

УДК 616-006.6+616.45

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov233493>

Прогностические маркеры рецидива адренокортикального рака у больных после радикального хирургического лечения

В.В. Калугина¹, Н.В. Ворохобина¹, Л.И. Великанова¹, З.Р. Шафигуллина¹, Е.В. Малеваная¹,
Е.Г. Стрельникова¹, В.Ю. Бохан², Т.А. Бритвин³, Н.Е. Кушлинский²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия;

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Обоснование. Адренокортикальный рак — заболевание с неблагоприятным прогнозом. Необходимым условием для увеличения выживаемости больных является предупреждение рецидива опухоли, поэтому особую важность представляет выявление биохимических прогностических маркеров рецидива заболевания.

Цель исследования — оценить клиничко-лабораторные и хроматографические критерии рецидива адренокортикального рака методом газовой хромато-масс-спектрометрии для оптимизации тактики ведения пациентов.

Материалы и методы. Обследовано 40 больных адренокортикальным раком с гистологически подтвержденным диагнозом: 10 (25 %) мужчин и 30 (75 %) женщин. На этапе постановки диагноза I стадия заболевания выявлена у 3, II стадия — у 29, III стадия — у 8 пациентов (по классификации Европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников). Методом газовой хромато-масс-спектрометрии исследованы стероидные профили мочи в дооперационном периоде на хромато-масс-спектрометре GCMS-TQ8050 фирмы Shimadzu. Для оценки безрецидивной выживаемости применен метод Каплана – Мейера. Влияние прогностических маркеров на безрецидивную выживаемость больных оценивали с помощью однофакторного и многофакторного регрессионных анализов Кокса.

Результаты. Продемонстрирован более высокий риск рецидива заболевания после радикального удаления опухоли у больных с локальной инвазией адренокарциномы (чем у пациентов с I–II стадиями) и синдромом Кушинга (чем у пациентов без гиперкортизолизма). Показана зависимость величины экскреции с мочой прегнендиола от размера опухоли и стадии заболевания. Величины экскреции с мочой тетрагидро-11-дезоксикортизола и прегнандиола были связаны с повышением риска рецидива заболевания у больных с гиперкортизолизмом, 16-ОН-дегидроэпиандростерона — у больных без синдрома Кушинга. У всех больных адренокортикальным раком величина экскреции прегнендиола, прегнентриола и 16-оксо-андростендиола в дооперационном периоде была фактором риска рецидива заболевания. По данным многофакторного анализа, величина экскреции с мочой прегнендиола, стадия заболевания и наличие синдрома Кушинга у больных адренокортикальным раком в дооперационном периоде связаны с более короткой безрецидивной выживаемостью.

Заключение. Получены клиничко-лабораторные и хроматографические прогностические маркеры рецидива заболевания у больных адренокортикальным раком, по данным исследования мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Применение прогностической модели, включающей данные маркеры рецидива заболевания, позволит оптимизировать тактику ведения больных адренокортикальным раком.

Ключевые слова: адренокортикальный рак; рецидив; прогностические факторы; газовая хромато-масс-спектрометрия.

Как цитировать:

Калугина В.В., Ворохобина Н.В., Великанова Л.И., Шафигуллина З.Р., Малеваная Е.В., Стрельникова Е.Г., Бохан В.Ю., Бритвин Т.А., Кушлинский Н.Е. Прогностические маркеры рецидива адренокортикального рака у больных после радикального хирургического лечения // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2023. Т. 15. № 2. С. 57–67. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov233493>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov233493>

Prognostic markers of recurrence in adrenocortical carcinoma patients after surgery

Valentina V. Kalugina¹, Natalia V. Vorokhobina¹, Ludmila I. Velikanova¹, Zulfia R. Shafigullina¹, Ekaterina V. Malevanaya¹, Elena G. Strelnikova¹, Vagan Yu. Bokhyan², Timur A. Britvin³, Nikolay E. Kushlinskii²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

BACKGROUND: Adrenocortical carcinoma is a rare and aggressive disease. Tumor recurrence prevention is vital for increasing patients' survival rate. Therefore, the identification of prognostic markers is of particular importance.

AIM: To evaluate clinical, laboratory and chromatographic criteria for adrenocortical carcinoma recurrence using gas chromatography-mass spectrometry to optimize patient's follow-up.

MATERIALS AND METHODS: 40 patients [10 (25%) men and 30 (75%) women] with histologically confirmed adrenocortical carcinoma (according to the European Network for the Study of Adrenal Tumors stage I — 3, II — 29, III — 8 patients at presentation) have been recruited. Measurement of 24-hour urinary steroid metabolite excretion has been carried out by gas chromatography-mass spectrometry (GCMS-TQ8050, Shimadzu) in preoperative period. The survival distribution has been assessed according to the Kaplan–Meier method. Cox proportional hazards regression methods have been used to determine predictive factors on recurrence-free survival.

RESULTS: The patients with early stages of disease (I–II versus III) had a significantly longer recurrence-free survival, overt hypercortisolism was associated with significantly shorter recurrence-free survival. A significant correlation between pregnenediol urinary excretion and tumor diameter, stage has been found. Increased urinary excretion of tetrahydro-11-deoxycortisol, pregnenediol was associated with a decreased recurrence-free survival in the patients with overt hypercortisolism. Increased urinary excretion of 16-OH-dehydroepiandrosterone was a marker of a shorter recurrence-free survival in the patients without Cushing syndrome. Increased urinary excretion of pregnenediol, pregnenetriol, 16-oxo-androstenediol in all the adrenocortical carcinoma patients was associated with a recurrence risk. In the multivariate analysis pregnenediol urinary excretion, stage and overt cortisol excess were significantly and independently associated with a shorter recurrence-free survival.

CONCLUSIONS: Adrenocortical carcinoma recurrence prognostic markers have been found by gas chromatography-mass spectrometry. The application of these findings may improve patient-centered outcomes.

Keywords: adrenocortical carcinoma; recurrence; prognostic markers; gas chromatography-mass spectrometry.

To cite this article:

Kalugina VV, Vorokhobina NV, Velikanova LI, Shafigullina ZR, Malevanaya EV, Strelnikova EG, Bokhyan VYu, Britvin TA, Kushlinskii NE. Prognostic markers of recurrence in adrenocortical carcinoma patients after surgery. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(2):57–67. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov233493>

ОБОСНОВАНИЕ

Адренокортикальный рак (АКР) — редкая и агрессивная опухоль коркового вещества надпочечников. Распространенность аденокарцином оценивают как 0,7–2 человека на миллион населения, в структуре причин онкологической смертности АКР составляет 0,04–2 % [1]. АКР чаще встречается у женщин, пик заболеваемости наблюдается с пятой по седьмую декады жизни [2]. Медиана общей выживаемости больных составляет 3–4 года [3].

В настоящее время стадия заболевания согласно классификации Европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников (European Network for the Study of Adrenal Tumors, ENSAT) 2009 г., радикальность хирургического вмешательства и величина индекса пролиферации Ki-67 признаны важнейшими прогностическими факторами у больных АКР после удаления опухоли [4]. Отмечена лучшая пятилетняя выживаемость при локализованных стадиях заболевания (60–80 %), чем при местно-распространенном АКР (35–50 %) и IV стадии (0–28 %) [4]. Удаление опухоли на ранних стадиях увеличивает шансы больных на более длительные сроки выживания [5]. Однако даже после радикального хирургического лечения у большинства пациентов в послеоперационном периоде наблюдают рецидив заболевания. Около 60 % рецидивов в данной когорте больных обусловлены диссеминированными метастазами опухоли [6]. Величину индекса пролиферации Ki-67 10 % и более рассматривают как главный предиктор рецидива заболевания [7]. Продолжаются дискуссии о методе подсчета этого индекса — включении в анализ «горячих точек», областей наибольшей экспрессии маркера. Не менее остро стоит вопрос и о межлабораторной воспроизводимости результатов определения величины индекса пролиферации Ki-67 [8]. Одним из факторов, определяющих клинический фенотип больных АКР, служит секреторная активность клеток аденокарциномы. Наиболее часто (в 30–50 % случаев) у больных АКР наблюдают синдром Кушинга [1]. А. Berruti и соавт. продемонстрировали прогностическую значимость гиперкортизолизма для безрецидивной [отношение шансов (ОШ) 1,3; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,04–2,02; $p = 0,02$] и общей (ОШ 1,55; 95 % ДИ 1,15–2,09; $p = 0,0004$) выживаемости больных АКР [9].

Изучение стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии играет особую роль в диагностике АКР и динамическом наблюдении больных после хирургического лечения. В 2011 г. W. Arlt и соавт. продемонстрировали возможности изучения метаболомики стероидов для дифференциальной диагностики объемных образований коркового вещества надпочечников [10]. Л.И. Великанова и соавт. в 2016 г. получили 22 биомаркера АКР в дооперационном периоде и выделили 4 типа стероидных профилей мочи, характерных для таких больных [11]. В 2020 г. V. Chortis и соавт. подтвердили возможность раннего выявления рецидива заболевания

в послеоперационном периоде с помощью изучения метаболомики стероидов методом газовой хромато-масс-спектрометрии [12].

Цель исследования — оценить клинико-лабораторные и хроматографические критерии рецидива АКР методом газовой хромато-масс-спектрометрии для оптимизации тактики ведения пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены больные старше 18 лет с гистологически подтвержденным диагнозом «адренокортикальный рак», наблюдавшиеся в Центре патологии надпочечников клиники им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова, хирургическом отделении № 5 Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина и хирургическом отделении № 2 Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского с 2016 по 2022 г. У всех обследованных собраны демографические данные (пол, возраст), анамнез заболевания, данные клинической картины (жалобы на момент выявления заболевания, симптомы проявления гормональной активности). Оценены результаты традиционных лабораторных исследований: уровни в сыворотке крови кортизола в 09:00, 21:00 и после теста с 1 мг дексаметазона (приема дексаметазона в 23:00 с определением уровня кортизола в 09:00 следующего дня), дегидроэпандростерона сульфата, альдостерона и ренина, а также содержание адренокортикотропного гормона плазмы, метанефрина и норметанефрина в крови или суточной моче. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости уточняли локализацию опухоли, ее максимальный размер и нативную плотность. Количество баллов по шкале L.M. Weiss [13] определяли по данным патоморфологического исследования послеоперационного материала. Оценку пролиферативной активности клеток опухоли проводили по результатам определения индекса пролиферации Ki-67 методом иммуногистохимического анализа с применением моноклональных антител к Ki-67 (пероксидазным и авидинбиотиновым методами). Стадию заболевания устанавливали на основании результатов применения визуализирующих методов обследования и гистологического исследования по классификации ENSAT. В исследование включены пациенты с I–III стадиями заболевания, радикальным хирургическим лечением, суммой баллов более 3 по шкале L.M. Weiss. Подтверждение рецидива заболевания в послеоперационном периоде осуществляли на основании данных компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей, малого таза.

У всех больных определена экскреция кортикостероидов с суточной мочой в дооперационном периоде. Исследование стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии с оптимизацией регламента пробоподготовки с использованием жидкостной

экстракции проведено на хромато-масс-спектрометре GCMS-TQ8050 фирмы Shimadzu в Научно-исследовательской лаборатории хроматографии СЗГМУ им. И.И. Мечникова [14]. Метод позволяет определять экскрецию с мочой более 70 стероидов.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программных пакетов Statistica 10.0 и MedCalc. Применяли методы непараметрической статистики. Количественные характеристики обследованных представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей (Q_{25} – Q_{75}). Безрецидивную выживаемость определяли как временной интервал от постановки диагноза АКР до рецидива заболевания (по результатам радиологического обследования в послеоперационном периоде) или даты последнего контакта с пациентом. Для оценки показателя применен метод Каплана – Мейера. Влияние прогностических маркеров на безрецидивную выживаемость больных оценивали с помощью однофакторного и многофакторного регрессионных анализов Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

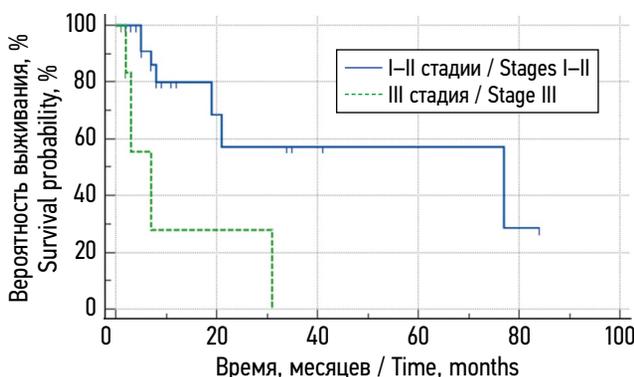
Обследовано 40 больных АКР, из них 10 (25 %) мужчин и 30 (75 %) женщин. Средний возраст пациентов составил 48,5 (38,5–62,5) лет. На этапе постановки диагноза I стадия заболевания по классификации ENSAT выявлена у 3 больных, II стадия — у 29, местно-распространенный АКР (III стадия) диагностирован у 8 пациентов. Максимальный размер первичной опухоли составил 82 (65–101) мм, медиана наблюдения за пациентами, включенными в ис-

следование, — 7,0 (3,0–23,5) мес. За время наблюдения у 11 (27,5 %) обследованных выявлен рецидив заболевания.

Согласно данным клинической картины заболевания и результатам обследования с помощью классических биохимических методов синдром Кушинга диагностирован у 14 (35 %) больных. Пациенты с гиперкортицизмом чаще жаловались на повышение уровня артериального давления при самостоятельном измерении, увеличение массы тела, общую и мышечную слабость, изменения внешности, центрипетальное перераспределение подкожной жировой клетчатки, появление стрий багрового цвета на боковых поверхностях живота, груди, плечах и бедрах, наличие отеков нижних конечностей. У женщин наблюдали нарушения менструального цикла по типу олиго-, опсо- или аменореи, гирсутизм. У 11 (14 %) больных выявлен сахарный диабет, у 7 (9 %) — остеопороз.

Безрецидивная выживаемость больных АКР, включенных в исследование, составила 31 (95 % ДИ 19–77) мес. Риск рецидива заболевания после радикального хирургического удаления аденокарциномы был выше у больных с III стадией заболевания, чем у пациентов с I–II стадиями (ОШ 18,99; 95 % ДИ 2,60–138,3; $p = 0,004$) (рис. 1). Медианы безрецидивной выживаемости для больных АКР с I–II и III стадиями заболевания составили 77 (95 % ДИ 19–77) и 7 (95 % ДИ 2–31) мес. соответственно.

Безрецидивная выживаемость больных АКР с величиной индекса пролиферации Ki-67 более 13 % была ниже, чем у пациентов с соответствующим показателем 13 % и менее ($p = 0,046$) (рис. 2). Проанализирована

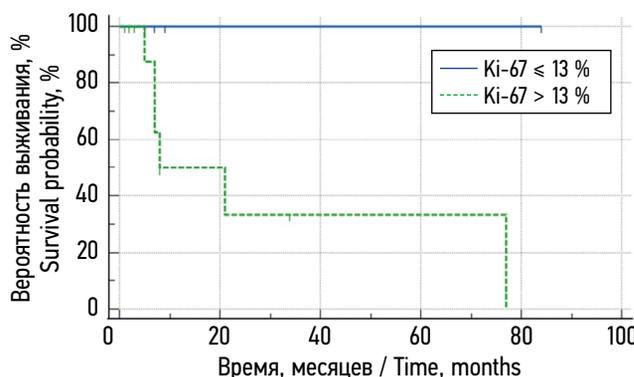


Количество пациентов, подверженных риску рецидива
Number of patients at risk of relapse
I–II стадии / Stages I–II

32	6	3	2	1	0
III стадия / Stage III					
8	1	0	0	0	0

Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных аденокортикальным раком в зависимости от стадии заболевания по классификации Европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников

Fig. 1. Recurrence-free survival of the patients with adrenocortical cancer depending on the disease stage according to the European Network for the Study of Adrenal Tumors classification



Количество пациентов, подверженных риску рецидива
Number of patients at risk of relapse
Ki-67 ≤ 13 %

8	1	1	1	1	0
Ki-67 > 13 %					
13	3	1	1	0	0

Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных аденокортикальным раком в зависимости от величины индекса пролиферации Ki-67

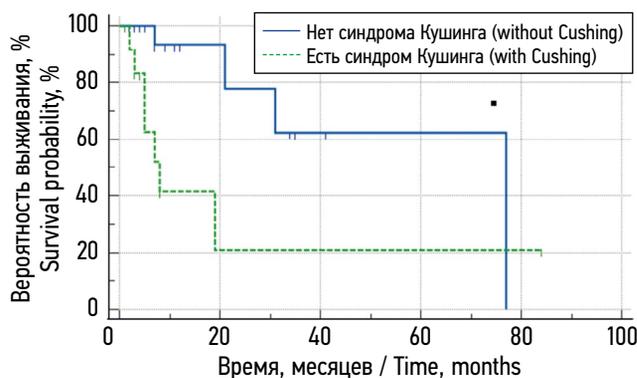
Fig. 2. Recurrence-free survival of the patients with adrenocortical cancer depending on Ki-67 index

безрецидивная выживаемость больных АКР после радикального хирургического лечения в зависимости от наличия гиперкортизолизма. Риск рецидива заболевания был выше у больных АКР с синдромом Кушинга (ОШ 5,31; 95 % ДИ 1,41–19,96; $p = 0,01$) (рис. 3).

Медиана безрецидивной выживаемости в группе больных АКР с синдромом Кушинга составила 8 (95 % ДИ 3–19) мес., а у пациентов без гиперкортизолизма — 77 мес. (оценить ДИ не представлялось возможным из-за большой продолжительности безрецидивной выживаемости).

Не наблюдали различий по гормональной активности аденокарцином в зависимости от пола обследованных, возраста пациента на этапе выявления АКР и стадии заболевания, величины индекса пролиферации Ki-67 и степени дифференцировки опухоли.

Изучены стероидные профили мочи больных АКР в зависимости от наличия гормональной активности аденокарцином, определяемой по данным клинической картины и результатам обследования с помощью классических биохимических методов. Показатели экскреции с мочой основных биомаркеров АКР, таких как дегидроэпиандростерон, этиохоланолон и тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS), у больных с синдромом Кушинга не отличались от аналогичных показателей у пациентов без гиперкортизолизма. Установлено увеличение экскреции с мочой метаболитов андрогенов, прогестагенов



Количество пациентов, подверженных риску рецидива

Number of patients at risk of relapse

нет синдрома Кушинга / without Cushing

26 6 2 1 0 0

есть синдром Кушинга / with Cushing

14 1 1 1 1 0

Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных аденокортикальным раком в зависимости от наличия синдрома Кушинга

Fig. 3. Recurrence-free survival of the patients with adrenocortical cancer depending on the presence of Cushing's syndrome

и глюкокортикоидов (тетрагидрометаболитов кортизола, кортизона и кортикостерона, кортолов и кортолонов) у больных АКР с синдромом Кушинга по сравнению с данными экскреции у пациентов с АКР без гиперкортизолизма (табл. 1).

Таблица 1. Экскреция стероидов и их метаболитов с мочой, полученная методом газовой хромато-масс-спектрометрии, у больных аденокортикальным раком с синдромом Кушинга и без гиперкортизолизма

Table 1. The excretion of urinary steroids and their metabolites assessed by gas chromatography-mass spectrometry in the adrenocortical carcinoma patients with Cushing's syndrome and those without hypercortisolism

Стероид	Больные аденокортикальным раком		Достоверность различий, p
	с синдромом Кушинга ($n = 14$)	без синдрома Кушинга ($n = 26$)	
Андрогены			
Андростерон (An), мкг/сут	1149 (414–3090)	1028 (584–1949)	0,82
Этиохоланолон (Et), мкг/сут	5380 (1633–8450)	1872 (807–4626)	0,11
5 β -андростан-3,17-диол (5 β -A2), мкг/сут	362 (143–576)	356 (164–609)	0,86
Андростендиол-17 β (dA2-17 β), мкг/сут	2000 (641–3857)	677 (98–1165)	0,020
Дегидроэпиандростерон (DHEA), мкг/сут	7655 (1461–16682)	2273 (221–8068)	0,26
16-ОН-дегидроэпиандростерон, мкг/сут	4922 (1649–9389)	1762 (435–3964)	0,09
11-кето-этиохоланолон (11-охо-Et), мкг/сут	1186 (449–2554)	300 (163–474)	0,0009
11 β -гидроксиандростерон (11 β -ОН-An), мкг/сут	5182 (1573–13824)	795 (566–1241)	0,002
5 β -андростан-3 α ,11 α ,17 β -триол (A3), мкг/сут	757 (1115–1115)	340 (116–551)	0,11
11 β -гидроксиэтиохоланолон (11 β -ОН-Et), мкг/сут	3675 (1717–6132)	566 (340–1346)	0,0001
16-оксо-андростендиол (16-охо-dA2), мкг/сут	504 (193–1339)	218 (92–533)	0,21
Андростенриол (dA3), мкг/сут	2608 (714–6809)	904 (205–2006)	0,07
Метаболиты прогестерона, прегнана, прегненолона, 17-ОН-прогестерона			
Прегнанолон (P), мкг/сут	939 (79–2470)	344 (187–463)	0,75
6 β -гидроксипрегнанолон (6 β -ОН-P), мкг/сут	150 (92–407)	105 (52–393)	0,62
17-гидроксипрегнанолон (17-ОН-P), мкг/сут	1252 (640–5685)	356 (254–1363)	0,050
Прегнандиол (P2), мкг/сут	4274 (2968–7504)	2187 (825–3639)	0,021
16-гидроксипрегнандиол (16-ОН-P2), мкг/сут	405 (70–773)	143 (92–289)	0,55
Прегнантриол (P3), мкг/сут	3066 (1208–5428)	1622 (954–3000)	0,19
11-оксо-прегнантриол (11-охо-P3), мкг/сут	313 (123–809)	84 (25–124)	0,007
11-гидроксипрегнантриол (11-ОН-P3), мкг/сут	926 (377–1131,5)	69 (52–201)	0,006

Окончание табл. 1 / End of Table 1

Стероид	Больные аденокортикальным раком		Достоверность различий, <i>p</i>
	с синдромом Кушинга (<i>n</i> = 14)	без синдрома Кушинга (<i>n</i> = 26)	
11-гидроксипрегнандиол (11-ОН-P2), мкг/сут	547 (329–769,2)	169 (57–340)	0,040
11-оксо-прегнандиол (11-охо-P2), мкг/сут	356 (245–754)	135 (57–212)	0,020
Прегнан-20-он-3,11,17-триол (21-deoxy-THF), мкг/сут	286 (86–708)	1090 (84–181)	0,69
Прегненолон (dP), мкг/сут	309 (149–1154)	453 (333–2538)	0,23
Прегнендиол (dP2), мкг/сут	3330,5 (1562–5502)	1841,5 (762–3214)	0,16
16-ОН-прегнендиол-3α (16-ОН-dP2-3α), мкг/сут	3879 (753–9049)	789 (271–1264)	0,011
16-ОН-прегнендиол-3β (16-ОН-dP2-3β), мкг/сут	637 (451–4666)	362 (146–898)	0,049
5-прегнен,3α,17α,20α-триол (dP3-3α), мкг/сут	4951 (1510–11109)	1788 (634–3310)	0,07
5-прегнен,3β,17α,20α-триол (dP3-3β), мкг/сут	1379 (390–2306)	195 (87–440)	0,011
17-гидроксипрегненолон (17-ОН-dP), мкг/сут	750 (453–2784)	191 (92–757)	0,040
11-гидроксипрегнентриол (11-ОН-dP3), мкг/сут	450 (172–859)	74 (33–202)	0,040
Сумма 5-ene-прегненов (16-ОНdP + 21-ОНdP + 21-ОНdP2 + 20-он-dP4), мкг/сут	225 (166–2993)	398 (128–938)	1,0
Метаболиты глюкокортикоидов и минералокортикоидов			
5β-тетрагидро-11-дезоксикортизол (5β-THS), мкг/сут	1158 (626–2645)	827 (410–1613)	0,34
5β-тетрагидрокортизон (5β-THE), мкг/сут	6094 (2668–9414)	2148 (1183–3242)	0,0007
5α-тетрагидрокортизон (5α-THE), мкг/сут	473 (337–700)	193 (54–302)	0,006
5β-тетрагидрокортизол (5β-THF), мкг/сут	6794 (4248–9875)	942 (582–1540)	<0,0001
5α-тетрагидрокортизол (5α-THF), мкг/сут	1945,5 (1061–3001)	542 (325–925)	0,0008
5β-тетрагидрокортикостерон (5β-THB), мкг/сут	402 (180–668)	180 (109–345)	0,020
5α-тетрагидрокортикостерон (5α-THB), мкг/сут	485 (153–660)	269 (150–555)	0,66
5β-тетрагидро-11-дегидрокортикостерон (ТНА), мкг/сут	65 (26–135)	35 (17–88)	0,57
Гексагидро-11-дезоксикортизол (ННС), мкг/сут	500 (194–2477)	401(262–1770)	0,92
α-кортилон (α-CN), мкг/сут	1647 (935–2398)	331 (262–718)	0,0001
β-кортилон (β-CN), мкг/сут	1094 (625–1552)	296 (200–522)	0,0008
α-кортол + β-кортол (α-CL + β-CL), мкг/сут	236 (91–704)	35 (23–148)	0,006
Прегнан-11-оксо-3,20,21-триол (ННА), мкг/сут	127 (88–195)	240,5 (85–491)	0,85
5β-прегнан-3,11,20,21-тетрол (ННВ), мкг/сут	137 (76–247)	168 (111–388)	0,51
Тетрагидро-11-дезоксикортикостерон (ТНДОС), мкг/сут	550 (93–971)	153 (94–220)	0,34

Примечание. Количественные характеристики представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

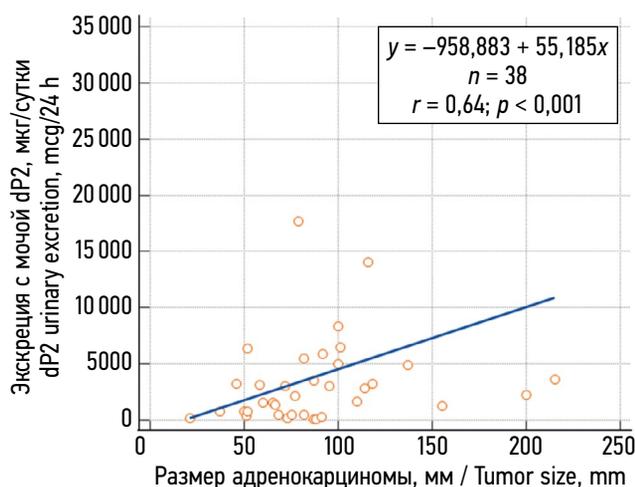


Рис. 4. Зависимость величины экскреции с мочой прегнендиола (dP2) от величины аденокарциномы

Fig. 4. Pregnenediol (dP2) urinary excretion depending on the adrenocarcinoma size

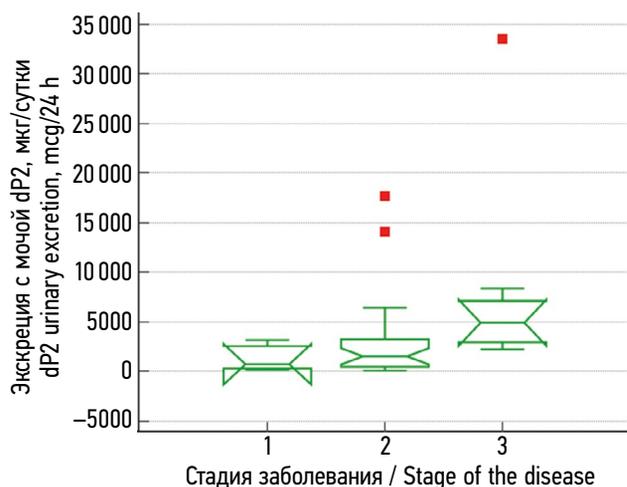


Рис. 5. Зависимость величины экскреции с мочой прегнендиола (dP2) от стадии заболевания по классификации Европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников

Fig. 5. Pregnenediol (dP2) urinary excretion depending on the disease stage according to the European Network for the Study of Adrenal Tumors classification

Таблица 2. Однофакторный анализ прогностических маркеров безрецидивной выживаемости больных аденокортикальным раком
Table 2. Univariate analysis of recurrence-free survival prognostic markers in the adrenocortical carcinoma patients

Параметр	Оценка параметра	Отношение рисков	95 % доверительный интервал для отношения рисков	Достоверность различий, <i>p</i>
Больные аденокортикальным раком с синдромом Кушинга (<i>n</i> = 14)				
5β-Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	1,04	2,82	1,16–6,85	0,020
Прегнандиол (P2)	0,13	1,13	1,01–1,28	0,040
Больные аденокортикальным раком без синдрома Кушинга (<i>n</i> = 26)				
16-ОН-дегидроэпиандростерон (16-ОН-DHEA)	0,19	1,21	1,01–1,45	0,040
Больные аденокортикальным раком (<i>n</i> = 40)				
Прегнендиол (dP2)	0,14	1,15	1,06–1,25	0,001
5-Прегнен,3α,17α,20α-триол (dP3-3α)	0,05	1,05	1,01–1,08	0,005
16-оксо-андростендиол (16-охо-dA2)	0,99	2,71	1,27–5,76	0,009

Таблица 3. Многофакторный анализ прогностических маркеров безрецидивной выживаемости больных аденокортикальным раком
Table 3. Multivariate analysis of recurrence-free survival prognostic markers in adrenocortical carcinoma patients

Параметр	Оценка параметра	Отношение рисков	95 % доверительный интервал для отношения рисков	Достоверность различий, <i>p</i>
Величина экскреции прегнендиола (dP2)	0,11	1,12	1,01–1,24	0,040
III стадия заболевания по классификации Европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников	2,41	11,19	1,81–69,05	0,011
Наличие синдрома Кушинга	2,11	8,27	1,44–45,52	0,020

Выявлена зависимость величины экскреции прегнендиола (dP2) от размера аденокарциномы ($r = 0,64$; $p < 0,001$) (рис. 4). Экскреция dP2 у больных с III стадией заболевания была выше, чем у остальных пациентов ($p = 0,02$) (рис. 5).

С целью определить прогностические маркеры, достоверно влияющие на безрецидивную выживаемость больных АКР с I–III стадиями заболевания после радикального хирургического лечения, проведены одно- и многофакторный регрессионные анализы, включившие такие параметры, как величина экскреции с мочой кортикостероидов, наличие клинических проявлений синдрома Кушинга, стадия заболевания по классификации ENSAT.

По данным однофакторного анализа, у больных АКР с синдромом Кушинга величины экскреции THS и прегнандиола (P2) с мочой были ассоциированы с повышением риска рецидива заболевания после радикального хирургического вмешательства [относительный риск (ОР) 2,82; 95 % ДИ 1,16–6,85; $p = 0,02$ и ОР 1,13; 95 % ДИ 1,01–1,28; $p = 0,04$ соответственно]. У больных АКР без гиперкортизолизма величина экскреции 16-ОН-дегидроэпиандростерона в дооперационном периоде была фактором повышения риска рецидива в послеоперационном периоде (ОР 1,21; 95 % ДИ 1,01–1,45, $p = 0,04$). У больных АКР вне зависимости от наличия синдрома Кушинга в дооперационном периоде величины экскреции с мочой dP2 (ОР 1,15; 95 % ДИ 1,06–1,25; $p = 0,001$), прегнентриола (dP3-3α) (ОР 1,05; 95 % ДИ 1,01–1,08; $p = 0,005$)

и 16-оксо-андростендиола (ОР 2,71; 95 % ДИ 1,27–5,76; $p = 0,009$) были связаны с риском рецидива заболевания после оперативного лечения (табл. 2).

Согласно данным многофакторного анализа величина экскреции с мочой dP2 (ОР 1,12; 95 % ДИ 1,01–1,24; $p = 0,04$), стадия заболевания по классификации ENSAT (ОР 11,19; 95 % ДИ 1,81–69,05; $p = 0,01$) и наличие синдрома Кушинга (ОР 8,27; 95 % ДИ 1,44–47,52; $p = 0,02$) у больных АКР в дооперационном периоде были независимо и значимо связаны с более короткой безрецидивной выживаемостью (табл. 3). Различия по другим показателям не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании изучено влияние прогностических факторов на безрецидивную выживаемость больных АКР с I–III стадиями заболевания после радикального удаления опухоли. Продемонстрированы различные показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от стадии заболевания, что согласуется с данными других исследований [6].

Наличие синдрома Кушинга связано с более короткой безрецидивной выживаемостью больных после радикального удаления опухоли. Исследователи предлагают несколько гипотез, объясняющих влияние избыточной секреции кортизола клетками аденокарциномы на выживаемость больных. С. Ronchi и соавт. показали наличие обратной связи между экспрессией такого

антиапоптозного фактора, как глюкокортикоидиндуцируемая киназа (ген *SGK1*), и гиперсекрецией кортизола. Низкий уровень экспрессии *SGK1* связан со сниженной выживаемостью больных АКР (ОШ 2,0; 95 % ДИ 1,24–3,24; $p < 0,005$) [15]. В исследовании А. Calabrese и соавт. выявлена более высокая экспрессия Ki-67 в тканях кортизол-синтезирующих аденокарцином [16], в то время как в исследовании А. Verguti и соавт. различия не получены [9]. Иммуносупрессивный эффект кортизола может способствовать появлению микрометастазов и рецидивированию заболевания в послеоперационном периоде [6].

В настоящем исследовании выявлена зависимость величины экскреции с мочой dP2 от размера опухоли и стадии заболевания по классификации ENSAT. Увеличение экскреции dP2 с мочой исследователи рассматривают как биомаркер АКР [10–12, 17]. Ранее в работе Т.М.А. Kerkhofs и соавт., включившей 27 больных АКР (из них 11 пациентов с IV стадией заболевания), была показана корреляция величины экскреции с мочой THS и стадии заболевания по классификации ENSAT ($p = 0,025$), а также размера опухоли ($r = 0,477$, $p = 0,021$) [17]. Различия в результатах, возможно, связаны с наличием в выборке голландских исследователей больных с IV стадией заболевания. Величина экскреции с мочой dP2 может быть маркером локальной инвазии опухоли, а THS — признаком отдаленных метастазов у больных АКР в дооперационном периоде. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения данного предположения.

Предупреждение рецидива АКР является важнейшим условием для увеличения выживаемости больных [6]. Усилия мирового научного сообщества направлены на создание прогностической модели, позволяющей с высокой точностью предсказать рецидив заболевания. Y.S. Elhassan и соавт. предложили прогностическую шкалу S-GRAS, включающую следующие параметры: стадия заболевания по классификации ENSAT (S), митотический индекс (G), статус резекции (R), возраст больного (A) и наличие симптомов гормональной активности (S) [18]. Применение «омик»-технологий таргетного секвенирования генов и таргетной оценки метилирования позволило определить специфические молекулярные маркеры, связанные с рецидивом заболевания [19, 20]. Комплексный анализ экспрессии таргетных молекулярных маркеров со стадией заболевания и величиной индекса пролиферации Ki-67 предоставляет наиболее точную оценку прогноза больных АКР с I–III стадиями заболевания после радикального лечения [21]. Однако данная модель требует валидации в проспективных исследованиях.

Получены хроматографические прогностические маркеры рецидива АКР у больных в дооперационном периоде. Величина экскреции с мочой THS и P2 у больных АКР с гиперкортизолизмом и 16-ОН-дегидроэпиандростерона у больных без синдрома Кушинга значимо связаны с повышением риска рецидива заболевания. Согласно данным многофакторного анализа наиболее информативным

биомаркером снижения безрецидивной выживаемости больных АКР вне зависимости от наличия гиперкортизолизма является величина экскреции dP2 с мочой. Стадия АКР и наличие манифестного синдрома Кушинга также были независимыми факторами рецидива заболевания. Статистически значимое влияние величины индекса пролиферации Ki67 на риск рецидива заболевания при многомерном анализе не подтверждено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании получены клинические и хроматографические прогностические маркеры рецидива АКР у больных с I–III стадиями заболевания после радикального оперативного лечения. Продемонстрирована меньшая безрецидивная выживаемость при местно-распространенном АКР, чем при локализованных аденокарциномах. Показана значимая связь между наличием манифестного синдрома Кушинга и рецидивом опухоли в послеоперационном периоде у больных АКР. Наличие гиперкортизолизма может служить дополнительным показанием для назначения адъювантного лечения. Выявлена зависимость величины экскреции с мочой dP2, биомаркера заболевания, от размера аденокарциномы и стадии АКР. Получены хроматографические маркеры рецидива у больных в дооперационном периоде: величины экскреции с мочой THS и P2 у больных с гиперкортизолизмом и 16-ОН-дегидроэпиандростерона — у больных без синдрома Кушинга. Таким образом, применение комбинированной прогностической модели, основанной на хроматографических и клинических маркерах рецидива заболевания, позволит оптимизировать лечение и наблюдение больных АКР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование из государственного бюджета.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова — концепция и дизайн исследования, написание текста; В.В. Калугина, Л.И. Великанова — сбор материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, написание текста; Е.В. Малеваная, Е.Г. Стрельникова — пробоподготовка биологических образцов и исследование методом газовой хромато-масс-спектрометрии, написание текста, подготовка (оформление) статьи; З.Р. Шафигуллина, В.Ю. Бохян, Т.А. Бритвин, Е.Н. Кушлинский — сбор материала, ведение больных, написание текста.

Этическое утверждение. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (протокол № 8 от 11.11.2020).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. State budget funding.

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

Author contributions. All the authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria (all the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of

the article, read and approved the final version before publication).

The greatest contribution is distributed as follows: *N.V. Vorokhobina, L.I. Velikanova* — study design, writing the manuscript; *V.V. Kalugina, L.I. Velikanova* — material collection, data processing by statistical methods, data analysis, writing the manuscript; *E.V. Malvanaya, E.G. Strelnikova* — sample preparation and gas chromatography-mass spectrometry analysis, writing the manuscript; *Z.R. Shafigullina, V.Yu. Bokhyan, T.A. Britvin* — materials collection, managing the patients, writing the manuscript; *N.E. Kushlinskii* — materials collection, writing the manuscript.

Ethics approval. This study was approved by the local ethics committee of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (protocol No. 8, November 11, 2020).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака // Проблемы Эндокринологии. 2014. Т. 60, № 2. С. 51–67. DOI: 10.14341/probl201460251-67
2. Chandrasekar T., Goldberg H., Klaassen Z. et al. The who, when, and why of primary adrenal malignancies: Insights into the epidemiology of a rare clinical entity // Cancer. 2019. Vol. 125, No. 7. P. 1050–1059. DOI: 10.1002/cncr.31916
3. Crona J., Beuschlein F. Adrenocortical carcinoma – towards genomics guided clinical care // Nat. Rev. Endocrinol. 2019. Vol. 15, No. 9. P. 548–560. DOI: 10.1038/s41574-019-0221-7
4. Fassnacht M., Assie G., Baudin E. et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2020. Vol. 31, No. 11. P. 1476–1490. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099
5. Bilimoria K.Y., Shen W.T., Elaraj D. et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: Treatment utilization and prognostic factors // Cancer. 2008. Vol. 113, No. 11. P. 3130–3136. DOI: 10.1002/cncr.23886
6. Terzolo M., Fassnacht M. Endocrine tumours: Our experience with the management of patients with non-metastatic adrenocortical carcinoma // Eur. J. Endocrinol. 2022. Vol. 187, No. 3. P. R27–R40. DOI: 10.1530/EJE-22-0260
7. Beuschlein F., Weigel J., Saeger W. et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100, No. 3. P. 841–849. DOI: 10.1210/jc.2014-3182
8. Papathomas T.G., Pucci E., Giordano T.J. et al. An international Ki67 reproducibility study in adrenal cortical carcinoma // Am. J. Surg. Pathol. 2016. Vol. 40, No. 4. P. 569–576. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000574
9. Berruti A., Fassnacht M., Haak H. et al. Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer // Eur. Urol. 2014. Vol. 65, No. 4. P. 832–838. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.006
10. Arlt W., Biehl M., Taylor A.E. et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96, No. 12. P. 3775–3784. DOI: 10.1210/jc.2011-1565
11. Velikanova L.I., Shafigullina Z.R., Lisitsin A.A. et al. Different types of urinary steroid profiling obtained by high-performance liquid chromatography and gas chromatography-mass spectrometry in patients with adrenocortical carcinoma // Horm. Cancer. 2016. Vol. 7, No. 5–6. P. 327–335. DOI: 10.1007/s12672-016-0267-0
12. Chortis V., Bancos I., Nijman T. et al. Urine steroid metabolomics as a novel tool for detection of recurrent adrenocortical carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020. Vol. 105, No. 3. P. e307–e318. DOI: 10.1210/clinem/dgz141
13. Weiss L.M., Medeiros L.J., Vickerly A.L. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma // Am. J. Surg. Pathol. 1989. Vol. 13, No. 3. P. 202–205. DOI: 10.1097/00000478-198903000-00004
14. Великанова Л.И., Стрельникова Е.Г., Обьедкова Е.В. и др. Получение стероидных профилей мочи больных с инциденталомой надпочечников методом газовой хромато-масс-спектрометрии // Журнал аналитической химии. 2016. Т. 71, № 7. С. 775–781. DOI: 10.7868/S0044450216070161
15. Ronchi C.L., Sbiera S., Leich E. et al. Low SGK1 expression in human adrenocortical tumors is associated with ACTH-independent glucocorticoid secretion and poor prognosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, No. 12. P. E2251–E2260. DOI: 10.1210/jc.2012-2669
16. Calabrese A., Basile V., Puglisi S. et al. Adjuvant mitotane therapy is beneficial in non-metastatic adrenocortical carcinoma at high risk of recurrence // Eur. J. Endocrinol. 2019. Vol. 180, No. 6. P. 387–396. DOI: 10.1530/EJE-18-0923
17. Kerkhofs T.M., Kerstens M.N., Kema I.P. et al. Diagnostic value of urinary steroid profiling in the evaluation of adrenal tumors // Horm. Cancer. 2015. Vol. 6, No. 4. P. 168–175. DOI: 10.1007/s12672-015-0224-3
18. Elhassan Y.S., Altieri B., Berhane S. et al. S-GRAS score for prognostic classification of adrenocortical carcinoma: an international, multicenter ENSAT study // Eur. J. Endocrinol. 2022. Vol. 186, No. 1. P. 25–36. DOI: 10.1530/EJE-21-0510
19. Zheng S., Cherniack A.D., Dewal N. et al. Comprehensive pan-genomic characterization of adrenocortical carcinoma // Cancer Cell. 2016. Vol. 29, No. 5. P. 723–736. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.002
20. Assié G., Letouzé E., Fassnacht M. et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma // Nat. Genet. 2014. Vol. 46, No. 6. P. 607–612. DOI: 10.1038/ng.2953
21. Assié G., Jouinot A., Fassnacht M. et al. Value of molecular classification for prognostic assessment of adrenocortical carcinoma // JAMA Oncol. 2019. Vol. 5, No. 10. P. 1440–1447. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1558

REFERENCES

- Melnichenko GA, Stilidi IS, Alekseev BY, et al. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):51–67. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl201460251-67
- Chandrasekar T, Goldberg H, Klaassen Z, et al. The who, when, and why of primary adrenal malignancies: Insights into the epidemiology of a rare clinical entity. *Cancer*. 2019;125(7):1050–1059. DOI: 10.14341/probl201460251-67
- Crona J, Beuschlein F. Adrenocortical carcinoma – towards genomics guided clinical care. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):548–560. DOI: 10.1038/s41574-019-0221-7
- Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1476–1490. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099
- Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: Treatment utilization and prognostic factors. *Cancer*. 2008;113(11):3130–3136. DOI: 10.1002/cncr.23886
- Terzolo M, Fassnacht M. Endocrine tumours: Our experience with the management of patients with non-metastatic adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2022;187(3):R27–R40. DOI: 10.1530/EJE-22-0260
- Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):841–849. DOI: 10.1210/jc.2014-3182
- Papathomas TG, Pucci E, Giordano TJ, et al. An international Ki67 reproducibility study in adrenal cortical carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(4):569–576. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000574
- Berruti A, Fassnacht M, Haak H, et al. Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer. *Eur Urol*. 2014;65(4):832–838. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.006
- Arlt W, Biehl M, Taylor AE, et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3775–3784. DOI: 10.1210/jc.2011-1565
- Velikanova LI, Shafigullina ZR, Lisitsin AA, et al. Different types of urinary steroid profiling obtained by high-performance liquid chromatography and gas chromatography-mass spectrometry in patients with adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer*. 2016;7(5–6):327–335. DOI: 10.1007/s12672-016-0267-0
- Chortis V, Bancos I, Nijman T, et al. Urine steroid metabolomics as a novel tool for detection of recurrent adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):e307–e318. DOI: 10.1210/clinem/dgz141
- Weiss LM, Medeiros LJ, Vickerly AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(3):202–205. DOI: 10.1097/0000478-198903000-00004
- Velikanova LI, Strel'nikova EG, Obedkova EV, et al. Generation of urinary steroid profiles in patients with adrenal incidentaloma using gas chromatography–mass spectrometry. *J Anal Chem*. 2016;71(7):748–754. DOI: 10.1134/S1061934816070169
- Ronchi CL, Sbiera S, Leich E, et al. Low SGK1 expression in human adrenocortical tumors is associated with ACTH-independent glucocorticoid secretion and poor prognosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):E2251–E2260. DOI: 10.1210/jc.2012-2669
- Calabrese A, Basile V, Puglisi S, et al. Adjuvant mitotane therapy is beneficial in non-metastatic adrenocortical carcinoma at high risk of recurrence. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):387–396. DOI: 10.1530/EJE-18-0923
- Kerkhofs TM, Kerstens MN, Kema IP, et al. Diagnostic value of urinary steroid profiling in the evaluation of adrenal tumors. *Horm Cancer*. 2015;6(4):168–175. DOI: 10.1007/s12672-015-0224-3
- Elhassan YS, Altieri B, Berhane S, et al. S-GRAS score for prognostic classification of adrenocortical carcinoma: an international, multicenter ENSAT study. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(1):25–36. DOI: 10.1530/EJE-21-0510
- Zheng S, Chermiack AD, Dewal N, et al. Comprehensive pan-genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Cancer Cell*. 2016;29(5):723–736. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.002
- Assie G, Letouze E, Fassnacht M, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet*. 2014;46(6):607–612. DOI: 10.1038/ng.2953
- Assie G, Jouinot A, Fassnacht M, et al. Value of molecular classification for prognostic assessment of adrenocortical carcinoma. *JAMA Oncol*. 2019;5(10):1440–1447. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1558

ОБ АВТОРАХ

Валентина Викторовна Калугина;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>;
eLibrary SPIN: 3996-7284;
e-mail: kaluginavav@gmail.com

Наталья Владимировна Ворохобина,

д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>;
eLibrary SPIN: 4062-6409;
e-mail: natvorokh@mail.ru

Людмила Иосифовна Великанова, д-р биол. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9352-4035>;
Scopus Author ID: 6701531680;
eLibrary SPIN: 5586-4851;
e-mail: velikanova46@gmail.com

AUTHORS INFO

Valentina V. Kalugina, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>;
eLibrary SPIN: 3996-7284;
e-mail: kaluginavav@gmail.com

Natalia V. Vorokhobina,

MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>;
eLibrary SPIN: 4062-6409;
e-mail: natvorokh@mail.ru

Ludmila I. Velikanova, Dr. Sci. (Biol.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9352-4035>;
Scopus Author ID: 6701531680;
eLibrary SPIN: 5586-4851;
e-mail: velikanova46@gmail.com

Зульфия Рифгатовна Шафигуллина, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8292-8504>;
eLibrary SPIN: 7569-3823;
e-mail: zula183@mail.ru

* **Екатерина Валерьевна Малеваная**, канд. хим. наук;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0880-0814>;
Scopus Author ID: 55657420600;
eLibrary SPIN: 8814-0716;
e-mail: e.malevanaia@gmail.com

Елена Геннадьевна Стрельникова, канд. хим. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1208-8092>;
Scopus Author ID: 57190013028;
eLibrary SPIN: 6631-6962;
e-mail: lstrelnikova@inbox.ru

Ваган Юрикович Бохян, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>;
Scopus Author ID: 6507344683;
eLibrary SPIN: 1040-0138;
e-mail: v_bokhyan@kand.ru

Тимур Альбертович Бритвин, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6160-1342>;
Scopus Author ID: 6506344903;
eLibrary SPIN: 1207-2935;
e-mail: t.britvin@gmail.com

Николай Евгеньевич Кушлинский, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>;
Scopus Author ID: 7005430266;
eLibrary SPIN: 6225-1487;
e-mail: kne3108@gmail.com

Zulfiya R. Shafigullina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8292-8504>;
eLibrary SPIN: 7569-3823;
e-mail: zula183@mail.ru

* **Ekaterina V. Malevanaya**, Cand. Sci. (Chem.);
address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0880-0814>;
Scopus Author ID: 55657420600;
eLibrary SPIN: 8814-0716;
e-mail: e.malevanaia@gmail.com

Elena G. Strelnikova, Cand. Sci. (Chem.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1208-8092>;
Scopus Author ID: 57190013028;
eLibrary SPIN: 6631-6962;
e-mail: lstrelnikova@inbox.ru

Vagan Yu. Bokhyan, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>;
Scopus Author ID: 6507344683;
eLibrary SPIN: 1040-0138;
e-mail: v_bokhyan@kand.ru

Timur A. Britvin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6160-1342>;
Scopus Author ID: 6506344903;
eLibrary SPIN: 1207-2935;
e-mail: t.britvin@gmail.com

Nikolay E. Kushlinskii, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor, Academician of RAS;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>;
Scopus Author ID: 7005430266;
eLibrary SPIN: 6225-1487;
e-mail: kne3108@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author