

УДК: 615.277.3-072.85

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-115-123>

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ. ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ПРОЦЕССА

АКИМЕНКО М. А.^{1,2*}, ВОРОНОВА О. В.^{1,2}, АЛХУСЕЙН-КУЛЯГИНОВА М. С.¹, АЛЬНИКИН А. Б.¹,
КОРНИЕНКО Н. А.¹, ДОДОХОВА М. А.¹, ГУЛЯН М. В.¹, КОТИЕВА И. М.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Несмотря на широкий арсенал химиотерапевтических средств, актуальными являются поиск и изучение новых соединений, предположительно обладающих противоопухолевым действием. Морфологическая диагностика патологических процессов, происходящих под действием фармакологически активных веществ, является важнейшей составляющей доклинического исследования соединений с предполагаемым противоопухолевым действием. О возможном цитотоксическом действии кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства целесообразно судить, используя иммуногистохимический метод исследования органов и систем экспериментальных животных на разных сроках развития опухолевого процесса по косвенным маркерам активности опухолевой прогрессии. Морфологическое исследование паренхиматозных органов и опухолевой ткани в динамике развития злокачественного новообразования является более информативным и доказательным, чем биохимическое исследование. **Цель исследования** – провести сравнительный анализ маркеров активности опухолевого процесса для более эффективного

использования морфологического и иммуногистохимического методов исследования в доклиническом изучении соединений с предполагаемой противоопухолевой активностью для оценки перспектив их применения. Поиск литературы осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY. В работе представлен обзор актуальных молекулярно-биологических маркеров для оценки активности злокачественного процесса в эксперименте: Transforming Growth Factor beta 1 (TGF- β 1), Ki-67, Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), p53, Poly-ADP-ribose polymerase 1 (PARP-1) и Anti-8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), beta III Tubulin, p120 Catenin, Beta Actin. Перечисленные маркеры являются косвенными и могут быть использованы в монорежиме только для скрининговых исследований противоопухолевой и антиметастатической активности, в которых идет сортировка большого количества соединений по принципу эффективности. При проведении углубленного исследования фармакологической активности соединений-лидеров необходимо выполнение комплексного иммуногистохимического исследования. Проведенный нами анализ лите-

Для цитирования:

Акименко М. А., Воронova О. В., Алхусейн-Кулягинова М. С., Альникин А. Б., Корниенко Н. А., Додохова М. А., Гулян М. В., Котиева И. М. Возможности иммуногистохимии для оценки патогенетических механизмов действия соединений с предполагаемым противоопухолевым действием. Часть I. Общие показатели активности процесса. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 115-123. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-115-123>

*Корреспонденцию адресовать:

Акименко Марина Анатольевна, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, E-mail: akimenkoma@yandex.ru
© Акименко М. А. и др.

ратурных данных подтверждает значимость подбора оптимальных, чувствительных, экономически целесообразных и доступных маркеров, что в свою очередь ведет к улучшению диагностических панелей и их стандартизации для упрощения их перехода в клиническую практику.

Ключевые слова: доклинические исследования, противоопухолевые лекарственные

средства, иммуногистохимия, морфологический метод.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

REVIEW ARTICLE

THE POSSIBILITIES OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY FOR ASSESSING THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF ACTION OF COMPOUNDS WITH A SUSPECTED ANTITUMOR EFFECT. PART I. GENERAL INDICATORS OF THE PROCESS ACTIVITY

MARINA A. AKIMENKO^{1,2*}, OLGA A. VORONOVA^{1,2}, MARGARITA S. ALKHUSEYN-KULIAGINOVA¹, ALEXANDER B. ALNIKIN¹, NATALIA A. KORNIENKO¹, MARGARITA A. DODOKHOVA¹, MARINA V. GULYAN¹, INGA M. KOTIEVA¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²Private healthcare institution Clinical hospital "RZD medicine", Rostov-on-Don, Russian Federation

English ►

Abstract

Despite the wide arsenal of chemotherapeutic agents, the search and study of new compounds with an alleged antitumor effect is relevant. Morphological diagnostics of pathological processes occurring under the action of pharmacologically active substances is the most important component of preclinical research of compounds with an alleged antitumor effect. It is advisable to use information about the possible cytotoxic effect of candidates for antitumor drugs using an immunohistochemical method for studying organs and systems of experimental animals at different stages of the development of the tumor process by indirect markers of tumor progression activity. Morphological examination of parenchymal organs and tumor tissue in the dynamics of the development of malignant neoplasm is more in-

formative and evidence-based than biochemical research. **The aim of the study** is to conduct a comparative analysis of markers of tumor process activity for more effective use of morphological and immunohistochemical research methods in the preclinical study of compounds with suspected antitumor activity to assess the prospects for their use with the detection of tumor process activity. The literature search was carried out using the Scopus, Web of Science, PubMed and eLIBRARY databases. The paper presents an overview of current molecular biological markers for assessing the activity of the malignant process in the experiment: Transforming Growth Factor beta 1 (TGF- β 1), Ki-67, Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), p53, Poly-ADP-ribose polymerase 1 (PARP-1) and Anti-8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), beta III Tubulin, p120

For citation:

Marina A. Akimenko, Olga A. Voronova, Margarita S. Alkhuseyn-Kuliaginova, Alexander B. Alnikin, Natalia A. Kornienko, Margarita A. Dodokhova, Marina V. Gulyan, Inga M. Kotieva. The possibilities of immunohistochemistry for assessing the pathogenetic mechanisms of action of compounds with a suspected antitumor effect. Part I. General indicators of the process activity. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 115-123. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-115-123>

*Corresponding author:

Dr. Marina A. Akimenko, 29, Nahichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation, E-mail: akimenkoma@yandex.ru
© Marina A. Akimenko, et al.

Catenin, Beta Actin. The listed markers are indirect and can be used in a single mode only for screening studies of antitumor and antimetastatic activity in which a large number of compounds are sorted according to the principle of effectiveness. When conducting an in-depth study of the pharmacological activity of the leader compounds it is necessary to perform a comprehensive immunohistochemical study. Our analysis of the literature data confirms the importance of selecting optimal, sensitive, eco-

nomically feasible and affordable markers, which in turn leads to the improvement of diagnostic panels and their standardization to simplify their transition into clinical practice.

Keywords: preclinical studies, anticancer drugs, immunohistochemistry, morphological method.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

Введение

В России на конец отчетного 2021 года число пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением, составило около 4 миллионов человек [1]. Лекарственная терапия является основным методом для лечения пациентов всех групп диспансерного наблюдения. В реестре лекарственных средств зарегистрировано около 120 наименований противоопухолевых лекарственных препаратов [2], которые классифицированы на группы по признакам: химическая структура, основной механизм противоопухолевого действия и происхождение. Результирующим действием всех противоопухолевых средств является реализация нескольких механизмов: повреждение структуры ДНК различными биохимическими превращениями; нарушение процесса митотического деления путем изменения транскрипции и трансляции, а также воздействия на динамическое состояние тубулиновых микротрубочек; угнетение активности ферментов окислительного фосфорилирования, энергообеспечения синтетических процессов и митоза; запуск апоптоза; снижение активности опухолевого неоангиогенеза, активация противоопухолевого иммунного ответа и др.

Несмотря на широкий арсенал химиотерапевтических средств, актуальными являются поиск и изучение новых соединений, предположительно обладающих противоопухолевым действием. Процесс создания лекарственного средства требует колоссальных затрат времени и средств, не говоря о его трудоемкости [3]. Морфологическая оценка патологических процессов, происходящих под действием фармакологически активных веществ, является важнейшей составляющей доклинического исследования соединений с предполагаемым противоопухолевым действием. Информацию

о патогенетических звеньях действия кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства можно получить, используя иммуногистохимический метод исследования органов и систем экспериментальных животных на разных сроках развития опухолевого процесса по косвенным маркерам активности опухолевой прогрессии. Морфологическое исследование паренхиматозных органов и опухолевой ткани в динамике развития злокачественного новообразования является более информативным и доказательным, чем биохимическое исследование.

Цель исследования

Проанализировать и систематизировать информацию об использовании морфологического и иммуногистохимического методов исследования в доклиническом изучении соединений с предполагаемой противоопухолевой активностью для оценки перспектив их применения.

Материалы и методы

Поиск литературы осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY.

Основная часть

При морфологическом исследовании для оценки активности развития онкологического процесса в эксперименте используются следующие молекулярно-биологические маркеры: Transforming Growth Factor beta 1 (TGF- β 1), Ki67, Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), p53, Poly-ADP-ribose polymerase 1 (PARP-1) и Anti-8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), beta III Tubulin, p120 Catenin, Beta Actin.

Дадим краткую характеристику используемых в иммуногистохимическом исследовании маркеров.

TGF- β представляет собой сложный полипептид, который оказывает существенное влияние на регуляцию клеточного цикла, рост и развитие, дифференцировку, синтез внеклеточного матрикса (ВКМ), гемопоэз, хемотаксис и иммунный ответ [4]. TGF- β существует в виде 5 изоформ, три из которых экспрессируются в нормальных тканях млекопитающих и обозначаются как TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 [5]. Каждая изоформа кодируется своим уникальным геном, расположенным на различных хромосомах [6]. Три изоформы TGF- β имеют сходные биологические эффекты, однако наиболее выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении, ремоделировании и фиброзировании сосудов обладает TGF- β 1. Свои различные эффекты TGF- β 1 осуществляет через сложную сеть лиганд-рецепторных взаимодействий, проводящих соответствующие сигналы. TGF- β 1 может выполнять двоякую роль: в зависимости от стадии и типа опухоли он действует как супрессор опухоли или как активатор. Такое переключение от опухолевой супрессии к онкогенной активности также известно, как «парадокс TGF- β » [7,8]. Почти все клетки в организме, не только эпителий и лимфоциты, но и строма, клеточный иммунитет и эндотелиоциты, связаны с возникновением и развитием опухоли. Большинство опухолевых клеток экспрессируют TGF- β 1 [9]. Данный полипептид не может являться маркером выбора при анализе изменения активности опухолевого прогрессирования в силу переключения модальности при интерпретации.

Ki-67 представляет собой специфический белок, находящийся в ядерном материале опухолевой клетки, и является необходимым для осуществления ее пролиферации. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 проводится для выявления в организме человека активного опухолевого роста и помогает выявить опухолевые клетки в активной фазе клеточного цикла (G1-, S-, G2- и M-фазы) [10]. Ki-67 может быть обнаружен в фазах активного клеточного цикла, включая фазы G1, S, G2 и M, с максимальной экспрессией в фазах G2 и ранних митозах, но меньшей экспрессией в ранней фазе G1 [11]. Затем уровень Ki-67 быстро снижается в анафазе и телофазе во время митоза. Этот вариабельный паттерн экспрессии Ki-67 играет роль не только в пролиферации опухоли, но и в стабилизации репликации ДНК. Во

время митоза Ki-67 является основным белковым компонентом перихромосомного слоя, который сохраняется на протяжении всего митоза, предотвращая агрегацию хромосом [12]. Ki-67 позволяет принять его в качестве индикатора клеточной пролиферации при различных видах рака [13]. Активно пролиферирующие раковые клетки представляют «фракцию роста» опухоли. Изучение ядерного белка Ki-67 и его ассоциации с механизмами деления клетки открывают новые перспективы в изучении патоморфоза онкологических заболеваний. Интерпретация результатов при изучении данного маркера является простой и однозначной.

TNF- α является основным воспалительным цитокином с плейотропным действием, который производит различные стимулы при различных физиологических и патологических состояниях и может присутствовать как в виде трансмембранного белка, так и в виде растворимого цитокина. Оба лиганда взаимодействуют с двумя разными рецепторами, TNFR1 и TNFR2, которые опосредуют их биологические эффекты. TNF α – член надсемейства цитокинов TNF/TNFR и, как другие члены семейства, участвует в поддержании гомеостаза иммунной системы. Парадоксален эффект TNF α : с одной стороны, он выступает как противоопухолевый агент, а с другой – как медиатор роста опухоли [14]. TNF- α участвует в активации множественных клеточных сигнальных каскадов, которые связывают воспаление и эволюцию опухоли. Вместе с тем среди большого количества медиаторов воспаления отмечают особую роль TNF α в дисфункциях сосудистого эндотелия. Масычева В. И. с соавторами показали, что цитокин способствует повышению проницаемости эндотелия, накоплению нейтрофилов и макрофагов в тканях, усилению прокоагулянтных и ослаблению антикоагулянтных свойств эндотелия. TNF α может запускать сигнальные каскады, ведущие к апоптозу эндотелиальных клеток *in vitro*, что, предположительно, может усиливать прокоагулянтные свойства сосудов и усиление их проницаемости *in vivo* [15]. Явление множественного разнонаправленного действия не позволяет охарактеризовать этот маркер как оптимальный для использования в области доклинических исследований новых лекарственных субстанций.

Повреждение ДНК является важным шагом в процессе канцерогенеза [16]. Надежные механизмы репарации защищают ДНК, удаляя

повреждения. Известно, что отклонения в этой тонкой настройке дестабилизируют клеточный метаболический гомеостаз [17]. В настоящее время для выявления возможных повреждений ДНК используют такие молекулярно-биологические маркеры, как p53, Poly-ADP-ribose polymerase 1 (PARP-1) и Anti-8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) [18, 19].

Белок p53 — это транскрипционный фактор, критический регулятор ответов на острое повреждение ДНК [20]. В контексте повреждения ДНК считается, что p53 является решающим фактором транскрипции, который избирательно активирует гены как часть специфических программ экспрессии генов для определения клеточных результатов [21]. Выполняя свою контрольную функцию, p53 не является непосредственным участником, необходимым для протекания тех или иных процессов: его активность проявляется только в ответ на отклонения от нормы. Его биологическая роль заключается в обеспечении стабильности генома и генетической однородности клеток в целостном организме [22]. Белок p53, часто называемый «стражем генома», который в ответ на повреждение ДНК становится функционально активным и запускает либо временную остановку клеточного цикла, либо гибель клеток (апоптоз), либо постоянную остановку клеточного цикла (клеточное старение). И апоптоз, и клеточное старение являются мощными механизмами подавления опухолей, которые необратимо предотвращают неопластическую трансформацию поврежденных клеток.

PARP-1 представляет собой фермент, участвующий в различных путях репарации ДНК и в поддержании стабильности генома [23]. PARP1 может специфически связываться и восстанавливать разрывы нитей ДНК, вызванные несколькими генотоксическими агентами, помимо этого, он также участвует в регуляции широкого спектра важных клеточных процессов, включая регуляцию транскрипции, модификацию хроматина, клеточный гомеостаз, пролиферацию и гибель клеток [24]. Новые данные показывают, что чрезмерная активация PARP-1 вызывает фрагментацию ДНК хроматина и запускает внутреннюю PARP-1-зависимую программу гибели клеток, которая может быть заблокирована генетической делецией или фармакологическим ингибированием PARP-1. Таким образом, PARP-1 играет важную роль в поддержании стабильности генома, либо способствуя репарации/репли-

кации ДНК, либо запуская фрагментацию ДНК для уничтожения клеток [25].

Активные формы кислорода (АФК) могут повреждать липиды, нуклеиновые кислоты и белки, тем самым изменяя их функции. При нарушении баланса между продукцией АФК и антиоксидантной защитой возникает состояние окислительного стресса. Биомаркер 8-OHdG был основным маркером для измерения эффекта эндогенного окислительного повреждения ДНК и в качестве фактора инициации и стимулирования канцерогенеза [26]. Среди всех азотистых оснований гуанин наиболее подвержен окислению АФК, и его окислительное повреждение приводит к образованию 8-OHdG [27]. Образование 8-OHdG на ДНК может вызывать мутации неправильного спаривания G:C-T:A, которые, как считается, тесно связаны с развитием и прогрессированием опухолей, старением клеток и некоторыми дегенеративными заболеваниями [28].

Молекулярно-биологические маркеры p53, PARP-1 и 8-OHdG являются очень опосредованными маркерами и не могут быть использованы в области скринингового исследования новых противоопухолевых лекарственных средств.

Злокачественные новообразования — это заболевание, при котором утрачиваются или нарушаются многие характеристики нормального поведения клеток. Неконтролируемая пролиферация клеток и неадекватная выживаемость клеток являются общими чертами всех видов рака, но, кроме того, прогрессированию рака также сопутствуют дефекты клеточного морфогенеза, которые приводят к разрушению тканей, приобретению несоответствующих миграционных и инвазивных характеристик и генерации геномной нестабильности из-за дефектов митоза [29]. Метастазирование является причиной наибольшего числа смертей от опухолей. Перемещение опухолевых клеток из одного места в другое представляет собой сложный процесс, требующий резкого ремоделирования клеточного цитоскелета. Различные компоненты цитоскелета — микрофиламенты, микротрубочки и промежуточные филаменты высоко интегрированы, и их функции хорошо организованы в нормальных клетках. Напротив, мутации и аномальная экспрессия цитоскелетных и ассоциированных с цитоскелетом белков играют важную роль в способности раковых клеток сопротивляться химиотерапии и метастазировать [30]. Для достижения этих

фундаментальных изменений формы и положения клеток необходимы механизмы, связывающие клеточный цикл с модуляцией цитоархитектоники. Ремоделирование формы клетки подразумевает существование специфических механизмов, которые связывают механизм клеточного цикла с контролем адгезии и цитоскелета [31]. Для установления признаков ремоделирования в морфологической диагностике используют следующие иммуногистохимические маркеры: β III - tubulin, p120 Catenin, Beta Actin.

Микротрубочки представляют собой многофункциональные белки цитоскелета, которые участвуют в важнейших клеточных функциях, включая поддержание формы клеток, внутриклеточный транспорт, мейоз и митоз [32]. Микротрубочки представляют собой полимерные структуры, состоящие из субъединиц тубулина. Каждая субъединица состоит из гетеродимера α - и β -тубулина. Beta III-tubulin условно экспрессируется в ряде тканей после воздействия токсичной микросреды, характеризующейся гипоксией и плохой обеспеченностью питательными веществами [33]. Повышенные уровни β III - tubulin связаны с резистентностью к широкому спектру лекарств при различных карциномах и с неблагоприятным прогнозом различных эпителиальных раков [34]. Экспрессия белков микротрубочек часто нарушается при злокачественных новообразованиях [30].

Белок p120-Catenin (p120) – важный регуляторный компонент адгезивного комплекса кадгерина. Основной функцией p120 в клетках млекопитающих является стабилизация кадгеринов на клеточной мембране путем модулирования доставки и деградации кадгерина через мембрану. Экспрессия молекул адгезии на

клеточной поверхности становится регуляторным механизмом, фундаментально важным для тканевой организации [35]. Изменение клеточной подвижности является отличительной чертой метастазирования, ключевым требованием этого процесса является динамическая реорганизация актинового цитоскелета [36]. Актиновый цитоскелет играет решающую роль во многих клеточных процессах, а его реорганизация важна для поддержания клеточного гомеостаза. Однако в случае раковых клеток актин и актин-связывающие белки участвуют во всех стадиях опухолевой прогрессии [37].

Beta Actin (β -actin) – высококонсервативный структурный белок цитоскелета, связанный с ростом и миграцией клеток [38]. Новые данные свидетельствуют о том, что β -actin по-разному экспрессируется и играет решающую роль при многих заболеваниях человека, особенно при злокачественных новообразованиях. Структура цитоскелета и система актиновых микрофиламентов регулируют адгезию и передвижение опухолевых клеток, что важно для роста опухоли и метастазирования [39].

Из цитоскелетных и ассоциированных с цитоскелетом белков наибольшей информативностью обладает маркер p120-Catenin, он наиболее полно из перечисленных показателей, отражает изменение активности роста и метастазирования злокачественных новообразований.

Проведенный нами анализ литературных данных подтверждает значимость подбора оптимальных, чувствительных, экономически целесообразных и доступных маркеров, что, в свою очередь, ведет к улучшению диагностических панелей и их стандартизации для упрощения их перехода в клиническую практику.

Литература:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.
2. Министерство здравоохранения РФ. Государственный реестр лекарственных средств. М., 2021. Ссылка активна на 26.03.2023. <http://grls.rosminzdrav.ru>
3. Казанчева О.Д., Герасименко А.С. Методология поиска новых биологически активных фармакологических веществ с рецепторной активностью. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;8-4:522-525.
4. Hata A., Chen Y.G. TGF- β Signaling from Receptors to Smads. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016;8(9):a022061. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022061>
5. Zhang Y., Alexander P.B., Wang X.F. TGF- β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017;9(4):a022145. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022145>
6. Ma W., Qin Y., Chapuy B., Lu C. LRRC33 is a novel binding and potential regulating protein of TGF- β 1 function in human acute myeloid leukemia cells. *PLoS One*. 2019;14(10):e0213482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213482>
7. Wang J., Xiang H., Lu Y., Wu T. Role and clinical significance of TGF β 1 and TGF β R1 in malignant tumors (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2021;47(4):55. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4888>
8. de Streele G., Lucas S. Targeting immunosuppression by TGF- β 1 for cancer immunotherapy. *Biochem. Pharmacol.* 2021;192:114697. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114697>
9. Sato R., Imamura K., Semba T., Tomita Y., Saeki S., Ikeda K., Komohara Y., Suzuki M., Sakagami T., Saya H., Arima Y. TGF β Signaling Activated by Cancer-Associated Fibroblasts Determines the Histological Signature of Lung Adenocarcinoma. *Cancer Research*. 2021;81(18):4751-4765. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3941>
10. Genç C.G., Falconi M., Partelli S., Muffatti F., van Eeden S., Dogliani C., Klumpen H.J., van Eijck C., Nieveen E. Recurrence of pan-

- creatic neuroendocrine tumors and survival predicted by Ki67. *Ann. Surg. Oncol.* 2018;25(8):2467-2474. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6518-2>
11. Sobecki M., Mrouj K., Colinge J., Gerbe F., Jay P., Krasinska L., Dulic V., Fisher D. Cell-Cycle Regulation Accounts for Variability in Ki-67 Expression Levels. *Cancer Res.* 2017;77(10):2722-2734. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0707>
 12. Sun X., Bizhanova A., Matheson T.D., Yu J., Zhu L.J., Kaufman P.D. Ki-67 Contributes to Normal Cell Cycle Progression and Inactive X Heterochromatin in p21 Checkpoint-Proficient Human Cells. *Mol. Cell. Biol.* 2017;37(17):e00569-16. <https://doi.org/10.1128/MCB.00569-16>
 13. Sun X., Kaufman P.D. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma.* 2018;127(2):175-186. <https://doi.org/10.1007/s00412-018-0659-8>
 14. Liu D., Wang X., Chen Z. Tumor Necrosis Factor- α , a Regulator and Therapeutic Agent on Breast Cancer. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2016;17(6):486-494. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160301102713>
 15. Масычева В.И., Белкина А.О., Даниленко Е.Д., Сысоева Г.М. Некоторые аспекты клинических испытаний препаратов фактора некроза опухоли. *Российский биотерапевтический журнал.* 2010;9(4):39-44.
 16. Chatterjee N., Walker G.C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ. Mol. Mutagen.* 2017;58(5):235-263. <https://doi.org/10.1002/em.22087>
 17. Carusillo A., Mussolino C. DNA Damage: From Threat to Treatment. *Cells.* 2020;9(7):1665. <https://doi.org/10.3390/cells9071665>
 18. Boutelle A.M., Attardi L.D. p53 and Tumor Suppression: It Takes a Network. *Trends Cell Biol.* 2021;31(4):298-310. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.12.011>
 19. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Трепель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Котиева В.М. Вторичная митохондриальная дисфункция как механизм противоопухолевого и антиметастатического действия гибридных оловоорганических соединений. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2021;24(11):28-33. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-11-05>
 20. Hafner A., Bulky M.L., Jambhekar A., Lahav G. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019;20(4):199-210. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0110-x>
 21. Vaddavalli P.L., Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging. *Trends Genet.* 2022;38(6):598-612. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.02.010>
 22. Chen A.C.H., Peng Q., Fong S.W., Lee K.C., Yeung W.S.B., Lee Y.L. DNA Damage Response and Cell Cycle Regulation in Pluripotent Stem Cells. *Genes (Basel).* 2021;12(10):1548. <https://doi.org/10.3390/genes12101548>
 23. Kim C., Wang X.D., Yu Y. PARP1 inhibitors trigger innate immunity via PARP1 trapping-induced DNA damage response. *Elife.* 2020;9:e60637. <https://doi.org/10.7554/eLife.60637>
 24. Wang Y., Luo W., Wang Y. PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response. *DNA Repair (Amst).* 2019;81:102651. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102651>
 25. Jelic M.D., Mandic A.D., Maricic S.M., Srdjenovic B.U. Oxidative stress and its role in cancer. *J. Cancer Res. Ther.* 2021;17(1):22-28. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_862_16
 26. Nakabeppu Y., Ohta E., Abolhassani N. MTH1 as a nucleotide pool sanitizing enzyme: Friend or foe? *Free Radic. Biol. Med.* 2017;107:151-158. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.002>
 27. Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Трепель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Гибридные оловоорганические соединения – модуляторы апоптотических процессов в печени при однократном и многократном введении крысам линии Wistar. *Уральский медицинский журнал.* 2021;20(4):18-23. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-18-23>
 28. Qing X., Shi D., Lv X., Wang B., Chen S., Shao Z. Prognostic significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in solid tumors: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):997. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6189-9>
 29. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепятики Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. *Российский журнал боли.* 2017;(3-4(54)):17-25.
 30. Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Шлык С.В., Дробота Н.В., Шпаковский Д.Б. Микротрубочки цитоскелета клеток как одна из возможных мишеней действия противоопухолевых препаратов. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(3):25-31. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-3-25-31>
 31. Person F., Wilczak W., Hube-Magg C., Burdelski C., Möller-Koop C., Simon R., Noriega M., Sauter G., Steurer S., Burdak-Rothkamm S., Jacobsen F. Prevalence of β III-tubulin (TUBB3) expression in human normal tissues and cancers. *Tumour Biol.* 2017;39(10):1010428317712166. <https://doi.org/10.1177/1010428317712166>
 32. Mariani M., Karki R., Spennato M., Pandya D., He S., Andreoli M., Fiedler P., Ferlini C. Class III β -tubulin in normal and cancer tissues. *Gene.* 2015;563(2):109-114. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.03.061>
 33. Akalovich S., Portyanko A., Pundik A., Mezheyeuski A., Doroshenko T. 5-FU resistant colorectal cancer cells possess improved invasiveness and β III-tubulin expression. *Exp. Oncol.* 2021;43(2):111-117. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-2.16314>
 34. Duly A.M.P., Kao F.C.L., Teo W.S., Kavallaris M. β III-Tubulin Gene Regulation in Health and Disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;10:851542. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.851542>
 35. Davis M.A., Ireton R.C., Reynolds A.B. A core function for p120-catenin in cadherin turnover. *J. Cell Biol.* 2003;163(3):525-534. <https://doi.org/10.1083/jcb.200307111>
 36. Izdebska M., Zielińska W., Hałas-Wiśniewska M., Grzanka A. Involvement of Actin and Actin-Binding Proteins in Carcinogenesis. *Cells.* 2020;9(10):2245. <https://doi.org/10.3390/cells9102245>
 37. Liu K., Gao R., Wu H., Wang Z., Han G. Single-cell analysis reveals metastatic cell heterogeneity in clear cell renal cell carcinoma. *J. Cell. Mol. Med.* 2021;25(9):4260-4274. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16479>
 38. Gu Y., Tang S., Wang Z., Cai L., Lian H., Shen Y., Zhou Y. A pan-cancer analysis of the prognostic and immunological role of β -actin (ACTB) in human cancers. *Bioengineered.* 2021;12(1):6166-6185. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1973220>
 39. Mondal C., Di Martino J.S., Bravo-Cordero J.J. Actin dynamics during tumor cell dissemination. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 2021;360:65-98. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2020.09.004>

References:

1. Kaprina AD, Starinskogo VV, Shakhzadovoy AO, editors. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 g.* Moscow : MNIOI im PA Gertsena - filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. (In Russ).
2. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. *State Register of Medicines.* Moscow, 2021. (In Russ). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 26.03.2023.
3. Kazancheva OD, Gerasimenko AS. Search methodology of the new biologically active pharmaceutical substances with receptor activity. *International journal of applied and fundamental research.* 2016;8-4:522-525. (In Russ).
4. Hata A, Chen YG. TGF- β Signaling from Receptors to Smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(9):a022061. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022061>
5. Zhang Y, Alexander PB, Wang XF. TGF- β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4):a022145. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022145>
6. Ma W, Qin Y, Chapuy B, Lu C. LRRC33 is a novel binding and potential regulating protein of TGF- β 1 function in human acute myeloid leukemia cells. *PLoS One.* 2019;14(10):e0213482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213482>
7. Wang J, Xiang H, Lu Y, Wu T. Role and clinical significance of TGF β 1 and

- TGF β R1 in malignant tumors (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(4):55. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4888>
8. de Streel G, Lucas S. Targeting immunosuppression by TGF- β 1 for cancer immunotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2021;192:114697. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114697>
9. Sato R, Imamura K, Semba T, Tomita Y, Saeki S, Ikeda K, Komohara Y, Suzuki M, Sakagami T, Saya H, Arima Y. TGF β Signaling Activated by Cancer-Associated Fibroblasts Determines the Histological Signature of Lung Adenocarcinoma. *Cancer Research*. 2021;81(18):4751-4765. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3941>
10. Genç CG, Falconi M, Partelli S, Muffatti F, van Eeden S, Doglioni C, Klumpen HJ, van Eijck C, Nieveen E. Recurrence of pancreatic neuroendocrine tumors and survival predicted by Ki67. *Annals of Surgical Oncology*. 2018;25(8):2467-2474. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6518-2>
11. Sobacki M, Mrouj K, Colinge J, Gerbe F, Jay P, Krasinska L, Dulic V, Fisher D. Cell-Cycle Regulation Accounts for Variability in Ki-67 Expression Levels. *Cancer Res*. 2017;77(10):2722-2734. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0707>
12. Sun X, Bizhanova A, Matheson TD, Yu J, Zhu LJ, Kaufman PD. Ki-67 Contributes to Normal Cell Cycle Progression and Inactive X Heterochromatin in p21 Checkpoint-Proficient Human Cells. *Mol Cell Biol*. 2017;37(17):e00569-16. <https://doi.org/10.1128/MCB.00569-16>
13. Sun X., Kaufman P.D. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma*. 2018;127(2):175-186. <https://doi.org/10.1007/s00412-018-0659-8>
14. Liu D, Wang X, Chen Z. Tumor Necrosis Factor- α , a Regulator and Therapeutic Agent on Breast Cancer. *Curr Pharm Biotechnol*. 2016;17(6):486-94. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160301102713>
15. Masysheva VI, Belkina AO, Danilenko ED, Sysoeva GM. Some Aspects of clinical trials of the TNF- α based preparations. *Russian journal of biophysics*. 2010;9(4):39-44. (In Russ).
16. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58(5):235-263. <https://doi.org/10.1002/em.22087>
17. Carusillo A, Mussolino C. DNA Damage: From Threat to Treatment. *Cells*. 2020;9(7):1665. <https://doi.org/10.3390/cells9071665>
18. Boutelle AM, Attardi LD. p53 and Tumor Suppression: It Takes a Network. *Trends Cell Biol*. 2021;31(4):298-310. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.12.011>
19. Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM, Milaeva ER, Shpakovsky DB, Trepel VG, Alkhuseyn-kulyaginova MS, Kotieva VM. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of antitumor and antimetastatic action of hybrid organotin compounds. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2021;24(11):28-33. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-11-05> (In Russ).
20. Hafner A, Bulyk ML, Jambhekar A, Lahav G. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(4):199-210. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0110-x>
21. Vaddavalli P.L., Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging. *Trends Genet*. 2022;38(6):598-612. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.02.010>
22. Chen ACH, Peng Q, Fong SW, Lee KC, Yeung WSB, Lee YL. DNA Damage Response and Cell Cycle Regulation in Pluripotent Stem Cells. *Genes (Basel)*. 2021;12(10):1548. <https://doi.org/10.3390/genes12101548>
23. Kim C, Wang XD, Yu Y. PARP1 inhibitors trigger immune immunity via PARP1 trapping-induced DNA damage response. *Elife*. 2020;9:e60637. <https://doi.org/10.7554/eLife.60637>
24. Wang Y, Luo W, Wang Y. PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response. *DNA Repair (Amst)*. 2019;81:102651. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102651>
25. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther*. 2021;17(1):22-28. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_862_16
26. Nakabeppu Y, Ohta E, Abolhassani N. MTH1 as a nucleotide pool sanitizing enzyme: Friend or foe? *Free Radic Biol Med*. 2017;107:151-158. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.002>
27. Dodokhova MA, Kotieva IM, Safronenko AV, Trepel VG, Alkhuseyn-Kulyaginova MS, Shpakovskiy DB, Milaeva ER. Hybrid organotin compounds – modulators of apoptotic processes in the liver when administered once and repeatedly to wistar rats. 2021;20(4):18-23. (In Russ). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-18-23>
28. Qing X, Shi D, Lv X, Wang B, Chen S, Shao Z. Prognostic significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in solid tumors: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):997. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6189-9>
29. Kit OI, Kotieva IM, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, Rozenko LY, Cheryarina ND, Pogorelova UA. Angiogenesis growth factors in the intact and pathologically changed skin of female mice with malignant melanoma, which develops on the background of chronic pain. *Russian journal of pain*. 2017;(3-4(54)):17-25. (In Russ).
30. Dodokhova MA, Kotieva IM, Safronenko AV, Shlyk SV, Drobotya NV, Shpakovsky DB. Microtubules as a target of antitumor drugs. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(3):25-31. (In Russ). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-3-25-31>
31. Person F, Wilczak W, Hube-Magg C, Burdelski C, Möller-Koop C, Simon R, Noriega M, Sauter G, Steurer S, Burdak-Rothkamm S, Jacobsen F. Prevalence of β III-tubulin (TUBB3) expression in human normal tissues and cancers. *Tumour Biol*. 2017;39(10):1010428317712166. <https://doi.org/10.1177/1010428317712166>
32. Mariani M, Karki R, Spennato M, Pandya D, He S, Andreoli M, Fiedler P, Ferlini C. Class III β -tubulin in normal and cancer tissues. *Gene*. 2015;563(2):109-114. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.03.061>
33. Akalovich S, Portyanko A, Pundik A, Mezheyski A, Doroshenko T. 5-FU resistant colorectal cancer cells possess improved invasiveness and β III-tubulin expression. *Exp Oncol*. 2021;43(2):111-117. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-2.16314>
34. Duly AMP, Kao FCL, Teo WS, Kavallaris M. β III-Tubulin Gene Regulation in Health and Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:851542. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.851542>
35. Davis MA, Ireton RC, Reynolds AB. A core function for p120-catenin in cadherin turnover. *J Cell Biol*. 2003;163(3):525-534. <https://doi.org/10.1083/jcb.200307111>
36. Izdebska M, Zielińska W, Hałas-Wiśniewska M, Grzanka A. Involvement of Actin and Actin-Binding Proteins in Carcinogenesis. *Cells*. 2020;9(10):2245. <https://doi.org/10.3390/cells9102245>
37. Liu K, Gao R, Wu H, Wang Z, Han G. Single-cell analysis reveals metastatic cell heterogeneity in clear cell renal cell carcinoma. *J Cell Mol Med*. 2021;25(9):4260-4274. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16479>
38. Gu Y, Tang S, Wang Z, Cai L, Lian H, Shen Y, Zhou Y. A pan-cancer analysis of the prognostic and immunological role of β -actin (ACTB) in human cancers. *Bioengineered*. 2021;12(1):6166-6185. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1973220>
39. Mondal C., Di Martino J.S., Bravo-Cordero J.J. Actin dynamics during tumor cell dissemination. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021;360:65-98. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2020.09.004>

Сведения об авторах

Акименко Марина Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29), биолог высшей категории патологоанатомического отделения ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Ростов-на-Дону» (344011, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а).
Вклад в статью: анализ литературных источников, практические поисковые исследования с помощью перечисленных маркеров.
ORCID: 0000-0001-8792-6911

Authors

Dr. Marina A. Akimenko, MD, PhD, Assistant of the Department of Medical Biology and Genetics of Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russia); .biologist of the Pathological Department of Private Health Care Institution «Rostov-on-Don Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"» (92a, Varfolomeeva str., Rostov-on-Don, 344011, Russia).

Contribution: analysis of literary sources, practical search studies using the listed markers.

ORCID: 0000-0001-8792-6911

Воронова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29), заведующая патологоанатомическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Ростов-на-Дону» (344011, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а).
Вклад в статью: анализ литературных источников, идея написания статьи, оценка маркеров с практической точки зрения.
ORCID: 0000-0003-2976-0794

Алхусейн-Кулягинова Маргарита Стефановна, ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).
Вклад в статью: анализ литературных источников, практические поисковые исследования с помощью перечисленных маркеров.
ORCID: 0000-0001-5123-5289

Альникин Александр Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №2, главный врач клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).
Вклад в статью: анализ литературных источников, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-6853-766X

Корниенко Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной анатомии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).
Вклад в статью: анализ литературных источников, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-0485-5869

Додохова Маргарита Авдеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).
Вклад в статью: анализ литературных источников, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-3104-827X

Гулян Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).
Вклад в статью: анализ литературных источников, оформление статьи.
ORCID: 0000-0001-6023-8916

Котиева Инга Мовлиевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону).
Вклад в статью: анализ литературных источников, идея написания статьи.
ORCID: 0000-0002-2796-9466

Dr. Olga V. Voronova, MD, PhD, Assistant of the Department of Forensic Medicine of Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russia), Head of the Pathological Department of Private Health Care Institution «Rostov-on-Don Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"» (92a, Varfolomeeva str., Rostov-on-Don, 344011, Russia).

Contribution: analysis of literary sources, the idea of writing an article, evaluation of markers from a practical point of view.
ORCID: 0000-0003-2976-0794

Dr. Margarita S. Alkhusein-Kulyaginova, MD, assistant of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).
Contribution: analysis of literary sources, practical search studies using the listed markers.
ORCID: 0000-0001-5123-5289

Dr. Alexander B. Alnikin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2, Chief Physician of the clinic of the Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).
Contribution: analysis of literary sources, writing an article.
ORCID: 0000-0002-6853-766X

Dr. Natalia A. Kornienko, MD, PhD, associate Professor of the Department of Normal Anatomy, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).
Contribution: analysis of literary sources, writing an article.
ORCID: 0000-0003-0485-5869

Prof. Margarita A. Dodokhova, MD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).
Contribution: analysis of literary sources, writing an article.
ORCID: 0000-0003-3104-827X

Dr. Marina V. Gulyan, MD, PhD, associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).
Contribution: analysis of literary sources, design of the article.
ORCID: 0000-0001-6023-8916

Prof. Inga M. Kotieva, MD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).
Contribution: analysis of literary sources, the idea of writing an article.
ORCID: 0000-0002-2796-9466

Статья поступила: 11.02.2023 г.

Принята в печать: 30.11.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 11.02.2023

Accepted: 30.11.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.