В основу данного теста, созданного компанией Exosomes Diagnostics, положен анализ микроРНК экзосом, выделенных из мочи. J. McKiernan соавт. в 2016 г. в проспективном исследовании оценили диагностическую значимость экзосом и обнаружили, что в сочетании их со стандартными методами значительно увеличило бы точность обнаружения РПЖ высокой степени злокачественности [18]. В данном исследовании, с участием 519 пациентов старше 50 лет с подозрением на рак простаты при ПСА от 2 до 10 нг/мл, чувствительность теста составила 91,9 %, а специфичность 34,0 % для выявления РПЖ высокой степени злокачественности (оценка по шкале Глисона ≥ 7). При этом пропустили 8,1 % случаев РПЖ высокой степени злокачественности (оценка по шкале Глисона ≥ 7) [18]. Анализ показателя ExoDx (EXO106) у 195 пациентов, перед проведением первичной биопсии, продемонстрировал хорошие клинические характеристики при прогнозировании результатов биопсии. При РПЖ высокой степени злокачественности возможно избежать до 27 % биопсий [14].

Тест Confirm Mdx

ConfirmMDx (MDxHealth, Inc, Ирвин, Калифорния, США) – это анализ метилирования ДНК ткани простаты, полученной после биопсии. Этот эпигенетический тест оценивает гены GSTP1, APC и RASSF2. Дополняя GSTP1, метилирование генов APC и RASSF2 также часто обнаруживается при раке простаты. Данная тест-система коммерчески доступна и предназначена для прогнозирования истинно отрицательных результатов биопсии простаты у пациентов с недиагностированным РПЖ [43]. В метаанализе L. van Neste и соавт. 2012 г., который объединил результаты более 30 различных ретроспективных исследований, чувствительность и специфичность теста ConfirmMDx в обнаружении рака простаты составили 81,8 % и 94,9 % соответственно. В других исследованиях показано, что применение ConfirmMDx позволяет в 10 раз снизить количество повторных необязательных биопсий [44]. Отрицательная прогностическая ценность этого анализа при принятии решения о повторной биопсии составила 88 % (95 % доверительный интервал 85–91), а в случае применения многофакторных моделей, скорректированных по возрасту, уровню ПСА, результатам ПРИ и морфологическим характеристикам первичной биопсии, данный анализ оказался наиболее значимым прогностическим параметром результата вторичной биопсии [45]. В обзорной статье 2018 г. G. Gurioli и соавт. чувствительность и специфичность теста ConfirmMDx биоптатов предстательной железы для выявления РПЖ составили 81,7 % и 95,8 % соответственно [46]. Этот тест включен в рекомендации Национальной комплексной

онкологической сети (NCCN) для мужчин, у которых в прошлом была как минимум одна отрицательная биопсия [47]. Эффективность тест-системы была подтверждена двумя исследованиями: MATLOC, в котором анализ был значительно связан с исходом для пациента относительно шансов выявления РПЖ [48], и DOCUMENT исследование, в котором анализ был независимо связан с обнаружением рака простаты при повторной биопсии с отрицательной прогностической ценностью 88 % [45]. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов отмечено, что до повторной биопсии ПЖ с помощью ConfirmMDx может быть получена дополнительная информация о наличии рака простаты, но требуются дополнительные исследования для внедрения в рутинную практику. [16].

Геномный тест простаты Онкотип DX (Oncotype DX Genomic Prostate Score (GPS))

В основу геномного теста Oncotype DX (Genomic Health, Редвуд-Сити, Калифорния, США) положен анализ экспрессии мРНК в биоптатах простаты 17 генов (AZGP1, KLK2, SRD5A2, RAM13C, FLNC, GSN, TPM2, GSTM2, TPX2, BGN, BGN, COL1A1, SFRP4, ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1 и PGK1) с помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Данный профиль генов является ответственным за рост опухолевых клеток. Тест был разработан и исследован у 4500 пациентов. На этапе разработки этого теста использовались образцы ткани после радикальной простатэктомии (РПЭ) у 441 пациента с раком простаты низкого и среднего риска. Из 732 отобранных генов 288 генов предсказывали клинический рецидив (местный рецидив или отдаленные метастазы), а 198 генов были связаны с агрессивным заболеванием и коррелировали с уровнем ПСА, шкалой Глисона и клинической стадией [49]. В одном независимом исследовании тест Oncotype DX GPS был изучен в биопсийном материале 431 мужчины (с раком простаты очень низкого, низкого или среднего риска), проходившего лечение в медицинских центрах США [50]. Эти результаты подтвердили, что показатели Oncotype DX значительно коррелировали с метастазами в ткани ПЖ после РПЭ. В совокупности эти исследования продолжают подчеркивать прогностическую ценность теста Oncotype DX при ведении пациентов с низким и средним риском развития РПЖ.

Валидизированный геномный классификатор (тест) Decipher

Decipher (GenomeDx, Сан-Диего, Калифорния, США) является комплексным тестом на основе оценки нескольких генов, а именно определение уровня экспрессии РНК 22 различных генов анализе, участвующие в различных биологических процессах: LASP1, IQGAP3, NFIB, S1PR4, THBS2, ANO7, PCDH7, MYBPC1, EPPK1, TSBP,

PBX1, NUS AP1, ZWILCH, UBE2C, CAMK2N1, RABGAP1, PCAT-32, GLYTL1/PCAT-80 и TNFRSF19. Данные гены были отобраны на основе уникальных паттернов дифференциальной экспрессии для 192 случаев раннего метастазирования (в течение 5 лет после повышения уровня ПСА) по сравнению с 271 случаем в контрольной группе в ретроспективном исследовании случай-контроль [51]. Согласно рекомендациям NCCN, данный тест рекомендован как прогностический после РПЭ [51]. Тест Decipher рассчитывает вероятность клинических метастазов в течение 5 лет после РПЭ и 10-летнюю смертность от рака простаты у мужчин с РПЖ высокого риска или клиническими проявлениями после РПЭ). В сравнительных исследованиях тест показал очень высокие характеристики в прогнозировании метастазов (AUC, 0,75–0,83) и смертности от рака (AUC 0,78) и значительно превосходит морфологические характеристики опухоли ПЖ (AUC 0,69) [52]. В настоящее время тест Decipher был подтвержден в прогнозировании развития метастазов в течение пяти лет [53]. Кроме того, удалось спрогнозировать время, когда необходимо проводить послеоперационную лучевую терапию (адъювантную) на основе данных, полученных с использованием данного теста. Decipher, также является единственным независимым прогностическим параметром развития метастазов у пациентов с биохимическим рецидивом после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на свои ограничения ПСА остается наиболее широко используемым маркером рака предстательной железы. Однако, новые более точные биомаркеры РПЖ обладают огромным потенциалом в улучшении оценки риска, сокращении излишнего числа оперативных вмешательств и обеспечении более избирательного лечения пациентов с РПЖ. PHI, 4Kscore, PCA3, SelectMDx, TMPRSS2-ERG, ExoDx Intelliscore, ConfirmMDx являются маркерами для принятия решения о проведении первичной и/или вторичной биопсии. Прогностические тесты Prolaris и Oncotype DX обеспечивают стратификацию риска рака простаты, определяя, какие пациенты нуждаются в активном лечении после верификации диагноза РПЖ. Кроме того, прогностические маркеры могут также предоставить информацию о пациентах, нуждающихся в лечении после операции (Prolaris, Decipher). Проведение многоцентровых клинических исследований в дальнейшем поможет определить место данных биомаркеров в улучшении качества диагностики РПЖ, которые вместе с «золотым стандартом» (ПСА и биопсия под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ)) позволят создать персонализированный подход к диагностике и прогнозу течения РПЖ у конкретного пациента.

Список источников

1. Камалов А.А, Самоходская Л.М., Карпов В.К, Охоботов Д.А., Мамедов В.Н. Маркеры рака предстательной железы и потенциал использования АПФ, вырабатываемого простотой, в диагностике рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Урология. 2019;(2):73–81. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.2.73-81>
2. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. Clin Chem Lab Med. 2020 Feb 25;58(3):326–339. <https://doi.org/10.1515/ccml-2019-0693>
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures, 2017. Доступно по: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>, Дата обращения: 19.05.2021.
4. Тороповский А.Н, Никитин А.Г, Павлова О.Н, Викторов Д.А. Перспективы совершенствования диагностики рака предстательной железы на основе анализа экспрессии гена PCA3. Урология. 2019;(2):82–86. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.2.82-86>
5. Postma R, Schröder FH. Screening for prostate cancer. Eur J Cancer. 2005 Apr;41(6):825–833. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.12.029>
6. Stephan C, Vincendeau S, Houlgate A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. Clin Chem. 2013 Jan;59(1):306–314. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.195784>
7. Ружанская А. В, Евгина С. А., Скибо И. И. Практическое использование маркера -2проПСА и индекса здоровья простаты PHI в диагностике рака предстательной железы. Клиническая лабораторная диагностика. 2014;59(1):4–8.
8. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. J Urol. 2011 May;185(5):1650–1655. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.032>
9. De la Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. J Urol. 2015 Jul;194(1):65–72. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.091>
10. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Wei JT, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. J Urol. 2015 Apr;193(4):1163–1169. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.121>
11. White J, Shenoy BV, Tutrone RF, Karsh LI, Saltzstein DR, Harmon WJ, et al. Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018 Apr;21(1):78–84. <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0008-7>

12. Vickers A, Cronin A, Roobol M, Savage C, Peltola M, Pettersson K, et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *J Clin Oncol*. 2010 May 20;28(15):2493–2498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1968>
13. Zappala SM, Dong Y, Linder V, Reeve M, Sjoberg DD, Mathur V, et al. The 4Kscore blood test accurately identifies men with aggressive prostate cancer prior to prostate biopsy with or without DRE information. *Int J Clin Pract*. 2017 Jun;71(6):e12943. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12943>
14. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol*. 2016 Jul 1;2(7):882–889. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0097>
15. Mottet N N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618–629. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
16. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 May;14(5):509–519. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0060>
17. Suh SO, Chen Y, Zaman MS, Hirata H, Yamamura S, Shahryari V, et al. MicroRNA-145 is regulated by DNA methylation and p53 gene mutation in prostate cancer. *Carcinogenesis*. 2011 May;32(5):772–778. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr036>
18. Kanwal R, Plaga AR, Liu X, Shukla GC, Gupta S. MicroRNAs in prostate cancer: Functional role as biomarkers. *Cancer Lett*. 2017 Oct 28;407:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.08.011>
19. Sharma N, Baruah MM. The microRNA signatures: aberrantly expressed miRNAs in prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2019 Feb;21(2):126–144. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1910-8>
20. Fossati N, Buffi NM, Haese A, Stephan C, Larcher A, McNicholas T, et al. Preoperative Prostate-specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):132–138. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.034>
21. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology*. 2004 Aug;64(2):311–315. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.03.052>
22. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, et al. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013 Jul;31(5):566–571. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.04.001>
23. Wang T, Qu X, Jiang J, Gao P, Zhao D, Lian X, et al. Diagnostic significance of urinary long non-coding PCA3 RNA in prostate cancer. *Oncotarget*. 2017 Aug 29;8(35):58577–58586. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17272>
24. Hansen J, Aufrich M, Ahyai SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, et al. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):201–209. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.030>
25. Gittelman MC, Hertzman B, Bailen J, Williams T, Koziol I, Henderson RJ, et al. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study. *J Urol*. 2013 Jul;190(1):64–69. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.018>
26. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, Samson D, Aronson N. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):389–398. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.005>
27. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol*. 2014 Dec 20;32(36):4066–4062. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.8505>
28. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, Chen Y, Blase A, Furusato B, et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol*. 2008 Nov;180(5):1975–1978. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.07.060>
29. Turner AR, Feng J, Liu W. Prostate Cancer. Genomic and Personalized Medicine. 2nd Edn. Ch. 63. London: Academic Press. 2012, 733–741 p.
30. Li LC, Hsieh AC, Ruggiero D. et al. Molecular basis of prostate cancer. Ch. 38. In: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, et al. The molecular basis of cancer. 4th Edn. Philadelphia: Elsevier. 2015, 888 p.
31. Lamy P-J, Allory Y, Gauchez A-S, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2018 Dec;4(6):790–803. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.02.017>
32. Tomlins SA, Aubin SMJ, Siddiqui J, Lonigro RJ, Sefton-Miller L, Miick S, et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci Transl Med*. 2011 Aug 3;3(94):94ra72. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001970>
33. Sanda MG, Feng Z, Howard DH, Tomlins SA, Sokoll LJ, Chan DW, et al. Association Between Combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA Urinary Testing and Detection of Aggressive Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Aug 1;3(8):1085–1093. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0177>
34. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):45–53. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.039>
35. McLeod DG, Petrovics G. Re: Association Between Combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA Urinary Testing and Detection of Aggressive Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018 Feb;73(2):301–302. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.035>

36. Rice KR, Chen Y, Ali A, Whitman EJ, Blase A, Ibrahim M, et al. Evaluation of the ETS-related gene mRNA in urine for the detection of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Mar 1;16(5):1572–1576. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2191>
37. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*. 2016 Nov;70(5):740–748. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.012>
38. Филатов М.В., Ланда С.Б., Пантина Р.А., Гармай Ю.П. Исследование экзосом, секретируемых различными нормальными и злокачественно трансформированными клетками in vitro и in vivo. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010;(12):35–43.
39. Nazimek K, Bryniarski K, Santocki M, Ptak W. Exosomes as mediators of intercellular communication: clinical implications. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(5):370–380. <https://doi.org/10.20452/pamw.2840>
40. Малек А. В., Берштейн Л. М., Филатов М. В., Беляев А. М. Система экзосомальных межклеточных коммуникаций и ее роль в процессе метастатической диссеминации. *Вопросы онкологии*. 2014;60(4):429–437.
41. Drake RR, Kislinger T. The proteomics of prostate cancer exosomes. *Expert Rev Proteomics*. 2014 Apr;11(2):167–177. <https://doi.org/10.1586/14789450.2014.890894>
42. Sato-Kuwabara Y, Melo SA, Soares FA, Calin GA. The fusion of two worlds: non-coding RNAs and extracellular vesicles--diagnostic and therapeutic implications (Review). *Int J Oncol*. 2015 Jan;46(1):17–27. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2712>
43. Van Neste L, Partin AW, Stewart GD, Epstein JI, Harrison DJ, Van Criekinge W. Risk score predicts high-grade prostate cancer in DNA-methylation positive, histopathologically negative biopsies. *Prostate*. 2016 Sep;76(12):1078–1087. <https://doi.org/10.1002/pros.23191>
44. Chan TA, Glockner S, Yi JM, Chen W, Van Neste L, Cope L, et al. Convergence of mutation and epigenetic alterations identifies common genes in cancer that predict for poor prognosis. *PLoS Med*. 2008 May 27;5(5):e114. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050114>
45. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, Marks LS, Gee JR, Troyer DA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*. 2014 Oct;192(4):1081–1087. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.04.013>
46. Van Neste L, Herman JG, Otto G, Bigley JW, Epstein JI, Van Criekinge W. The epigenetic promise for prostate cancer diagnosis. *Prostate*. 2012 Aug 1;72(11):1248–1261. <https://doi.org/10.1002/pros.22459>
47. Wang W, Wang M, Wang L, Adams TS, Tian Y, Xu J. Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2014 May 23;4:5012. <https://doi.org/10.1038/srep05012>
48. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, Delrée P, Delga A, McNeill SA, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol*. 2013 Mar;189(3):1110–1116. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.219>
49. Van Den Eeden SK, Lu R, Zhang N, Quesenberry CP, Shan J, Han JS, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score as a Predictor of Metastases and Prostate Cancer Death in Surgically Treated Men with Clinically Localized Disease. *Eur Urol*. 2018 Jan;73(1):129–138. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.013>
50. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, Zhang N, Tsiatis AC, Moncur J, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score Predicts Recurrence After Radical Prostatectomy and Adverse Surgical Pathology in a Racially Diverse Population of Men with Clinically Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):123–131. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.030>
51. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Jan;14(1):19–30. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0004>
52. Klein EA, Haddad Z, Yousefi K, Lam LLC, Wang Q, Choeurng V, et al. Decipher Genomic Classifier Measured on Prostate Biopsy Predicts Metastasis Risk. *Urology*. 2016 Apr;90:148–152. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.01.012>
53. Nguyen PL, Haddad Z, Ross AE, Martin NE, Deheshi S, Lam LLC, et al. Ability of a Genomic Classifier to Predict Metastasis and Prostate Cancer-specific Mortality after Radiation or Surgery based on Needle Biopsy Specimens. *Eur Urol*. 2017 Nov;72(5):845–852. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.05.009>

References

1. Kamalov AA, Samokhodskaya LM, Karpov VK, Okhobotov DA, Mamedov VN. Biomarkers of prostate cancer and potential of using ACE produced in prostate gland for diagnosis of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2019;(2):73–81. (In Russ.). <https://doi.org/doi.org/10.18565/urology.2019.2.73-81>
2. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Feb 25;58(3):326–339. <https://doi.org/10.1515/ccim-2019-0693>
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures, 2017. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>, Accessed: 19.05.2021.
4. Toropovskiy AN, Nikitin AG, Pavlova ON, Viktorov DA. Perspectives of improvement of the diagnosis of prostate cancer based on analysis of PCA3 gene expression. *Urology*. 2019;(2):82–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2019.2.82-86>
5. Postma R, Schröder FH. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2005 Apr;41(6):825–833. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.12.029>
6. Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem*. 2013 Jan;59(1):306–314. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.195784>

7. Ruzhanskaya AV, Yevgina SA, Skibo II. The practical application of marker -2prospa and health index of prostate phi in diagnostics of prostate cancer. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014;59(1):4–8. (In Russ.).
8. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. 2011 May;185(5):1650–1655. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.032>
9. De la Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *J Urol*. 2015 Jul;194(1):65–72. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.091>
10. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Wei JT, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2015 Apr;193(4):1163–1169. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.121>
11. White J, Shenoy BV, Tutrone RF, Karsh LI, Saltzstein DR, Harmon WJ, et al. Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018 Apr;21(1):78–84. <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0008-7>
12. Vickers A, Cronin A, Roobol M, Savage C, Peltola M, Pettersson K, et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *J Clin Oncol*. 2010 May 20;28(15):2493–2498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1968>
13. Zappala SM, Dong Y, Linder V, Reeve M, Sjoberg DD, Mathur V, et al. The 4Kscore blood test accurately identifies men with aggressive prostate cancer prior to prostate biopsy with or without DRE information. *Int J Clin Pract*. 2017 Jun;71(6):e12943. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12943>
14. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol*. 2016 Jul 1;2(7):882–889. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0097>
15. Mottet N N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618–629. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
16. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 May;14(5):509–519. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0060>
17. Suh SO, Chen Y, Zaman MS, Hirata H, Yamamura S, Shahryari V, et al. MicroRNA-145 is regulated by DNA methylation and p53 gene mutation in prostate cancer. *Carcinogenesis*. 2011 May;32(5):772–778. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr036>
18. Kanwal R, Plaga AR, Liu X, Shukla GC, Gupta S. MicroRNAs in prostate cancer: Functional role as biomarkers. *Cancer Lett*. 2017 Oct 28;407:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.08.011>
19. Sharma N, Baruah MM. The microRNA signatures: aberrantly expressed miRNAs in prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2019 Feb;21(2):126–144. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1910-8>
20. Fossati N, Buffi NM, Haese A, Stephan C, Larcher A, McNicholas T, et al. Preoperative Prostate-specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):132–138. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.034>
21. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology*. 2004 Aug;64(2):311–315. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.03.052>
22. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, et al. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013 Jul;31(5):566–571. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.04.001>
23. Wang T, Qu X, Jiang J, Gao P, Zhao D, Lian X, et al. Diagnostic significance of urinary long non-coding PCA3 RNA in prostate cancer. *Oncotarget*. 2017 Aug 29;8(35):58577–58586. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17272>
24. Hansen J, AuPrich M, Ahyai SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, et al. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):201–209. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.030>
25. Gittelman MC, Hertzman B, Bailen J, Williams T, Koziol I, Henderson RJ, et al. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study. *J Urol*. 2013 Jul;190(1):64–69. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.018>
26. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, Samson D, Aronson N. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):389–398. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.005>
27. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol*. 2014 Dec 20;32(36):4066–4062. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.8505>
28. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, Chen Y, Blase A, Furusato B, et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol*. 2008 Nov;180(5):1975–1978. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.07.060>
29. Turner AR, Feng J, Liu W. Prostate Cancer. Genomic and Personalized Medicine. 2nd Edn. Ch. 63. London: Academic Press. 2012, 733–741 p.

30. Li LC, Hsieh AC, Ruggiero D. et al. Molecular basis of prostate cancer. Ch. 38. In: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, et al. The molecular basis of cancer. 4th Edn. Philadelphia: Elsevier. 2015, 888 p.
31. Lamy P-J, Allory Y, Gauchez A-S, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2018 Dec;4(6):790–803. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.02.017>
32. Tomlins SA, Aubin SMJ, Siddiqui J, Lonigro RJ, Sefton-Miller L, Miick S, et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci Transl Med*. 2011 Aug 3;3(94):94ra72. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001970>
33. Sanda MG, Feng Z, Howard DH, Tomlins SA, Sokoll LJ, Chan DW, et al. Association Between Combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA Urinary Testing and Detection of Aggressive Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Aug 1;3(8):1085–1093. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0177>
34. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):45–53. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.039>
35. McLeod DG, Petrovics G. Re: Association Between Combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA Urinary Testing and Detection of Aggressive Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018 Feb;73(2):301–302. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.035>
36. Rice KR, Chen Y, Ali A, Whitman EJ, Blase A, Ibrahim M, et al. Evaluation of the ETS-related gene mRNA in urine for the detection of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Mar 1;16(5):1572–1576. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2191>
37. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*. 2016 Nov;70(5):740–748. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.012>
38. Filatov MV, Landa SB, Pantina RA, Garmay YuP. Investigation of exosomes secreted by different normal and malignant cells in vitro and in vivo. *Clinical laboratory diagnostics*. 2010;(12):35–43. (In Russ.).
39. Nazimek K, Bryniarski K, Santocki M, Ptak W. Exosomes as mediators of intercellular communication: clinical implications. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(5):370–380. <https://doi.org/10.20452/pamw.2840>
40. Malek AV, Bershteyn LM, Filatov MV, Belyayev AM. Exosomal intercellular communications system and its role in the process of metastatic dissemination. *Oncology Questions*. 2014;60(4):429–437. (In Russ.).
41. Drake RR, Kislinger T. The proteomics of prostate cancer exosomes. *Expert Rev Proteomics*. 2014 Apr;11(2):167–177. <https://doi.org/10.1586/14789450.2014.890894>
42. Sato-Kuwabara Y, Melo SA, Soares FA, Calin GA. The fusion of two worlds: non-coding RNAs and extracellular vesicles--diagnostic and therapeutic implications (Review). *Int J Oncol*. 2015 Jan;46(1):17–27. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2712>
43. Van Neste L, Partin AW, Stewart GD, Epstein JI, Harrison DJ, Van Criekinge W. Risk score predicts high-grade prostate cancer in DNA-methylation positive, histopathologically negative biopsies. *Prostate*. 2016 Sep;76(12):1078–1087. <https://doi.org/10.1002/pros.23191>
44. Chan TA, Glockner S, Yi JM, Chen W, Van Neste L, Cope L, et al. Convergence of mutation and epigenetic alterations identifies common genes in cancer that predict for poor prognosis. *PLoS Med*. 2008 May 27;5(5):e114. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050114>
45. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, Marks LS, Gee JR, Troyer DA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*. 2014 Oct;192(4):1081–1087. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.04.013>
46. Van Neste L, Herman JG, Otto G, Bigley JW, Epstein JI, Van Criekinge W. The epigenetic promise for prostate cancer diagnosis. *Prostate*. 2012 Aug 1;72(11):1248–1261. <https://doi.org/10.1002/pros.22459>
47. Wang W, Wang M, Wang L, Adams TS, Tian Y, Xu J. Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2014 May 23;4:5012. <https://doi.org/10.1038/srep05012>
48. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, Delrée P, Delga A, McNeill SA, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol*. 2013 Mar;189(3):1110–1116. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.219>
49. Van Den Eeden SK, Lu R, Zhang N, Quesenberry CP, Shan J, Han JS, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score as a Predictor of Metastases and Prostate Cancer Death in Surgically Treated Men with Clinically Localized Disease. *Eur Urol*. 2018 Jan;73(1):129–138. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.013>
50. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, Zhang N, Tsiatis AC, Moncur J, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score Predicts Recurrence After Radical Prostatectomy and Adverse Surgical Pathology in a Racially Diverse Population of Men with Clinically Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):123–131. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.030>
51. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Jan;14(1):19–30. <https://doi.org/10.6004/jncn.2016.0004>
52. Klein EA, Haddad Z, Yousefi K, Lam LLC, Wang Q, Choeurng V, et al. Decipher Genomic Classifier Measured on Prostate Biopsy Predicts Metastasis Risk. *Urology*. 2016 Apr;90:148–152. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.01.012>
53. Nguyen PL, Haddad Z, Ross AE, Martin NE, Dehesi S, Lam LLC, et al. Ability of a Genomic Classifier to Predict Metastasis and Prostate Cancer-specific Mortality after Radiation or Surgery based on Needle Biopsy Specimens. *Eur Urol*. 2017 Nov;72(5):845–852. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.05.009>

Информация об авторах:

Абоян Игорь Артемович – д.м.н., профессор, главный врач МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2798-368X>, SPIN: 3327-2250, AuthorID: 693098

Федотова Екатерина Николаевна ✉ – биолог клинической лабораторной диагностики МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-4806>, SPIN: 3000-9183, AuthorID: 1109849

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424, ResearchID: Y-5387-2018, Scopus Author ID: 57192283096

Пакус Сергей Михайлович – к.м.н., врач-уролог МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6468-5983>

Максимов Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, зам. генерального директора по перспективным научным разработкам ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus Author ID: 56579049500

Филатова Елена Валерьевна – к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7904-4414>, SPIN: 7517-1549, AuthorID: 794870, Scopus Author ID: 5719228349

Хомутенко Ирина Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0003-8044>, SPIN: 5401-5810, AuthorID: 735408

Комарова Екатерина Федоровна – профессор РАН, д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709, ResearchID: T-4520-2019

Гуськова Наиля Катиловна – к.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407-6285, AuthorID: 306979

Information about authors:

Igor A. Aboian – Dr. Sci. (Med.), professor, chief medical officer at the Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2798-368X>, SPIN: 3327-2250, AuthorID: 693098

Ekaterina N. Fedotova ✉ – biologist at the clinical laboratory diagnostics Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-4806>, SPIN: 3000-9183, AuthorID: 1109849

Alexey N. Shevchenko – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Oncourology of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424, ResearchID: Y-5387-2018, Scopus Author ID: 57192283096

Sergei M. Pakus – Cand. Sci. (Med.), urologist at the Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6468-5983>

Alexei Yu. Maximov – Dr. Sci. (Med.), professor, deputy General Director for Advanced Scientific Research of the Department of Oncourology of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus Author ID: 56579049500

Elena V. Filatova – Cand. Sci. (Med.), oncologist, research fellow at the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7904-4414>, SPIN: 7517-1549, AuthorID: 794870, Scopus Author ID 5719228349

Irina A. Khomutenko – Cand. Sci. (Med.), senior research fellow at the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0003-8044>, SPIN: 5401-5810, AuthorID: 735408

Ekaterina F. Komarova – Professor of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biol.), professor, senior research fellow at the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709, ResearchID: T-4520-2019

Nailya K. Guskova – Cand. Sci. (Biol.), head of clinical diagnostic laboratory of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407-6285, AuthorID: 306979

Вклад авторов:

Абоян И. А. – научное редактирование, оформление библиографии;

Федотова Е. Н. – сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала, подготовка статьи, написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии;

Шевченко А. Н. – научное редактирование;

Пакус С. М. – сбор данных, написание текста, обработка материала, техническое редактирование;

Максимов А. Ю. – научное редактирование;

Филатова Е. В. – научное редактирование;

Хомутенко И. А. – научное редактирование;

Комарова Е. Ф. – научное редактирование, оформление библиографии;

Гуськова Н. К. – научное редактирование.

Authors contribution:

Aboian I. A. – scientific editing, bibliography design;

Fedotova E. N. – collection, analysis and interpretation of data, material processing, article preparation, text writing and technical editing, bibliography design;

Shevchenko A. N. – scientific editing;

Pakus S. M. – collection of data, material processing, article preparation, text writing and technical editing;

Maximov A. Yu. – scientific editing;

Filatova E. V. – scientific editing;

Khomutenko I. A. – scientific editing;

Komarova E. F. – scientific editing, bibliography design;

Guskova N. K. – scientific editing.