

Коровин Олег Александрович

**УРОВЕНЬ мРНК *FOXP3* И *IL-10* У БОЛЬНЫХ РАКОМ и
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

**3.1.6. Онкология, лучевая терапия;
3.2.7. Иммунология**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Алясова Анна Валерьевна;
доктор биологических наук, профессор
Новиков Виктор Владимирович

Официальные оппоненты:

- **Козлов Иван Генрихович** - д.м.н., профессор;
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра организации и управления в сфере обращения лекарственных средств, профессор кафедры;

- **Азаб Хусейн Ахмед** - д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, профессор кафедры

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита состоится «28» февраля 2025 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.03 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 283092, г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря. Тел. +7 (856) 332-70-35; +7 (856) 332- 70-73, e-mail: ds21.2.400.03@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича,16; dnm.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.400.03,
д.мед.н., профессор



С.Э. Золотухин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Онкологические заболевания представляют большую группу патологий, сопровождающуюся образованием доброкачественных и злокачественных опухолей в организме.

В 2022 г. в Российской Федерации выявлено более 624 835 тысяч случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2021 г. составил 7,6%. Чаще поражаются молочные железы, кожа и предстательная железа (Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году, 2023). Рак предстательной железы (РПЖ) – это злокачественное новообразование, развивающееся из клеток предстательной железы, является самым распространённым новообразованием у мужчин старше 50 лет и характеризуется значительной летальностью (свыше 16%). Новообразование чаще диагностируется у лиц в возрасте 60 – 70 лет, ежегодно от него погибает почти 7000 пациентов (4,1%). В России РПЖ занимает 5 место по смертности. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – это доброкачественное образование, развивающееся из железистого эпителия, либо стромального компонента простаты. Согласно статистическим данным, каждый четвертый мужчина в возрастной категории 40 – 50 лет страдает аденомой предстательной железы, в возрасте 50 – 60 лет – каждый второй, мужчины старше 70 лет страдают данным заболеванием еще чаще (Рыков М.Ю., 2022).

Существуют различные методы дифференциальной диагностики РПЖ и ДГПЖ, главным из которых является гистологическое исследование опухолевой ткани, представляющее собой инвазивное вмешательство. В предоперационном периоде судить об истинной природе заболевания достаточно сложно, особенно в случаях, когда уровень простатспецифического антигена (PSA) находится в диапазоне 4 – 20 нг/мл (Беспалов Н.Л., 2014). Представляется актуальным поиск новых маркеров, позволяющих характеризовать РПЖ и ДГПЖ с целью раннего выявления данной патологии и своевременного проведения дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы.

Степень разработанности темы

В развитии РПЖ и ДГПЖ важную роль играют иммунные нарушения, связанные со смещением равновесия противовоспалительных реакций. Патогенетическую значимость имеют механизмы иммуносупрессии, реализуемые с помощью *FOXP3*⁺ Т-регуляторов и продуцируемого ими цитокина *IL-10*. Транскрипционный фактор *FOXP3* регулирует развитие и функции Т-регуляторов, угнетающих иммунный ответ. *IL-10* является плеiotропным цитокином, обладает иммуномодулирующими свойствами и может ингибировать развитие и прогрессирование опухоли или стимулировать ее рост.

IL-10 экспрессируется широким спектром типов клеток как врожденного, так и адаптивного звена иммунной системы, кератиноцитами,

эпителиальными клетками и некоторыми опухолевыми клетками. Диапазон клеток-респондеров также довольно широк, что обуславливает multifunctionality и разнонаправленность действия *IL-10*. Уровень *FOXP3* клеток и *IL-10* в ряде случаев коррелирует с тяжестью течения и стадией онкологических заболеваний (Li Y. et al., 2014; Sfanos K.S. et al., 2012).

Исследование экспрессии генов, кодирующих *FOXP3* и *IL-10* в периферической крови и опухолях, позволит получить дополнительную информацию о молекулярных механизмах иммунного ответа при онкологических заболеваниях, в том числе при РПЖ и ДГПЖ.

Связь исследований с научными программами, планами, темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям государственной программы «Научно-технологическое развитие Нижегородской области до 2030 года», утвержденной постановлением Правительства Нижегородской области. Диссертационное исследование проводилось в рамках приоритетных направлений научно-технической деятельности, утвержденных Указами Губернатора Нижегородской области. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планами НИИ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Уровень мРНК *FOXP3* и *IL-10* у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы» шифр РК 208.006.06, где соискатель является ответственным исполнителем.

Цель работы: оценить уровни мРНК *FOXP3* и *IL-10* у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы в периферической крови и опухолевой ткани для выявления их диагностической и возможной прогностической значимости.

Задачи:

1. Охарактеризовать уровень мРНК генов *FOXP3* и *IL-10* в крови больных раком предстательной железы с разными клиническими и патологоанатомическими факторами, влияющими на прогноз заболевания.
2. Оценить уровень мРНК генов *FOXP3* и *IL-10* в опухолевой ткани больных раком предстательной железы.
3. Определить уровень мРНК генов *FOXP3* и *IL-10* в крови больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с различными клинико-морфологическими факторами, определяющими особенности течения заболевания.
4. Оценить уровень мРНК генов *FOXP3* и *IL-10* в опухолевой ткани больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

5. Сопоставить уровни мРНК генов *FOXP3* и *IL-10* у больных раком предстательной железы и доброкачественной гиперплазией предстательной железы в периферической крови и опухолевой ткани.

6. Оценить возможность применения данных об уровне мРНК *FOXP3* и *IL-10* в предоперационном периоде у пациентов с РПЖ и ДГПЖ для определения объема оперативного вмешательства.

Объект исследования: относительные уровни мРНК *FOXP3* и *IL-10* у пациентов с РПЖ и ДГПЖ.

Предмет исследования: образцы крови и опухолевой ткани.

Научная новизна исследования

1. Впервые показано, что развитие рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы сопровождается повышением уровня мРНК *FOXP3* в крови пациентов на фоне снижения содержания в крови мРНК *IL-10* по отношению к нормальному.

2. В образцах опухолевой ткани рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы уровень мРНК *FOXP3* выше, чем в крови больных, а содержание мРНК *IL-10* – ниже при раке и не имеет достоверных отличий при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

3. Развитие рака предстательной железы сопровождается значимым повышением уровня мРНК *FOXP3* в крови пациентов и снижением содержания мРНК *IL-10* в крови и опухолевой ткани по сравнению с соответствующими значениями у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты.

4. Выявлены факторы, оказывающие влияние на изменение уровней мРНК *FOXP3* и мРНК *IL-10* в крови и опухолевой ткани больных раком простаты и доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты вносят вклад в картину экспрессии таких иммуносупрессорных генов как гены, кодирующие *FOXP3* и *IL-10*, при злокачественной и доброкачественной патологии предстательной железы. Данные об уровнях мРНК *FOXP3* и *IL-10* дополняют существующие представления об особенностях транскриптома клеток периферической крови и клеток опухолей больных РПЖ и ДГПЖ. Проведенные исследования позволили получить результаты, которые могут быть рекомендованы для применения в медицинских учреждениях с лабораториями, оснащенными соответствующим оборудованием, с целью мониторинга состояния иммунной системы больных раком предстательной железы и доброкачественной гиперплазией простаты в предоперационный период. Полученные теоретические данные могут быть использованы в составлении обучающих программ для студентов и аспирантов медицинских и биологических вузов. Результаты исследования внедрены в научно-

практическую деятельность в ГУЗ ОКОД «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска (акт внедрения от 07.09.24. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городецкая центральная районная больница, г. Городец (акт внедрения от 20.09.2024).

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научных руководителей сформулирована идея работы, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, определены цель и задачи исследования. Соискателем лично проведен отбор пациентов в исследование с учетом критериев включения и исключения, собраны, проанализированы и обобщены их клинические данные. Автором выполнена оценка инструментальных, лабораторных, патогистологических, цитологических методов исследования. Диссертантом проведена статистическая обработка результатов, проанализированы результаты исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, выводы и практические рекомендации, оформлен автореферат.

При написании диссертации не использованы идеи и научные разработки соавторов. В работах, написанных в соавторстве, реализованы идеи диссертанта.

Методология и методы исследования

При проведении исследования были использованы: клиническое обследование – для изучения анамнеза и подтверждения диагноза; инструментальные методы диагностики – для наблюдения при плановых и профилактических обследованиях, при выявлении заболеваний, для контроля над их течением; лабораторные методы – для определения уровней мРНК исследуемых генов; статистические – для обработки полученных результатов с применением пакетов компьютерных программ «Rest», «Excel» версия 2007, «Statistica» версия 8.0 и «GraphPadPrism» версия 7.0.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У больных раком предстательной железы наблюдается статистически значимое повышение уровня мРНК *FOXP3* и снижение содержания мРНК *IL-10* в периферической крови по сравнению с нормой, в опухолевой ткани уровень мРНК *FOXP3* статистически значимо выше, а содержание мРНК *IL-10* ниже, чем в образцах крови этих пациентов.

2. В случаях доброкачественной гиперплазии предстательной железы в образцах периферической крови уровень мРНК *FOXP3* статистически значимо выше, содержание мРНК *IL-10* – достоверно ниже, чем в контрольной группе, в опухолевой ткани содержание мРНК *FOXP3* статистически значимо выше, чем в крови, а уровень мРНК *IL-10* в образцах крови и ткани не имеет отличий.

3. Уровень РНК *FOXP3* в крови был выше у больных раком по сравнению с показателем пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты, в опухолевой ткани содержание мРНК *FOXP3* статистически значимо не отличалось у лиц с доброкачественной и злокачественной патологией предстательной железы. Уровень мРНК *IL-10* в крови и опухолевой ткани больных доброкачественными новообразованиями выше, чем у лиц, страдающих раком предстательной железы.

4. Содержание мРНК *FOXP3* и мРНК *IL-10* в крови больных РПЖ и ДППЖ в предоперационном периоде обладает информативностью в определении целесообразности выполнения оперативного вмешательства в виде проведения трансуретральной резекции, радикальной простатэктомии или биопсии.

Степень достоверности, апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом обследованных пациентов (63 больных РПЖ и 52 ДППЖ) и выполненными лабораторными исследованиями, а также выбором адекватных, соответствующих задачам исследования современных методов статистической обработки полученных данных с применением программ «Excel» версия 2007, «Statistica» версия 8.0 и «GraphPadPrism» версия 7.0. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии «Сердечно – сосудистая хирургия, лучевая диагностика и лучевая терапия» 15 ноября 2023 г.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии» (Нижний Новгород, 16.10.2019; 13.10.22); Online мероприятиях цикла «Прием уролога. Вопросы и ответы» (Нижний Новгород, 27.08.20); XVII Всероссийской научно-практической конференции им. А.Ю. Барышникова с международным участием (Москва, 20-21.04.23); Форуме РОУ «Научные аспекты урологической практики» (Нижний Новгород, 27.10.23).

Публикации

Основные результаты диссертации опубликованы в 8 печатных работах, в том числе 2 статьи в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных ВАК РФ, и 6 публикаций в материалах международных конгрессов и конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа имеет традиционное построение, изложена на русском языке на 149 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 разделов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 42 рисунками. Список использованной литературы содержит 164 научных публикаций, из которых 26 изложены кириллицей и 138 – латиницей, и занимает 21 страницу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследований

Для достижения цели и решения поставленных задач материалом исследований служили образцы крови и опухолевой ткани 115 больных с опухолями предстательной железы (ПЖ), из них у 63 человек (54,8%) гистологически подтвержден рак предстательной железы (РПЖ) и у 52 пациентов (45,2%) – доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Возраст больных составлял в обеих подгруппах от 56 до 82 лет. В качестве контроля для сравнения полученных результатов использовали периферическую кровь от 35 доноров, прошедших медицинское обследование и сдавших собственную кровь в «Нижегородский областной центр крови имени Н.Я. Климовой», что позволило охарактеризовать группу как «здоровые лица». От каждого участника получено информированное согласие на включение в исследование. Исследование проводилось согласно этическим принципам, установленным Хельсинской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2013 г. (Форталеза, Бразилия).

Методы исследований

Лабораторные методы. Образцы периферической крови пациентов в объеме 8 мл забирали натощак за 1 день до выполнения оперативного вмешательства. Уровень простат-специфического антигена и тестостерона определяли с использованием наборов реагентов «ОнкоИФА-общий ПСА» и «СтероидИФА-тестостерон» (АлкорБио, Санкт-Петербург) с помощью анализатора Alisei Q.S. (RadimDiagnostic, Italy). Образцы опухолевой ткани забирали в день выполнения любого вида хирургического вмешательства, помещая их в физиологический раствор, объем ткани для выполнения исследования 3 мм³.

Инструментальные методы диагностики включали ультразвуковое исследование предстательной железы (115/100%), магнитно-резонансную томографию малого таза (100/86,9%), сонографию предстательной железы с определением КЖ (цветовое картирование ткани ПЖ в зависимости от плотности очага), (115/100%), рентгенографию грудной клетки (115/100,0%), компьютерную томографию (69/60%) и/или ультразвуковое исследование органов брюшной полости (115/100%).

Выделение нуклеиновых кислот. Для выделения суммарной фракции нуклеиновых кислот из периферической крови и образцов опухоли использовали коммерческий набор «Рибо-преп» («ИнтерЛабСервис», Россия) согласно рекомендациям производителя. Полученные образцы хранили при -20°C до использования (не более 2 недель). До постановки реакции обратной транскрипции нуклеиновые кислоты обрабатывали ДНКазой I (RNase-free) («Fermentas», EU) согласно рекомендациям производителя. Для этого к 17 мкл препарата нуклеиновой кислоты, разведенного в воде, добавляли 2 мкл реакционного буфера (100 mM Tris-HCl pH 7,5, 25 mM MgCl_2 , 1 mM CaCl_2) и 1 мкл (1 ед. ак.) ДНКазы I (RNase-free) («Fermentas», EU). Полученную смесь инкубировали 30 мин. при 37°C . Для остановки реакции в смесь добавляли 2 мкл 50 mM этилендиаминтетрауксусной кислоты и инкубировали 10 мин. при 65°C .

Реакция обратной транскрипции. К 12 мкл мРНК добавляли 1 мкл (50 нг) статистических затравок, смесь инкубировали 5 мин. при 70°C и помещали на лед на 5 мин. К смеси добавляли 6 мкл раствора, содержащего 4 мкл 5×реакционного буфера (250 mM Tris-HCl pH 8,3, 375 mM KCl, 15 mM MgCl_2), 1 мкл 10 mM смеси динуклеозидтрифосфатов, 1 мкл 0,1 M дитиотриитола, 1 мкл (200 ед. ак.) обратной транскриптазы вируса лейкемии мышей (MMLV ревертаза) («Invitrogen», США) и снова инкубировали 30 мин. при 37°C . Реакцию останавливали нагреванием до 70°C в течение 10 мин. Полученную комплементарную дезоксирибонуклеиновую кислоту (кДНК) использовали в полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

Полимеразная цепная реакция в реальном времени. Уровни мРНК *IL-10* и мРНК *FOXP3* определяли с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с предложенным ранее методом (Novikov D.V. et al., 2020). С использованием набора «Рибо-преп» («ИнтерЛабСервис», Россия) из периферической крови и опухолевой ткани больных выделяли нуклеиновую кислоту согласно рекомендациям производителя. Для удаления ДНК к 17 мкл препарата нуклеиновой кислоты, разведенного в воде, добавляли 2 мкл реакционного буфера (100 mM Tris-HCl pH 7,5, 25 mM MgCl_2 , 1 mM CaCl_2) и 1 мкл (1 ед. акт.) DNase I RNase free (Fermentas, Евросоюз). Полученную смесь инкубировали 30 мин. при 37°C . Для остановки реакции в смесь добавляли 2 мкл 50 mM ЭДТА и инкубировали 10 мин. при 65°C . Полученный препарат мРНК использовали в реакции обратной транскрипции. К 12 мкл мРНК добавляли 1 мкл (50 нг) статистических затравок, инкубировали 5 мин. при 70°C и помещали в лед на 5 мин. К смеси добавляли 6 мкл раствора, содержащего 4 мкл 5×реакционного буфера (250 mM Tris-HCl pH 8,3, 375 mM KCl, 15 mM MgCl_2), 1 мкл 10 mM смеси динуклеозидтрифосфатов (дНТФ), 1 мкл 0,1M дитиотрейтола, 1 мкл (200 ед. ак.) M-MLV RT (Invitrogen, США) и инкубировали 30 мин. при 37°C .

Реакцию останавливали нагреванием до 70°C в течение 10 мин. Полученную кДНК использовали в ПЦР в реальном времени. Для этого в пробирку объемом 200 мкл с оптически прозрачной крышкой вносили 23 мкл

реакционной смеси, содержащей 20 mM Tris-HCl pH 8,4, 50 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 0,4 mM дНТФ, по 10 пг прямого, обратного праймеров и флуоресцентно меченных зондов как для мРНК исследуемых генов, так и для мРНК гена домашнего хозяйства, 5 ед. ак. полимеразы TaqF (AmplifySens, Россия). В качестве референтного гена использовали ген домашнего хозяйства убиквитин С (*UBC*). Первичная структура используемых праймеров и зондов, разработанных с помощью набора компьютерных программ DNASTAR Lasergene представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Олигонуклеотиды, использованные для определения уровней мРНК исследуемых генов

Ген	Олиго- нуклеотид	Первичная структура (5' - 3')	Размер (н.о.)
<i>FoxP3</i>	FoxP3 F	GAGAAGCTGAGTGCCATGCA	20
	FoxP3 R	GGAGCCCTTGTCGGATGAT	19
	FoxP3 Z	ROX-TGCCATTTTCCCAGCCAGGTGG-BHQ2	22
<i>IL-10</i>	IL-10 F	GAGATGCCTTCAGCAGAGTGA	21
	IL-10 R	GTCTTCAGGTTCTCCCCCAG	20
	IL-10 Z	ROX- CAACCCAGGTAACCCTTAAAGTCCTCCAGC- BHQ2	30
<i>UBC</i>	UBC F	GCACAGCTAGTTCCGTCGCA	20
	UBC R	TGCATTGTCAAGTGACGAT	19
	UBC Z	Cy5-ATTTGGGTCGCAGTTCTTGTTTGTGGAT- BHQ2	28

В реакционные смеси вносили 2 мкл кДНК, пробирки помещали в амплификатор DTprime5 («ДНК-Технология», Россия) и инкубировали по программе: 94°C – 10 мин., 45 циклов ПЦР при 94°C – 30 сек., 55°C – 30 сек., 72°C – 30 сек. Уровни мРНК *IL-10* и мРНК *FOX P3* рассчитывали в относительных единицах по методу $\Delta\Delta CT$ с учетом эффективностей реакции.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ относительных уровней мРНК *IL-10* и мРНК *FOX P3* проводили с использованием методов непараметрического анализа, предварительно проведя проверку на нормальное распределение результатов. При статистической обработке полученных данных использовали методы непараметрического анализа, предварительно проведя проверку на нормальное распределение результатов исследования. Для сопоставления двух независимых групп по количественным признакам использовали двусторонний U-критерий Манна-Уитни, при сравнении трех и более независимых групп использовали H-критерий Краскела-Уоллиса. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена.

Различия между группами полагали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов компьютерных программ «Rest», «Excel» версия 2007, «Statistica» версия 8.0 и «GraphPad Prism» версия 7.0.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Исследование уровней мРНК *FOXP3* и *IL-10* у больных раком предстательной железы

Исследование образцов крови больных раком предстательной железы (РПЖ) показало, что мРНК *FOXP3* детектировалась во всех исследованных образцах. Содержание тестируемой мРНК было многократно выше ($p < 0,05$), чем у здоровых лиц (Рис. 1).

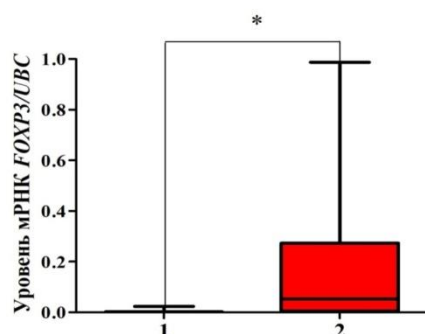


Рисунок 1 – Уровень мРНК *FOXP3* в периферической крови здоровых лиц и больных РПЖ. 1 – группа контроля, $n=35$, 2 – группа больных РПЖ, $n=63$. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Наряду с общим повышением уровня мРНК *FOXP3* в крови больных РПЖ обнаружены также различия в уровне мРНК *FOXP3* у больных разного возраста. В возрастной группе до 60 лет уровень мРНК *FOXP3* был выше нормы в 69 раз ($p < 0,0001$) (Me=0,1494 (6,774 – 0,2988) отн. ед.), у лиц в возрасте 61 – 70 лет – в 132 раза ($p < 0,0001$) (Me=0,4520 (0,1828 – 0,6677) отн. ед.), у больных в возрасте 71 – 80 лет – в 34 раза ($p < 0,0001$) (Me=0,03376 (0,005219 – 0,07105) отн. ед.), в возрасте старше 80 лет – в 29 раз ($p < 0,0001$) (Me=0,03197 (0,0007196 – 0,1164) отн. ед.). Наиболее высоких значений тестируемый показатель достигал в возрастной группе 61 – 70 лет и затем снижался с увеличением возраста (Рисунок 2). У пациентов в возрасте 71 – 80 лет он был ниже, чем у лиц до 60 лет в 2 раза ($p < 0,05$) и в 3,9 раза ($p < 0,001$) ниже, чем в возрастной группе 61 – 70 лет. При достижении возраста старше 80 лет уровень мРНК *FOXP3* снижался соответственно в 2,4 раза ($p < 0,05$) и в 4,6 раза ($p < 0,001$).



Рисунок 2 - Уровень мРНК *FOXP3* в периферической крови здоровых лиц и больных раком предстательной железы разного возраста. 1 - здоровые лица, $n=35$, 2 – больные возрастом до 60 лет, $n=9$, 3 - 61 до 70 лет, $n=39$, 4 - 71 – 80 лет, $n=12$, старше 80 лет, $n=3$. * – статистически значимые различия ($p<0,05$)

Повышенный уровень мРНК *FOXP3* статистически значимо не менялся при разном содержании тестостерона и PSA в крови больных, локализации опухоли в предстательной железе, величины коэффициента Глисона, заинтересованности регионарных лимфоузлов, при разных стадиях заболевания и коэффициенте жесткости простаты (Рис. 3). Тем не менее во всех случаях наблюдалась выраженная тенденция к увеличению данного показателя с повышением тяжести заболевания. Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой положительной корреляционной связи между уровнем мРНК *FOXP3* и коэффициентом жесткости простаты ($r=0,37$; $p=0,03$). Это свидетельствует о связи уровня мРНК *FOXP3* со злокачественностью РПЖ.

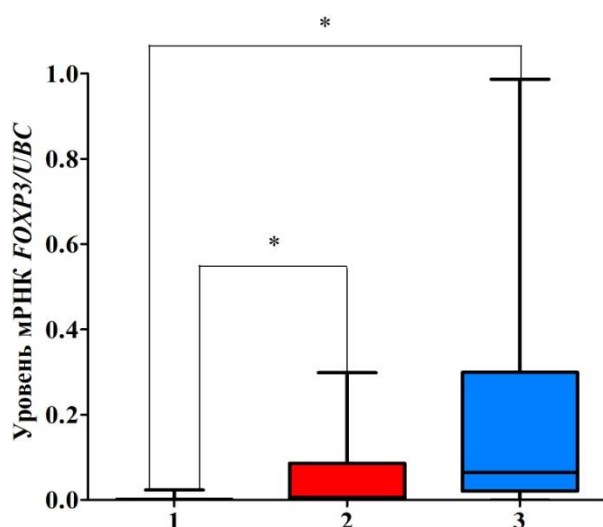


Рисунок 3 - Уровень мРНК *FOXP3* в периферической крови здоровых лиц и больных раком предстательной железы с разным коэффициентом

жесткости ткани предстательной железы. 1 – здоровые лица, $n=35$, 2 – больные с КЖ простаты в диапазоне 4 – 10 Нм, $n=18$, 3 – более 10 Нм, $n=45$,
* - статистически значимые различия ($p<0,05$).

При выполнении оперативного вмешательства в объеме радикальной простатэктомии тестируемый показатель в предоперационном периоде был выше нормы в 45 раз ($p<0,001$). В подгруппе больных, перенесших операцию в объеме трансуретральной резекции предстательной железы, исходный уровень мРНК *FOXP3* превышал в 139 раз ($p<0,001$) уровень мРНК у здоровых лиц (Рис. 4). В случаях выполнения биопсии простаты предоперационный уровень тестируемого показателя не отличался от соответствующей величины в группе контроля ($p>0,05$). Имело место статистически значимое различие исходных показателей у лиц, направленных на РПЭ и ТУР простаты – в 3 раза ($p<0,01$) ($Me=0,02660$ (0,001175 – 0,2200) отн. ед.), у пациентов, поступивших на ТУР и биопсию ПЖ – 17,4 раза ($p<0,01$) ($Me=0,4442$ (0,2988 – 0,4597) отн. ед.), у больных, поступивших на РПЭ и биопсию ПЖ – в 5,6 раза ($p<0,01$) ($Me=0,007518$ (0,0007645 – 0,04852) отн. ед.).

Полученные данные свидетельствуют, что тестирование мРНК *FOXP3* в предоперационном периоде может явиться дополнительным фактором для отбора пациентов на выполнение того или иного вида оперативного вмешательства.

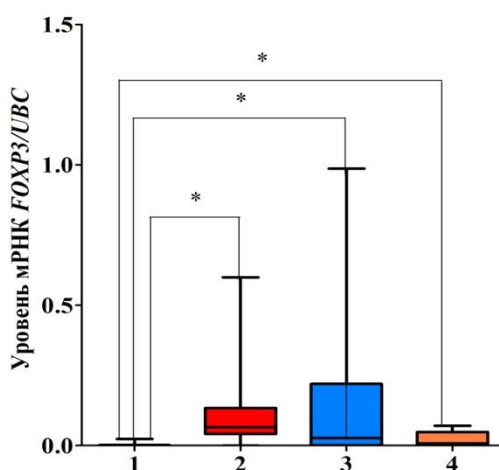


Рисунок 4 - Уровень мРНК *FOXP3* в периферической крови здоровых лиц и больных раком предстательной железы с разным объемом оперативного вмешательства. 1 – здоровые лица, $n=35$, 2 – больные, перенесшие трансуретральную резекцию простаты, $n=4$, 3 – больные, перенесшие радикальную простатэктомию, $n=56$, 4 – больные, перенесшие биопсию простаты, $n=3$, * – статистически значимые различия с нормой ($p<0,05$)

Развитие РПЖ сопровождалось статистически значимым снижением уровня мРНК *IL-10* в периферической крови больных (Рис. 5).

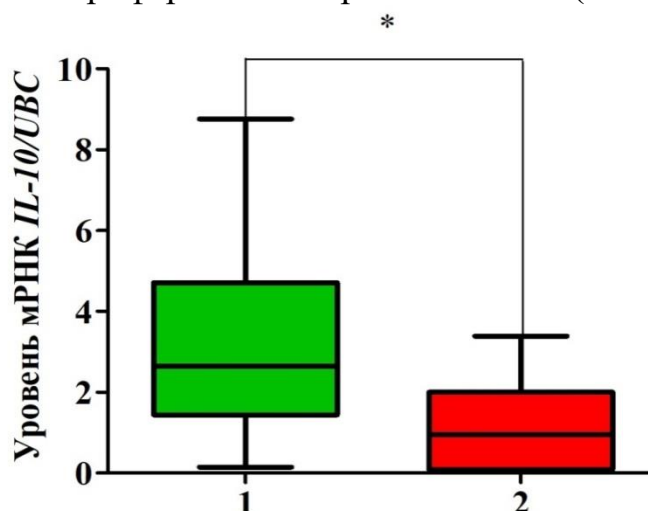


Рисунок 5 – Уровень мРНК *IL-10* в периферической крови здоровых лиц и больных РПЖ. 1 – здоровые лица, n=35, 2 – больные РПЖ, n=63, * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Медиана относительного уровня мРНК *IL-10* в крови больных РПЖ в целом была снижена в сравнении с уровнем здоровых лиц при следующих клинико-лабораторных показателях (возраст, тестостерон, стадия по классификации TNM, коэффициент жесткости простаты, локализация опухоли). Однако обнаружено, что с повышением концентрации PSA в крови больных, объема простаты, коэффициента Глисона, стадии заболевания происходило выраженное падение уровня мРНК *IL-10*.

Если при концентрации PSA до 4 нг/мл уровень мРНК *IL-10* понижался, но статистически значимых изменений не было выявлено, то при повышении концентрации PSA выше 4 нг/мл обнаруживалось статистически значимое понижение исследуемого показателя. Так, у больных РПЖ, имевших концентрацию PSA 4 – 10 нг/мл и более 10 нг/мл, уровень мРНК *IL-10* был статистически значимо ниже уровня здоровых лиц в 2,8 и 4,2 раза ($p < 0,05$), соответственно (Рису. 6). Уровень мРНК *IL-10* снижался по сравнению со здоровыми лицами тем значительнее, чем выше было содержание PSA в крови больных.

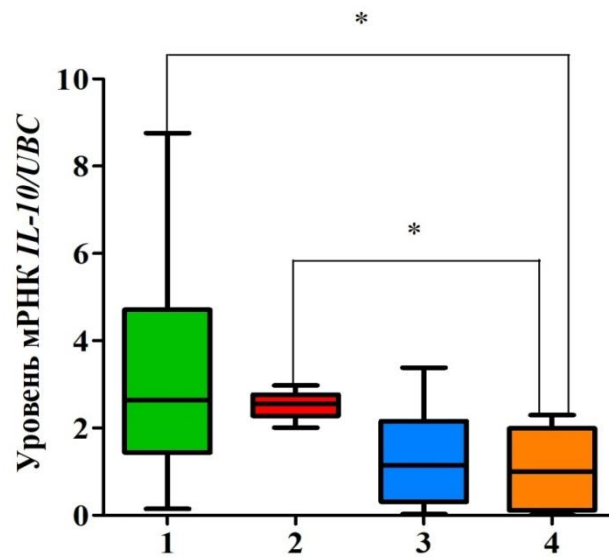


Рисунок 6 – Содержание мРНК *IL-10* в периферической крови здоровых лиц и больных РПЖ с разным уровнем PSA. 1 – здоровые лица, $n=35$, 2 – концентрация PSA до 4 нг/мл, $n=7$, 3 – концентрация PSA 4 – 10 нг/мл, $n=40$, 4 – концентрация PSA более 10 нг/мл, $n=16$. * – статистически значимые различия ($p<0,05$)

В возрастной подгруппе 71 – 80 лет уровень мРНК *IL-10* отличался от показателей здоровых лиц в 2,3 раза ($p<0,05$). У лиц старше 81 года, содержание мРНК *IL-10* было ниже нормы в 2,8 раза ($p<0,05$) (Рис. 7). Выявлена обратная статистически значимая корреляционная связь между уровнем мРНК *IL-10* и объемом простаты ($r=-0,60$, $p=0,02$). Поскольку в соответствии с литературными данными PSA, коэффициент Глисона и объем простаты имеют прогностическую ценность, можно сделать заключение о возможности использования в этих же целях исследуемого показателя в качестве дополнительного.

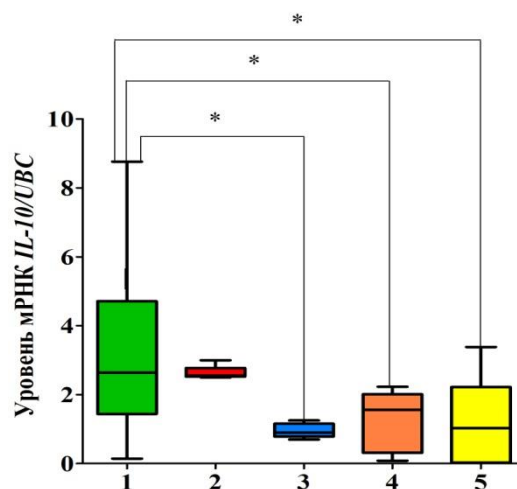


Рисунок 7 – Уровень мРНК *IL-10* в периферической крови здоровых лиц и больных раком предстательной железы разного возраста. 1 – здоровые

лица, $n=35$, 2 – больные РПЖ в возрасте до 60 лет, $n=9$, 3 – больные РПЖ в возрасте 61 – 70 лет, $n=40$, 4 – больные РПЖ в возрасте 71 – 80 лет, $n=12$, 5 – больные РПЖ старше 81 года, $n=3$. * – статистически значимые различия ($p<0,05$)

Уровень мРНК *IL-10* оказался равным уровню здоровых лиц у больных, которым было назначено ограниченное хирургическое вмешательство в виде биопсии. В предоперационном периоде у лиц, которым в последующем был выполнен больший объем оперативного вмешательства, уровень мРНК *IL-10* был ниже нормы.

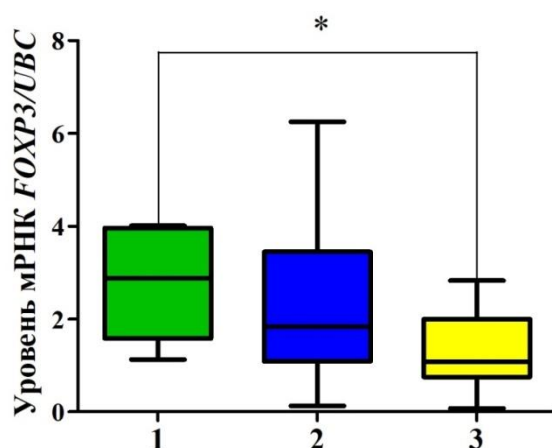


Рисунок 8 – Уровень мРНК *FOXP3* в опухолях больных РПЖ с разным объемом опухоли. 1 – больные с предстательной железой объемом до 25 см³, $n=4$, 2 – больные с предстательной железой объемом от 25 см³ до 50 см³, $n=43$, 3 – больные с предстательной железой объемом более 50 см³, $n=16$. * – статистически значимое различие ($p<0,05$).

Содержание мРНК *FOXP3* в опухолевой ткани статистически значимо превышало его уровень в образцах крови пациентов. Большинство исследованных параметров, характеризующих течение опухолевого процесса, не оказывало значимого влияния на уровень мРНК *FOXP3* в опухолевой ткани больных раком предстательной железы. Изменения уровня мРНК *FOXP3* отмечались только у лиц с разным объемом предстательной железы (Рис. 8). Вовлечение в опухолевый процесс периферических лимфоузлов не сопровождалось статистически значимыми изменениями в уровне мРНК *FOXP3*.

По-видимому, менее высокий уровень мРНК *FOXP3* в ткани опухоли является одной из стратегий, используемых злокачественными клетками для подавления иммунитета, уклонения от иммунного надзора, повышения метастатического потенциала малигнизированных клеток, что проявляется, в частности, распространением опухолевого процесса на регионарные лимфоузлы. Ген *FOXP3* кодирует белок *FOXP3*, который экспрессируется в опухолевых клетках и в опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах (*TIL*) и, по мнению некоторых авторов, связан с различиями в клинических исходах

опухоли. Точный механизм, с помощью которого $FOXP3^{+}TIL$ вызывает подавление функции иммунных клеток, остается неясным. Предполагают, что это связано с продукцией ряда цитокинов, в том числе с ролью интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста- β .

У больных с концентрацией PSA в крови более 10 нг/мл содержание мРНК *IL-10* в опухоли было в 8 раз ($p<0,001$) ниже, чем у лиц с уровнем PSA до 4 нг/мл и в 6 раз ($p<0,001$) ниже, чем у пациентов, имевших величину PSA 4 – 10 нг/мл. Уровень мРНК *IL-10* у больных с содержанием PSA до 4 нг/мл и 4 – 10 нг/мл статистически значимо не различался.

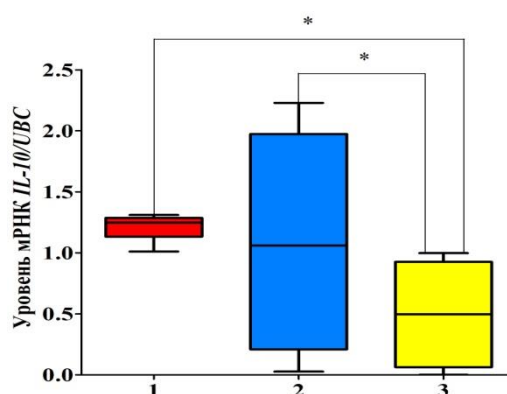


Рисунок 9 – Уровень мРНК *IL-10* в опухолевой ткани у больных РПЖ с разным уровнем PSA. 1 – больные с уровнем PSA до 4 нг/мл, $n=7$, 2 – больные с уровнем PSA 4 – 10 нг/мл, $n=14$, 3 – больные с уровнем PSA более 10 нг/мл, $n=42$, * – статистически значимые различия ($p<0,05$)

Известно, что развитие РПЖ сопровождается повышением уровня *IL-10* в ткани опухоли. Кроме того, показано, что *IL-10* оказывает ауторегуляторное действие на ген, кодирующий *IL-10*, по принципу обратной связи. По-видимому, у больных с высоким уровнем PSA, вследствие этого, имеет место подавление экспрессии мРНК *IL-10*, что и обуславливает полученные нами результаты (Рис. 9).

Коэффициенту Глисона более 7 баллов сопутствовала тенденция к снижению уровня мРНК *IL-10* в 5,1 раза ($p<0,001$) по сравнению с его содержанием у лиц, имевших коэффициент Глисона до 6 баллов, и в 2,8 раза ($p>0,05$) по сравнению с подгруппой больных, в которой коэффициент Глисона был 6 – 7 баллов (Рис. 10). Различия между больными с коэффициентом Глисона более 7 и 6 – 7 баллов были статистически незначимы. При этом важным фактором, с нашей точки зрения, является ауторегуляторное действие повышающихся концентраций *IL-10* в опухолевой ткани на ген, кодирующий *IL-10* по принципу обратной связи.

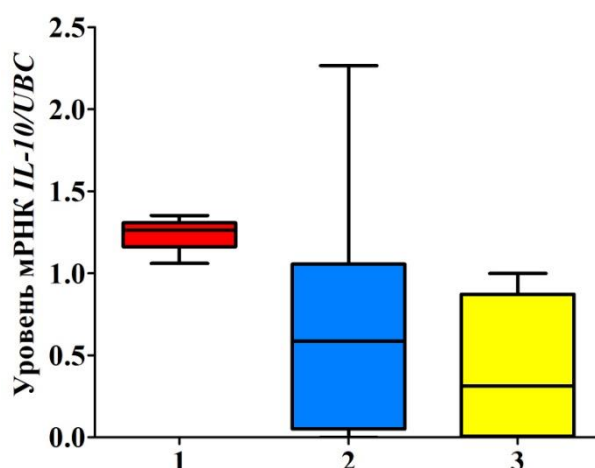


Рисунок 10 – Уровень мРНК *IL-10* в опухолях больных РПЖ с разным коэффициентом Глисона. 1 – коэффициент Глисона до 6 баллов, n=9, 2 – коэффициент Глисона 6 – 7 баллов, n=38, 3 – коэффициент Глисона более 7 баллов, n=16

Уровень мРНК *IL-10* не различался в опухолях больных разного возраста, при разном уровне тестостерона в крови, коэффициенте жесткости ткани предстательной железы, объеме и расположении опухоли в железе, при разном размере самой опухоли, наличии метастазов в регионарных лимфоузлах, стадии заболевания. Однако, уровень мРНК *IL-10* в образцах опухолевой ткани был статистически значимо ниже у лиц с более высоким PSA в периферической крови, с более высоким коэффициентом Глисона. Уровень мРНК *IL-10* в образцах опухолевой ткани не отличался также у лиц, которым был выполнен различный объем оперативного вмешательства – радикальная простатэктомия, трансуретральная резекция или биопсия предстательной железы.

2. Исследование уровней мРНК *FOXP3* и мРНК *IL-10* у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Уровень мРНК *FOXP3* в крови больных ДГПЖ достоверно превышал аналогичный показатель здоровых лиц, что прослеживалось во всех обследованных подгруппах больных, и был статистически значимо ниже, чем у больных РПЖ (Рис. 11).

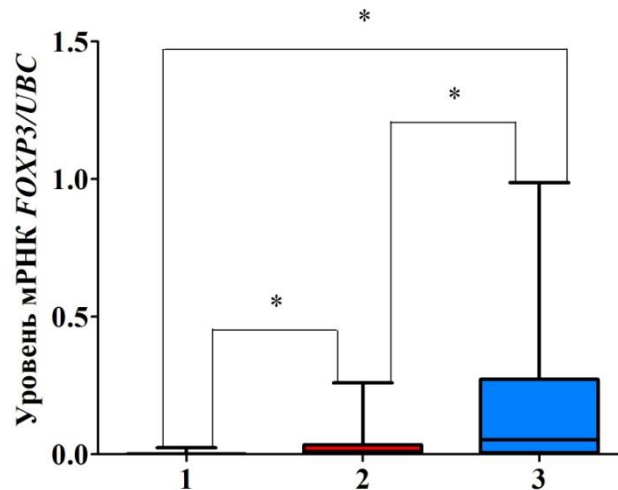


Рисунок 11 – Уровень мРНК *FOXP3* в периферической крови здоровых лиц, больных ДГПЖ и больных РПЖ. 1 – контроль, n=35, 2 – ДГПЖ, n=52, 3 – РПЖ, n=63; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Содержание мРНК *FOXP3* повышалось с увеличением возраста пациента. Уровень мРНК *FOXP3* не изменялся при разном уровне тестостерона и PSA в крови больных, коэффициенте жесткости ткани и объеме простаты, расположении и размере опухолевого узла и не отличался у пациентов, перенесших трансуретральную резекцию простаты или аденомэктомию.

У больных ДГПЖ уровень мРНК *IL-10* в периферической крови был ниже, чем у здоровых лиц (Рис. 12). Уровень мРНК *IL-10* в предоперационном периоде был статистически достоверно ниже у пациентов с исходно не операбельной опухолью.

По-видимому, высокие концентрации *IL-10* в периферической крови больных с уровнем PSA более 10 нг/мл обуславливают подавление экспрессии рецепторов *IL-10*, что способствует снижению синтеза мРНК *IL-10*. Известно, что количество мРНК, считываемой с одного и того же гена, распределяется по разным тканям неравномерно и содержание белка в тканях

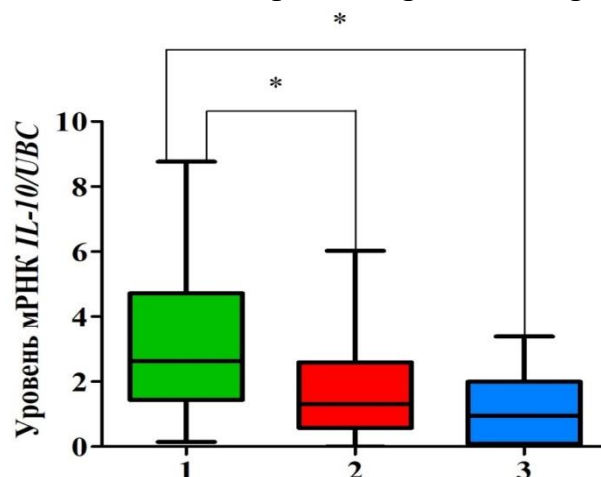


Рисунок 12 – Содержание мРНК *IL-10* в периферической крови здоровых лиц, больных ДГПЖ и больных РПЖ. 1 – контроль, n=35, 2 – ДГПЖ, n=52; 3 – РПЖ, n=63; * – статистически значимые различия ($p<0,05$)

зачастую не коррелирует с количеством мРНК. Это является следствием того, что регуляция экспрессии генов может осуществляться не только на уровне транскрипции, но и на пост-транскрипционном уровне (Олисова О.Ю. и др., 2019). Показано, что многие типы клеток экспрессируют мРНК *IL-10*, но не все производят определяемое количество белка, и уровни экспрессии белка сильно различаются. Большая часть этих вариаций может быть объяснена посттранскрипционными механизмами. Так, множественные копии дестабилизирующих мРНК мотивов AUUUA и родственных последовательностей обнаружены в 3'-нетранслируемой области (UTR) мРНК *IL-10* и получены доказательства их РНК-дестабилизирующей активности. При этом, *IL-10* обладает аутоингибирующей активностью, тормозя собственный синтез за счет дестабилизации мРНК *IL-10*.

Кроме того, в регуляции экспрессии *IL-10* важную роль играет микроРНК *hsa-miR-106a*, транскрипция которой, в свою очередь, регулируется факторами *Egr1* и *Sp1*. Показано, что *hsa-miR-106a* снижает экспрессию *IL-10* за счет деградации его мРНК. Зрелая *hsa-miR-106a* регулирует экспрессию *IL-10*, взаимодействуя с его 3'-UTR. Посттранскрипционный контроль, опосредованный *hsa-miR-106a*, потенциально может участвовать в точной настройке критического уровня экспрессии *IL-10* контекстно-зависимым образом (Попов С.В. и др. 2019). На примере колоректального рака показано, что экспрессия *hsa-miR-106a* у онкологических больных повышена и коррелирует со стадией развития опухоли, блокада *IL-10* резко усиливает противоопухолевый потенциал иммунной системы, существует значительная вариабельность между пациентами в отношении экспрессии *IL-10*, а низкие уровни *IL-10* связаны с более высоким риском заболевания (Пушкарь Д.Ю. и др., 2015; Рубцов, Ю.П., 2020; Рыков, М.Ю., 2022; Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году, 2023). Можно предположить, что *hsa-miR-106a* при РПЖ также влияет на уровень экспрессии гена *IL-10*, приводя к снижению уровня мРНК *IL-10*.

Таким образом, повышение относительного уровня мРНК *FOXP3* в опухолевой ткани больных ДГПЖ наблюдалось при повышении концентрации тестостерона в крови больных и при повышении объема простаты, но не обнаруживались у пациентов разного возраста, пациентов с разным коэффициентом жесткости простаты, с разным размером опухоли и уровнем PSA в крови больных и разной распространенностью опухоли. У больных ДГПЖ, получивших разные виды оперативного вмешательства (трансуретральная резекция предстательной железы или аденомэктомия), в

предоперационный период также не отмечено изменений уровня мРНК *FOXP3* в ткани опухоли.

Содержание мРНК *IL-10* в ткани аденомы предстательной железы менялось с изменением уровня тестостерона и PSA в крови больных. По мере повышения концентрации тестостерона, PSA в крови, отмечалось снижение уровня мРНК *IL-10* в ткани опухоли, но уровень не различался у больных разного возраста, при разном объеме ПЖ и коэффициенте жесткости ткани простаты, локализации и размере опухоли, при разном способе оперативного вмешательства.

Таким образом, в ходе проведенного исследования была выполнена оценка содержания мРНК *FOXP3*, мРНК *IL-10* в образцах периферической крови и опухолевой ткани больных РПЖ и ДГПЖ, различающимся по ряду клиничко-паталогоанатомических факторов, характеризующих течение опухолевого процесса.

Наиболее информативным показателем у больных РПЖ и ДГПЖ оказался уровень мРНК *FOXP3*, оценка изменений которого может быть использована для проведения дифференциальной диагностики патологии простаты. С этой же целью при исследовании ткани опухоли в спорных случаях в качестве дополнительного критерия диагноза может быть применена оценка уровня мРНК *IL-10*.

ВЫВОДЫ

1. В периферической крови больных РПЖ уровень мРНК *FOXP3* повышен в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,001$) и зависит от возраста пациента, а уровень мРНК *IL-10* снижается по сравнению с показателями здоровых лиц ($p = 0,0004$) и зависит от уровня PSA ($p = 0,0013$), что отражает общее иммуносупрессивное состояние больных. Уровень мРНК *FOXP3* в крови больных РПЖ статистически значимо положительно коррелирует с коэффициентом жесткости простаты, что указывает его на связь со злокачественностью опухоли.

2. В образцах опухолевой ткани больных раком предстательной железы определялось повышение уровня мРНК *FOXP3* с увеличением объема предстательной железы ($p = 0,0080$) и снижение уровня мРНК *IL-10* при повышении уровня PSA ($p = 0,0085$).

3. В периферической крови больных ДГПЖ уровень мРНК *FOXP3* повышается в сравнении с нормой ($p < 0,0001$), различается у пациентов разного возраста ($p = 0,0405$), а уровень мРНК *IL-10* снижается по сравнению с показателями здоровых лиц ($p = 0,0080$) и при повышении уровня в крови PSA ($p = 0,0107$). В опухолевой ткани больных ДГПЖ определяется повышение уровня мРНК *FOXP3*, которое меняется при разных уровнях тестостерона ($p = 0,0305$), и снижение уровня мРНК *IL-10* при повышении концентрации PSA ($p = 0,0445$).

4. В периферической крови больных уровень мРНК *FOXP3* и мРНК *IL-10* статистически значимо ниже у лиц с РПЖ, чем с ДГПЖ ($p=0,0142$ и $p=0,0304$, соответственно). Содержание мРНК *FOXP3* в образцах опухолей больных РПЖ и ДГПЖ не различалось, содержание мРНК *IL-10* в опухолевой ткани пациентов с ДГПЖ сопоставимо с уровнем мРНК *IL-10* в опухолевой ткани больных РПЖ.

5. В крови больных РПЖ, которым выполнялась радикальная простатэктомия, уровень мРНК *FOXP3* в предоперационный период в 45 раз превышал показатель нормы ($p=0,0021$). У больных с трансуретральной резекцией предстательной железы в предоперационный период уровень мРНК *FOXP3* был повышен в 139 раз ($p=0,0035$). Больные, которым была выполнена биопсия, имели в предоперационный период нормальный уровень мРНК *FOXP3* ($p=0,2009$).

6. Уровень мРНК *IL-10* крови оказался равным уровню здоровых лиц у больных РПЖ, которым было назначено ограниченное хирургическое вмешательство в виде биопсии ($p=0,1585$). В предоперационном периоде у лиц, которым в последующем был выполнен больший объем оперативного вмешательства, уровень мРНК *IL-10* был ниже нормы в 2,6 – 4,2 раза ($p=0,0015$).

7. В крови больных ДГПЖ, которым была выполнена биопсия, уровень мРНК *IL-10* в предоперационном периоде был в 260 ниже уровня мРНК *IL-10* пациентов, которым назначалась трансуретральная резекция ($p=0,0030$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня мРНК *FOXP3* и мРНК *IL-10* в периферической крови больных РПЖ может быть использовано на практике в качестве альтернативного метода оценки злокачественности опухоли.

2. Тестирование мРНК *FOXP3* и мРНК *IL-10* в крови больных РПЖ в предоперационном периоде может быть рекомендовано в качестве дополнительного показателя для отбора пациентов на выполнение того или иного вида оперативного вмешательства. Уровень мРНК *IL-10* в крови больных РПЖ в предоперационном периоде ниже 0,8 отн. ед. свидетельствует о целесообразности проведения трансуретральной резекции.

3. Исследование уровня мРНК *IL-10* в периферической крови больных может быть рассмотрено в качестве дополнительного метода выбора объема оперативного пособия при ДГПЖ. Десятикратное и более снижение уровня мРНК *IL-10* в крови больных служит в 90% случаев показанием к проведению биопсии.

4. Определение в цельной крови больных раком предстательной железы и доброкачественной гиперплазией предстательной железы уровня мРНК, FOXP3 и мРНК IL-10, с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, может быть рекомендовано для применения в клинико-диагностических ПЦР-лабораториях медицинских учреждений, с целью мониторинга состояния иммунной системы больных в предоперационный период.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анализ уровня мРНК ИЛ-10 в периферической крови больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы / О.А. Коровин, Алясова А.В., Ариуа Х.М., Новиков Д.В., Красногорова Н.В., Новиков В.В. // Российский биотерапевтический журнал. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 35 – 42. Соискателем описаны клинические признаки заболеваний в зависимости от уровня гена.

2. Определение уровня мРНК FOXP3 в опухолевой ткани больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы / О.А. Коровин, А.В. Алясова, Д.В. Новиков, Х. Ариуа, Н.В. Красногорова, В.В. Новиков // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 4. – С. 37 – 41. Соискателем проведена статистическая обработка данных гена мРНК FOXP3.

3. Экспрессия мРНК FOXP3 в крови и ткани опухоли у больных раком простаты и доброкачественными гиперплазиями / О.А. Коровин, Х. Ариуа, С.В. Шумилова, А.В. Алясова, В.В. Новиков // Материалы Третьего международного форума онкологии и радиологии, 21 – 25 сентября 2020 г. – Москва. – С. 328 – 329. Соискателем определена зависимость гена от клинических признаков заболеваний.

4. Уровень мРНК BCL2 и BAX в крови и опухолях больных раком предстательной железы / О.А. Коровин, Х. Ариуа, С.В. Шумилова, А.В. Алясова, В.В. Новиков // Сборник тезисов. – Материалы XV международного конгресса Российского общества онкоурологов, 30 сентября – 2 октября 2020 г. – Москва. – С. 33 – 34. Соискателем оценена роль данных генов при онкопатологии простаты.

5. Роль комплексного уродинамического исследования в диагностике хирургических осложнений / М.С. Умяров, П.С. Зубеев, О.А. Коровин, А.Б. Строганов, В.В. Малышев // Материалы XXI конгресса Российского общества урологов, 23-25 сентября 2021 г. – С-Пб. – С. 223. Соискатель провел корреляцию гена в зависимости от клинических признаков.

6. Относительный уровень мРНК FOXP3 в ткани аденомы и рака предстательной железы / О.А. Коровин, Н.В. Красногорова, А.В. Алясова,

В.В. Новиков // Сборник тезисов XXI конгресса Российского общества урологов 23 – 25 сентября 2021 г. – 2021. Санкт-Петербург. – С. 310 – 311. Соискатель определил дифференциальную диагностику рака и гиперплазии простаты в зависимости от уровня гена.

7. FCGR3A в периферической крови больных гиперплазией предстательной железы / О.А. Коровин, Х. Ариоуа, С.В. Шумилова, А.В. Алясова, В.В. Новиков // Сборник тезисов. – Материалы XIV съезда и XXII конгресса Российского общества урологов, 14-17 сентября 2022 г., Москва. – С. 527. Соискатель определил роль данного гена в иммунном статусе пациентов.

8. Уровень мРНК ИЛ-10 в периферической крови больных раком предстательной железы / О.А. Коровин, А.В. Алясова, Н.В. Красногорова, Д.В. Новиков, В.В. Новиков // Материалы XVII Всероссийской научно-практической конференции имени А.Ю. Барышникова с международным участием «Новые перспективные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы», 20 – 21 апреля 2023 г. – 2023. – Москва. – С. 45 – 46. Соискатель определил роль предиктора в развитии рака предстательной железы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДНКазы I – дезоксирибонуклеаза I

ЖБ – жидкостной биопсии

кДНК – комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота

КЖ – коэффициент жесткости

ЛУ – лимфоузлы

МНС – молекулы главного комплекса гистосовместимости

мпМРТ – мультипараметрическое МРТ-сканирование

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ – магнитнорезонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ПЖ – предстательная железа

ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени

РМЖ – рак молочной железы

РПЖ – рак предстательной железы

РПЭ – радикальной простатэктомии

ТС – тестостерон

ТРУЗИ – трансуретральное ультразвуковое исследование

ТУР ПЖ – трансуретральная резекция предстательной железы

CTLA-4 – цитотоксический белок, ассоциированный с Т-лимфоцитами

IL-10 – интерлейкин–10

NK-клетки – натуральные киллерные клетки

Treg – регуляторные Т-клетки

PSA – простатспецифический антиген

UBC – ген убиквитин-лигазы С