

Для цитирования: Стуков А.Н., Вершинина С.Ф., Козьявин Н.А., Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Латипова Д.Х., Иванцов А.О., Беспалов В.Г., Семёнов А.Л., Беляева О.А., Киреева Г.С., Александров В.А., Точильников Г.В., Васильева И.Н., Майдин М.А., Тындык М.Л., Круглов С.С., Янус Г.А., Юрова М.Н. Изучение активности ломустина при перевиваемом HER2-положительном раке молочной железы у мышей линии FVB/N, трансгенных по HER2. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(5): 54–60. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-54-60.
For citation: Stukov A.N., Vershinina S.F., Koziaevin N.A., Semiglazova T.Yu., Filatova L.V., Latipova D.Kh., Ivantsov A.O., Bespalov V.G., Semenov A.L., Belyaeva O.A., Kireeva G.S., Alexandrov V.A., Tochilnikov G.V., Vasilyeva I.N., Maydin M.A., Tyndyk M.L., Kruglov S.S., Yanus G.A., Yurova M.N. Study of the effect of lomustin on HER2-positive breast cancer in FVB/N HER-2 transgenic mice. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(5): 54–60. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-54-60.

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЛОМУСТИНА ПРИ ПЕРЕВИВАЕМОМ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МЫШЕЙ ЛИНИИ FVB/N, ТРАНСГЕННЫХ ПО HER2

**А.Н. Стуков¹, С.Ф. Вершинина², Н.А. Козьявин¹, Т.Ю. Семиглазова¹,
Л.В. Филатова¹, Д.Х. Латипова¹, А.О. Иванцов¹, В.Г. Беспалов¹,
А.Л. Семёнов¹, О.А. Беляева¹, Г.С. Киреева¹, В.А. Александров¹,
Г.В. Точильников¹, И.Н. Васильева¹, М.А. Майдин¹, М.Л. Тындык¹,
С.С. Круглов¹, Г.А. Янус^{1,3}, М.Н. Юрова¹**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹
Россия, г. Санкт-Петербург, 197758, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
E-mail: stukov2008@yandex.ru¹

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика
А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия²
Россия, г. Санкт-Петербург, 197758, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70²
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³
Россия, г. Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, 2³

Аннотация

В связи с высоким риском метастазирования HER2-положительного рака молочной железы в головной мозг целесообразно изучение активности при HER2-положительных опухолях препаратов, используемых в терапии опухолевого поражения головного мозга, в частности ломустина. У мышей линии FVB/N, трансгенной по гену рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), с трансплантированным внутримышечно сингенным HER2-положительным раком молочной железы (PMЖ HER2+) однократное пероральное введение ломустина в дозе 50 мг/кг вызвало значительное торможение роста опухоли (ТРО=96 %; $p<0,0001$). О высокой активности ломустина при этой опухоли свидетельствовал и индекс роста опухоли (ИРО), выражающий процентное соотношение между площадью под кинетической кривой роста опухоли в исследуемой и контрольной группах и составивший 33 % ($p<0,001$). В то же время на перевитой внутримышечно опухоли Эрлиха эффект ломустина был незначительным (ТРО \leq 39 %, ИРО=68 %). Ломустин при однократном пероральном введении в дозе 50 мг/кг через 24 ч после интракраниальной трансплантации PMЖ HER2+ мышам FVB/N увеличил медиану продолжительности их жизни до 30 дней по сравнению с 21 днем в контроле ($p<0,001$). Высокий терапевтический эффект ломустина при HER2-положительном раке молочной железы у мышей, вероятно, объясняется биологическими особенностями этой опухоли и позволяет считать целесообразным клиническое изучение ломустина при HER2-положительных новообразованиях.

Ключевые слова: HER2-положительный рак молочной железы, трансгенные по гену HER2 мыши линии FVB/N, интракраниальная опухоль, ломустин, индекс роста опухоли.

STUDY OF THE EFFECT OF LOMUSTIN ON HER2-POSITIVE BREAST CANCER IN FVB/N HER-2 TRANSGENIC MICE

A.N. Stukov¹, S.F. Vershinina², N.A. Koziavin¹, T.Yu. Semiglazova¹,
L.V. Filatova¹, D.Kh. Latipova¹, A.O. Ivantsov¹, V.G. Beshpalov¹, A.L. Semenov¹,
O.A. Belyaeva¹, G.S. Kireeva¹, V.A. Alexandrov¹, G.V. Tochilnikov, I.N. Vasilyeva¹,
M.A. Maydin¹, M.L. Tyndyk¹, S.S. Kruglov¹, G.A. Yanus^{1,3}, M.N. Yurova¹

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia¹

68, Leningradskaya Street, Pos. Pesochny, 197758, St. Petersburg, Russia.

E-mail: stukov2008@yandex.ru¹

A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies,

the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia²

70, Leningradskaya Street, Pos. Pesochny, 197758, St. Petersburg, Russia²

St. Petersburg State Pediatric Medical University, the Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russia³

2, Litovskaya Street, 194100, St. Petersburg, Russia³

Abstract

Because of the high risk of brain metastases from HER2-positive breast cancer, the study of the anticancer activity of drugs used to treat brain tumors, in particular lomustine, is of great importance. In the FVB/N Her-2 transgenic mice bearing HER2-positive breast cancer (BC HER2+), a single oral administration of lomustine at a dose of 50 mg/kg resulted in a significant tumor growth inhibition (up to 96 %, $p < 0.0001$). The tumor growth index (TGI) expressed as a ratio between the areas under the kinetic curves of tumor growth in the study and control groups and amounted to 33 % ($p < 0.001$) indicated the high activity of lomustine. However, the effect of lomustine on intramuscularly transplanted Ehrlich tumor was insignificant (tumor growth inhibition and tumor growth index were ≤ 39 % and 68 %, respectively). Lomustine administered orally at a single dose of 50 mg/kg 24 hours after intracranial transplantation of BC HER2+ increased the median survival time up to 30 days in FVB/N mice compared to 21 days in the control group mice ($p < 0.001$). The high therapeutic effect of lomustine in HER2-positive breast cancer mice is likely can be explained by the biological characteristics of this tumor; therefore clinical trials of lomustine for HER2-positive tumors are needed.

Key words: HER2-positive breast cancer, HER2 transgenic FVB/N mice, lomustine, intracranial tumor, tumor growth index.

Введение

Рецептор HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) – представитель семейства рецепторов эпидермального фактора роста, кодируемый протоонкогеном ERBB2 (HER2). Гиперэкспрессия HER2 определяется у 25–30 % больных раком молочной железы (РМЖ) и ассоциируется с агрессивным течением заболевания, низкой чувствительностью к химио- и гормонотерапии [1]. Помимо рака молочной железы повышенная экспрессия HER2 отмечается в клетках рака желудка, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака слюнной железы, муцинозного и светлоклеточного рака яичников, рака эндометрия [2, 3].

У больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 очень высока частота метастазов в ЦНС, достигающая 30–55 % [4], тогда как в общей популяции больных с метастатическим РМЖ этот показатель составляет 5–15 % [5]. Возможности эффективной терапии таких метастазов ограничены. Лечение трастузумаб эмтанзином способствовало увеличению общей продолжительности

жизни больных HER2-положительным раком молочной железы с метастазами в ЦНС до 26,8 мес по сравнению с 12,9 мес у больных, получавших комбинацию лапатиниба с капецитабином, однако выживаемость без прогрессирования была одинаково невысокой – 5,9 и 5,7 мес соответственно [6]. К числу химиотерапевтических препаратов, применяемых в лечении метастатического поражения головного мозга, относится ломустин. В связи с высоким риском метастазирования HER2-положительного РМЖ в головной мозг целесообразно исследование собственной активности ломустина при HER2-положительной опухоли.

Материал и методы

В работе использованы мыши линии FVB/N, трансгенные по гену рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), и мыши BALB/c. Мыши FVB/N, несущие онкоген HER2, первоначально были получены из Национального института старения (Анкаона, Италия) и поддерживаются в виде разведения в виварии ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Эти мыши отличаются значительной частотой развития спонтанных опухолей молочных желез у самок, иногда они возникают и у самцов [7, 8].

В течение эксперимента все животные находились в стандартных условиях содержания (12:12 часовой искусственный режим освещения, проточно-вытяжная вентиляция и температура 20–25 °С), получали стандартный комбинированный корм (ООО «Лабораторкорм») и питьевую воду *ad libitum*. Все экспериментальные исследования проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), под контролем этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Для получения экспериментальной терапевтической модели перевиваемого HER2-положительного рака молочной железы опухоль молочной железы, спонтанно возникшая у мыши-самца линии FVB/N, трансгенной по онкогену HER2, была трансплантирована 9 другим здоровым самцам этой же линии. Перевивка осуществлялась внутримышечно путём введения в бедренную мышцу 0,2 мл 20 % взвеси опухолевой ткани в 0,9 % растворе натрия хлорида. У всех 9 мышей перевивка оказалась положительной. К 31 дню после перевивки масса опухолевых узлов в среднем составила 2463 ± 153 мг. При гистологическом исследовании опухоль характеризовалась как инвазивный рак молочной железы (рис. 1). Исследование мРНК реакцией ПЦР в режиме реального времени по методу delta Ct выявило выраженную экспрессию транскрипта HER2. В криоконсервированном виде опухоль сохраняется в опухолевом банке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Влияние ломустина (Ломустин медак, ГмбХ Германия) на рост данной опухоли, обозначенной

как РМЖ HER2+, изучалось как при её экстра-, так и при интракраниальной трансплантации. Экстракраниальная трансплантация РМЖ HER2+ производилась внутримышечно путем инъекции в бедренную мышцу 0,2 мл 20 % взвеси опухоли в 0,9 % растворе натрия хлорида 28 интактным мышам-самцам линии FVB/N, трансгенной по HER2. Из них 14 мышам на 6-й день после перевивки опухоли был введен ломустин в дозе 50 мг/кг внутрь однократно в виде взвеси в 2,5 % растворе крахмала в объеме 0,2 мл на 10 г массы тела, 14 мышей составили контрольную группу и получили 2,5 % раствор крахмала по 0,2 мл на 10 г массы тела.

Действие ломустина на РМЖ HER2+ у мышей FVB/N сравнивалось с его действием на солидную опухоль Эрлиха у мышей BALB/c. Опухоль Эрлиха была трансплантирована внутримышечно 20 мышам-самцам BALB/c путём инъекции в бедренную мышцу 0,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, содержащих 5×10^6 опухолевых клеток из асцита от мыши с асцитной формой опухоли Эрлиха. На 6-й день после перевивки опухоли Эрлиха 10 мышам был введен ломустин однократно перорально в дозе 50 мг/кг в 2,5 % растворе крахмала, 10 мышей служили контролем и получили 2,5 % раствор крахмала.

Интракраниальная трансплантация РМЖ HER2+ производилась путём введения в головной мозг 0,025 мл 20 % опухолевой взвеси по методике, являющейся модификацией метода внутримозгового заражения мышей вирусом бешенства [9]. При гистологическом исследовании в головном мозге выявлялся очаг опухолевого роста (рис. 2). Исследование проводилось на 22 мышам-самцам трансгенной по HER2 линии FVB/N. Через 24 ч после перевивки 10 мышам был введен ломустин в дозе 50 мг/кг однократно перорально в 2,5 % растворе крахмала, 12 мышам контрольной группы был введен перорально раствор крахмала.

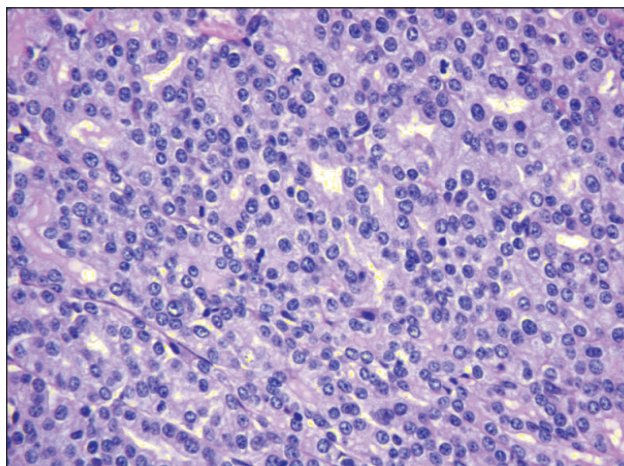


Рис. 1. Микрофото. Внутримышечно трансплантированный HER2-положительный инвазивный рак молочной железы у мыши FVB/N. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

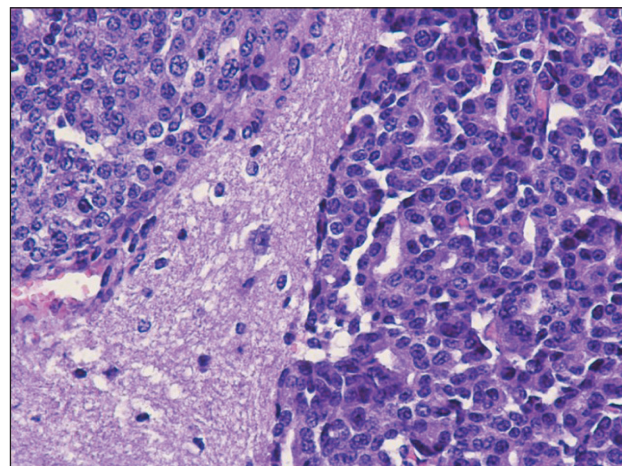


Рис. 2. Микрофото. Головной мозг мыши FVB/N с трансплантированным интракраниально HER2-положительным инвазивным раком молочной железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Противоопухолевая активность при опухолях, трансплантированных внутримышечно, оценивалась по торможению роста опухоли (ТРО), по площади под кинетической кривой роста опухоли (S) и индексу роста опухоли (ИРО), представляющему собой отношение S в исследуемой группе к S в контроле, выраженное в процентах) [10].

Торможение роста опухоли (ТРО) определялось в процентах по формуле

$$TGI = \frac{V_c - V_T}{V_c} \times 100,$$

где ТРО – торможение роста опухоли (%); V_K – средний объем опухоли в контрольной группе, мм³; V_3 – средний объем опухоли в экспериментальной группе, мм³.

Индекс роста опухоли (ИРО) определялся в процентах по формуле

$$TGI = \frac{S_T}{S_C} \times 100,$$

где ИРО – индекс роста опухоли (%), S_3 – площадь под кинетической кривой роста опухоли в экспериментальной группе, а S_K – площадь под кинетической кривой роста опухоли в контрольной группе.

У мышей с РМЖ HER2+, трансплантированной интракраниально, терапевтический эффект оценивался по медиане продолжительности жизни (МПЖ) и по увеличению продолжительности жизни (УПЖ):

$$IST = \frac{MST_T - MST_C}{MST_C} \times 100,$$

где МПЖ_к – медиана продолжительности жизни в контрольной группе; МПЖ₃ – медиана продолжительности жизни в экспериментальной группе.

При статистической обработке результатов опытов использовали методы вариационной статистики с использованием пакетов статистических программ SPSS Statistics 17.0 и GraphPad Prism 6.0. Достоверность различий оценивали с

Таблица 1

Влияние ломустина на рост перевитого внутримышечно HER2-положительного инвазивного рака молочной железы (РМЖ HER2+)

Группа	Объем опухоли мм ³ (M±m), ТРО (%), р к контролю					S	ИРО
	Дни после перевивки						
	12	16	20	24	28		
I.Контроль (n=14)	495 ± 91	1375 ± 198	2251 ± 262	3612 ± 381	6339 ± 455	50286 ± 4456	100 %
II. Ломустин 50 мг/кг (n=14)	19 ± 7 96 % p=0,0004	291 ± 80 75 % p<0,0001	795 ± 156 67 % p<0,0001	1499 ± 250 58 % p<0,0001	3055 ± 358 52 % p<0,0001	16488 ± 2607 p<0,001	33 % p<0,001

Таблица 2

Влияние ломустина на рост перевитой внутримышечно опухоли Эрлиха

Группа	Объем опухоли мм ³ (M±m), ТРО (%), р к контролю					S	ИРО
	Дни после перевивки						
	10	12	15	17	20		
I .Контроль (n=12)	495 ± 91	1375 ± 198	2251 ± 262	3612 ± 381	6339 ± 455	50286 ± 4456	100 %
II. Ломустин 50 мг/кг (n=12)	19 ± 7 96 % p=0.0004	291 ± 80 75 % p<0.0001	795 ± 156 67 % p<0.0001	1499 ± 250 58 % p<0.0001	3055 ± 358 52 % p<0.0001	16488 ± 2607 p<0.001	33 % p<0.001

Таблица 3

Влияние ломустина на продолжительность жизни мышей FVB/N с перевитой интракраниально HER2+ опухолью молочной железы

Группа	Число мышей/живы к 27 дню	МПЖ	95% ДИ	УПЖ, %
I. Контроль	12/0	21	14,2–27,8	
II. Ломустин 50 мг/кг	10/7 (p=0,0007)	30	27,0–33,0 (p<0,001)	43%

Примечание: МПЖ – медиана продолжительности жизни, УПЖ – увеличение продолжительности жизни; 95 % ДИ – 95% доверительный интервал.

использованием критерия *t* Стьюдента, Fisher's LSD теста для one-way ANOVA, лог-ранк теста Ментеля-Хензеля.

Результаты и обсуждение

Однократное пероральное введение ломустина в дозе 50 мг/кг обусловило значительное торможение роста перевитого внутримышечно HER2-положительного рака молочной железы (PMЖ HER2+). На 12-й день после перевивки (6-й день после введения ломустина) торможение роста опухоли достигло 96 % ($p=0,0004$) и в дальнейшем оставалось на достаточно высоком уровне (табл. 1), составив 52 % к концу периода наблюдения на 28 день ($p<0,0001$). Площадь под кинетической кривой роста опухоли у мышей, получивших ломустин, оказалась почти в 3 раза меньше, чем в контроле, соответственно, индекс роста опухоли (ИРО) составил 33 % (табл. 1).

На рост трансплантированной внутримышечно опухоли Эрлиха у мышей BALB/c ломустин не проявил столь выраженного влияния (табл. 2). При введении ломустина в такой же дозе 50 мг/кг торможение роста опухоли Эрлиха было статистически значимым, но не превышало 39 %. Индекс роста опухоли, достигавший 68 %, не свидетельствовал о заметной активности ломустина при опухоли Эрлиха (табл. 2).

У мышей FVB/N с трансплантированным интракраниально PMЖ HER2+ (табл. 3) медиана

продолжительности жизни под влиянием однократного введения ломустина в дозе 50 мг/кг возросла по сравнению с контролем на 43 % ($p<0,001$). К 27 дню после перевивки, когда погибли все 12 мышей в контроле, из 10 мышей, леченных ломустином, оставались живы 7 мышей (70 %; $p=0,0007$).

Таким образом, ломустин проявил значительный терапевтический эффект при HER2-положительном раке молочной железы у мышей линии FVB/N, трансгенной по HER2, тогда как на другой модели – опухоли Эрлиха у мышей BALB/c его действие было весьма умеренным. Очевидно, высокая активность ломустина при HER2-положительном раке молочной железы у мышей FVB/N обусловлена биологическими особенностями этой опухоли, что позволяет считать целесообразным клиническое изучение ломустина при HER2-положительных опухолях.

Заключение

Таким образом, HER2-положительный рак молочной железы у мышей линии FVB/N, трансгенной по HER2, обладает значительной чувствительностью к ломустину как при экстра-, так и при интракраниальной локализации опухоли. Высокий терапевтический эффект ломустина при HER2-положительном раке молочной железы у мышей FVB/N позволяет считать целесообразным клиническое изучение ломустина у больных HER2-положительными опухолями, в том числе и при метастатическом поражении головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tan M., Yu D. Molecular mechanisms of erbB2-mediated breast cancer chemoresistance. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 608: 119–129. doi: 10.1007/978-0-387-74039-3_9.
2. Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы. Практическая онкология. 2010; 11(3): 143–150. [Tryakin A.A. Target therapy of colorectal cancer, gastric cancer and pancreas. *Practical Oncology.* 2010; 11(3): 143–150. (in Russian)].
3. Santin A.D., Bellone S., Roman J.J., McKenney J.K., Pecorelli S. Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Aug; 102(2): 128–31. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.04.008.
4. Pestalozzi B.C., Holmes E., de Azambuja E., Metzger-Filho O., Hogge L., Scullion M., Láng I., Wardley A., Lichinitser M., Sanchez R.I., Müller V., Dodwell D., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M.J., Cameron D. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol.* 2013 Mar; 14(3): 244–8. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70017-2.
5. Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G., Vigneau F.D., Lai P., Sawaya R.E. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004; 22(14): 2865–2872. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149.
6. Krop I.E., Lin N.U., Blackwell K., Guardino E., Huober J., Lu M., Miles D., Samant M., Welslau M., Diéras V. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol.* 2015 Jan; 26(1): 113–9. doi: 10.1093/annonc/mdu486.

7. Тындык М.Л., Попович И.Г., Аникин И.В., Егормин П.А., Юрова М.Н., Забежинский М.А., Анисимов В.Н. Влияние препарата SSH&H на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у трансгенных мышей HER2/neu. *Вопросы онкологии.* 2012; 58(2): 243–247. [Tyndyk M.L., Popovich I.G., Anikin I.V., Egormin P.A., Yurova M.N., Zabezhinsky M.A., Anisimov V.N. SSH&H influence on the lifespan and spontaneous cancer development in transgenic mice with HER-2/neu mutation. *Problems in Oncology.* 2012; 58(2): 243–247. (in Russian)].
8. Panchenko A.V., Popovich I.G., Trashkov A.P., Egormin P.A., Yurova M.N., Tyndyk M.L., Gubareva E.A., Artyukin I.N., Vasiliev A.G., Khaitsev N.V., Zabezhinski M.A., Anisimov V.N. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology.* 2016 Apr; 17(2): 317–24. doi: 10.1007/s10522-015-9611-y.
9. Стуков А.Н., Филатова Л.В., Латипова Д.Х., Беспалов В.Г., Беляева О.А., Киреева Г.С., Васильева И.Н., Александров В.А., Майдин М.А., Семенов А.Л., Вершинина С.Ф., Маркочев А.Б., Абдулова Н.Х., Чубенко В.А., Семглазова Т.Ю. Терапевтическая активность гемцитабина при интракраниальных опухолях. *Вопросы онкологии.* 2015; 61(2): 274–279. [Stukov A.N., Filatova L.V., Latipova D.Kh., Bepalov V.G., Belyaeva O.A., Kireeva G.S., Vasilieva I.N., Alexandrov V.A., Maidin M.A., Semenov A.L., Vershinina S.F., Markochev A.B., Abduloeva N.Kh., Chubenko V.A., Semiglazova T.Yu. Therapeutic activity of gemcitabine in intracranial tumors. *Problems in Oncology.* 2015; 61(2): 274–279. (in Russian)].
10. Стуков А.Н., Иванова М.А., Никитин А.К., Сорокин Г.М., Коньков С.А. Индекс роста опухоли как интегральный критерий эффективности противоопухолевой терапии в эксперименте. *Вопросы онкологии.* 2001; 47(5): 616–618. [Stukov A.N., Ivanova M.A., Nikitin A.K., Sorokin G.M., Kon'kov S.A. Tumor growth index as an integral criterion for the effectiveness of antitumor therapy in an experiment. *Problems in Oncology.* 2001; 47(5): 616–618. (in Russian)].

Поступила/Received 24.01.19

Принята в печать/Accepted 25.03.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стуков Александр Николаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4652-8674. Author ID (Scopus): 7004016508.

Вершинина София Фатхутдиновна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. А.М. Гранова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). AuthorID (РИНЦ): 287723. Author ID (Scopus): 7004111804.

Козьявин Никита Александрович, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-2759-4817.

Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9773-3759. Author ID (Scopus): 8562948700.

Филатова Лариса Валентиновна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2564-9233. Author ID (Scopus): 18334377100.

Латипова Дилором Хамидовна, кандидат медицинских наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5124-5881. Author ID (Scopus): 50961448800.

Иванцов Александр Олегович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8347-0332. Author ID (Scopus): 26025936100.

Беспалов Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, заведующий научной лабораторией химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1920-1515. Author ID (Scopus): 56921601600.

Семёнов Александр Леонидович, научный сотрудник, научная лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4301-8679. Author ID (Scopus): 16307589600.

Беляева Олеся Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1941-4372. Author ID (Scopus): 54993582100.

Киреева Галина Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, научная лаборатория канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5643-6973. Author ID (Scopus): 56184283000.

Александров Валерий Анатольевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, научная лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). AuthorID (РИНЦ): 80753. Author ID (Scopus): 7006723656.

Точильников Григорий Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, научная лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4366-6930. Author ID (Scopus): 57194493773.

Васильева Ирина Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, научная лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3414-1740. Author ID (Scopus): 7003273722.

Майдин Михаил Александрович, научный сотрудник, научная лаборатория канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6211-0035. Author ID (Scopus): 56184141100.

Тындык Маргарита Леонидовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, научная лаборатория канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6349-0014. Author ID (Scopus): 6602634277. ORCID: 0000-0002-4755-9317.

Круглов Степан Сергеевич, научный сотрудник, научная лаборатория канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Янус Григорий Аркадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, научная лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7502-5907. Author ID (Scopus): 36011349100.

Юрова Мария Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, научная лаборатория канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3497-5175. Author ID (Scopus): 6602814066. ORCID: 0000-0003-3589-5871.

Финансирование

Работа поддержана грантом Российского научного фонда, проект № 17-75-30027.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander N. Stukov, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7004016508. E-mail: stukov2008@yandex.ru.

Sofia F. Vershinina, DSc, Leading Researcher, A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies (St. Petersburg, Russia). AuthorID (РИИД): 287723. Author ID (Scopus): 7004111804.

Nikita A. Koziavin, MD, Physician, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-2759-4817.

Tatiana Yu. Semiglazova, MD, DSc, Head of Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 8562948700.

Larisa V. Filatova, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 18334377100.

Dilorom Kh. Latipova, MD, PhD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 50961448800.

Alexander O. Ivantsov, MD, PhD, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 26025936100.

Vladimir G. Beshpalov, MD, DSc, Head of Laboratory for Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 56921601600.

Alexander L. Semenov, Researcher, Laboratory for Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 16307589600.

Olesya A. Belyaeva, PhD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 54993582100.

Galina S. Kireeva, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). SPIN-код: 5643-6973. Author ID (Scopus): 56184283000. ORCID: 0000-0002-4732-5895.

Valery A. Alexandrov, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory for Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7006723656.

Grigoriy V. Tochilnikov, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57194493773.

Irina N. Vasilyeva, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7003273722.

Mikhail A. Maydin, Researcher, Laboratory for Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 56184141100.

Margarita L. Tyndyk, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 6602634277. ORCID: 0000-0002-4755-9317.

Stepan S. Kruglov, Researcher, Laboratory for Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia).

Grigory A. Yanus, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 36011349100.

Maria N. Yurova, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 6602814066. ORCID: 0000-0003-3589-5871.

Funding

This study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, project No. 17-75-30027.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.