

Метаболомный профиль злокачественных опухолей яичника

Ф. Е. Филиппов², Д. С. Кутилин^{1✉}, А. Ю. Максимов¹, Н. В. Порханова²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация

✉ k.denees@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение метаболомного профиля в тканях у больных серозной аденокарциномой яичников.

Материалы и методы. В исследование было включено 100 пациенток с диагнозом серозная аденокарцинома яичников. Хроматографическое разделение метаболитов проводили на хроматографе Vanquish Flex UHPLC System, который был сопряжен с масс-спектрометром Orbitrap Exploris 480. Оценку различий проводили с использованием критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Результаты. В опухолевой ткани яичника 20 соединений имели аномальную концентрацию по сравнению с нормальной тканью: обнаружено увеличение содержания кинуренина, фенилаланил-валина, лизофосфатидилхолина (18:3), лизофосфатидилхолина (18:2), аланил-лейцина, L-фенилаланина, фосфатидилинозитола (34:1), 5-метокситриптофана, лизофосфатидилхолина (14:0), индолакриловой кислоты и снижение содержания миристиновой кислоты, деканоилкарнитина, аспартил-глицина, малонилкарнитина, 3-метилксантина, 3-оксодекановой кислоты, 2-гидроксимиристиновой кислоты, N-ацетилпролина, L-октаноилкарнитина и каприлоилглицина.

Заключение. В опухолевой ткани яичника обнаружен значительный метаболомный дисбаланс, выраженный в аномальных концентрациях жирных кислот и их производных, ацилкарнитинов, аминокислот и их производных, фосфолипидов и производных азотистых оснований. Концентрации этих 20 метаболитов в тканях могут служить диагностическими маркерами рака яичников. Таким образом, метаболомное профилирование тканей позволило как выявить потенциальные маркеры заболевания, так и лучше понять молекулярные механизмы изменений, лежащих в основе развития данного заболевания.

Ключевые слова: метаболиты, ультравысокоэффективная жидкостная хроматография и масс-спектрометрия, серозная аденокарцинома яичника, биомаркеры

Для цитирования: Филиппов Ф. Е., Кутилин Д. С., Максимов А. Ю., Порханова Н. В. Метаболомный профиль злокачественных опухолей яичника. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(3): 91-101. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-3-8>, <https://elibrary.ru/avxoui>

Для корреспонденции: Кутилин Денис Сергеевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

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

E-mail: k.denees@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8942-3733>

SPIN: 8382-4460, AuthorID: 794680

Scopus Author ID: 55328886800

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 17 от 28.06.2022 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось. Работа выполнена с использованием научного оборудования ЦКП ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 21.07.2024; одобрена после рецензирования 27.08.2024; принята к публикации 29.08.2024

© Филиппов Ф. Е., Кутилин Д. С., Максимов А. Ю., Порханова Н. В., 2024

Metabolomic profile of malignant ovarian tumors

F. E. Filippov², D. S. Kutilin^{1✉}, A. Yu. Maksimov¹, N. V. Porkhanova²

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russian Federation

✉ k.denees@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Investigate the metabolomic profile in tissues of patients with serous ovarian adenocarcinoma.

Materials and methods. The study included 100 patients with serous ovarian adenocarcinoma. Chromatographic separation of metabolites was performed on a Vanquish Flex UHPLC System chromatograph, which was coupled with an Orbitrap Exploris 480 mass spectrometer. Differences were assessed using the Mann-Whitney test with Bonferroni correction.

Results. In ovarian tumor tissue, 20 compounds had abnormal concentrations compared to normal tissue: increased levels of kynurenine, phenylalanylvaline, lysophosphatidylcholine (18:3), lysophosphatidylcholine (18:2), alanylleucine, L-phenylalanine, phosphatidylinositol (34:1), 5-methoxytryptophan, lysophosphatidylcholine (14:0), indoleacrylic acid and decreased levels of myristic acid, decanoylcarnitine, aspartylglycine, malonylcarnitine, 3-methylxanthine, 3-oxododecanoic acid, 2-hydroxymyristic acid, N-acetylproline, L-octanoylcarnitine and capryloylglycine.

Conclusion. A significant metabolic imbalance was found in ovarian tumor tissue, expressed in abnormal concentrations of fatty acids and their derivatives, acylcarnitines, amino acids and their derivatives, phospholipids and nitrogenous base derivatives. The concentrations of these 20 metabolites in tissues can serve as diagnostic markers of ovarian cancer. Thus, metabolomic tissue profiling allowed both to identify potential markers of the disease and to better understand the molecular mechanisms of changes underlying the development of this disease.

Keywords: metabolites, ultra-high performance liquid chromatography and mass spectrometry, ovarian serous adenocarcinoma, biomarkers

For citation: Filippov F. E., Kutilin D. S., Maksimov A. Yu., Porkhanova N. V. Metabolomic profile of malignant ovarian tumors. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(3): 91-101. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-3-8>, <https://elibrary.ru/avxoui>

For correspondence: Denis S. Kutilin – PhD in Biology, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: k.denees@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8942-3733>

SPIN: 8382-4460, AuthorID: 794680

Scopus Author ID: 55328886800

Compliance with ethical standards: the research study is carried out in compliance with the ethical principles set forth by World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the National Medical Research Center for Oncology (extract from the minutes of the meeting No. 17 dated 06/28/2022). Informed consent was received from all participants of the study

Funding: this work was not funded. The work was performed with scientific equipment provided by the Central Research Institute of the National Medical Research Center for Oncology, the Russian Federation Ministry of Health: <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 21.07.2024; approved after reviewing 27.08.2024; accepted for publication 29.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие среди онкогинекологических заболеваний рак яичников занимает ведущие позиции по показателям заболеваемости и смертности в мире и России [1, 2]. Злокачественные опухоли яичников делятся на множество гистологических подтипов, каждый из которых имеет отличительные биологические и клинические характеристики. Выделяют серозную карциному, эндометриоидную карциному, муцинозную карциному, светлоклеточную карциному, злокачественную опухоль Бреннера, серозно-муцинозную карциному, недифференцированную карциному и смешанную эпителиальную карциному. Серозная аденокарцинома является наиболее распространенным подтипом [3, 4].

Общая пятилетняя выживаемость больных раком яичников не превышает 40 %, что обусловлено не своевременной диагностикой. На сегодняшний день чувствительность и специфичность основных методов диагностики данного заболевания недостаточны для его выявления на ранней стадии [5, 6]. Необходимы новые подходы для улучшения диагностики. Методы метаболомики основанные на жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (МС) высокого разрешения открывают новые перспективы для обнаружения и идентификации биомаркеров в фемтомолярном и аттомолярном диапазонах.

Так в работе Y. Ahmed-Salim с соавт. проанализированы результаты 32 публикаций в области метаболомных исследований при раке яичника. В большинстве исследований сообщалось о нарушении регуляции фосфолипидов и аминокислот: гистидина, цитруллина, аланина и метионина. При этом комбинации более чем одного метаболита в качестве панели в различных исследованиях достигали более высокой чувствительности и специфичности для диагностики, чем один метаболит; например, комбинации различных фосфолипидов [7].

В работе [8] была подтверждена роль гистидина и цитруллина в развитии рака яичников, а также обнаружены новые липидные соединения (лизофосфатидилхолин C16:1, фосфатидилхолин C32:2, C34:4 и C36:6), потенциально участвующие в метаболизме рака.

Однако подобные исследования при раке яичника не многочисленны по сравнению с геномными и транскриптомными и большая часть из них выполнена на оборудовании с более низкой разрешающей спо-

собностью и принципом работы отличным от технологии Orbitrap [9], а в качестве биоматериала использованы не ткани опухоли, а биологические жидкости пациентов, такие как моча [10] или кровь [11].

Цель исследования: изучение метаболомного профиля тканей больных серозной аденокарциномой яичников для выявления потенциальных диагностических маркеров заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 100 пациенток с диагнозом серозная аденокарцинома яичников (Т3а-с). В качестве объектов исследования использовали образцы нормальной и опухолевой ткани, полученные на этапе хирургического лечения. Средний возраст пациенток составил 54,2 года.

Анализ метаболитов методом УВЭЖХ-МС

Для анализа использовали операционные биоптаты опухолевой и нормальной ткани яичника, которые до момента метаболомного и молекулярно-генетического исследования хранились в жидком азоте. Образцы гомогенизировали при температуре не выше 4 °С. Гомогенат смешивали с 600 мкл ацетонитрила LC-MS (Merck, Германия)/метанола LC-MS (Merck, Германия) в соотношении 3/1, перемешивали 15 мин. с использованием вортекса и инкубировали 15 ч. при –20 °С. Центрифугированием при 16 000 g 0 °С в течение 30 мин. осаждали белки. Супернатант переносили в чистые пробирки эппендорф. Растворитель упаривали при 45 °С в течение 4 ч. на вакуумном испарителе SpeedVac (Eppendorf). Полученный сухой осадок растворяли в 300 мкл 95 % раствора ацетонитрила LC-MS (Merck, Германия) с добавлением 0,1 % муравьиной кислоты (Merck, Германия). Для лучшего растворения осадка пробы обрабатывали ультразвуком в ультразвуковой ванне Elmasonic P 120 H (ELMA, Германия). Далее пробы центрифугировали 30 мин. при 16 000 g и полученный супернатант использовали для хроматомасс-спектрометрического анализа.

Хроматографическое разделение метаболитов проводили на хроматографе Vanquish Flex UHPLC System Thermo Fisher Scientific. Хроматограф был сопряжен с масс-спектрометром Orbitrap Exploris 480, имеющем электроспрейный источник ионизации. Пробу метаболитов в объеме 2 мкл разделяли на колонке Hypersil GOLD™ C18 (1,9 мкм, 150 × 2,1 мм), элюенты: А – 0,1 % муравьиная кисло-

та LC–MS (Merck, Германия), Б – ацетонитрил LC–MS (Merck, Германия), содержащий 0,1 % муравьиной кислоты (Merck, Германия). Использовали следующий градиент элюции: 1 мин. – 5 % элюента Б, 15 мин. – линейный градиент элюента Б с 5 до 95 %, 2 мин. – 95 % элюента Б, 0,5 мин. – смена элюирующего состава до 5 % элюента Б, 3 мин. – 5 % элюента Б. Поток элюентов 200 мкл/мин.

Масс-спектрометрический анализ проводили на масс-спектрометре Orbitrap Exploris 480 (Thermo Fisher Scientific), имеющем электроспрейный источник ионизации. Масс-спектрометр был настроен на приоритетную детекцию ионов в диапазоне m/z от 67 до 1000 Да при разрешающей способности 60 000. Спектры снимали в режиме детекции положительно заряженных ионов. Время снятия одного спектра 20 мин. Дополнительные МС настройки были следующими: напряжение ионного распыления = $-3,5$ kV; температура капилляра = 320 °C; температура нагревателя пробы = 300 °C; защитный газ = 35; вспомогательный газ = 10 и радиочастотная S-линза – 50.

Для масс-спектрометрических пиков, подлежащих идентификации, устанавливали соответствие конкретным метаболитам из базы данных Human Metabolome Database (<https://www.hmdb.ca>) и Metlin (Scripps Center for Mass Spectrometry, США; <https://metlin.scripps.edu>). Для этого использовали точно измеренную массу химического соединения. Биоинформационный анализ проводили с использованием программного обеспечения Compound Discoverer Software (Thermo Fisher Scientific, США) и анализ биохимических путей с применением KEGG PATHWAY Database.

Статистическая обработка данных

Оценку различий проводили с использованием критерия Манна-Уитни для порогового уровня статистической значимости $p < 0,05$, для учета множественного сравнения использовали поправку Бонферрони. Анализ данных проводился на языке программирования Python с использованием библиотеки SciPy [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе проведенного метаболомного профилирования было проанализировано 100 образцов серозной аденокарциномы яичников и 100 образцов условно-нормальных тканей яичников. Было выявлено 750 метаболитов. Для метаболитов, интенсив-

ности которых в масс-спектрах статистически значимо отличались относительно нормальной ткани, были определены P-value и FoldChange (табл. 1).

По полученным данным, метаболом опухолевой ткани пациенток с серозной карциномой яичников существенно отличался от образцов нормальной ткани яичника этих же пациенток. В опухолевой ткани пациенток 10 метаболитов (кинуренин, фенилаланил-валин, лизофосфатидилхолин (18:3), лизофосфатидилхолин (18:2), аланил-лейцин, L-фенилаланин, фосфатидилинозитол (34:1), 5-метокситриптофан, лизофосфатидилхолин (14:0), индолакриловая кислота) имели значительно большую концентрацию по сравнению с условно нормальной тканью, концентрация 10 соединений (миристиновая кислота, деканоилкарнитин, аспартил-глицин, малонилкарнитин, 3-метилксантин, 3-оксодекановая кислота, 2-гидроксимиристиновая кислота, N-ацетилпролин, L-октаноилкарнитин, каприлоил-глицин) наоборот была понижена.

Так обнаружено, что концентрации в опухолевой ткани миристиновой кислоты, 2-гидроксимиристиновой кислоты и 3-оксодекановой кислоты статистически значимо ($p < 0,01$) снижены в 2,6 раза, 4,8 раза и 1,4 раза соответственно по сравнению с нормальной тканью. Уровень деканоилкарнитина, малонилкарнитина и L-октаноилкарнитина в опухолевой ткани был статистически значимо ($p < 0,0001$) ниже в 5,3 раза, 1,5 раза и 6,7 раз соответственно, чем в нормальной ткани. Статистически значимо ($p < 0,00000005$) была увеличена концентрации ряда фосфолипидов в опухолевой ткани у больных раком яичника относительно нормальной ткани яичников: лизофосфатидилхолина (18:3) в 2,1 раза, лизофосфатидилхолина (18:2) в 3,4 раза, фосфатидилинозитол (34:1) в 4,1 раза и лизофосфатидилхолин (14:0) в 1,9 раза. А также были обнаружены статистически значимые ($p < 0,01$) изменения в концентрации некоторых аминокислот и их производных: увеличение концентрации кинуренина в 6,1 раза, фенилаланил-валина в 2,2 раза, аланил-лейцина в 1,6 раза, L-фенилаланина в 1,8 раза, 5-метокситриптофана в 1,6 раза и индолакриловой кислоты в 1,5 раза относительно нормальной ткани, а также снижение концентрации N-ацетилпролина в 1,7 раза, каприлоилглицина в 1,5 раза и аспартил-глицина в 5,0 раз соответственно относительно нормальной ткани яичника. Обнаружено и изменение в содержании производных азотистых оснований в опухолевой ткани яичников – снижение концентрации 3-метилксантина в 2,3 раза ($p < 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Методом УВЭЖХ-МС было идентифицировано 750 метаболитов различных классов, при этом в опухолевой ткани концентрация 10 метаболитов была значительно повышена по сравнению с условно-нормальной тканью, а концентрация 10 соединений, наоборот, была понижена.

Жирные кислоты и их производные

В опухолевой ткани концентрации большинства производных жирных кислот – миристино-

вой кислоты, 2-гидроксимиристиновой и 3-оксододекановой кислоты были снижены по сравнению с условно-нормальной тканью. Опухолевые клетки характеризуются глубокой перестройкой метаболизма липидов и жирных кислот. При некоторых типах опухолей утилизация жирных кислот увеличивается, при других подавляется [13, 14].

Миристиновая кислота ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$, FoldChange 0,38, $p = 0,0000241$) – насыщенная жирная кислота с алифатической длинной цепью, присутствует практически во всех живых организмах [15]. Аномальные уровни миристиновой кис-

Таблица 1. Отличие метаболомного профиля опухолевой ткани от нормальной у пациенток с серозной аденокарциномой яичников			
Метаболиты	m/z	Кратность отличий (FoldChange, опухоль/ норма)	P-value
1. Жирные кислоты и их производные			
Миристиновая кислота	231,2	0,38	0,00002410
2-гидроксимиристиновая кислота	267,2	0,21	0,00001000
3-оксододекановая кислота	237,1	0,74	0,01000060
2. Ацилкарнитины			
Деканоилкарнитин	316,2	0,19	0,000000003
Малонилкарнитин	230,1	0,65	0,000100002
L-октаноилкарнитин	288,2	0,15	0,000004011
3. Фосфолипиды			
Лизофосфатидилхолин (18:3)	518,3	2,05	0,000000002
Лизофосфатидилхолин (18:2)	521,3	3,40	0,000000051
Лизофосфатидилхолин (14:0)	468,3	1,89	0,000000003
Фосфатидилинозитол (34:1)	430,8	4,11	0,000000001
4. Аминокислоты и их производные			
Аланил-лейцин	185,1	1,55	0,000900000
Фенилаланил-валин	265,2	2,15	0,000100000
L-фенилаланин	166,1	1,84	0,000000002
Кинуренин	209,1	6,07	0,000001000
Аспартил-глицин	208,1	0,20	0,000012400
5-метокситриптофан	217,1	1,61	0,000004200
Индолакриловая кислота	171,1	1,49	0,010189400
N-ацетилпролин	140,1	0,59	0,000085630
Каприлоилглицин	202,1	0,65	0,010212890
5. Производные азотистых оснований			
3-метилксантин	167,1	0,44	0,000100000

лоты могут увеличить риск возникновения опухолей [16]. Она участвует в реализации нескольких противоопухолевых механизмов, таких как выработка миристолеиновой кислоты, вызывающей апоптоз, и в синтезе церамидов *de novo*. По данным ряда авторов, содержание миристиновой кислоты в биологических жидкостях и тканях обратно связано с риском развития колоректального рака. Но механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, до конца не изучены [17–20].

2-гидроксимиристиновая кислота ($C_{14}H_{28}O_3$, FoldChange 0,21, $p = 0,00001$) представляет собой жирную кислоту, содержащую алифатическую цепь, несущую гидроксильный заместитель в положении 2, является производной миристиновой кислоты. Физиологическая функция гидроксигирных кислот остается в значительной степени неизвестной. Показано, что они выполняют специфическую роль в передаче сигналов клеткам [21]. 2-Гидроксимиристиновая кислота метаболически активируется в клетках с образованием 2-гидроксимиристоил-КоА, мощного ингибитора миристоил-КоА [22]. В настоящее время основные механизмы, посредством которых 2-гидроксирование жирных кислот связано с метаболической адаптацией и ростом опухоли, остаются неясными [23].

3-оксодекановая кислота ($C_{12}H_{22}O_3$, FC = 0,74, $p = 0,01000060$) представляет собой жирную кислоту, которая является 3-оксопроизводным декановой кислоты. В организме человека 3-оксодекановая кислота участвует в ряде ферментативных реакций [24]. О кетожирных кислотах часто сообщают как об артефактах окисления жирных кислот, но относительно редко – как о природных жирных кислотах. 3-Кетожирные кислоты, обнаруженные в качестве второстепенных компонентов тканей животных, обычно являются промежуточными продуктами β -окисления.

Для осуществления β -окисления жирных кислот митохондриями непременным условием является наличие карнитина – важного кофактора метаболических процессов. В организме человека насчитывается более 1000 видов ацилкарнитинов, общая функция которых заключается в транспортировке ацильных групп органических кислот и жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, чтобы их можно было расщепить в ходе бета-окисления для получения энергии [25]. Это один из наиболее эффективных путей производства энергии в клетках, поэтому ткани с высоким потреблением энергии, в основном зависят от утилизации жирных кислот [26].

Рак является патологическим состоянием, характеризующимся высоким энергетическим потреблением. Глюкоза и глютамин в качестве энергетических субстратов считаются отличительной чертой опухолевых клеток, а метаболический переключатель, который позволяет использовать их практически в анаэробных условиях, известен как эффект Варбурга [27]. Каноническая интерпретация эффекта Варбурга подразумевает, что клетки обходят митохондриальную дыхательную цепь для синтеза АТФ даже при достаточном снабжении кислородом [28]. Однако, очевидно, что эффект Варбурга необходимо рассматривать в более общем метаболическом контексте, который включает также утилизацию жирных кислот в соответствии с эффективностью этих субстратов с точки зрения выхода АТФ. Метаболическая гибкость является феноменом, наблюдаемым при различных типах рака и в пределах одного и того же типа рака на разных стадиях прогрессирования. Индуцированное карнитином окисление жирных кислот играет критическую роль в производстве НАДН, ФАДН₂, НАДФН и АТФ, что может способствовать развитию опухолей [29].

Ацилкарнитины

Метаболическое перепрограммирование опухолевых клеток регулирует содержание ацилкарнитинов с различной длиной цепи, чтобы создать баланс между производством, потреблением энергии и синтезом метаболических промежуточных продуктов для удовлетворения требований быстрой пролиферации [30]. Ацилкарнитины обладают цитотоксичностью и иммуномодулирующими свойствами, которые могут быть использованы опухолью для роста и выживания *in situ* [31]. Так изменение уровня малонилкарнитина связано с риском развития рака молочной железы.

Малонилкарнитин представляет собой метаболит, который накапливается при специфическом нарушении окисления жирных кислот, вызванном нарушением поступления длинноцепочечных эфиров ацилкарнитина в митохондрии и недостаточностью митохондриальной дыхательной цепи при дефиците комплекса 11 и малонил-КоА-декарбоксилазы [32].

L-октаноилкарнитин представляет собой физиологически активную форму октаноилкарнитина [33], который обнаруживается при дефиците ацил-КоА-дегидрогеназы средней цепи (MCAD). L-октано-

илкарнитин участвует в процессах перекисного окисления липидов (HMDB: HMDB0000791), метаболизме жирных кислот (HMDB: HMDB0000791), митохондриальном бета-окислении короткоцепочечных насыщенных жирных кислот (HMDB: HMDB0000791) и транспорте липидов (HMDB: HMDB0000791). Изменение его концентраций зарегистрировано в крови и фекалиях при колоректальном раке, болезни Крона и язвенном колите [34].

Деканоилкарнитин классифицируется как ацилкарнитин со средней длиной цепи. Изменение концентрации деканоилкарнитина обнаружено при почечно-клеточном раке и раке молочных желез [35].

Изучение флуктуаций в содержании ацилкарнитин может способствовать лучшему пониманию механизмов онкологических заболеваний и развитию методов их диагностики и лечения.

Фосфолипиды

В нашем исследовании в опухолевой ткани яичников наблюдалось увеличение концентрации лизофосфатидилхолинов и фосфатидилинозитола. Лизофосфолипиды секретируются различными типами клеток, в том числе опухолевыми. Данные химические соединения играют важную роль в развитии, активации и регуляции иммунной системы [36]. Изменения состава и содержания фосфолипидов и лизофосфолипидов ранее было показано при раке предстательной железы и рассматривается в качестве потенциальных биомаркеров [37]. Лизофосфолипиды функционируют как сигнальные молекулы через специфические мембранные рецепторы. Кроме того, некоторые из лизофосфолипидов обладают активностью, способствующей развитию опухолей, и поэтому называются «онколипидами» [38]. Недавние исследования показали, что фосфолипиды являются кандидатами в биомаркеры рака яичников. Было проведено несколько всесторонних проспективных исследований липидов, таких как лизофосфатидилхолины, фосфатидилхолины, церамиды и сфингомиелины, концентрации которых различаются у больных раком яичников по сравнению со здоровыми [39, 10].

Лизофосфатидилхолины, также называемые лизолецитинами, представляют собой класс химических соединений, образующихся из фосфатидилхолинов при помощи фермента фосфолипаза A2. Лизофосфатидилхолины являются наиболее распространенными фосфолипидами в крови и ключевыми липидами при различных патофизио-

логических состояниях, таких как воспаление, активация эндотелия и атерогенез [40]. Помимо других свойств, они действуют как сигнальная молекула, высвобождаемая апоптозными клетками для привлечения фагоцитов, которые затем фагоцитируют апоптотические клетки [41].

Фосфатидилинозитолы – минорные фосфолипиды внутреннего слоя мембран эукариотических клеток, важные компоненты внутриклеточных сигнальных путей. Фосфатидилинозитол является субстратом для множества разнообразных сигнальных молекул-киназ, которые могут присоединить к инозитолу фосфатную группу. Основные биологические функции фосфатидилинозитолов это стабилизация мембран (HMDB: HMDB0009799) и передача молекулярных сигналов (HMDB: HMDB0009799). Фосфатидилинозитолы участвуют в таких важных сигнальных путях и процессах, как метаболизм жирных кислот (HMDB: HMDB0009799), перекисное окисление липидов (HMDB: HMDB0009799), апоптоз, клеточная адгезия [42], миграция и пролиферация клеток [43]. Их содержание повышается в крови (HMDB: HMDB0009799) при ряде онкологических заболеваний, включая рак молочной железы, колоректальный рак и рак желудка [44].

Аминокислоты и их производные

Для повышенных метаболических потребностей опухолевых клеток, поддерживающих высокую пролиферативную активность, необходим обильный запас питательных веществ, таких как аминокислоты [45].

Изменение метаболизма триптофана при раке через кинурениновый путь привлекло широкое внимание как механизм, с помощью которого опухоли могут ускользать от иммунного контроля [45].

Кинуренин (β -(о-аминобензол)- α -аминопропионовая кислота) – промежуточный продукт ферментативного распада триптофана и биосинтеза никотиновой кислоты в организме человека. При ферментативном окислении кинуренин превращается в 3-оксикинуренин. Путь биотрансформации L-триптофана с образованием «кинурениновых» метаболитов играет важнейшую роль в механизмах иммунорегуляции и «негативном» контроле иммунного воспаления [46].

В дополнение к основным путям катаболизма триптофана существуют второстепенные, один из них приводит к индолилакриловой кислоте ($C_{11}H_9NO_2$, индолакрилат), биологическая роль которой у живот-

ных до сих пор неясна [47]. Стимулирование выработки индолакриловой кислоты может способствовать противовоспалительным реакциям и иметь терапевтическое значение [47]. В нашем исследовании уровень индолакриловой кислоты повышен в опухолевой ткани яичников. Продукция индолакриловой кислоты может способствовать развитию противовоспалительных реакций [47]. Было показано, что она избирательно воздействует на клетки рака молочной железы, но не влияет на нетрансформированные первичные фибробласты. В нашем исследовании повышение индолакриловой кислоты сопровождалось ростом содержания кинуренина.

Из L-триптофана посредством 2 ферментов: триптофангидроксилазы-1 и гидроксииндол-O-метилтрансферазы синтезируется 5-метокситриптофан ($C_{12}H_{14}N_2O_3$), который представляет собой эндотелиальный фактор с противовоспалительными свойствами [48]. Он контролирует миграцию и активацию макрофагов, ингибируя NF- κ B [49], а также регулирует эпителиально-мезенхимальный переход и метастазирование [50].

Изменение метаболизма другой ароматической аминокислоты – фенилаланина и его производных также связаны с воспалением и иммунной активацией. Neurauter G. и соавт. показали, что концентрация фенилаланина в сыворотке крови у больных карциномой яичников коррелирует с концентрацией маркеров иммунной активации и развитием оксидативного стресса [51].

Также нами было обнаружено снижение содержания дипептида аспартил-глицина в опухолевой ткани. Это соединение вероятно представляет собой продукт неполного распада белков и пептидов. Известно, что некоторые дипептиды обладают физиологическими или клеточными сигнальными эффектами, хотя большинство из них являются просто короткоживущими промежуточными продуктами на пути к специфическим путям деградации аминокислот. Некоторые дипептиды также рассматриваются в качестве биомаркеров заболеваний [52].

Также снижаются и концентрации *N*-ацетил-L-пролина ($C_7H_{11}NO_3$) и каприлоилглицина. *N*-ацетилпролин представляет собой биологически доступную N-концевую форму протеиногенной альфа-аминокислоты L-пролина. N-концевое ацетилирование белков является широко распространенным и высококонсервативным процессом у эукариот, который участвует в защите и стабильности белков [53]. В ряде исследований показана связь *N*-ацетил-L-пролина с колоректальным раком [54] и метастатической меланомой [55]. Каприлоилглицин является липидной аминокислотой, состоящий из каприловой кислоты и глицина. Ацилглицины обычно являются второстепенными метаболитами жирных кислот [55].

Производные азотистых оснований и стероиды

В нашем исследовании в опухолевой ткани яичников обнаружено снижение концентрации 3-метилксантина. 3-метилксантин ($C_6H_6N_4O_2$) является метильным производным пурина с кетонной группой (3,7-дигидропурин-2,6-дион). Некоторые данные свидетельствуют о том, что метилксантины, обладают противоопухолевым действием [56]: они ингибируют *PI3K/Akt/mTOR* и стимулируют *PTEN*, способствуя апоптозу и аутофагии [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В опухолевой ткани яичника обнаружено значительное изменение метаболома, выраженное в аномальных концентрациях жирных кислот и их производных, ацилкарнитинов, аминокислот и их производных, фосфолипидов и производных азотистых оснований. Концентрации этих метаболитов в тканях могут служить диагностическими маркерами рака яичников. Таким образом, метаболомное профилирование тканей позволило как выявить потенциальные маркеры заболевания, так и лучше понять молекулярные механизмы изменений, лежащих в основе развития данного заболевания.

Список источников

1. Reid BM, Permut JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017 Feb;14(1):9–32. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084>
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 250 с.

3. Цандекова М. Р., Порханова Н. В., Кутилин Д. С. Молекулярная характеристика серозной аденокарциномы яичника: значение для диагностики и лечения. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(1):55. <https://doi.org/10.17513/spno.29428>, EDN: LTMXTL
4. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Apr;293(4):695–700. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4035-8>
5. Rooth C. Ovarian cancer: risk factors, treatment and management. *Br J Nurs*. 2013 Sep 12;22(17):S23–30. <https://doi.org/10.12968/bjon.2013.22.Sup17.S23>
6. Ahmed-Salim Y, Galazis N, Bracewell-Milnes T, Phelps DL, Jones BP, Chan M, et al. The application of metabolomics in ovarian cancer management: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 May;31(5):754–774. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001862>
7. Plewa S, Horała A, Dereziński P, Nowak-Markwitz E, Matysiak J, Kokot ZJ. Wide spectrum targeted metabolomics identifies potential ovarian cancer biomarkers. *Life Sci*. 2019 Apr 1;222:235–244. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.004>
8. Swiatly A, Plewa S, Matysiak J, Kokot ZJ. Mass spectrometry-based proteomics techniques and their application in ovarian cancer research. *J Ovarian Res*. 2018 Oct 1;11(1):88. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0460-6>
9. Veenstra TD. Metabolomics: the final frontier? *Genome Med*. 2012 Apr 30;4(4):40. <https://doi.org/10.1186/gm339>
10. Гуськова О. Н., Аллилуев И. А., Вереникина Е. В., Половодова В. В., Рогозин М. А., Мягкова Т. Ю. и др. Изменение концентрации метаболитов в моче как малоинвазивный маркер серозной аденокарциномы яичников. *Российский биотерапевтический журнал*. 2023;22(3):43–50. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-3-43-50>, EDN: KRLBXC
11. Гуськова О. Н., Аллилуев И. А., Вереникина Е. В., Меньшенина А. П., Черкасова А. А., Арджа А. Ю. и др. Особенности метаболома плазмы крови пациентов с серозной карциномой яичников. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;(3):89. <https://doi.org/10.17513/spno.32678>, EDN: HJTHUD
12. Jones E., Oliphant E., Peterson P. SciPy: Open source scientific tools for python, 2001.
13. Koundouros N, Poulogiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *Br J Cancer*. 2020 Jan;122(1):4–22. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0650-z>
14. Zhao S, Cheng L, Shi Y, Li J, Yun Q, Yang H. MIEF2 reprograms lipid metabolism to drive progression of ovarian cancer through ROS/AKT/mTOR signaling pathway. *Cell Death Dis*. 2021 Jan 5;12(1):18. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03336-6>
15. Zazula R, Moravec M, Pehal F, Nejtek T, Protuš M, Müller M. Myristic Acid Serum Levels and Their Significance for Diagnosis of Systemic Inflammatory Response, Sepsis, and Bacteraemia. *J Pers Med*. 2021 Apr 16;11(4):306. <https://doi.org/10.3390/jpm11040306>
16. Matta M, Deubler E, Chajes V, Vozar B, Gunter MJ, Murphy N, et al. Circulating plasma phospholipid fatty acid levels and breast cancer risk in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Int J Cancer*. 2022 Dec 15;151(12):2082–2094. <https://doi.org/10.1002/ijc.34216>
17. Aglago EK, Murphy N, Huybrechts I, Nicolas G, Casagrande C, Fedirko V, et al. Dietary intake and plasma phospholipid concentrations of saturated, monounsaturated and trans fatty acids and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Int J Cancer*. 2021 Apr 28;149(4):865–882. <https://doi.org/10.1002/ijc.33615>
18. Brown DG, Rao S, Weir TL, O'Malia J, Bazan M, Brown RJ, et al. Metabolomics and metabolic pathway networks from human colorectal cancers, adjacent mucosa, and stool. *Cancer Metab*. 2016;4:11. <https://doi.org/10.1186/s40170-016-0151-y>
19. Sinha R, Ahn J, Sampson JN, Shi J, Yu G, Xiong X, et al. Fecal Microbiota, Fecal Metabolome, and Colorectal Cancer Interrelations. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152126>
20. Wang X, Wang J, Rao B, Deng L. Gut flora profiling and fecal metabolite composition of colorectal cancer patients and healthy individuals. *Exp Ther Med*. 2022 Apr;23(4):250. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11175>
21. Jenske R, Vetter W. Enantioselective analysis of 2- and 3-hydroxy fatty acids in food samples. *J Agric Food Chem*. 2008 Dec 24;56(24):11578–11583. <https://doi.org/10.1021/jf802772a>
22. Lemay AM, Courtemanche O, Couttas TA, Jamsari G, Gagné A, Bossé Y, et al. High FA2H and UGT8 transcript levels predict hydroxylated hexosylceramide accumulation in lung adenocarcinoma. *J Lipid Res*. 2019 Oct;60(10):1776–1786. <https://doi.org/10.1194/jlr.M093955>
23. Sun L, Yang X, Huang X, Yao Y, Wei X, Yang S, et al. 2-Hydroxylation of Fatty Acids Represses Colorectal Tumorigenesis and Metastasis via the YAP Transcriptional Axis. *Cancer Res*. 2021 Jan 15;81(2):289–302. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1517>

24. Batsika CS, Mantzourani C, Gkikas D, Kokotou MG, Mountanea OG, Kokotos CG, et al. Saturated Oxo Fatty Acids (SOFAs): A Previously Unrecognized Class of Endogenous Bioactive Lipids Exhibiting a Cell Growth Inhibitory Activity. *J Med Chem*. 2021 May 13;64(9):5654–5666. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c02058>
25. McCann MR, George De la Rosa MV, Rosania GR, Stringer KA. L-Carnitine and Acylcarnitines: Mitochondrial Biomarkers for Precision Medicine. *Metabolites*. 2021 Jan 14;11(1):51. <https://doi.org/10.3390/metabo11010051>
26. Console L, Scalise M, Mazza T, Pochini L, Galluccio M, Giangregorio N, et al. Carnitine Traffic in Cells. Link With Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:583850. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.583850>
27. Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol*. 1927 Mar 7;8(6):519–530. <https://doi.org/10.1085/jgp.8.6.519>
28. Ganapathy V, Thangaraju M, Prasad PD. Nutrient transporters in cancer: relevance to Warburg hypothesis and beyond. *Pharmacol Ther*. 2009 Jan;121(1):29–40. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.09.005>
29. Zhang J, Wu G, Zhu H, Yang F, Yang S, Vuong AM, et al. Circulating Carnitine Levels and Breast Cancer: A Matched Retrospective Case-Control Study. *Front Oncol*. 2022;12:891619. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.891619>
30. Wang Y, Chen Y, Guan L, Zhang H, Huang Y, Johnson CH, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1C regulates cancer cell senescence through mitochondria-associated metabolic reprogramming. *Cell Death Differ*. 2018 Mar;25(4):735–748. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0013-3>
31. Ganti S, Taylor SL, Kim K, Hoppel CL, Guo L, Yang J, et al. Urinary acylcarnitines are altered in human kidney cancer. *Int J Cancer*. 2012 Jun 15;130(12):2791–2800. <https://doi.org/10.1002/ijc.26274>
32. Santer R, Fingerhut R, Lässker U, Wightman PJ, Fitzpatrick DR, Olgemöller B, et al. Tandem mass spectrometric determination of malonylcarnitine: diagnosis and neonatal screening of malonyl-CoA decarboxylase deficiency. *Clin Chem*. 2003 Apr;49(4):660–662. <https://doi.org/10.1373/49.4.660>
33. Huang Z, Lin L, Gao Y, Chen Y, Yan X, Xing J, et al. Bladder cancer determination via two urinary metabolites: a biomarker pattern approach. *Mol Cell Proteomics*. 2011 Oct;10(10):M111.007922. <https://doi.org/10.1074/mcp.M111.007922>
34. Chace DH, DiPerna JC, Adam BW, Hannon WH. Errors caused by the use of D,L-octanoylcarnitine for blood-spot calibrators. *Clin Chem*. 2001 Apr;47(4):758–3869.
35. Chang W, Fa H, Xiao D, Wang J. Targeting phosphatidylserine for Cancer therapy: prospects and challenges. *Theranostics*. 2020;10(20):9214–9229. <https://doi.org/10.7150/thno.45125>
36. Rolin J, Maghazachi AA. Effects of lysophospholipids on tumor microenvironment. *Cancer Microenviron*. 2011 Dec;4(3):393–403. <https://doi.org/10.1007/s12307-011-0088-1>
37. Li X, Nakayama K, Goto T, Kimura H, Akamatsu S, Hayashi Y, et al. High level of phosphatidylcholines/lysophosphatidylcholine ratio in urine is associated with prostate cancer. *Cancer Sci*. 2021 Oct;112(10):4292–4302. <https://doi.org/10.1111/cas.15093>
38. Min HK, Lim S, Chung BC, Moon MH. Shotgun lipidomics for candidate biomarkers of urinary phospholipids in prostate cancer. *Anal Bioanal Chem*. 2011 Jan;399(2):823–830. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4290-7>
39. Zeleznik OA, Clish CB, Kraft P, Avila-Pacheco J, Eliassen AH, Tworoger SS. Circulating Lysophosphatidylcholines, Phosphatidylcholines, Ceramides, and Sphingomyelins and Ovarian Cancer Risk: A 23-Year Prospective Study. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Jun 1;112(6):628–636. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz195>
40. Li X, Wang L, Fang P, Sun Y, Jiang X, Wang H, et al. Lysophospholipids induce innate immune transdifferentiation of endothelial cells, resulting in prolonged endothelial activation. *J Biol Chem*. 2018 Jul 13;293(28):11033–11045. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.002752>
41. Kaynak A, Davis HW, Kogan AB, Lee JH, Narmoneva DA, Qi X. Phosphatidylserine: The Unique Dual-Role Biomarker for Cancer Imaging and Therapy. *Cancers (Basel)*. 2022 May 21;14(10):2536. <https://doi.org/10.3390/cancers14102536>
42. Wood MN, Ishiyama N, Singaram I, Chung CM, Flozak AS, Yemelyanov A, et al. α -Catenin homodimers are recruited to phosphoinositide-activated membranes to promote adhesion. *J Cell Biol*. 2017 Nov 6;216(11):3767–3783. <https://doi.org/10.1083/jcb.201612006>
43. Ramos AR, Elong Edimo W, Erneux C. Phosphoinositide 5-phosphatase activities control cell motility in glioblastoma: Two phosphoinositides PI(4,5)P₂ and PI(3,4)P₂ are involved. *Adv Biol Regul*. 2018 Jan;67:40–48. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2017.09.001>
44. Sikalidis AK. Amino acids and immune response: a role for cysteine, glutamine, phenylalanine, tryptophan and arginine in T-cell function and cancer? *Pathol Oncol Res*. 2015 Jan;21(1):9–17. <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9860-0>

45. Badawy AAB. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int J Tryptophan Res.* 2017;10:1178646917691938. <https://doi.org/10.1177/1178646917691938>
46. Wlodarska M, Luo C, Kolde R, d’Hennezel E, Annand JW, Heim CE, et al. Indoleacrylic Acid Produced by Commensal *Peptostreptococcus* Species Suppresses Inflammation. *Cell Host Microbe.* 2017 Jul 12;22(1):25–37. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.007>
47. Tanaka M, Tóth F, Polyák H, Szabó Á, Mándi Y, Vécsei L. Immune Influencers in Action: Metabolites and Enzymes of the Tryptophan-Kynurenine Metabolic Pathway. *Biomedicines.* 2021 Jun 25;9(7):734. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070734>
48. Kanova M, Kohout P. Tryptophan: A Unique Role in the Critically Ill. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 28;22(21):11714. <https://doi.org/10.3390/ijms222111714>
49. Cheng HH, Kuo CC, Yan JL, Chen HL, Lin WC, Wang KH, et al. Control of cyclooxygenase-2 expression and tumorigenesis by endogenous 5-methoxytryptophan. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Aug 14;109(33):13231–13236. <https://doi.org/10.1073/pnas.1209919109>
50. Neurauter G, Grahmann AV, Klieber M, Zeimet A, Ledochowski M, Sperner-Unterwieser B, et al. Serum phenylalanine concentrations in patients with ovarian carcinoma correlate with concentrations of immune activation markers and of isoprostan-8. *Cancer Lett.* 2008 Dec 8;272(1):141–147. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.07.002>
51. Ozawa H, Hirayama A, Shoji F, Maruyama M, Suzuki K, Yamanaka-Okumura H, et al. Comprehensive Dipeptide Analysis Revealed Cancer-Specific Profile in the Liver of Patients with Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis. *Metabolites.* 2020 Nov 1;10(11):442. <https://doi.org/10.3390/metabo10110442>
52. Sass JO, Mohr V, Olbrich H, Engelke U, Horvath J, Fliegau M, et al. Mutations in ACY1, the gene encoding aminoacylase 1, cause a novel inborn error of metabolism. *Am J Hum Genet.* 2006 Mar;78(3):401–409. <https://doi.org/10.1086/500563>
53. Lin Y, Ma C, Liu C, Wang Z, Yang J, Liu X, et al. NMR-based fecal metabolomics fingerprinting as predictors of earlier diagnosis in patients with colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016 May 17;7(20):29454–29464. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8762>
54. Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, Froehlich TW, Xie Y, Frenkel EP, et al. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients. *Neoplasia.* 2017 Oct;19(10):848–855. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.08.004>
55. Shojaei-Zarghani S, Yari Khosroushahi A, Rafrat M, Asghari-Jafarabadi M, Azami-Aghdash S. Dietary natural methylxanthines and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Food Funct.* 2020 Dec 1;11(12):10290–10305. <https://doi.org/10.1039/d0fo02518f>
56. Liu H, Song J, Zhou Y, Cao L, Gong Y, Wei Y, et al. Methylxanthine derivatives promote autophagy in gastric cancer cells targeting PTEN. *Anticancer Drugs.* 2019 Apr;30(4):347–355. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000724>

Информация об авторах:

Филиппов Федор Евгеньевич – врач онколог отделения онкогинекологии, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация

Кутилин Денис Сергеевич ✉ – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8942-3733>, SPIN: 8382-4460, AuthorID: 794680, Scopus Author ID: 55328886800

Максимов Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9471-3903>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus Author ID: 56579049500

Порханова Наталья Владимировна – д.м.н., доцент кафедры онкологии, врач онколог, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация
SPIN: 2611-4840, AuthorID: 589928

Вклад авторов:

Филиппов Ф. Е. – проведение эксперимента, написание рукописи;

Кутилин Д. С. – концепция и дизайн исследования, проведение эксперимента, биоинформационный анализ, написание рукописи;

Максимов А. Ю. – редактирование рукописи;

Порханова Н. В. – статистическая обработка данных.