



Опухоль-ассоциированные фибробласты и клинико-морфологические особенности течения рака простаты

© Ольга Ю. Нестерова, Нина А. Олейникова, Михаил Г. Варенцов, Иван А. Жестков, Андрей А. Стригунов, Дмитрий А. Охоботов, Павел Г. Мальков, Армаис А. Камалов

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова [Москва, Россия]

Аннотация

Введение. В последние годы исследователи уделяют особое внимание структуре опухолевого микроокружения, которое, как предполагается, может модулировать поведение опухолевых клеток за счёт различных паракринных факторов и тем самым выступать в качестве маркера характера течения и прогноза рака предстательной железы (РПЖ). Одним из компонентов опухолевого микроокружения являются опухоль-ассоциированные фибробласты (CAFs). В качестве маркеров последних могут использоваться белок активации фибробластов (FAP) и рецепторы тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR α и β).

Цель исследования. Оценить взаимосвязи клинико-морфологических особенностей РПЖ и маркеров CAFs, FAP и PDGFR α + β .

Материалы и методы. В рамках исследования был изучен операционный материал, полученный от 34 пациентов с РПЖ. Возраст пациентов варьировался от 52 до 77 лет (средний возраст — 64,1 года). Образцы ткани были окрашены на маркеры CAFs — FAP и PDGFR α + β . В дальнейшем проводили анализ взаимосвязи данных маркеров и клинико-морфологических особенностей течения РПЖ с использованием программного обеспечения RStudio на языке программирования R.

Результаты. При наличии экспрессии FAP в структуре опухолевого микроокружения РПЖ отмечалась более высокая градация опухоли по Gleason: в 81,3% случаев РПЖ классифицировался как 4 + 3 = 7 и выше, в то время как при отсутствии FAP только 33,3% опухолей относились к данной категории ($p = 0,014$). Помимо этого, для пациентов с наличием FAP значительно чаще была характерна лимфатическая инвазия (L), определяемая в 43,8% случаев, в то время как при отсутствии FAP — только в 5,6% (0,015). При наличии FAP у пациентов чаще отмечалось очаговое поражение простаты по результатам МРТ органов малого таза, а также чаще поражались лимфатические узлы (31,2% и 5,6%), однако данный параметр обладал пограничным уровнем значимости ($p = 0,078$). При умеренной / выраженной экспрессии PDGFR α + β отмечалась более высокая градация опухоли по Gleason: в 80,0% случаев РПЖ классифицировался как 4 + 3 = 7 и выше, в то время как при отсутствии / слабой экспрессии PDGFR α + β — только 36,8% опухолей относились к данной категории ($p = 0,030$). У пациентов с умеренной / выраженной экспрессией PDGFR α + β отмечались более частая вероятность вовлечения в процесс лимфатических узлов (по номограмме MSKCC) и очаговое поражение простаты (по результатам МРТ органов малого таза) при пограничном уровне значимости данных параметров ($p = 0,097$ и $p = 0,063$ соответственно).

Заключение. Наличие и выраженность экспрессии маркеров стромальных CAFs ассоциированы с неблагоприятными клинико-морфологическими особенностями РПЖ, в частности с более высокой градацией опухоли по Gleason, более частым наличием очагов в предстательной железе (по результатам МРТ органов малого таза), наличием инвазии в лимфатические сосуды.

Ключевые слова: рак предстательной железы; опухолевое микроокружение; опухоль-ассоциированные фибробласты; градация опухоли по Gleason; белок активации фибробластов; рецепторы тромбоцитарного фактора роста

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»: «0708.006. Исследование патогенетической и прогностической роли фоновых и предопухолевых процессов в развитии опухолей». **Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом Университетской клиники ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» (Протокол № 6 / 24 от 21 октября 2024 года).

Вклад авторов: О.Ю. Нестерова — обзор литературы, анализ данных, написание текста рукописи, софтверная поддержка; Н.А. Олейникова — работа с биологическим материалом, разработка и проведение эксперимента, научное редактирование; М.Г. Варенцов, И.А. Жестков — сбор данных, анализ данных; А.А. Стригунов — анализ данных, написание текста рукописи, работа с биологическим материалом; Д.А. Охоботов — концепция исследования, анализ данных, научное редактирование; П.Г. Мальков — анализ данных, научное руководство; А.А. Камалов — анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Ольга Юрьевна Нестерова; oy.nesterova@gmail.com

Поступила в редакцию: 01.01.2025. **Принята к публикации:** 14.10.2025. **Опубликована:** 26.10.2025.

Для цитирования: Нестерова О.Ю., Олейникова Н.А., Варенцов М.Г., Жестков И.А., Стригунов А.А., Охоботов Д.А., Мальков П.Г., Камалов А.А. Опухоль-ассоциированные фибробласты и клинико-морфологические особенности течения рака простаты. *Вестник урологии*. 2025;13(5):37-48. DOI: 10.21886/2308-6424-2025-13-5-37-48.

Cancer-associated fibroblasts and clinical and morphological features of prostate cancer

© Olga Yu. Nesterova, Nina A. Oleynikova, Michael G. Varentsov, Ivan A. Zhestkov, Andrey A. Strigunov, Dmitry A. Okhobotov, Pavel G. Malkov, Armais A. Kamalov

Lomonosov Moscow State University (Lomonosov University) [Moscow, Russia]

Abstract

Introduction. In recent years, researchers have been paying special attention to the structure of the tumor microenvironment, which is assumed to be able to modulate the tumor behavior due to various paracrine factors and, thereby, act as a marker of the course and prognosis of prostate cancer (PCa). One of the components of the tumor microenvironment are cancer-associated fibroblasts (CAFs). Fibroblast activation protein (FAP) and platelet-derived growth factor receptors α and β (PDGFR α and β) can be used as markers of CAFs.

Objective. To evaluate the association between the clinical and morphological features of PCa and CAFs markers, FAP and PDGFR α + β .

Materials & methods. The study used surgical material obtained from 34 patients with PCa. The age of the patients ranged from 52 to 77 years (mean age 64.1). The surgical material was stained with CAFs – FAP and PDGFR α + β markers. Subsequently, the relationship between these markers and the clinical and morphological features of PCa was analyzed using the RStudio software in the R programming language.

Results. A higher Gleason grade in the presence of FAP was noted: in 81.3% of cases, PCa was classified as Gleason 4 + 3 = 7 and higher, while in the absence of FAP, only 33.3% of tumors belonged to this category ($p=0.014$). In addition, patients with FAP were significantly more likely to have lymphatic invasion, which was detected in 43.8% of cases, while in the absence of FAP it was detected only in 5.6% (0.015). In the presence of FAP, patients were more likely to have a lesion of the prostate according to MRI, and lymph nodes were also more often affected (31.2% and 5.6%), however, this parameter had a borderline significance level ($p = 0.078$). With moderate/high PDGFR α + β expression, a higher Gleason grade was noted: in 80.0% of cases, PCa was classified as Gleason 4 + 3 = 7 and higher, while with no/weak PDGFR α + β expression, only 36.8% of tumors belonged to this category ($p = 0.030$). In patients with moderate/high PDGFR α + β expression, there was a more frequent probability of involvement of lymph nodes in the process (according to the MSKCC nomogram) and more likely to have lesions according to MRI at the borderline significance level of these parameters ($p = 0.097$ and $p = 0.063$, respectively).

Conclusion. The presence and severity of expression of stromal CAFs markers are associated with unfavorable clinical and morphological features of prostate cancer with a higher Gleason grade, more frequent lesions on MRI and the presence of invasion into the lymphatic vessels.

Keywords: prostate cancer; tumor microenvironment; cancer-associated fibroblasts; Gleason grade; fibroblast activation protein; platelet-derived growth factor receptors α and β

Funding. The study was conducted under the state assignment of Lomonosov Moscow State University: «0708.006. Investigation of the pathogenetic and prognostic role of background and precancerous processes in the development of tumors.» **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the Lomonosov University Clinic (Protocol No. 6/24 dated October 21, 2024).

Author's contribution: O. Yu. Nesterova — literature review, drafting the manuscript, data analysis, software support; N.A. Oleynikova — study design development, working with biological material, data analysis, scientific editing; M.G. Varentsov, I.A. Zhestkov — data acquisition, data analysis; A. A. Strigunov — data analysis, drafting the manuscript, working with biological material; D. A. Okhobotov — study concept, scientific editing; P.G. Malkov — data analysis, supervision; A.A. Kamalov — data analysis, scientific editing, critical review, supervision.

✉ **Corresponding author:** Olga Yu. Nesterova; oy.nesterova@gmail.com

Received: 01.01.2025. **Accepted:** 14.10.2025. **Published:** 26.10.2025.

For citation: Nesterova O.Yu., Oleynikova N.A., Varentsov M.G., Zhestkov I.A., Strigunov A.A., Okhobotov D.A., Malkov P.G., Kamalov A.A. Cancer-associated fibroblasts and clinical and morphological features of prostate cancer. *Urology Herald*. 2025;13(5):37-48. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2025-13-5-37-48.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) постепенно занимает лидирующую позицию в структуре распространённости злокачественных новообразований у мужчин во всём мире. Так, в 2022 году число впервые выявленных случаев РПЖ превысило 1,4 миллиона, составляя 14,2% от всех выявленных опухолей, уступая только раку лёгких [1]. С каждым годом эта тенденция нарастает, и к 2040 году прогнозируется увеличение выявления новых случаев в два раза – до 2,9 миллиона [2].

Основным рекомендуемым методом лечения РПЖ является радикальная простатэктомия, однако для пациентов низкого онкологического риска с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет целесообразной является тактика активного наблюдения [3, 4], позволяющая сохранить качество жизни пациентов, которое на фоне функциональных последствий радикальной простатэктомии в виде недержания мочи и эректильной дисфункции резко снижается [5]. Распространённость активного наблюдения за пациентами с РПЖ низкого риска прогрессии в странах Европы достигает 95%, причём отмечается, что данная опция может быть предложена и пациентам из группы промежуточного онкологического риска без повышения риска прогрессии. Через 10 лет активного наблюдения до 20% мужчин с РПЖ низкого и 30% промежуточного онкологических рисков требуют выполнения оперативного лечения, что, помимо функциональных преимуществ для пациентов, помогает существенно снизить экономические затраты на систему здравоохранения [6].

Для оценки показаний к активному наблюдению, перехода от активного наблюдения к лечению, а также отслеживания биохимического рецидива используются различные клинико-морфологические маркёры, среди которых стадия заболевания, уровень простат-специфического антигена (ПСА), изменения, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, градация опухоли по Gleason [3, 4]. В последние годы исследователи уделяют особое внимание структуре опухолевого микроокружения, которое, как предполагается, может модулировать поведение опухолевых клеток за счёт различных паракринных факторов и таким об-

разом выступать в качестве маркёра характера течения и прогноза РПЖ [7, 8].

Одним из компонентов опухолевого микроокружения являются опухоль-ассоциированные фибробласты (CAFs). Предполагается, что CAFs стимулируют инвазию опухолевых клеток за счёт продукции компонентов внеклеточного матрикса, ангиогенез и секрецию ряда цитокинов, хемокинов и факторов роста, приводящих к нарушению локальной иммунной регуляции [9]. Накапливаются данные о том, что CAFs играют важную роль в патогенезе различных опухолей, в том числе РПЖ. Они напрямую связаны с метастазированием, прогрессированием и, следовательно, неблагоприятным прогнозом РПЖ [10].

Выявление CAFs в структуре опухолевого микроокружения осуществляется за счёт оценки сразу нескольких специфических маркёров, таких как белок активации фибробластов (FAP), α -гладкомышечный актин (α -SMA), фибробласт-специфический протеин 1, десмин, CD90, рецепторы тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR α и β) и некоторые другие, каждый из которых несёт ряд необходимых для поддержания опухоли функций [11]. Различные субпопуляции CAFs могут экспрессировать различные комбинации маркёров, что затрудняет детекцию и часто требует одновременной оценки нескольких из них.

Наиболее распространённым маркёром CAFs, встречающимся в 90% опухолей, является FAP. В норме FAP отвечает за ремоделирование внеклеточного матрикса за счёт эндопептидазной активности, обеспечивающей расщепление коллагена, участвуя тем самым в заживлении ран [12]. В случае повышенной экспрессии FAP при опухолевом процессе ремоделирование внеклеточного матрикса может приводить к повышенному инвазивному потенциалу и, как следствие, более неблагоприятному прогнозу заболевания [13].

В физиологических условиях ещё один из маркёров CAFs PDGFR также играет ключевую роль в ремоделировании тканей, рубцевании и фиброзе, стимулирует пролиферацию и миграцию фибробластов с дальнейшим синтезом коллагена [14]. PDGFR существует в виде двух изоформ (α и β), каждая из которых представляет собой рецепторную тирозинкиназу. При онкологическом процессе активация PDGFR α + β ведёт

к усиленной секреции коллагена и компонентов внеклеточного матрикса, стимулируя формирование опухолевой стромы [15].

Взаимосвязь маркёров CAFs, FAP и PDGFR α + β с клинико-морфологическими особенностями и течением заболевания широко представлена для рака молочной железы [16, 17] и рака яичников [18], где показана чёткая ассоциация с неблагоприятными прогностическими характеристиками и исходами. При этом аналогичные данные для простаты находятся на стадии активного изучения и на сегодняшний день крайне ограничены.

В связи с этим **целью настоящего исследования** стала оценка взаимосвязи клинико-морфологических особенностей РПЖ и маркёров CAFs, FAP и PDGFR α + β .

Материалы и методы

Дизайн исследования. В рамках исследования были изучены образцы ткани простаты, полученные от 34 пациентов с РПЖ. Возраст пациентов варьировался от 52 до 77 лет (средний возраст — 64,1 года). Была собрана информация об уровне ПСА крови до операции, объёме предстательной железы, наличии очагового поражения простаты по результатам МРТ органов малого таза, вероятности поражения лимфатических узлов, оценённой по номограмме MSKCC. Также определены морфологические характеристики РПЖ: градация опухоли по Gleason, наличие лимфоваскулярной и перинеуральной инвазии, патологическая стадия по TNM. В соответствии с комбинацией данных показателей оценивали градацию РПЖ по системе ISUP.

Операционный материал был окрашен на маркёры CAFs — FAP и PDGFR α + β . В дальнейшем проводили анализ взаимосвязи данных маркёров и клинико-морфологических особенностей течения РПЖ.

Иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическое исследование проводили в автоматическом режиме в автостейнере BOND-III ("Leica Biosystems", Hussloch, Germany) с двумя антителами: кроличьими моноклональными (Y92) PDGFR alpha + PDGFR beta (ab32570) и кроличьими моноклональными (EPR20021) FAP (ab207178) (Leica Biosystems Newcastle Ltd, Newcastle upon Tyne, UK). Депарафинирование осуществляли с помощью Bond

Dewax Solution (Leica Biosystems Newcastle Ltd, Newcastle upon Tyne, UK), демаскировку антигенов — при помощи раствора для высокотемпературной демаскировки Bond Epitope Retrieval-2 (Leica Biosystems Newcastle Ltd, Newcastle upon Tyne, UK). В качестве системы детекции использовали Bond Polymer Refine Detection (Leica Biosystems Newcastle Ltd, Newcastle upon Tyne, UK)

Экспрессию PDGFR α + β определяли вокруг опухолевых комплексов. Оценивали интенсивность реакции в заявленной зоне от 0 до 3 баллов (0 — отсутствует, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — выраженная). FAP оценивали по той же шкале.

Статистический анализ. Статистический анализ данных был выполнен с использованием программного обеспечения RStudio на языке программирования R. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Shapiro-Wilk. Количественные переменные были представлены в виде медианы и межквартильного интервала [Q1; Q3]. Номинальные переменные были представлены в виде абсолютных значений (n) и частотных характеристик (%). Сравнительный анализ количественных переменных в двух независимых выборках проводили с использованием критерия Mann-Whitney U test. Сравнительный анализ номинальных переменных в двух независимых выборках осуществляли с использованием критериев Хи-квадрата Pearson, Хи-квадрата Pearson с поправкой Yates, точного критерия Fisher. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента ранговой корреляции Spearman. В каждом анализе различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе сравнительного анализа клинико-лабораторных и морфологических показателей пациентов с наличием и отсутствием FAP в составе опухолевого микроокружения РПЖ было установлено, что для пациентов с наличием FAP были характерны более агрессивные характеристики опухоли, ассоциированные с более неблагоприятным прогнозом заболевания (табл. 1, рис. 1). Так, при наличии FAP отмечалась более высокая градация опухоли по Gleason: в 81,3% случаев РПЖ классифицировался как 4 + 3 = 7 и выше, в то время как при отсутствии FAP

только 33,3% опухолей относилось к данной категории ($p = 0,014$). Аналогичная закономерность была характерна и для градации опухоли по классификации ISUP, однако различия по ISUP обладали пограничным уровнем значимости ($p = 0,066$). Помимо этого, для пациентов с наличием FAP значительно чаще была характерна лимфатическая инвазия (L), определённая в 43,8% случаев, в то время как при отсутствии FAP — только в 5,6% ($p = 0,015$).

При наличии FAP у пациентов чаще отмечали поражение лимфатических узлов. Так, pN1 выявлялось в 31,2% случаев у пациентов с наличием FAP и только у 5,6% пациентов с отсутствием FAP, однако выявленная закономерность отличалась пограничным уровнем значимости ($p = 0,078$). Дополнительно было отмечено, что у 100% пациентов с наличием FAP визуализировалось очаговое поражение простаты по

результатам МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, в то время как у пациентов с отсутствием FAP частота очагового поражения составила 66,7% ($p = 0,044$).

В ходе сравнительного анализа клинико-лабораторных и морфологических показателей пациентов в зависимости от экспрессии PDGFR $\alpha + \beta$ в составе TME РПЖ было установлено, что для пациентов с умеренной / выраженной экспрессией PDGFR $\alpha + \beta$ были характерны более агрессивные характеристики опухоли, ассоциированные с более неблагоприятным прогнозом заболевания по сравнению с пациентами с отсутствием / слабой экспрессией PDGFR $\alpha + \beta$ (табл. 2, рис. 2). Так, при умеренной / выраженной экспрессии PDGFR $\alpha + \beta$ отмечалась более высокая градация опухоли по Gleason: в 80,0% случаев РПЖ классифицировался

Таблица 1. Сравнительный анализ клинико-лабораторных и морфологических характеристик пациентов с наличием и отсутствием FAP

Показатели	Нет FAP (n = 18)	Есть FAP (n = 16)	P
Возраст, лет	64,0 [61,0; 68,8] #	63,5 [61,3; 66,0]	0,931
Общий ПСА, нг/мл	6,7 [4,8; 15,6]	10,9 [6,3; 16,6]	0,211
Общий ПСА:			
< 4 нг/мл	22,2% (4) ##	6,3% (1)	0,207***
≥ 4 нг/мл	77,8% (14)	93,7% (15)	
Gleason паттерн 1, баллы	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,0]	0,015
Gleason паттерн 2, баллы	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,151
Сумма баллов по Gleason	7,0 [6,0; 7,0]	7,5 [7,0; 8,0]	0,016
Градация РПЖ по Gleason:			
≤ 3 + 4 = 7	66,7% (12)	18,8% (3)	0,014**
≥ 4 + 3 = 7	33,3% (6)	81,3% (13)	
ISUP grade:			
ISUP grade 1	44,4% (8)	6,3% (1)	0,066*
ISUP grade 2	22,2% (4)	12,5% (2)	
ISUP grade 3	11,1% (2)	31,3% (5)	
ISUP grade 4	16,7% (3)	31,3% (5)	
ISUP grade 5	5,6% (1)	18,8% (3)	
Объём простаты по МРТ, см ³	39,4 [29,8; 50,5]	35,0 [28,8; 43,0]	0,554
Стадия pT:			
pT1 – 2	61,1% (11)	31,2% (5)	0,162**
pT3	38,9% (7)	68,8% (11)	
Стадия pN:			
pN0	94,4% (17)	68,8% (11)	0,078***
pN1	5,6% (1)	31,2% (5)	
Наличие очагов в простате по МРТ	66,7% (10)	100% (13)	0,044***
Наличие Pn	83,3% (15)	81,3% (13)	1,000***
Наличие L	5,6% (1)	43,8% (7)	0,015***
Наличие V	5,6% (1)	0%	1,000***
MSKCC, баллы	10,5 [4,8; 34,8]	19,0 [10,5; 49,0]	0,183

Примечание. *Me [Q1; Q3] или **% (n). * — Хи-квадрат Pearson; ** — Хи-квадрат Pearson с поправкой Yates; *** — точный критерий Fisher

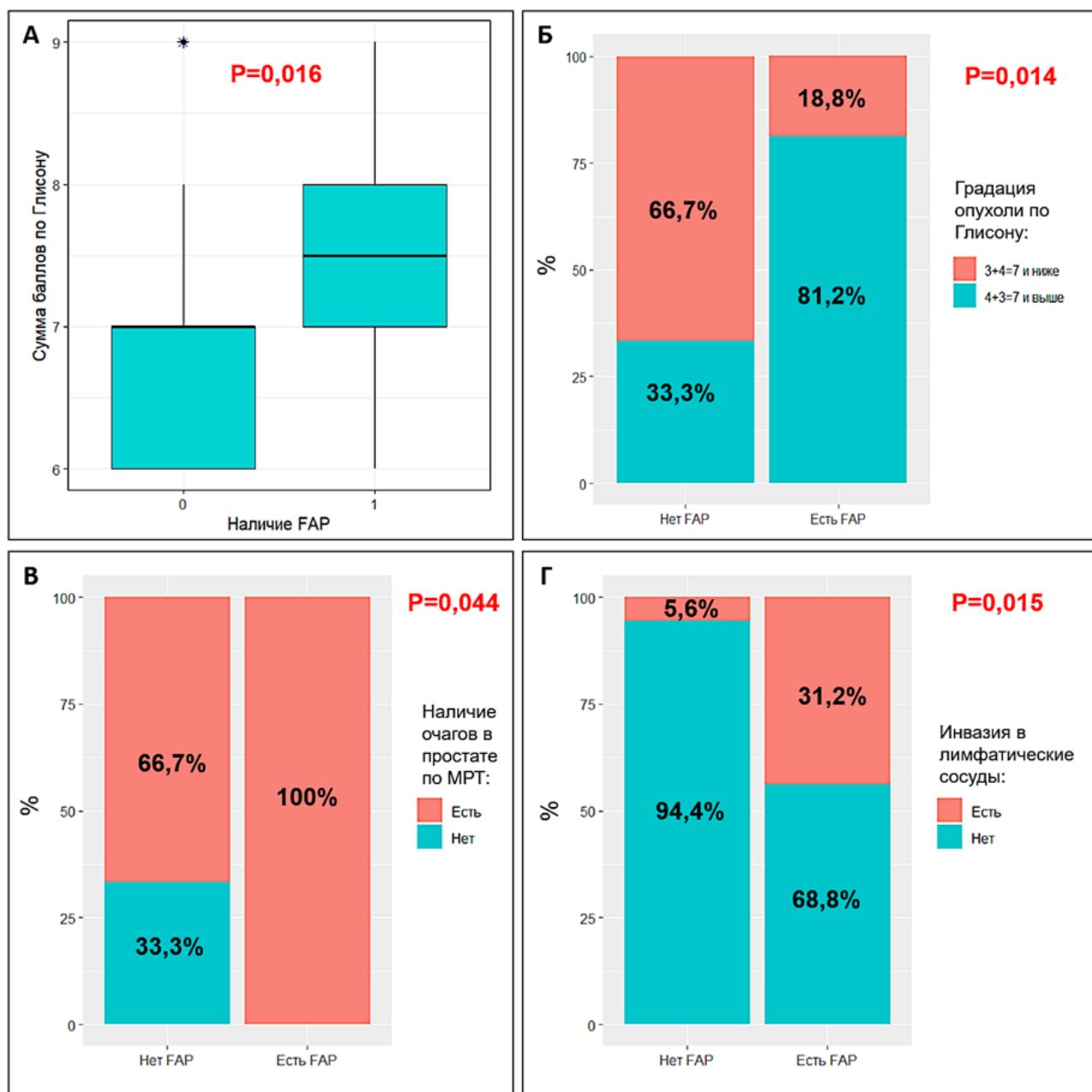


Рисунок 1. Сравнительный анализ градации РПЖ по Gleason (А и В), наличию очагов в простате по результатам МРТ (С) и инвазии в лимфатические сосуды (D) у пациентов с РПЖ в зависимости от наличия экспрессии FAP

как $4 + 3 = 7$ и выше, в то время как при отсутствии / слабой экспрессии PDGFR $\alpha + \beta$ только 36,8% опухолей относилось к данной категории ($p = 0,030$). Аналогичная закономерность была характерна и для градации опухоли по классификации ISUP ($p = 0,015$).

Очаговое поражение простаты по результатам МРТ также чаще встречалось у пациентов с умеренной / выраженной экспрессией PDGFR $\alpha + \beta$ (100% и 70,6% соответственно), однако, несмотря на явную связь,

различия отличались пограничным уровнем значимости ($p = 0,063$). Помимо этого, пациенты с умеренной / выраженной экспрессией PDGFR $\alpha + \beta$ имели более высокую вероятность вовлечения лимфатических узлов, оценённую по номограмме MSKCC (26,0% для пациентов с умеренной / выраженной экспрессией PDGFR $\alpha + \beta$ и 10,0% для пациентов с отсутствием / слабой экспрессией PDGFR $\alpha + \beta$), однако различия также оказались статистически незначимыми ($p = 0,097$).

Таблица 2. Сравнительный анализ клиничко-лабораторных и морфологических характеристик пациентов в зависимости от выраженности экспрессии PDGFRα + β

Показатели	Отсутствует / слабая PDGFRα + β (n = 19)	Умеренная / выраженная PDGFRα + β (n = 15)	p
Возраст, лет	64,0 [59,5; 69,0]*	63,0 [62,0; 65,0]	0,876
Общий ПСА, нг/мл	8,6 [5,3; 13,9]	7,7 [6,2; 17,3]	0,471
Общий ПСА:			
< 4 нг/мл	15,8% (3) ##	13,3% (2)	0,616***
≥ 4 нг/мл	84,2% (16)	86,7% (13)	
Gleason паттерн 1, баллы	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,0]	0,029
Gleason паттерн 2, баллы	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,397
Сумма баллов по Gleason	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [7,0; 8,0]	0,059
Градация РПЖ по Gleason:			
≤ 3 + 4 = 7	63,2% (12)	20,0% (3)	0,030**
≥ 4 + 3 = 7	36,8% (7)	80,0% (12)	
ISUP grade:			
ISUP grade 1	47,4% (9)	0%	
ISUP grade 2	15,8% (3)	20,0% (3)	0,015*
ISUP grade 3	5,3% (1)	40,0% (6)	
ISUP grade 4	21,1% (4)	26,7% (4)	
ISUP grade 5	10,5% (2)	13,3% (2)	
Объём простаты по МРТ, см ³	40,0 [33,0; 50,0]	32,5 [29,1; 48,2]	0,407
Стадия pT:			
pT1 – 2	52,6% (10)	40,0% (6)	0,699**
pT3	47,4% (9)	60,0% (9)	
Стадия pN:			
pN0	89,5% (17)	73,3% (11)	0,370***
pN1	10,5% (2)	26,7% (4)=	
Наличие очагов в простате по МРТ	70,6% (12)	100%	0,063***
Наличие Pn	79,0% (15)	86,7% (13)	0,672***
Наличие L	15,8% (3)	33,3% (5)	0,417***
Наличие V	0%	6,7% (1)	0,441***
MSKCC, баллы	10,0 [3,5; 31,0]	26,0 [14,8; 43,0]	0,097

Примечание. *Me [Q1; Q3] или ## % (n). * — Хи-квадрат Pearson; ** — Хи-квадрат Pearson с поправкой Yates; *** — точный критерий Fisher

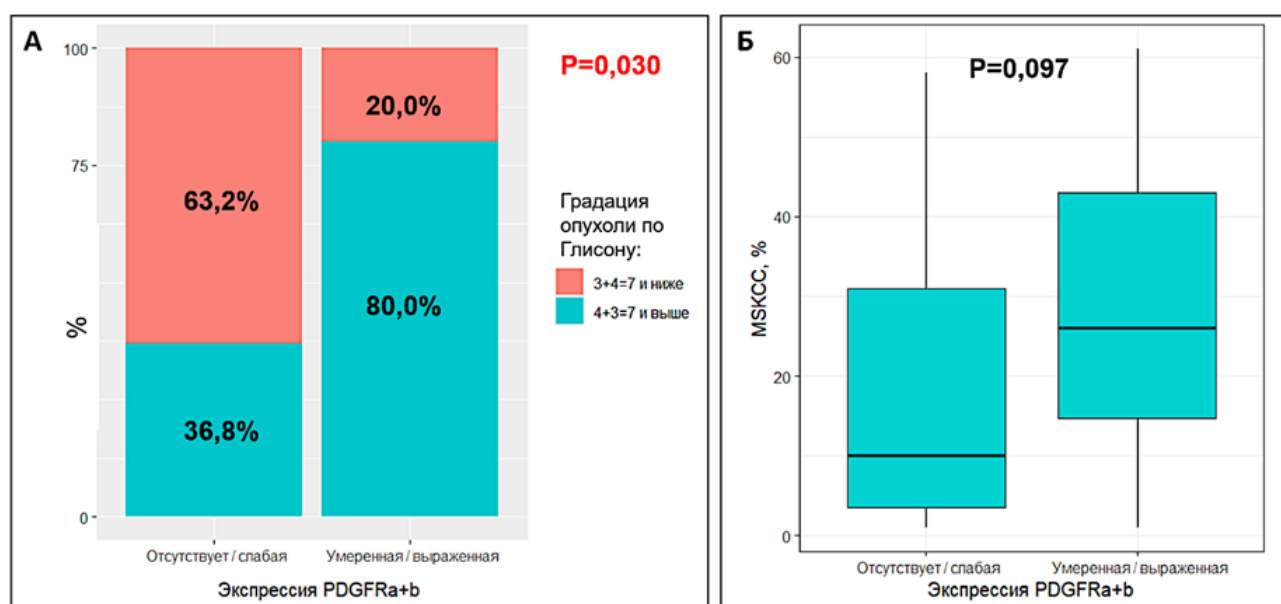


Рисунок 2. Сравнительный анализ градации РПЖ по Gleason (А) и номограмме MSKCC (В) в зависимости от выраженности экспрессии PDGFRα + β в составе TME РПЖ

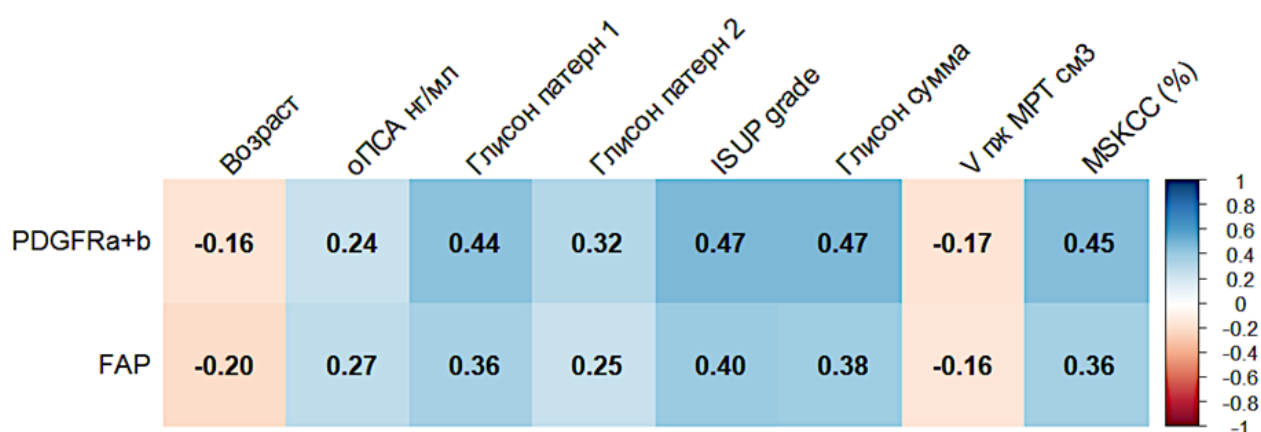


Рисунок 3. Матрица корреляций взаимосвязи маркёров CAFs с клинико-лабораторными и морфологическими параметрами пациентов с РПЖ

Взаимосвязь между выраженностью экспрессии FAP и PDGFRα + β в структуре ТМЕ РПЖ и количественными клинико-лабораторными и морфологическими параметрами пациентов с РПЖ была оценена также при помощи корреляционного анализа, результаты которого представлены в виде тепловой матрицы корреляций на рисунке 3, где отчётливо видно, что как FAP, так и PDGFRα + β отличаются наличием умеренной положительной взаимосвязи с такими факторами, как градация опухоли по Gleason, вероятность поражения лимфатических узлов по MSKCC. При повышении экспрессии FAP и PDGFRα + β отмечается повышение градации опухоли по Gleason ($r = 0,47$ и $r = 0,38$ соответственно) и повышение вероятности поражения лимфатических узлов, оценённой при помощи номограммы MSKCC ($r = 0,45$ и $r = 0,36$ соответственно), что ещё раз подтверждает взаимосвязь изучаемых маркёров CAFs с факторами более агрессивного течения РПЖ.

Обсуждение

CAFs являются ключевым компонентом опухолевого микроокружения, тесно связанного с клинико-морфологическими особенностями опухолей. Так, было установлено, что CAFs в строме рака яичников ассоциированы с более распространённым процессом, метастатическим поражением лимфатических узлов и сальника [19, 20]. Аналогичные результаты были показаны для назофарингеальной карциномы, рака молочной железы [21], холангиокарциномы [22], колоректального рака [23]. В настоящем исследовании была показана взаимо-

связь клинико-морфологических особенностей РПЖ и маркёров CAFs, FAP и PDGFRα + β. Было показано, что FAP и PDGFRα + β ассоциированы с более неблагоприятным профилем клинико-морфологических особенностей РПЖ, в частности с большим уровнем ПСА до операции, большей вероятностью поражения лимфатических узлов, более высокой градацией опухоли по Gleason. Полученные результаты подтверждают, что наличие и более высокая экспрессия маркёров CAFs могут быть ассоциированы с более агрессивными морфологическими проявлениями РПЖ.

Похожие результаты были получены в рамках исследования китайских коллег Zh. Wu et al. (2021), где детекция CAFs осуществлялась с использованием маркёров FAP и α-гладкомышечного актина (α-SMA). Исследователями было показано, что экспрессия данных маркёров отмечается в стромальных фибробластах и отсутствует в опухолевых клетках. Дополнительно было установлено, что FAP и α-SMA статистически значимо чаще встречаются в опухолевой строме по сравнению со стромой нормальной предстательной железы. При оценке взаимосвязи экспрессии FAP с клинико-морфологическими особенностями РПЖ исследователи показали, что при наличии FAP стадия cT3 и выше встречалась у 61,1% пациентов, в то время как при отсутствии FAP — только у 42,1% ($p = 0,003$) [24]. В настоящем исследовании наблюдалась аналогичная взаимосвязь: при наличии FAP cT3 стадия выявлялась у 68,8% пациентов, в то время как при отсутствии — у 38,9%, однако, несмотря на явную тенденцию большей

распространённости процесса у пациентов с экспрессией FAP, различия были статистически незначимыми, что может быть связано с небольшим объёмом выборки пациентов.

В рамках дальнейшего анализа Zh. Wu et al. (2021) установили чёткую взаимосвязь FAP с градацией опухоли по Gleason. При наличии FAP у 87,0% пациентов сумма баллов по Gleason была 7 и выше, в то время как при отсутствии FAP — у 71,1% ($p = 0,031$) [24]. В нашем исследовании была отмечена подобная закономерность. Так, у пациентов с наличием FAP чаще встречался РПЖ с более высокой градацией по Gleason, что подтверждалось также в рамках корреляционного анализа. Zh. Wu et al. (2021) также выявили, что у пациентов с наличием экспрессии FAP чаще выявлялось метастатическое поражение лимфатических узлов (16,6% и 2,6% соответственно, $p = 0,012$), а также имело место более высокое значение ПСА на момент постановки диагноза по сравнению с пациентами с отсутствием экспрессии FAP [24]. Похожие данные были получены и нами. Так, метастазы в лимфатических узлах у пациентов с экспрессией FAP и без неё определялись в 31,2% и 5,6% случаев соответственно ($p = 0,078$). Общий ПСА на момент постановки диагноза при наличии FAP по медиане также был больше, чем при отсутствии FAP (10,9 нг/мл и 6,7 нг/мл), однако различия также оказались статистически незначимыми.

Дополнительно нами было показано, что ещё один маркер CAFs, PDGFR α + β также взаимосвязан с неблагоприятными клинико-морфологическими особенностями РПЖ, в частности с градацией опухоли по Gleason. Похожие данные были получены в работе W. Ageeli et al. (2022), где исследователи оценили взаимосвязь маркеров CAFs с градацией опухоли по Gleason и жёсткостью ткани простаты по результатам ультразвукового исследования (УЗИ). В ходе работы было показано, что с повышением УЗ-жёсткости ткани простаты повышается экспрессия PDGFR α и β : коэффициенты корреляции Spearman составили 0,912 и 0,925 соответственно. Аналогичные данные были получены при сопоставлении экспрессии данных маркеров с градацией опухоли по Gleason. Так, при РПЖ 3 + 3 по Gleason экспрессия PDGFR α и β составила 0,5% и 1,4% соответственно, в то время как

при РПЖ 4 + 3 возрастала до 14,3% и 11,3% соответственно с дальнейшим прогрессивным увеличением [25]. В рамках настоящей работы мы показали, что у пациентов с умеренной/выраженной экспрессией PDGFR α + β в 100% случаев присутствует очаговое поражение предстательной железы по результатам МРТ, в то время как при отсутствии/слабой экспрессии — только в 70,6% ($p = 0,063$). Помимо этого, у пациентов с умеренной/выраженной экспрессией PDGFR α + β в 80% случаев отмечается РПЖ 4 + 3 = 7 и выше по Gleason, в то время как аналогичный показатель у пациентов с отсутствием/слабой экспрессией составляет 36,8% ($p = 0,030$). Несколько другие данные были получены A.V. Hesterberg et al. (2021). Было показано, что с увеличением градации РПЖ по Gleason экспрессия PDGFR β постепенно увеличивается, однако данное увеличение было статистически незначимым, что может быть связано с маленьким объёмом включённых в анализ пациентов (21 пациент после радикальной простатэктомии) [26].

Похожие результаты, показывающие неблагоприятный эффект CAFs на клинико-морфологические особенности РПЖ, были получены в работе J. Linxweiler et al. (2020) на животной модели, где на фоне прививки мышей опухолевыми клетками с CAFs замечено более высокое повышение уровня ПСА, а также более частое метастатическое поражение лимфатических узлов и лёгких по сравнению с особями, привитыми только опухолевыми клетками или опухолевыми клетками с неопухоль-ассоциированными фибробластами [27]. T. Shen et al. (2022) показали, что совместное культивирование CAFs с опухолевыми клетками РПЖ приводит к повышению перинеуральной инвазии [28].

Возможным механизмом, опосредующим неблагоприятные клинико-морфологические особенности РПЖ при повышенной экспрессии маркеров CAFs, может быть усиленная пролиферация и миграция опухолевых клеток под воздействием выделяемых CAFs цитокинов. Это было подтверждено в работе D-Y. Sun et al. (2019) как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* [29]. В качестве ключевого цитокина выступал TGF- β 1, концентрация которого в кондициональной среде опухолевых клеток с CAFs была значительно выше, чем в среде изолированных опухолевых кле-

ток. Отмечалось, что ингибитор рецептора TGF- β 1 мог подавлять индуцированную CAFs клеточную пролиферацию и миграцию опухолевых клеток РПЖ [29]. Помимо этого, CAFs могут секретировать ряд других медиаторов, опосредующих иммуносупрессию: PD-1 и его лиганд PD-L1, фактор роста эндотелия VEGF, интерлейкины 6, 8, 23 [30]. Показано, что CAFs способны увеличивать экспрессию ряда транскрипционных факторов и путей, участвующих в клеточной пролиферации РПЖ, усиливая тем самым инвазивный потенциал, среди которых описаны YAP1 [28], сигнальный путь Eph/Ephrin [31], сигнальный путь Notch [32], MAPK и многие другие [33, 34].

Основным ограничением настоящего исследования является небольшое количество включённых в анализ пациентов, однако на следующем этапе мы планируем устранить данный недостаток и расширить объём выборки, а также, помимо клинкоморфологических особенностей, проанализировать исходы РПЖ с учётом опухолевого микроокружения.

Заключение

Полученные в настоящем исследовании результаты показали, что на-

личие и выраженность экспрессии маркёров стромальных CAFs ассоциированы с неблагоприятными клинкоморфологическими особенностями РПЖ, в частности с более высокой градацией опухоли по Gleason, более частым наличием очагов в предстательной железе по результатам МРТ органов малого таза, наличием инвазии в лимфатические сосуды. Полученные данные могут указывать на неблагоприятную роль CAFs в развитии и прогрессии РПЖ, которые сами по себе могут использоваться в качестве прогностических биомаркёров как у пациентов, находящихся под активным наблюдением, так и у пациентов, перенёвших радикальную простатэктомию. У первых появление или усиление экспрессии CAFs может рассматриваться как возможный сигнал для перехода от активного наблюдения к лечению, в то время как у вторых — как знак более настороженного динамического послеоперационного контроля. Для однозначного подтверждения данных выводов необходимо расширение объёма выборки пациентов, а также анализ отдалённых результатов и исходов РПЖ в зависимости от наличия и выраженности CAFs.

Список литературы | References

1. Cancer Today. (Accessed on November 23, 2024)
 URL: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. James ND, Tannock I, N'Dow J, Feng F, Gillissen S, Ali SA, Trujillo B, Al-Lazikani B, Attard G, Bray F, Compérat E, Eeles R, Fatiregun O, Grist E, Halabi S, Haran A, Herchenhorn D, Hofman MS, Jalloh M, Loeb S, MacNair A, Mahal B, Mendes L, Moghul M, Moore C, Morgans A, Morris M, Murphy D, Murthy V, Nguyen PL, Padhani A, Parker C, Rush H, Sculpher M, Soule H, Sydes MR, Tilki D, Tunariu N, Villanti P, Xie LP. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. *Lancet*. 2024;403(10437):1683-1722. Erratum in: *Lancet*. 2024;403(10437):1634.
 DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00651-2
3. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Горбань Н.А., Киричек А.А., Бируков В.А., Волкова М.И., Гулидов И.А., Гуменецкая Ю.В., Крылов В.В., Карякин О.Б., Крашенинников А.А., Мардынский Ю.С., Нишко К.М., Захарова Т.И., Костин А.А., Хмелевский Е.В., Феденко А.А., Болотина Л.В., Фалалева Н.А., Филоненко Е.В., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Рак предстательной железы. Современная онкология. 2021;23(2):211-247.
 Kaprin A.D., Alekseev B.I., Matveev V.B., Pushkar' D.I., Govorov A.V., Gorban' N.A., Kirichek A.A., Biriukov V.A., Volkova M.I., Gulidov I.A., Gumenetskaia I.V., Krylov V.V., Kariakin O.B., Krasheninnikov A.A., Mardynskii I.S., Niushko K.M., Zakharova T.I., Kostin A.A., Khmelevskii E.V., Fedenko A.A., Bolotina L.V., Falaleeva N.A., Filonenko E.V., Nevol'skikh A.A., Ivanov S.A., Khailova Z.V., Gevorkian T.G. Prostate cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(2):211-247. (In Russian).
 DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200959
4. EAU Guidelines. Prostate cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
5. López-Abad A, Server Gómez G, Loyola Maturana JP, Giménez Andreu I, Collado Serra A, Wong Gutiérrez A, Boronat Catalá J, de Pablos Rodríguez P, Gómez-Ferrer A, Casanova Ramón-Borja J, Ramírez Backhaus M. Comparative evaluation of continence and potency after radical prostatectomy: Robotic vs. laparoscopic approaches, validating LAP-01 trial. *Surg Oncol*. 2024;55:102098.
 DOI: 10.1016/j.suronc.2024.102098
6. Bangma C, Doan P, Zhu L, Remmers S, Nieboer D, Helleman J, Roobol MJ, Sugimoto M, Chung BH, Lee LS, Frydenberg M, Klotz L, Peacock M, Perry A, Bjartell A, Rannikko A, Van Hemelrijck M, Dasgupta P, Moore C, Trock BJ, Pavlovich C, Steyerberg E, Carroll P, Koo KC, Hayden A, Thompson J; Movember Foundation's Global Action Plan Prostate Cancer Active Surveillance (GAP3) Consortium. Has Active Surveillance for Prostate Cancer Become Safer? Lessons Learned from a Global Clinical Registry. *Eur Urol Oncol*. 2025;8(2):324-337.
 DOI: 10.1016/j.euo.2024.07.003
7. Pakula H, Pederzoli F, Fanelli GN, Nuzzo PV, Rodrigues S, Loda M. Deciphering the Tumor Microenvironment in Prostate Cancer: A Focus on the Stromal Component. *Cancers (Basel)*. 2024;16(21):3685.
 DOI: 10.3390/cancers16213685
8. Lopez-Bujanda ZA, Hadavi SH, Ruiz De Porras V, Martínez-Balibrea E, Dallos MC. Chemotactic signaling pathways in prostate cancer: Implications in the tumor microenvironment and as potential therapeutic

- targets. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2024;388:162-205.
DOI: 10.1016/bs.ircmb.2024.03.008
9. El Alaa RSA, Al-Mannai W, Darwish N, Al-Mansoori L. Adipose-Derived Stromal Cells and Cancer-Associated Fibroblasts: Interactions and Implications in Tumor Progression. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21):11558.
DOI: 10.3390/ijms252111558
10. Yu S, Wang S, Wang X, Xu X. The axis of tumor-associated macrophages, extracellular matrix proteins, and cancer-associated fibroblasts in oncogenesis. *Cancer Cell Int.* 2024;24(1):335.
DOI: 10.1186/s12935-024-03518-8
11. Fotsitzoudis C, Koulouridi A, Messaritakis I, Konstantinidis T, Gouvas N, Tsiaoussis J, Souglakos J. Cancer-Associated Fibroblasts: The Origin, Biological Characteristics and Role in Cancer-A Glance on Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(18):4394.
DOI: 10.3390/cancers14184394
12. Bughda R, Dimou P, D'Souza RR, Klampatsa A. Fibroblast Activation Protein (FAP)-Targeted CAR-T Cells: Launching an Attack on Tumor Stroma. *Immunotargets Ther.* 2021;10:313-323.
DOI: 10.2147/ITT.S291767
13. Kraxner A, Braun F, Cheng WY, Yang TO, Pipaliya S, Canamero M, Andersson E, Haring SV, Dziadek S, Bröske AE, Ceppi M, Tanos T, Teichgräber V, Charo J. Investigating the complex interplay between fibroblast activation protein α -positive cancer associated fibroblasts and the tumor microenvironment in the context of cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2024;15:1352632.
DOI: 10.3389/fimmu.2024.1352632
14. Wang J, You J, Gong D, Xu Y, Yang B, Jiang C. PDGF-BB induces conversion, proliferation, migration, and collagen synthesis of oral mucosal fibroblasts through PDGFR- β /PI3K/ AKT signaling pathway. *Cancer Biomark.* 2021;30(4):407-415.
DOI: 10.3233/CBM-201681
15. Strell C, Rodríguez-Tomás E, Östman A. Functional and clinical roles of stromal PDGF receptors in tumor biology. *Cancer Metastasis Rev.* 2024;43(4):1593-1609.
DOI: 10.1007/s10555-024-10194-7
16. Solek J, Braun M, Sadej R, Romanska HM. FGFR-related phenotypic and functional profile of CAFs in prognostication of breast cancer (Review). *Int J Oncol.* 2024;65(4):94.
DOI: 10.3892/ijo.2024.5682
17. Cui M, Dong H, Duan W, Wang X, Liu Y, Shi L, Zhang B. The relationship between cancer associated fibroblasts biomarkers and prognosis of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2024;12:e16958.
DOI: 10.7717/peerj.16958
18. Yu Y, Lyu C, Li X, Yang L, Wang J, Li H, Xin Z, Xu X, Ren C, Yang G. Remodeling of tumor microenvironment by extracellular matrix protein 1a differentially regulates ovarian cancer metastasis. *Cancer Lett.* 2024;596:217022.
DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217022
19. Akinjayan FA, Dave RM, Alpert E, Longmore GD, Fuh KC. DDR2 Expression in Cancer-Associated Fibroblasts Promotes Ovarian Cancer Tumor Invasion and Metastasis through Periostin-ITGB1. *Cancers (Basel).* 2022;14(14):3482.
DOI: 10.3390/cancers14143482
20. Zhang M, Chen Z, Wang Y, Zhao H, Du Y. The Role of Cancer-Associated Fibroblasts in Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(11):2637.
DOI: 10.3390/cancers14112637
21. Zheng H, An M, Luo Y, Diao X, Zhong W, Pang M, Lin Y, Chen J, Li Y, Kong Y, Zhao Y, Yin Y, Ai L, Huang J, Chen C, Lin T. PDGFR α +ITGA11+ fibroblasts foster early-stage cancer lymphovascular invasion and lymphatic metastasis via ITGA11-SELE interplay. *Cancer Cell.* 2024;42(4):682-700.e12.
DOI: 10.1016/j.ccell.2024.02.002
22. Sha M, Shen C, Jeong S, Xu N, Chen C, Hang HL, Tong Y, Cao J. Novel discovery of PDPN-positive CAFs contributing to tumor-associated lymphangiogenesis through mesenchymal to lymphatic endothelial transition in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Genes Dis.* 2023;10(6):2226-2228.
DOI: 10.1016/j.gendis.2023.02.023
23. Shah R, Johnson KA, Lippert AEL, Kraus SG, Emmerich PB, Pasch CA, Zhang W, Matkowskyj KA, LeBeau AM, Deming DA. Cancer-Associated Fibroblast Proteins as Potential Targets against Colorectal Cancers. *Cancers (Basel).* 2024;16(18):3158.
DOI: 10.3390/cancers16183158
24. Wu Z, Shi J, Lai C, Li K, Li K, Li Z, Tang Z, Liu C, Xu K. Clinicopathological significance and prognostic value of cancer-associated fibroblasts in prostate cancer patients. *Urol Oncol.* 2021;39(7):433.e17-433.e23.
DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.05.004
25. Ageeli W, Zhang X, Ogbonnaya CN, Bray SE, Kernohan NM, Wilson J, Li C, Nabi G. Multimodality Characterization of Cancer-Associated Fibroblasts in Tumor Microenvironment and Its Correlation With Ultrasound Shear Wave-Measured Tissue Stiffness in Localized Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:822476.
DOI: 10.3389/fonc.2022.822476
26. Hesterberg AB, Rios BL, Wolf EM, Tubbs C, Wong HY, Schaffer KR, Lotan TL, Giannico GA, Gordetsky JB, Hurley PJ. A distinct repertoire of cancer-associated fibroblasts is enriched in cribriform prostate cancer. *J Pathol Clin Res.* 2021;7(3):271-286.
DOI: 10.1002/cjp2.205
27. Linxweiler J, Hajili T, Körbel C, Berchem C, Zeuschner P, Müller A, Stöckle M, Menger MD, Junker K, Saar M. Cancer-associated fibroblasts stimulate primary tumor growth and metastatic spread in an orthotopic prostate cancer xenograft model. *Sci Rep.* 2020;10(1):12575.
DOI: 10.1038/s41598-020-69424-x
28. Shen T, Li Y, Wang D, Su Y, Li G, Shang Z, Niu Y, Tan X. YAP1-TEAD1 mediates the perineural invasion of prostate cancer cells induced by cancer-associated fibroblasts. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2022;1868(12):166540.
DOI: 10.1016/j.bbdis.2022.166540
29. Sun DY, Wu JQ, He ZH, He MF, Sun HB. Cancer-associated fibroblast regulate proliferation and migration of prostate cancer cells through TGF- β signaling pathway. *Life Sci.* 2019;235:116791.
DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116791
30. Bedeschi M, Marino N, Cavassi E, Piccinini F, Tesei A. Cancer-Associated Fibroblast: Role in Prostate Cancer Progression to Metastatic Disease and Therapeutic Resistance. *Cells.* 2023;12(5):802.
DOI: 10.3390/cells12050802
31. Kakarla M, ChallaSivaKanaka S, Dufficy MF, Gil V, Filipovich Y, Vickman R, Crawford SE, Hayward SW, Franco OE. Ephrin B Activate Src Family Kinases in Fibroblasts Inducing Stromal Remodeling in Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(9):2336.
DOI: 10.3390/cancers14092336
32. Orr B, Grace OC, Brown P, Riddick AC, Stewart GD, Franco OE, Hayward SW, Thomson AA. Reduction of pro-tumorigenic activity of human prostate cancer-associated fibroblasts using Dlk1 or SCUBE1. *Dis Model Mech.* 2013;6(2):530-536.
DOI: 10.1242/dmm.010355
33. Vitale G, Caraglia M, Jung V, Kamradt J, Gentilini D, Di Martino MT, Dicitore A, Abate M, Tagliaferri P, Itró A, Ferro M, Balsamo R, De Sio M, Facchini G, Persani L, Schmitt K, Saar M, Stöckle M, Unteregger G, Zappavigna S. Molecular Characterization of Cancer Associated Fibroblasts in Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(12):2943.
DOI: 10.3390/cancers14122943
34. Talia M, Cesario E, Cirillo F, Scordamaglia D, Di Dio M, Zicarelli A, Mondino AA, Occhiuzzi MA, De Francesco EM, Belfiore A, Miglietta AM, Di Dio M, Capalbo C, Maggolini M, Lappano R. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) gene signatures predict outcomes in breast and prostate tumor patients. *J Transl Med.* 2024;22(1):597.
DOI: 10.1186/s12967-024-05413-2

Сведения об авторах | Information about the authors

Ольга Юрьевна Нестерова — канд. мед. наук | **Olga Yu. Nesterova** — Cand.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>; oy.nesterova@gmail.com

Нина Александровна Олейникова — канд. мед. наук | **Nina A. Oleynikova** — Cand.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>; ale_x_05@mail.ru

Михаил Григорьевич Варенцов | **Michael G. Varentsov**
<https://orcid.org/0009-0000-8649-6681>; miha78st@gmail.com

Жестков Иван Алексеевич | **Ivan A. Zhestkov**
<https://orcid.org/0000-0002-3992-7319>; zhestkovvanya@yandex.ru

Андрей Алексеевич Стригунов — канд. мед. наук | **Andrey A. Strigunov** — Cand.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0003-4518-634X>; an-strigunov@yandex.ru

Дмитрий Александрович Охоботов — д-р мед. наук | **Dmitry A. Okhobotov** — Dr.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>; 14072003m@mail.ru

Павел Георгиевич Мальков — д-р мед. наук | **Pavel G. Malkov** — Dr.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>; malkovp@yandex.ru

Армаис Альбертович Камалов — д-р мед. наук, профессор, академик РАН | **Armais A. Kamalov** — Dr.Sc.(Med), Full Prof.,
Acad. of the RAS
<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>; armais.kamalov@rambler.ru