ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ И ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДРАКОВЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

О.И.Кит¹, А.Ю.Максимов¹, М.Ю.Тимошкова¹, Е.А.Лукбанова^{1*}, Н.А.Петрусенко¹,
Д.С.Потемкин¹, Е.В.Вереникина¹, А.Н.Шевченко¹, М.М.Кечерюкова²

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

2. ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

Цель исследования. Оценка диагностической информативности генетических методов и жидкостной цитологии для диагностики предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки.

Материалы и методы. В данное исследование была включена 381 пациентка. Диагностику патологий шейки матки проводили с помощью только жидкостной цитологии и жидкостной цитологии, оптимизированной с помощью генетических методов оценки уровней экспрессии миРНК-20а, миРНК-375, миРНК-21 и -23b. Помимо жидкостной цитологии и генетических методов для верификации диагноза было проведено гистологическое исследование биоматериала. При статистическом анализе использовали методы описательной статистики с расчетом средней величины и стандартной ошибки средней. При сравнении средних величин использовали критерий Манна-Уитни.

Результаты. Диагностические результаты жидкостной цитологии совпали с заключением, установленным при гистологическом исследовании у 107 (73,8 %) из 145 больных раком шейки матки (РШМ), у 52 (57,1 %) из 91 пациентки с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени (ПИП ВС) и у 30 (65,2 %) из 46 больных с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени (ПИП НС). Оптимизация жидкостной цитологии путем оценки экспрессии миРНК-21 и миРНК23b в цервикальном эпителии позволила повысить диагностическую чувствительность метода с 73,8 % до 80 %, а специфичность с 94,1 % до 97,9 %. Диагностическая чувствительность и специфичность применения жидкостной цитологии для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС составили 87 % и 78,8 % соответственно. Оптимизация жидкостной цитологии путем оценки экспрессии миРНК-20а и миРНК-375 в цервикальном эпителии для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС позволила повысить диагностическую чувствительность стандартного жидкостного цитологического исследования с 87 % до 95,1 %, а специфичность с 78,8 % до 93,9 %.

Заключение. В работе были выявлены наиболее информативные пары миРНК цервикального эпителия, анализ экспрессии которых расширил возможности жидкостной цитологии как с точки зрения метода диагностики РШМ, так и с позиции дифференциальной диагностики между РШМ и ПИП ВС.

Ключевые слова:

миРНК-20а, миРНК-21, миРНК-23b, миРНК-375, экспрессия, рак шейки матки (РШМ), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (ПИП), жидкостная цитология (ЖЦ).

Для цитирования

Кит О.И., Максимов А.Ю., Тимошкова М.Ю., Лукбанова Е.А., Петрусенко Н.А., Потемкин Д.С., Вереникина Е.В., Шевченко А.Н., Кечерюкова М.М. Диагностическая информативность генетических методов и жидкостной цитологии для диагностики предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 12-22. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-1>

Для корреспонденции

Лукбанова Екатерина Алексеевна – биолог, научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: katya.samarskaja@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>

SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861

Scopus Author ID: 57215860146

Информация о финансировании. Данная работа была проведена в рамках государственного задания: «Исследование aberrантного регулирования транскрипционного активности паттерна генов при развитии малигнизации тканей различных нозологий».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Выражаем слова благодарности заведующей лаборатории молекулярной онкологии Тимошкиной Наталье Николаевне – редактирование статьи, переводчику Олесе Андреевне Оссовской – перевод текста рукописи на английский язык.

Получено 19.11.2020, Рецензия (1) 10.12.2020, Рецензия (2) 23.12.2020, Опубликовано 21.06.2021

DIAGNOSTIC INFORMATIVE VALUE OF LIQUID-BASED CYTOLOGY OPTIMIZED WITH GENETIC METHODS FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PRECANCEROUS AND MALIGNANT DISEASES OF THE CERVIX

O.I.Kit¹, A.Yu.Maksimov¹, M.Yu.Timoshkova¹, E.A.Lukbanova^{1*}, N.A.Petrusenko¹, D.S.Potemkin¹, E.V.Verenikina¹, A.N.Shevchenko¹, M.M.Kecheryukova²

1. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, 29 Nakhichevsky lane, Rostov-on-don, 344022, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Was to assess diagnostic informative value of liquid-based cytology optimized with genetic methods for the differential diagnosis of precancerous and malignant diseases of the cervix.

Materials and methods. The study included 381 patients. Cervical pathologies were diagnosed with liquid-based cytology only and liquid-based cytology optimized with genetic methods of assessing the expression of miRNA-20a, miRNA-375, miRNA-21 and -23b. Results of liquid-based cytology and genetic methods were verified by histological examination of the material. Statistical analysis was performed using descriptive statistics methods with the calculation of the mean and standard error of the mean. The mean values were compared with the help of the Mann-Whitney test.

Results. Diagnostic results of liquid-based cytology were consistent with histological results in 107 (73.8 %) of 145 cervical cancer (CC) patients, in 52 (57.1 %) of 91 patients with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), and in 30 (65.2 %) of 46 patients with low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL). Optimization of liquid-based cytology by assessing the expression of miRNA-21 and miRNA-23b in the cervical epithelium improved the diagnostic sensitivity of the method from 73.8 % to 80 %, and its specificity from 94.1 % to 97.9 %. The diagnostic sensitivity and specificity of liquid-based cytology for differential diagnosis of CC and HSIL was 87 % and 78.8 %, respectively. Optimization of liquid-based cytology by assessing the expression of miRNA-20a and miRNA-375 in the cervical epithelium for the differential diagnosis of CC and HSIL improved the diagnostic sensitivity of the method from 87 % to 95.1 %, and its specificity from 78.8 % to 93.9 %.

Conclusions. We revealed the most informative pairs of miRNAs in the cervical epithelium, as an analysis of their expression expanded the possibilities of liquid-based cytology both as a method for diagnosing CC and as a method for the differential diagnosis between CC and HSIL.

Keywords:

miRNA-20a, miRNA-21, miRNA-23b, miRNA-375, expression, cervical cancer (CC), squamous intraepithelial lesions of the cervix (SIL), liquid-based cytology (LBC).

For citation

Kit O.I., Maksimov A.Yu., Timoshkova M.Yu., Lukbanova E.A., Petrusenko N.A., Potemkin D.S., Verenikina E.V., Shevchenko A.N., Kecheryukova M.M. Diagnostic informative value of liquid-based cytology optimized with genetic methods for the differential diagnosis of precancerous and malignant diseases of the cervix. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 12-22. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-1>

For correspondence

Ekaterina A. Lukbanova – biologist, researcher, at the experimental laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: katya.samarskaja@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>

SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861

Scopus Authors ID: 57215860146

Information about funding. The study was conducted as part of the state assignment: "Study of aberrant regulation of transcriptional activity of the gene pattern in the development of various tissue malignancies".

Conflict of interest. All authors declare no conflict of interest.

Gratitude. We thank Natalia N. Timoshkina, Head of Laboratory of Molecular Oncology, for the manuscript editing. We also thank Olesya A. Ossovskaya, translator, for the help with the manuscript translation in English.

Received 19.11.2020, Review (1) 10.12.2020, Review (2) 23.12.2020, Published 21.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) и плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (ПИП) являются распространенными заболеваниями, одной из причин которых является папилломавирусные инфекции [1, 2]. По распространению РШМ занимает четвертое место в мире и является ведущей причиной смерти от онкологий среди женщин в 42 странах [3]. Так, по данным ВОЗ, в 2018 г. в мире было зарегистрировано 570 тыс. новых случаев РШМ, а 311 тыс. женщин умерли от данного заболевания, при этом 90 % смертей приходилось на страны с низким и средним уровнем жизни [4]. В России РШМ диагностирован в 2019 г. в стадии *in situ* у 4964 женщин (28,4 случая на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки). В 2018 и 2019 гг. распространенность РШМ составляла 123,7 и 126,8 человек на 100 тыс. населения нашей страны. Летальный исход на первом году с момента установления диагноза РШМ был зарегистрирован в 13,5 % случаев [5].

Одним из принятых в клинической практике на сегодняшний день диагностических методов является жидкостная цитология (ЖЦ). Лежащая в основе этого метода «влажная» фиксация исследуемого биоматериала позволяет свести к минимуму примеси крови, бактерий и артефактов, а также сохранить иммунологические и морфологические характеристики исследуемых клеток в неизменном виде, что является несомненным преимуществом данного метода [6, 7].

Дополнительным методом диагностики, позволяющим дополнить общепринятые методики, такие как жидкостная цитология, можно считать скрининг ряда онкомаркеров, таких как, например, миРНК [8, 9]. МиРНК представляют собой низкомолекулярные РНК, которые регулируют экспрессию генов [10]. Они обладают высокой специфичностью и стабильностью [11-13]. На основании литературных данных мы выбрали в качестве онкомаркеров миРНК-20а, -21, -23b, -375. МиРНК-20а участвует в инвазии рака, усиливает пролиферацию и миграцию опухолевых клеток [14, 15]. МиРНК-21 способствует росту опухоли, регулирует пролиферацию, апоптоз и миграцию клеток шейки матки [16, 17]. МиРНК-23b может действовать как опухолевый супрессор. На примере рака яичников было показано, что его экспрессия значительно подавляет пролиферацию клеток и туморогенность за счет подавления экспрессии RUNX2 [18, 19]. Сверхэкспрессия miRNA-375 значительно подавляла пролиферацию клеток, способствовала повышению активности лактатдегидрогеназы и индуцировала апоптоз в клетках рака шейки матки HPV-18 (+). Также сверхэкспрессия miRNA-375 значительно увеличивала активность каспазы-3 и каспазы-9 и подавляла экспрессию циклина

D1 и белка сурвивина в клетках рака шейки матки HPV-18 (+) [20, 21]. Таким образом, оценка экспрессии миРНК представляет собой доступный метод, который может помочь в диагностике и прогнозе РШМ, а также помочь в индивидуальном подборе наиболее подходящего лечения [22, 23].

Цель исследования: оценка диагностической информативности генетических методов и жидкостной цитологии для диагностики предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общая характеристика клинического исследования. Научное исследование проведено на базе отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. При верификации диагноза рака шейки матки (РШМ), а также плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой и низкой степени (ПИП ВС и ПИП НС соответственно) использовали результаты гистологического исследования в соответствии со стандартами и алгоритмами диагностики злокачественных новообразований шейки матки и морфологическую систему Бетесда [24]. Среди 381 пациенток, наблюдавшихся с 2015 по 2020 гг., после гистологического исследования были выявлены 145 больных РШМ на стадиях T1a1-T2a1N0M0, 91 пациентка с ПИП ВС, 46 больных с ПИП НС, у 99 пациенток предраковые и раковые изменения ШМ отсутствовали (норма).

Диагностику патологий шейки матки проводили с помощью только жидкостной цитологии и жидкостной цитологии, оптимизированной с помощью генетических методов оценки уровней экспрессии миРНК-20а, миРНК-375, миРНК-21 и -23b. При выявлении РШМ путем жидкостной цитологии и отклонении экспрессии миРНК от разделительной точки (точка cut-off) тест считали положительным. Если РШМ не был выявлен при жидкостной цитологии, либо отсутствовало изменение экспрессии миРНК при положительной стандартной жидкостной цитологии, то тест считали отрицательным (табл. 1).

Для выявления оптимальной методики сначала сравнивали результаты жидкостной цитологии, генетического метода и сочетания жидкостной цитологии и генетического метода для дифференциальной диагностики РШМ на фоне здоровых женщин, а затем использовали те же методы для диагностики РШМ и ПИП.

Жидкостная цитология. Материал из области шейки матки собирали стандартной пластиковой щеткой из набора «Cytoscreen». После этого головку щетки погружали во флакон со стабилизирующим раствором «Cytoscreen». Отобранные клетки смывали с щетки

и готовили гомогенную смесь, используя шейкер «Cytoshake». С помощью нефелометра Cytoneph путем фотометрии определяли плотность взвеси клеток. Клеточную суспензию отбирали в цитокамеру и с помощью цитоцентрифуги Rotofix-32 приготавливали монослойный мазок на стекле, который окрашивали по Романовскому в модификации Паппенгейма.

Микроскопическое исследование препаратов производили с помощью светового микроскопа ЛОМО ЕС БИМАН Р 11 при 100-кратном увеличении: окуляры х10, объективы х10. При интерпретации результатов жидкостной цитологии использовали унифицированные термины системы Бетесда (The Bethesda System, TBS 2014) [24].

Гистологическое исследование. Гистологическое исследование материала шейки матки (после прицельной биопсии или конизации, операционные материалы) проведено всем пациенткам по стандартной гистопатологической практике. Для фиксации материала использовали раствор 10 %-ого нейтрального формалина с последующей стандартной проводкой и заключением в парафин. Далее приготавливали срезы толщиной 3-5 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. Трактовка патоморфологического диагноза осуществлялась согласно системе Бетесда (The Bethesda System, TBS 2014) и международной гистологической классификации (ВОЗ, 4 издание, 2014).

Оценка экспрессии микроРНК. В работе в биопсийных и опухолевых операционных образцах ткани шейки матки оценивали экспрессию микроРНК-21, микроРНК-23b, микроРНК-20a, микроРНК-375. Тотальная микроРНК была выделена из материала с помощью набора реагентов Thermo Scientific PureLink RNA Mini Kit. для получения библиотеки кДНК, используя набор ImProm-II Reverse Transcriptase (Promega). Транскрипционный уровень микроРНК определяли методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе DTprime («ДНК-технологии», Россия) с красителем EvaGreen

DYE (Biotium) и праймерами TaqMan для конкретных микроРНК («Applied Biosystems»): hsa-miR-21, hsa-miR-23b, hsa-miR-20a, hsa-miR-375. Референсными локусами служили микроРНК U6 snRNA («Applied Biosystems»). Относительный уровень экспрессии микроРНК в опухолевом образце или в образце ткани с ПИП был нормализован к условно здоровой ткани методом ddCt [25]. Тканью перифокальной зоны считали образцы на расстоянии 1 см от видимого края опухоли.

Уровень экспрессии микроРНК (RE) был рассчитан по методу Pfaffl MW [26].

Статистический анализ результатов. При статистическом анализе использовали методы описательной статистики с расчетом средней величины и стандартной ошибки средней. При сравнении средних величин использовали критерий Манна-Уитни. Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам гистологического исследования из 381 обследованных пациенток у 145 женщин обнаружили РШМ, у 91 больной – ПИП ВС, у 46 – ПИП НС, у 99 пациенток патологий шейки матки не было выявлено.

При использовании в качестве диагностического метода только жидкостной цитологии ее заключение совпало с результатами гистологического исследования: из 145 больных РШМ – у 107 (73,8 %), из 91 пациентки с ПИП ВС совпало у 52 (57,1 %), из 46 с ПИП НС – у 30 (65,2 %) (табл. 2).

Полученные нами результаты с помощью метода жидкостной цитологии являются сопоставимыми с литературными данными. Так, в исследовании Mulholland R. и соавторов, результаты жидкостной цитологии совпадали с гистологическим заключением у 81,2 % больных РШМ, а уровень ложноотрицательных результатов составлял 25,9 % [27]. Отличие опи-

Таблица 1. Логическое правило формирования заключения о раке шейки матки при оптимизированной жидкостной цитологии

Table 1. Logical principle to form a conclusion about cervical cancer in optimized liquid-based cytology

Методы / Methods	Заключение оптимизированной жидкостной цитологии / Results of optimised liquid-based cytology						
	РШМ / CC			Нет РШМ / CC negative			
Стандартная жидкостная цитология / Standard liquid-based cytology	+	+	+	-	-	-	+
Экспрессия микроРНК-21 выше 0,81 / miRNA-21 expression is higher than 0.81	+	-	+	+	+	-	-
Экспрессия микроРНК-23b менее -0,7 / miRNA-23b expression is less than -0.7	-	+	+	-	+	+	-

санных результатов можно объяснить различиями когорт больных, включенных в исследования.

Из 145 больных РШМ повышение экспрессии миРНК-21 выше 0,81 (точка cut-off) в цервикальном эпителии было отмечено у 106 пациенток (табл. 3). Диагностическая чувствительность оценки риска развития РШМ по анализу экспрессии миРНК-21 в цервикальном эпителии составила 73,1 %, а специфичность метода – 83,1 %.

Использование миРНК-21 в качестве онкомаркера является целесообразным, поскольку во многих исследованиях показано влияние повышения уровня экспрессии миРНК-21 на развитие РШМ благодаря нескольким механизмам, включая ингибирование гена-супрессора опухолей PDCD4 интерлейкина 10 (IL-10) [28].

Снижение экспрессии миРНК-23b ниже -0,7 (точка cut-off) наблюдалось у 130 из 145 больных (табл. 4). Диагностическая чувствительность для оценки риска развития РШМ по анализу экспрессии миРНК-23b в цервикальном эпителии составила 89,6 %, а специфичность метода – 75 %.

На следующем этапе определяли информативность оптимизированной при помощи генетических методов жидкостной цитологии для выявления РШМ (табл. 5).

Диагностическая чувствительность оптимизированной жидкостной цитологии с помощью генетических методов для оценки риска развития РШМ составила 80 %, а специфичность метода – 97,9 %. Таким образом, оптимизация жидкостной цитологии путем оценки экспрессии миРНК-21 и миРНК-23b в церви-

Таблица 2. Статистическая матрица для расчета информативности жидкостной цитологии по выявлению РШМ
Table 2. Statistical matrix to calculate the informative value of liquid-based cytology for the detection of breast cancer

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	Нет РШМ / No CC	
Заключение жидкостной цитологии / Liquid-based cytology report			
Положительное (РШМ) / Positive (CC)	107	14	121
Отрицательное (нет РШМ) / Negative (CC)	38	222	260
Итого / Total	145	236	381

Таблица 3. Статистическая матрица для расчета информативности по выявлению РШМ путем генетического метода оценки экспрессии миРНК-21 в цервикальном эпителии
Table 3. Statistical matrix for calculating the information content for the detection of CC by the genetic method for evaluating the expression of miRNA-21 in the cervical epithelium

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	Нет РШМ / No CC	
Экспрессия миРНК-21 выше 0,81 / miRNA-21 is higher than 0.81			
Есть / Detected	106	40	146
Нет / Not detected	39	196	235
Итого / Total	145	236	381

Таблица 4. Статистическая матрица для расчета информативности по выявлению РШМ путем генетического метода оценки экспрессии миРНК-23b в цервикальном эпителии
Table 4. Statistical matrix for calculating the information content for the detection of CC by the genetic method for evaluating the expression of miRNA-23b in the cervical epithelium

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	Нет РШМ / No CC	
Экспрессия миРНК-23b менее -0,7 / miRNA-23b expression is less than -0.7			
Есть / Detected	130	59	189
Нет / Not detected	15	177	192
Итого / Total	145	236	381

кальном эпителии позволила повысить диагностическую чувствительность с 73,8 % до 80 %, а специфичность – с 94,1 % до 97,9 %.

При использовании жидкостной цитологии для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС диагностическая чувствительность составила 87 %, а специфичность – 78,8 % (табл. 6). Для расчета информативности дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС учитывали только больных, у которых при жидкостной цитологии фигурировали два диагноза – РШМ (107+16) и ПИП ВС (52+14).

Повышение экспрессии миРНК-20а выше 0,82 (точка cut-off) в цервикальном эпителии отмечалось

у 92 из 123 пациенток (табл. 7). Диагностическая чувствительность дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС по анализу экспрессии миРНК-20а в цервикальном эпителии составила 74,8 %, а специфичность метода 75,8 %.

Снижение экспрессии миРНК-375 в эпителии ШМ ниже -0,77 (точка cut-off) наблюдалось у 86 из 123 больных (табл. 8). Диагностическая чувствительность дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС по анализу экспрессии миРНК-375 в цервикальном эпителии составила 70 %, а специфичность метода – 74,2 %.

Статистическая матрица для расчета информативности оптимизированной при помощи генетических

Таблица 5. Статистическая матрица для расчета информативности оптимизированной жидкостной цитологии для выявления РШМ

Table 5. Statistical matrix for calculating the information content of optimized liquid-based cytology for the detection of CC

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	Нет РШМ / No CC	
Заключение жидкостной цитологии и оценки экспрессии миРНК-21 и миРНК-23b / Results of liquid-based cytology and evaluation of miRNA-21 and miRNA-23b expression			
Положительное / Positive	116	5	121
Отрицательное / Negative	29	231	82
Итого / Total	145	236	381

Таблица 6. Статистическая матрица для расчета информативности дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС путем жидкостной цитологии

Table 6. Statistical matrix for calculating the informative value of differential diagnosis of CC and HSIL by liquid-based cytology

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	ПИП ВС / HSIL	
Заключение жидкостной цитологии / Results of liquid-based cytology			
Положительное (РШМ) / Positive (CC)	107	14	121
Отрицательное (Нет РШМ, есть ПИП ВС) / Negative (No CC, but HSIL)	16	52	68
Итого / Total	123	66	189

Таблица 7. Статистическая матрица для расчета информативности дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС путем оценки экспрессии миРНК-20а в цервикальном эпителии

Table 7. Statistical matrix for calculating the informative value of the differential diagnosis of CC and HSIL by evaluating the expression of miRNA-20a in the cervical epithelium

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	ПИП ВС / HSIL	
Экспрессия миРНК-20а выше 0,82 / miRNA-20a expression is higher than 0.82			
Есть / Detected	92	16	108
Нет / Not detected	31	50	81
Итого / Total	123	66	189

методов жидкостной цитологии для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС отражена в таблице (табл. 9).

Логическое правило проведения дифференциальной диагностики между РШМ и ПИП ВС при оптимизированной жидкостной цитологии отражено в таблице (табл. 10).

Диагностическая чувствительность оптимизированной жидкостной цитологии с помощью генетических методов для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС составила 95,1 %, а специфичность мето-

да – 93,9 %. Таким образом, оптимизация жидкостной цитологии путем оценки экспрессии миРНК-20а и миРНК-375 в цервикальном эпителии позволила повысить диагностическую чувствительность стандартного жидкостного цитологического исследования с 87 % до 95,1 %, а специфичность с 78,8 % до 93,9 %.

Таким образом, двухкомпонентный скрининг предраковых заболеваний и рака шейки матки при помощи жидкостной цитологии и генетических методов оценки экспрессии миРНК позволяет повысить диагностическую чувствительность и специфичность. Результаты

Таблица 8. Статистическая матрица для расчета информативности дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС путем оценки экспрессии миРНК-375 в цервикальном эпителии
Table 8. Statistical matrix for calculating the informativeness of the differential diagnosis of CC and HSIL by evaluating the expression of miRNA-375 in the cervical epithelium

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	ПИП ВС / HSIL	
Экспрессия миРНК-375 менее -0,77 / miRNA-375 expression less than -0.77			
Есть / Detected	86	17	103
Нет / Not detected	36	49	85
Итого / Total	123	66	189

Таблица 9. Статистическая матрица для расчета информативности оптимизированной жидкостной цитологии для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС
Table 9. Statistical matrix for calculating the informativeness of optimized liquid-based cytology for differential diagnosis of CC and HSIL

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	ПИП ВС / HSIL	
Заключение жидкостной цитологии и оценки экспрессии миРНК-20а и миРНК-375 / Conclusion of liquid cytology and evaluation of miRNA-20a and miRNA-375 expression			
Положительное / Positive	117	4	121
Отрицательное / Negative	6	62	68
Итого / Total	123	66	189

Таблица 10. Логическое правило проведения дифференциальной диагностики между РШМ и ПИП ВС при оптимизированной жидкостной цитологии
Table 10. Logical principle of differential diagnosis between CC and HSIL in optimized liquid-based cytology

Методы / Methods	Заключение оптимизированной жидкостной цитологии / Optimized liquid-based cytology report						
	РШМ / CC			ПИП ВС / HSIL			
Стандартная жидкостная цитология / Standard liquid-based cytology	+	+	+	-	-	-	+
Экспрессия миРНК-20а выше 0,82 / miRNA-20a expression is higher than 0.82	+	-	+	+	+	-	-
Экспрессия миРНК-375 менее -0,77 / miRNA-375 expression is less than -0.77	-	+	+	-	+	+	-

нашей работы согласуются с выводами других исследователей. Так, Nebgen D.R. и соавторы показали, что использование двухэтапной диагностики рака шейки матки, обладающей высокой чувствительностью, позволяет выявлять злокачественные новообразования на ранних этапах развития (I/II), что в свою очередь может снизить смертность от РШМ [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностическая чувствительность оптимизированной жидкостной цитологии с помощью генетических методов для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС составила 95,1 %, а специфичность метода – 93,9 %. Таким образом, оптимизация жидкостной цитологии путем оценки экспрессии миРНК-20а и миРНК-375 в цервикальном эпителии позволила

повысить диагностическую чувствительность стандартного жидкостного цитологического исследования с 87 % до 95,1 %, а специфичность – с 78,8 % до 93,9 %.

Оптимизация жидкостной цитологии генетическими методами позволила сократить число ложноотрицательных и ложноположительных результатов метода. В работе были выявлены наиболее информативные пары миРНК цервикального эпителия, анализ экспрессии которых расширил возможности жидкостной цитологии как с точки зрения метода диагностики РШМ, так и с позиции дифференциальной диагностики между РШМ и ПИП ВС. Поскольку определение уровня экспрессии миРНК в цервикальном эпителии доступно после проведения биопсии или операций на шейке матки, то дальнейшая перспектива видится в разработке неинвазивного способа получения биологического материала для исследования.

Участие авторов:

Кит О.И. – концепция и дизайн исследования.
Максимов А.Ю. – научное редактирование.
Тимошкова М.Ю. – написание текста, обработка материалов.
Лукбанова Е.А. – техническое редактирование, оформление библиографии.
Петрусенко Н.А. – проведение генетического и цитологического исследований.
Потемкин Д.С. – проведение генетического и цитологического исследований.
Вереникина Е.В. – сбор и анализ данных, проведение операций.
Шевченко А.Н. – статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи.
Кечерюкова М.М. – сбор и анализ данных, подготовка таблиц.

Authors contribution:

Kit O.I. – study concept and design.
Maksimov A.Yu. – scientific editing.
Timoshkova M.Yu. – manuscript writing, material processing.
Lukbanova E.A. – technical editing, bibliography preparation.
Petrusenko N.A. – genetic and cytological tests.
Potemkin D.S. – genetic and cytological studies.
Verenikina E.V. – data collection and analysis, surgeries.
Shevchenko A.N. – statistical data processing, editing of manuscript text.
Kecheryukova M.M. – data collection and analysis, preparation of tables.

Список литературы

- Williamson A-L. The Interaction between Human Immunodeficiency Virus and Human Papillomaviruses in Heterosexuals in Africa. *J Clin Med*. 2015 Apr 2;4(4):579–592. <https://doi.org/10.3390/jcm4040579>
- Брико Н.И., Секачева М.И., Лопухов П.Д., Кобзев Г.С., Каприн А.Д., Новикова Е.Г. и др. Клинико-эпидемиологические особенности проявлений папилломавирусной инфекции на примере рака шейки матки и аногенитальных (венерических) бородавок. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(1):77–82. <https://doi.org/10.15690/vramn1212>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e191–203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 239 с.
- Елгина С.И., Золоторевская О.С., Разумова В.А., Кратовский А.Ю. Применение жидкостной цитологии в ранней диагностике рака шейки матки. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018;(3(74)).
- Казаишвили Т.Н. Ранняя диагностика рака шейки матки методом жидкостной цитологии. I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению»; 19–21 мая 2016 года, Москва. Доступно по: <https://www.rpmj.ru/rpmj/article/viewFile/131/132>. Дата обращения: 01.11.2020
- Brase JC, Wuttig D, Kuner R, Sultmann H. Serum microRNAs as non-invasive biomarkers for cancer. *Mol Cancer*. 2010 Nov 26;9:306. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-306>
- He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, et al. A microRNA polycistron as a potential human

oncogene. *Nature*. 2005 Jun 9;435(7043):828–833.

<https://doi.org/10.1038/nature03552>

10. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet*. 2012 Apr 18;13(5):358–369. <https://doi.org/10.1038/nrg3198>

11. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods*. 2010 Apr;50(4):298–301.

<https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2010.01.032>

12. Кит О.И., Водолажский Д.И., Тимошкина Н.Н. Роль микроРНК в регуляции сигнальных путей при меланоме. *Молекулярная медицина*. 2017;15(1):15–23.

13. Solayman MHM, Langaee T, Patel A, El-Wakeel L, El-Hamamsy M, Badary O, et al. Identification of Suitable Endogenous Normalizers for qRT-PCR Analysis of Plasma microRNA Expression in Essential Hypertension. *Mol Biotechnol*. 2016 Mar;58(3):179–187. <https://doi.org/10.1007/s12033-015-9912-z>

14. Fang Q-Y, Deng Q-F, Luo J, Zhou C-C. MiRNA-20a-5p accelerates the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by targeting and downregulating KLF9. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Mar;24(5):2548–2556.

https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20522

15. Karimkhanloo H, Mohammadi-Yeganeh S, Ahsani Z, Paryan M. Bioinformatics prediction and experimental validation of microRNA-20a targeting Cyclin D1 in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*. 2017 Apr;39(4):1010428317698361.

<https://doi.org/10.1177/1010428317698361>

16. Li J, Huang H, Sun L, Yang M, Pan C, Chen W, et al. MiR-21 indicates poor prognosis in tongue squamous cell carcinomas as an apoptosis inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2009 Jun 15;15(12):3998–4008. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-3053>

17. Yao T, Lin Z. MiR-21 is involved in cervical squamous cell tumorigenesis and regulates CCL20. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Feb;1822(2):248–260.

<https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.09.018>

18. Wang W, Wang Y, Liu W, van Wijnen AJ. Regulation and biological roles of the multifaceted miRNA-23b (MIR23B). *Gene*. 2018 Feb 5;642:103–109. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.085>

19. Allah AW, Yahya M, Elsaedy KS, Alkanj S, Hamam K, El-Saady M, et al. Clinical assessment of miRNA-23b as a prognostic factor for various carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Meta Gene*. 2020;24:100651.

<https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100651>

20. Ali OS, Shabayek MI, Seleem MM, Abdelaziz HG, Makhoulf DO. MicroRNAs 182 and 375 Sera Expression as Prognostic Biochemical Markers in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018 Dec;18(6):e1373–e1379.

<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.020>

21. Wu S, Chen H. Anti-Condyloma acuminata mechanism of microRNAs-375 modulates HPV in cervical cancer cells via the UBE3A and IGF-1R pathway. *Oncol Lett*. 2018 Sep;16(3):3241–3247. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8983>

22. Shen J, Stass SA, Jiang F. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. *Cancer Lett*. 2013 Feb 28;329(2):125–136. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.11.001>

23. Роспатент. Зарегистрировано 19.12.2019. Свидетельство о государственной регистрации № RU2709651C1. Кит О.И., Тимошкина Н.Н., Пушкин А.А., Кутилин Д.С., Росторгуев Э.Е., Кузнецова Н.С. Способ дифференциальной диагностики глиом на основании анализа экспрессии генов и микроРНК.

24. Soloman D. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: Developed and approved at the national cancer institute workshop in Bethesda, MD, December 12–13, 1988. *Diagnostic Cytopathology*. 1989;5(3):331–334. <https://doi.org/10.1002/dc.2840050318>

25. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{(-Delta Delta C(T))} Method. *Methods*. 2001 Dec;25(4):402–408.

<https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>

26. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res*. 2001 May 1;29(9):e45. <https://doi.org/10.1093/nar/29.9.e45>

27. Mulholland R, Yousef HMSA, Laing M, Gupta R, Leung EYL. Comparison of women with possible endocervical and non-cervical glandular neoplasms detected in liquid-based cervical cytology- incidence, clinical characteristics and outcomes: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Feb;257:100–105.

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.12.025>

28. Jihad NA, Naif HM. Evaluation of microRNA-20, -21 and -143 expression in human papilloma virus induced premalignant and malignant cervical lesions. *Gene Reports*. 2020;20:100702. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100702>

29. Nebgen DR, Lu KH, Bast RC. Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening. *Curr Oncol Rep*. 2019 Jul 26;21(8):75.

<https://doi.org/10.1007/s11912-019-0816-0>

References

1. Williamson A-L. The Interaction between Human Immunodeficiency Virus and Human Papillomaviruses in Heterosexuals in Africa. *J Clin Med*. 2015 Apr 2;4(4):579–592.

<https://doi.org/10.3390/jcm4040579>

2. Briko NI, Sekacheva MI, Lopukhov PD, Kobzev GS, Kaprin AD, Novikova EG, et al. Clinical and epidemiological features of papillomavirus infection manifestations on the example of cervical

cancer and genital warts. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2020;75(1):77–82.

<https://doi.org/10.15690/vramn1212>

3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

4. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e191–203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
5. The state of cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute-branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020, 239 p.
6. Elgina SI, Zolotarevskaya OS, Razumova VA, Kratovskiy AYU. Application of liquid-based cytology in diagnosing cervical pathology. *Mother and Child in Kuzbass*. 2018;(3(74)):46–49. (In Russian).
7. Kazaishvili T. N. Early diagnosis of cervical cancer by liquid cytology. I National Congress "Oncology of the reproductive Organs from prevention and early detection to effective treatment"; 19–21 May 2016, Moscow. Available at: <https://www.rpmj.ru/rpmj/article/viewFile/131/132>. Accessed: 01.11.2020. (In Russian).
8. Brase JC, Wuttig D, Kuner R, Sultmann H. Serum microRNAs as non-invasive biomarkers for cancer. *Mol Cancer*. 2010 Nov 26;9:306. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-306>
9. He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature*. 2005 Jun 9;435(7043):828–833. <https://doi.org/10.1038/nature03552>
10. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet*. 2012 Apr 18;13(5):358–369. <https://doi.org/10.1038/nrg3198>
11. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods*. 2010 Apr;50(4):298–301. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2010.01.032>
12. Kit OI, Vodolazhsky DI, Timoshkina NN. The role of microRNAs in the regulation of melanoma signaling pathways. *Molecular Medicine*. 2017;15(1):15–23. (In Russian).
13. Solayman MHM, Langaee T, Patel A, El-Wakeel L, El-Hamamsy M, Badary O, et al. Identification of Suitable Endogenous Normalizers for qRT-PCR Analysis of Plasma microRNA Expression in Essential Hypertension. *Mol Biotechnol*. 2016 Mar;58(3):179–187. <https://doi.org/10.1007/s12033-015-9912-z>
14. Fang Q-Y, Deng Q-F, Luo J, Zhou C-C. MiRNA-20a-5p accelerates the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by targeting and downregulating KLF9. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Mar;24(5):2548–2556. https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20522
15. Karimkhanloo H, Mohammadi-Yeganeh S, Ahsani Z, Paryan M. Bioinformatics prediction and experimental validation of microRNA-20a targeting Cyclin D1 in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*. 2017 Apr;39(4):1010428317698361. <https://doi.org/10.1177/1010428317698361>
16. Li J, Huang H, Sun L, Yang M, Pan C, Chen W, et al. MiR-21 indicates poor prognosis in tongue squamous cell carcinomas as an apoptosis inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2009 Jun 15;15(12):3998–4008. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-3053>
17. Yao T, Lin Z. MiR-21 is involved in cervical squamous cell tumorigenesis and regulates CCL20. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Feb;1822(2):248–260. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.09.018>
18. Wang W, Wang Y, Liu W, van Wijnen AJ. Regulation and biological roles of the multifaceted miRNA-23b (MIR23B). *Gene*. 2018 Feb 5;642:103–109. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.085>
19. Allah AW, Yahya M, Elsaedy KS, Alkanj S, Hamam K, El-Saady M, et al. Clinical assessment of miRNA-23b as a prognostic factor for various carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Meta Gene*. 2020;24:100651. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100651>
20. Ali OS, Shabayek MI, Seleem MM, Abdelaziz HG, Makhoulf DO. MicroRNAs 182 and 375 Sera Expression as Prognostic Biochemical Markers in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018 Dec;18(6):e1373–e1379. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.020>
21. Wu S, Chen H. Anti-Condyloma acuminata mechanism of microRNAs-375 modulates HPV in cervical cancer cells via the UBE3A and IGF-1R pathway. *Oncol Lett*. 2018 Sep;16(3):3241–3247. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8983>
22. Shen J, Stass SA, Jiang F. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. *Cancer Lett*. 2013 Feb 28;329(2):125–136. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.11.001>
23. Ruspatent. Registered on 19.12.2019. Certificate of state registration No. RU2709651C1. Kit OI, Timoshkina NN, Pushkin AA, Kutilin DS, Rostorguev EE, Kuznetsova NS. Method for differential diagnosis of gliomas based on analysis of gene expression and micro-RNA. (In Russian).
24. Soloman D. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: Developed and approved at the national cancer institute workshop in Bethesda, MD, December 12–13, 1988. *Diagnostic Cytopathology*. 1989;5(3):331–334. <https://doi.org/10.1002/dc.2840050318>
25. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 2001 Dec;25(4):402–408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
26. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res*. 2001 May 1;29(9):e45. <https://doi.org/10.1093/nar/29.9.e45>
27. Mulholland R, Yousef HMSA, Laing M, Gupta R, Leung EYL. Comparison of women with possible endocervical and non-cervical glandular neoplasms detected in liquid-based cervical cytology- incidence, clinical characteristics and outcomes: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Feb;257:100–105. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.12.025>
28. Jihad NA, Naif HM. Evaluation of microRNA-20, -21 and -143 expression in human papilloma virus induced premalignant and malignant cervical lesions. *Gene Reports*. 2020;20:100702. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100702>
29. Nebgen DR, Lu KH, Bast RC. Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening. *Curr Oncol Rep*. 2019 Jul 26;21(8):75. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0816-0>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

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

Тимошкова Мария Юрьевна – врач-онколог, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1484-0580>, SPIN: 5882-7437, AuthorID: 1084821

Лукбанова Екатерина Алексеевна* – биолог, научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>, SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861, Scopus Author ID: 57215860146

Петрусенко Наталья Александровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-6111>, SPIN: 5577-3805, AuthorID: 960639

Потемкин Дмитрий Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5221-3644>, SPIN: 2789-0569, AuthorID: 935975, Scopus Author ID: 57209739974

Вереникина Екатерина Владимировна – к.м.н., врач-онколог, заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Шевченко Алексей Николаевич – д.б.н., профессор, врач-онколог, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424

Кечерюкова Мадина Мажитовна – аспирант ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6131-8560>, SPIN: 8756-7134, AuthorID: 1028415

Information about authors:

Oleg I. Kit – corr. member of RAS, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Aleksey Yu. Maksimov – Dr. Sci. (Med.), professor, oncologist, deputy general director for promising scientific developments National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus Author ID: 56579049500

Maria Yu. Timoshkova – oncologist, junior researcher, experimental laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1484-0580>, SPIN: 5882-7437, AuthorID: 1084821

Ekaterina A. Lukbanova* – biologist, researcher, at the experimental laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>, SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861, Scopus Authors ID: 57215860146

Natalia A. Petrusenko – junior researcher, laboratory of molecular oncology National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-6111>, SPIN: 5577-3805, AuthorID 960639

Dmitriy S. Potemkin – junior researcher, laboratory of molecular oncology National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5221-3644>, SPIN: 2789-0569, AuthorID: 935975, Scopus Author ID: 57209739974

Ekaterina V. Verenikina – Cand. Sci. (Med.), oncologist, head of department of oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Alexey N. Shevchenko – Dr. Sci. (Med.), professor, oncologist, head of department of oncurology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424

Madina M. Kecheryukova – postgraduate student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6131-8560>, SPIN: 8756-7134, AuthorID: 1028415