

Для цитирования: Долгова Д.Р., Генинг С.О., Антонеева И.И., Абакумова Т.В., Мягдиева И.Р., Генинг Т.П., Дарвин Нирмала Снеха. Коэкспрессия длинных некодирующих РНК *MALAT1*, *HOTAIR*, *PVT1* с провоспалительными цитокинами в формировании платинорезистентного фенотипа при раке яичников. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 85–94. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-85-94

For citation: Dolgova D.R., Gening S.O., Antoneeva I.I., Abakumova T.V., Myagdieva I.R., Gening T.P., Darwin Nirmala Sneha. Coexpression of lncRNAs *MALAT1* and *HOTAIR* with pro-inflammatory cytokines in the formation of a platinum-resistant phenotype of ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 85–94. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-85-94

## КОЭКСПРЕССИЯ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК *MALAT1*, *HOTAIR*, *PVT1* С ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЦИТОКИНАМИ В ФОРМИРОВАНИИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО ФЕНОТИПА ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Д.Р. Долгова<sup>1</sup>, С.О. Генинг<sup>2</sup>, И.И. Антонеева<sup>1,3</sup>, Т.В. Абакумова<sup>1</sup>,  
И.Р. Мягдиева<sup>1</sup>, Т.П. Генинг<sup>1</sup>, Нирмала Снеха Дарвин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»  
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

<sup>2</sup>ООО «Лучи Здоровье»

Россия, 121205, г. Москва, ул. Нобеля, 7

<sup>3</sup>ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск  
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90

### Аннотация

**Введение.** Экспрессия основных медиаторов воспалительного сигналинга – цитокинов и длинных некодирующих РНК (днРНК) – играет значительную роль в течении опухолевого процесса и формировании платинорезистентного фенотипа рака яичников (РЯ). **Цель исследования** – оценить коэкспрессию длинных некодирующих РНК *HOTAIR*, *MALAT1*, *PVT1* с провоспалительными цитокинами в плазме крови как признак возможного формирования платинорезистентного фенотипа рака яичников. **Материал и методы.** В исследование включено 46 пациенток с первичным раком яичников, проходивших лечение в Ульяновском онкологическом диспансере в 2018–21 гг., и 12 пациенток с доброкачественными опухолями яичников (группа сравнения). Из 2 мл плазмы крови пациенток до начала лечения выделяли РНК с последующими обратной транскрипцией и полимеразной цепной реакцией для анализа экспрессии *HOTAIR*, *MALAT1*, *PVT1*. В плазме крови также определяли уровни цитокинов IL-1 $\beta$ , -10, -17A, -18. Пациентки с РЯ были разделены на 2 группы по продолжительности бесплатинового интервала. **Результаты.** Установлено, что экспрессия в плазме длинных некодирующих РНК *HOTAIR*, *MALAT1*, *PVT1* у больных раком яичников значимо выше, чем в плазме у пациенток с доброкачественными опухолями яичников. Экспрессия *HOTAIR* в плазме крови также была выше при раке яичников III–IV стадии, чем при РЯ I–II стадии. У пациенток с платинорезистентным раком яичников был значимо ниже уровень IL-17A и IL-10 по сравнению с группой сравнения, но выше IL-1 $\beta$  и IL-10, чем у больных платиночувствительным РЯ. Установлена корреляция между экспрессией днРНК *MALAT1* и уровнем цитокина IL-18 в сыворотке крови. **Заключение.** Уровень экспрессии днРНК *PVT1* в сыворотке крови пациенток с РЯ коррелирует со временем выживания без прогрессирования и позволяет оценить вероятность рецидива заболевания. Сочетанный уровень коэкспрессии днРНК *MALAT1* и IL-18 в сыворотке крови может быть использован как предиктивный маркер для выявления платинорезистентного РЯ, а их сочетанная гиперэкспрессия с провоспалительными цитокинами до начала химиотерапии обладает прогностическим потенциалом маркера платинорезистентности рака яичников. В модель оценки риска прогрессирования РЯ в первые 6 мес от постановки диагноза включены данные экспрессии *MALAT1* и *HOTAIR* и сывороточные уровни IL-1 $\beta$ , -18 до начала терапии, при этом значение коэффициента (K) выше 1,65 свидетельствует о высоком риске прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** рак яичников, длинные некодирующие РНК *HOTAIR*, *MALAT1*, *PVT1*, цитокины, платинорезистентность, жидкостная биопсия.

## COEXPRESSION OF LNCRNAs *MALAT1*, *HOTAIR* AND *PVT1* WITH PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE FORMATION OF A PLATINUM-RESISTANT PHENOTYPE OF OVARIAN CANCER

D.R. Dolgova<sup>1</sup>, S.O. Gening<sup>2</sup>, I.I. Antoneeva<sup>1,3</sup>, T.V. Abakumova<sup>1</sup>,  
I.R. Myagdieva<sup>1</sup>, T.P. Gening<sup>1</sup>, Nirmala Sneha Darwin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University

42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia

<sup>2</sup>Luchi Zdorovye LLC

7, Nobel St., Moscow, 121205, Russia

<sup>3</sup>Regional Clinical Oncology Dispensary

90, 12 September St., Ulyanovsk, 432017, Russia

### Abstract

**Background.** Expression of the main mediators of inflammatory signaling – cytokines and long non-coding RNAs (lncRNAs) – determines the course of the tumor process and the formation of a platinum-insensitive phenotype in ovarian cancer. **The aim of the study** was to evaluate the co-expression of long non-coding RNAs *HOTAIR*, *MALAT1*, *PVT1* with proinflammatory cytokines in blood plasma during the formation of a platinum-insensitive phenotype in ovarian cancer. **Material and Methods.** The study included 46 patients with primary ovarian cancer treated at the Ulyanovsk Oncology Center in 2018–2020. RNA was isolated from 2 ml of patients' blood plasma before treatment, followed by reverse transcription and polymerase chain reaction to analyze the expression of *HOTAIR*, *MALAT1*, and *PVT1*. Plasma levels of the cytokines IL-1 $\beta$ , -10, -17A, and -18 were also determined. Ovarian cancer patients were divided into 2 groups based on the duration of the platinum-free interval. **Results.** Plasma expression of long non-coding RNAs (lncRNAs) *HOTAIR*, *MALAT1*, and *PVT1* was found to be significantly higher in patients with ovarian cancer than in patients with benign ovarian tumors. Plasma *HOTAIR* expression was also higher in stages III–IV ovarian cancer compared to stages I–II. Patients with platinum-insensitive ovarian cancer had significantly lower levels of IL-17A and IL-10 compared to patients in the comparison group, but higher levels of IL-1 $\beta$  and IL-10 compared to patients in the platinum-sensitive group. A correlation was found between the levels of lncRNA *MALAT1* and IL-18. **Conclusion.** The serum expression level of *PVT1* lncRNA in ovarian cancer patients correlates with progression-free survival and allows for assessing the likelihood of disease recurrence. Serum coexpression of *MALAT1* and IL-18 lncRNAs can be used as a predictive marker for identifying platinum-insensitive ovarian cancer. Their combined overexpression with proinflammatory cytokines and IL-1 $\beta$  before chemotherapy has prognostic potential as a marker of platinum resistance in ovarian cancer. A prognostic model for assessing the risk of cancer progression in the first 6 months after diagnosis includes *MALAT1* and *HOTAIR* expression data at the start of therapy and serum IL-1 $\beta$  and -18 levels. A K-value above 1.65 indicates a high risk of disease progression.

**Key words:** ovarian cancer, long non-coding RNAs *HOTAIR*, *MALAT1*, *PVT1*, cytokines, platinum resistance, liquid biopsy.

### Введение

Рак яичников (РЯ) входит в первую десятку злокачественных новообразований у женщин по показателям заболеваемости и смертности в мире. При этом 5-летняя выживаемость даже в развитых странах не превышает 46,2 % [1]. Наличие первичной или приобретенной резистентности к платиносодержащей химиотерапии (ХТ) является важной проблемой при эпителиальном РЯ, сужая круг лечебных опций [2].

Длинные некодирующие РНК (днРНК) регулируют множество физиологических и патологических процессов, включая канцерогенез, действуя не только в самой опухолевой клетке, но и в опухолевом микроокружении [3]. Показано, что днРНК влияют на все ключевые признаки рака, в том числе на опухоль-ассоциированное воспаление [4–6].

Очевидно, что воспалительные цитокины широко вовлечены в канцерогенез РЯ [7]. NOX antisense intergenic RNA (*HOTAIR*) является одной из днРНК, участвующих в воспалительном сигналинге [8], в том числе в опухолевой паренхиме при РЯ [9]. Гиперэкспрессия *HOTAIR* в ткани РЯ связана с неблагоприятными клиническими характеристиками [10], а также химиорезистентностью опухоли [11]. Metastasis-specific lung adenocarcinoma transcript (*MALAT1*) способна регулировать экспрессию провоспалительных цитокинов различными типами клеток [12, 13]. Повышение содержания экзосомальной *MALAT1* в сыворотке крови коррелирует со снижением общей выживаемости при РЯ [14]; наличие отдаленных метастазов связано с гиперэкспрессией *MALAT1* в плазме [15]. Индукция plasmacytoma variant translocation 1 (*PVT1*) спо-

способствует выживанию, росту и миграции опухолевых клеток. Напротив, снижение уровня *PVT1* эффективно подавляет метастатическое поведение и распространение опухолевых клеток в клеточных линиях и моделях *in vivo* [16].

Опухоль-ассоциированное воспаление является неотъемлемым компонентом развития злокачественного процесса – одной из определяющих его характеристик [17]. Клетки паренхимы и стромы солидных опухолей взаимодействуют друг с другом посредством множества воспалительных медиаторов: цитокинов, хемокинов, факторов роста [18]. Связываясь с рецепторами и активируя соответствующий сигналинг, медиаторы изменяют экспрессию генов-регуляторов клеточного цикла, апоптоза и аутофагии, пролиферации, а также провоцируют развитие химиорезистентности [19]. Более того, воспалительное и гипоксичное микроокружение опухолевой клетки снижает уровень ее дифференцировки и придает стволовые свойства, за счет которых клетка становится способной в одиночку воспроизвести всю гистологическую структуру первичного очага и приобретает высокую устойчивость к лекарственному лечению [20].

Использование цитокинов в качестве терапевтических агентов при иммунотерапии, к сожалению, мало влияет на лечение онкологических пациентов вследствие низкой эффективности, небольшого терапевтического окна [21], а также возможности развития тяжелых нежелательных явлений [22]. При канцерогенезе возникает хроническое воспаление с локальным синтезом ряда цитокинов с хемотаксическими, ангиогенными и пролиферативными свойствами. В низких концентрациях, недостаточных для противоопухолевого действия, эти цитокины вызывают усиление роста опухоли [23]. IL-18 (IL-1F4) – один из 7 агонистов семейства IL-1 с провоспалительной активностью [24, 25], которая также обусловлена способностью активировать транскрипционный фактор NF-κB [26], демонстрирующий проопухолевую активность при РЯ [27]. Семейство цитокинов IL-17 синтезируется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками, и их роль в канцерогенезе солидных опухолей неоднозначна и зависит от того, с какими клеточными компонентами иммунитета они взаимодействуют [28]. Показано, что уровень IL-17A в плазме крови может быть маркером и благоприятного, и неблагоприятного прогноза в зависимости от типа опухоли [29].

**Цель исследования** – оценить коэкспрессию длинных некодирующих РНК *HOTAIR*, *MALAT1*, *PVT1* с провоспалительными цитокинами в плазме крови как признак возможного формирования платинорезистентного фенотипа рака яичников.

#### Материал и методы

В исследование включено 46 пациенток с первичным верифицированным эпителиальным

Таблица 1/Table 1

### Клинические характеристики больных раком яичников, которым выполнялся анализ на свободно циркулирующие lncRNA и цитокины в крови

#### Clinical characteristics of ovarian cancer patients who underwent analysis of circulating lncRNA and cytokines in the blood

Показатель/Parameter	Число пациенток/ Number of patients
Возраст – медиана (IQR Q1–Q3), лет/Age – median (IQR Q1–Q3), years – 60,5 (53–67,5)	
Уровень СА-125 в крови до лечения – медиана, ЕД/мл/ CA-125 blood level before treatment – median, U/ml – 355,5 (259,3–976,3)	
Стадия по FIGO/FIGO stage	
I	6 (13,0 %)
II	2 (4,3 %)
III	26 (56,5 %)
IV	12 (26,1 %)
Наличие асцита на момент первичной диагностики/ Ascite sat the time of initial diagnosis	
Да/Yes	26 (56,5 %)
Нет/No	20 (43,5 %)
Степень дифференцировки/Degree of differentiation	
Высокая/High	15 (32,6 %)
Умеренная/Moderate	6 (13,1 %)
Низкая/Low	25 (54,3 %)
Режим химиотерапии/Chemotherapy regimen	
Неoadьювантная/Neoadjuvant	31 (67,4 %)
Адьювантная/Adjuvant	15 (32,6 %)
Циторедуктивная операция в ходе первичного лечения/ Cytoreductive surgery during primary treatment	
Оптимальная/ Optimal	I–II стадия – 8 (100 %)
	III – 9 (34,6 %)
	IV – 2 (16,7 %)
Неоптимальная/ Suboptimal	I–II стадия – 0 (0 %)
	III – 17 (65,4 %)
	IV – 10 (83,3 %)
Выполнена/Completed	33 (73,3 %)
Не выполнена/ Not completed	13 (26,7 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

раком яичников (табл. 1), проходивших лечение в гинекологическом отделении ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска в 2018–2021 гг. Критерии включения в исследование: возраст не менее 50 лет; отсутствие синхронно развивающихся злокачественных опухолей; отсутствие хронических инфекционных и острых заболеваний; отсутствие хирургических вмешательств в предыдущие 12 мес; гистологически верифицированный эпителиальный РЯ III и IV стадии до начала терапии; добровольное информированное согласие.

Последовательность праймеров для анализа экспрессии длинных некодирующих РНК  
Primer sequence for long non-coding RNA expression analysis

днРНК/lncRNA	Последовательность прямого праймера/ Forward primer sequence	Последовательность обратного праймера/ Reverse primer sequence
<i>MALAT1</i>	TTG CCA CTT CTC AAC CGT CC	TCA AAC ACC TCA CAA AAC CCC
<i>HOTAIR</i>	AGT TCC ACA GAC CAA CAC CC	CGT TCC ATT CCA CTG CGA AG
<i>PVT1</i>	TGA CTC TCC TTG TCA TGA GCC	ACT TGA ACG AAG CTC CAT GC
<i>U6</i> (ген-рефери)/(referee gene)	CTC GCT TCG GCA GCA CA	AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

рованное согласие, соответствующее принципам, изложенным в Хельсинкской декларации (2013 г.). В группу сравнения вошло 12 пациенток с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ), в возрасте от 40 до 60 лет (медиана – 55 лет), не имевших онкологическиотягощенного анамнеза.

Образцы плазмы крови были получены после первичной диагностики до начала противоопухолевого лечения. Решение о тактике ведения пациенток (использование полихимиотерапии в адьювантном или неoadьювантном режиме) было принято Консилиумом врачей-онкологов ГУЗ «Клинический онкологический диспансер» на основании Стандартов лечения рака яичников [30].

При анализе клинико-морфологических параметров обследованных пациенток с РЯ учитывались возраст, стадия опухолевого процесса, согласно классификациям AJCC/TNM 8-го пересмотра (2018 г.) и FIGO (8-е издание, 2016 г.), степень дифференцировки, наличие асцита на момент постановки диагноза, уровень СА-125 в сыворотке крови до начала лечения (табл. 1).

Пациентки получили стандартное лечение первичной опухоли (6 курсов ХТ по схеме ТР (карбоплатин АUC 6 + паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>) и циторедуктивную операцию на I или II этапе лечения). После первичного лечения пациентки динамически наблюдались и были разделены на 2 группы по времени наступления первого рецидива:

– 1-я группа – платинорезистентный РЯ (прогрессирование во время и менее чем через 4 нед после окончания ХТ и ранний рецидив, менее чем через 6 мес после последнего курса ХТ);

– 2-я группа – платиночувствительный РЯ (рецидив более чем через 6 мес), согласно GCIg 4<sup>th</sup> Ovarian Cancer Consensus Conference [31].

Прогрессирование наступило у 29 (76,3 %) пациенток с РЯ III–IV стадии.

Из группы сравнения в общую группу пациенток со злокачественными эпителиальными опухолями яичников переместилось 8 человек, имевших по результатам оперативного вмешательства РЯ I и II стадии по FIGO. Показатели экспрессии днРНК *HOTAIR*, *MALAT1*, *PVT1* в плазме крови пациенток с РЯ I–II стадии не отличались от таковых в группе сравнения (пациентки с ДОЯ).

Образцы плазмы, выделенные из 2 мл ЭДТА венозной крови, хранили при -80 °С до этапа выделения. Для удаления клеточного дебриса кровь центрифугировали дважды – при 600g в течение 20 мин при комнатной температуре и повторно при 6 000g в течение 20 мин при комнатной температуре. Выделение свободно циркулирующих нуклеиновых кислот (НК), в том числе днРНК, проводили с использованием коммерческого набора KIRC2000 на магнитных частицах SileksMagNA-Direct (ООО «Sileks», г. Москва, Россия). Процедура выделения включала первоначальный лизис и денатурацию для освобождения НК от комплексов с белками и другими компонентами с использованием лизирующего буфера (20 мин, комнатная температура). В последующем добавляли 5 мкл суспензированных магнитных частиц SileksMagNA-Direct с инкубацией в течение 10 мин при комнатной температуре. Элюция выделенных НК проводилась с использованием специального буфера ElutionSileksMagNA-Direct после инкубации при 80 °С в течение 5 мин. Во избежание возможной деградации растворенной РНК сразу после выделения проводили постановку реакции обратной транскрипции с использованием набора MMLV RT Kit (ООО «Евроген», г. Москва). Затем проводили RT-qPCR с использованием интеркалирующего красителя Sybr. Праймеры для анализируемых днРНК были подобраны с использованием программы PrimerBlast на основании нуклеотидной последовательности из базы данных NCBI GenBank. В качестве гена-рефери (housekeeping) для днРНК использован *U6* (табл. 2). ПЦР проводилась в триплетах на амплификаторе CFX-96, (BioRad, USA). Расчет  $\Delta\Delta Cq$  (нормализованной экспрессии днРНК) проводили с использованием ПО CFX Manager Bio-Rad Laboratories [32]. Последовательности праймеров приведены в табл. 2. Содержание цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-17A, IL-18 в сыворотке крови пациенток с РЯ оценивали иммуноферментным методом наборами производства ЗАО ВекторБест (Россия).

Анализ данных осуществляли при помощи прикладного пакета STATISTICA 13.0, Jamovi 2.4.14. Данные в таблицах представлены как медианы с интерквартильным размахом. Уровень статистической значимости оценивали при по-

Таблица 3/Table 3

**Экспрессия днРНК в плазме крови пациенток с опухолями яичников**  
**LncRNA expression in the blood plasma of patients with ovarian cancer (Me (Q1–Q3))**

Группа/Group		Относительная экспрессия/Relative expression		
		<i>HOTAIR</i>	<i>PVT1</i>	<i>MALAT1</i>
Группа сравнения/ Comparison group (n=12)		0,822 (0,268–2,814)	0,948 (0,463–4,671)	0,633 (0,391–0,974)
Рак яичников/ Ovarian cancer	Платинорезистентный/ Platinum-resistant (n=24)	2,378 (1,326–3,14) $p_1=0,039$	2,378 (1,169–4,656)	0,752 (0,411–1,202)
	Платиночувствительный/ Platinum-sensitive (n=22)	2,17 (1,169–4,656) $p_1=0,042$	1,284 (1,043–1,926)	1,710 (0,713–1,426) $p_1=0,015$

Примечания:  $p_1$  – значимые различия по сравнению с группой сравнения; таблица составлена авторами.

Notes:  $p_1$  indicates a statistically significant difference between the ovarian cancer group and comparison group; created by the authors.

Таблица 4/Table 4

**Уровень цитокинов в плазме крови пациенток с опухолями яичников**  
**Cytokine levels in the blood plasma of patients with ovarian cancer (Me (Q1–Q3))**

Группа/Group		Уровень цитокинов, пг/мл/Cytokine levels, pg/ml			
		IL-17A	IL-10	IL-18	IL-1 $\beta$
Группа сравнения/ Comparison group (n=12)		63,54 (51,23–70,13)	4,25 (3,89–6,91)	255,77 (214,24–319,03)	1,64 (0,82–2,08)
Рак яичников/ Ovarian cancer	Платинорезистентный/ Platinum-resistant (n=24)	44,12 (37,91–61,63) $p_1=0,038$	10,90 (4,68–18,01) $p_1=0,015$	245,00 (149,00–389,00)	1,73 (1,27–3,98)
	Платиночувствительный/ Platinum-sensitive (n=22)	54,74 (46,02–64,34)	5,79 (4,55–8,24) $p_2=0,011$	219,00 (176,00–309,00)	1,02 (0,62–1,76) $p_2=0,045$

Примечания:  $p_1$  – значимые различия по сравнению с группой сравнения;  $p_2$  – значимые различия по сравнению с платинорезистентным раком яичников (ANOVA); таблица составлена авторами.

Notes:  $p_1$  indicates a statistically significant difference between platinum-resistant and comparison groups;  $p_2$  indicates a statistically significant difference between platinum-sensitive and platinum-resistant groups; created by the authors.

мощи критерия one-way Anova, точного критерия Фишера (F). Рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Методы регрессии Кокса и Каплана–Майера с использованием точки разделения значений (cutpoint) были использованы для анализа времени без прогрессирования (ВБП), с указанием границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Чувствительность и специфичность используемых показателей в модели оценивали путем анализа ROC-кривой, а качество прогностической модели – по площади под кривой (AUC). Результат считался статистически значимым при  $p < 0,05$ .

**Результаты**

Мы установили, что уровни днРНК *MALAT1* ( $p=0,045$ ), *HOTAIR* ( $p=0,023$ ), *PVT1* ( $p=0,011$ ) в плазме пациенток с РЯ были значимо выше показателей в группе сравнения (табл. 3). Экспрессия *HOTAIR* при РЯ I–II и III стадиях была ниже, чем при РЯ IV стадии ( $p=0,127$ ). Наличие отдаленных метастазов было связано с гиперэкспрессией

*HOTAIR* ( $p=0,042$ ). Степень дифференцировки опухоли ( $p=0,452$ ) и уровень СА-125 ( $p=0,289$ ) не имели взаимосвязи с плазменным уровнем *HOTAIR*. Установлена положительная связь средней силы между плазменными уровнями *HOTAIR* и *MALAT1* ( $r=0,393$ ,  $p=0,025$ ). Значимых различий в экспрессии *MALAT1* и *PVT1* в плазме крови пациенток с РЯ в зависимости от степени дифференцировки, гистотипа опухоли и объема циторедуктивной операции не выявлено.

По результатам наших исследований уровень IL-10 в плазме крови на терминальных стадиях РЯ выше такового на начальных стадиях заболевания ( $p=0,019$ ) и в группе сравнения ( $p=0,012$ ). При этом IL-1 $\beta$ , IL-17A, IL-18 значимо не изменяются на разных стадиях РЯ по сравнению с группой сравнения [33]. У пациенток с платинорезистентным РЯ значимо ниже уровень IL-17A и IL-10 по сравнению с больными группы сравнения, но уровень IL-1 $\beta$  и IL-10 выше по сравнению с пациентками с платиночувствительным РЯ (табл. 4).

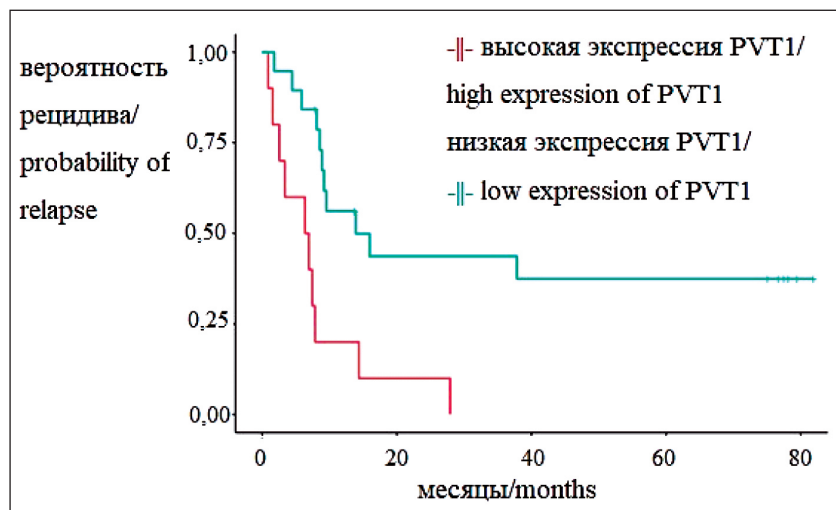


Рис. 1. Кривая времени без прогрессирования у больных раком яичников в зависимости от экспрессии *PVT1* в плазме крови (cut point=2,98) (Log-rank=0,015). Примечание: рисунок выполнен авторами  
 Fig. 1. Progression-free time curve of patients with ovarian cancer depending on *PVT1* expression in blood plasma (cut point=2.98) (Log-rank=0.015).  
 Note: created by the authors

При сочетанной оценке содержания днРНК и цитокинов мы установили наличие связи между уровнями *MALAT1* и IL-18. При использовании многофакторного анализа (модель линейной регрессии) выявлены значимые различия в значениях экспрессии *MALAT1* и уровня IL-18 у пациенток с платиночувствительным и платинорезистентным РЯ. При этом для *MALAT1* предиктивным уровнем являлись значения выше 5,82 (cut-point), для IL-18 – 520,20 пг/мл (cut-point). Сочетанная гиперэкспрессия *MALAT1* и IL-18 в сыворотке крови также может использоваться как предиктивный маркер для выявления платинорезистентного РЯ (F=7,42,

p=0,003). Сочетанная гиперэкспрессия *MALAT1* и IL-1β в сыворотке крови также наблюдалась у пациенток с платинорезистентным вариантом РЯ (F=3,22, p=0,048), при этом предиктивный уровень IL-1β составил 3,912 пг/мл (cut-point). Учитывая эти данные, мы предположили, что прогностическая модель оценки риска прогрессирования РЯ может включать данные экспрессии днРНК *MALAT1*, *HOTAIR* и провоспалительных цитокинов IL-18, IL-1β в сыворотке.

При увеличении экспрессии днРНК *PVT1* в плазме крови (cut-point=2,98) медиана ВВП составляет 6,6 [95 % ДИ 3,4–7,8] мес. При сниженной экспрессии *PVT1* в плазме крови медиана ВВП – 13,9 [95 % ДИ 9,2 – Н/О] мес (Log-rank=0,015) (рис. 1). Вероятность возникновения рецидива при уровне экспрессии *PVT1* выше 2,98 составила 75,9 % (AUC = 0,696), чувствительность – 53,38, специфичность – 1,00 (p=0,005) (рис. 2).

При использовании регрессионного анализа по Коксу установлено, что при увеличении экспрессии *PVT1* в плазме крови на 1 единицу риск возникновения рецидива увеличивается в 1,20 (95 % ДИ 1,04–1,39, p=0,015) раза. Модель оценки риска прогрессирования РЯ в первые 6 мес от постановки диагноза, включающая данные экспрессии *MALAT1* и *HOTAIR*, сывороточные уровни IL-18 и IL-1β до начала противоопухолевого лечения, получена с использованием множественной линейной регрессии. Значение коэффициента выше 1,65 соответствовало высокому риску развития прогрессирования заболевания (p=0,038).

$$\begin{aligned} \text{Коэффициент прогрессирования} = \\ = 0,770 + 0,034 \times A - 0,060 \times B + \\ + 0,0003 \times C - 0,119 \times D, \end{aligned}$$

где A – экспрессия *HOTAIR* до лечения; B – экспрессия *MALAT1* до лечения; C – уровень IL-18 до лечения; D – уровень IL-1β до лечения в сыворотке крови пациенток РЯ.

Данная модель проверена на 25 пациентках с РЯ, находившихся под динамическом наблюдении бо-

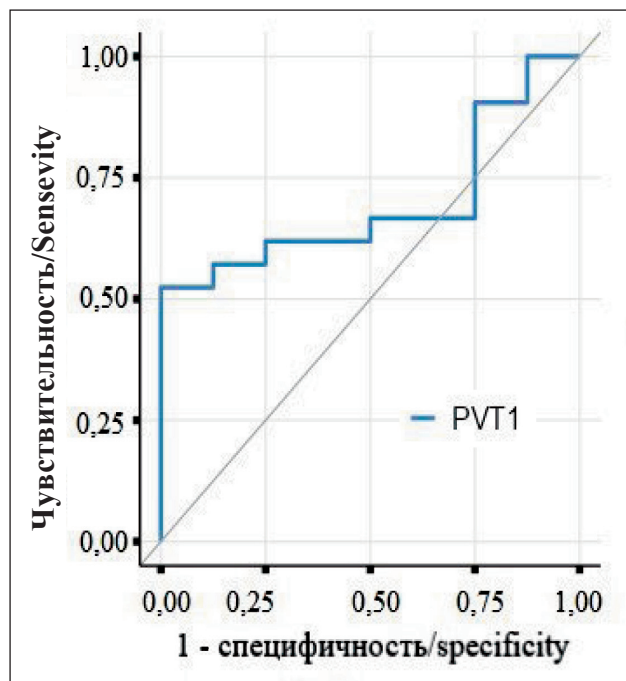


Рис. 2. ROC-кривая зависимости возникновения прогрессирования/рецидива рака яичников от экспрессии *PVT1* в плазме крови. Примечание: рисунок выполнен авторами  
 Fig. 2. ROC curve of the dependence of the occurrence of progression/relapse on the expression of *PVT1* in blood plasma in ovarian cancer. Note: created by the authors

лее 1 года после окончания химиотерапии. В 75 % случаев она показала свою эффективность.

### Обсуждение

Платиносодержащая ХТ в первой линии является «золотым» стандартом лечения больных РЯ. При этом те пациентки, у которых развивается прогрессирование во время/в первые 6 мес после ХТ, получают токсичное лечение без клинического преимущества. В настоящее время панель прогностических биомаркеров, позволяющих выделить данную группу больных до начала терапии, в клинической практике не используется.

Показано, что воспалительные медиаторы способствуют прогрессированию и развитию химиорезистентности РЯ [34]. Находясь в системной циркуляции, цитокины могут участвовать в подготовке премеастатических ниш [35], опосредовать премеастатические взаимодействия циркулирующих опухолевых клеток с клетками крови [36]. Известна роль *MALAT1* и *HOTAIR* в развитии платинорезистентности РЯ посредством активации противоапоптотических сигнальных путей [37], индукции стволовых свойств [38]. *PVT1* – это амплифицированная и сверхэкспрессируемая днРНК при раке яичников. *PVT1* способствует пролиферации, миграции, инвазивности и процессу эпителиально-мезенхимального перехода раковых клеток яичников и имеет большое прогностическое значение для выживаемости и ответа на таргетную терапию [39]. Согласно результатам нашего исследования, увеличение экспрессии

*PVT1* в плазме крови при РЯ повышает риск возникновения рецидива.

Наши данные позволяют предположить, что повышение экспрессии *MALAT1* и *HOTAIR* в плазме крови и поступление в кровоток воспалительных цитокинов при РЯ запускаются одними процессами в организме-опухоленосителе. Причиной этого явления могут быть как активная и пассивная секреция опухолевой тканью, так и ответ организма-опухоленосителя на прогрессирование болезни. Выявление подобного системного эффекта РЯ до лечения может быть полезным в детекции и поиске методов преодоления платинорезистентности.

### Заключение

Уровень экспрессии днРНК *PVT1* в сыворотке крови пациентов при РЯ коррелирует со временем выживания без прогрессирования и позволяет оценить вероятность рецидива заболевания. Уровень коэкспрессии днРНК *MALAT1* и IL-18 в сыворотке крови больных может быть использован как предиктивный маркер для выявления платинорезистентного РЯ, а их сочетанная гиперэкспрессия с цитокином IL-1 $\beta$  до химиотерапии обладает прогностическим потенциалом маркера платинорезистентности РЯ. В модель оценки риска прогрессирования рака яичников в первые 6 мес от постановки диагноза включены данные экспрессии днРНК – *MALAT1* и *HOTAIR* до начала терапии и сывороточные уровни IL-1 $\beta$ , -18, значение коэффициента выше 1,65 свидетельствует о высоком риске прогрессирования заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

- Zhu B., Gu H., Mao Z., Beeraka N.M., Zhao X., Anand M.P., Zheng Y., Zhao R., Li S., Manogaran P., Fan R., Nikolenko V.N., Wen H., Basappa B., Liu J. Global burden of gynaecological cancers in 2022 and projections to 2050. *J Glob Health*. 2024; 14: 04155. doi: 10.7189/jogh.14.04155.
- Havasi A., Cainap S.S., Havasi A.T., Cainap C. Ovarian Cancer-Insights into Platinum Resistance and Overcoming It. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59(3): 544. doi: 10.3390/medicina59030544.
- Gosia M., Doshi G., Parab S., Godad A. Long Non-Coding, Micro, and Circular RNAs in Ovarian Cancer Metastasis: Pathways and Treatment Approaches. *Reprod Sci*. 2025; 32(9): 2842–63. doi: 10.1007/s43032-025-01948-x.
- Wang J., Zhang X., Chen W., Hu X., Li J., Liu C. Regulatory roles of long noncoding RNAs implicated in cancer hallmarks. *Int J Cancer*. 2020; 146(4): 906–16. doi: 10.1002/ijc.32277.
- Ma S., Long T., Huang W.J.M. Noncoding RNAs in inflammation and colorectal cancer. *RNA Biol*. 2020; 17(11): 1628–35. doi: 10.1080/15476286.2019.1705610.
- Franco P.I.R., Neto J.R.D.C., de Menezes L.B., Machado J.R., Miguel M.P. Revisiting the hallmarks of cancer: A new look at long non-coding RNAs in breast cancer. *Pathol Res Pract*. 2023; 243: 154381. doi: 10.1016/j.prp.2023.154381.
- Santiago A.E., Paula S.O.C., Carvalho A.T., Cândido E.B., Furtado R.S., Silva Filho A.L.D. Systemic Inflammatory Patterns in Ovarian Cancer Patients: Analysis of Cytokines, Chemokines, and Microparticles. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2023; 45(12): e780–89. doi: 10.1055/s-0043-1772590.
- Price R.L., Bhan A., Mandal S.S. HOTAIR beyond repression: In protein degradation, inflammation, DNA damage response, and cell signaling. *DNA Repair (Amst)*. 2021; 105: 103141. doi: 10.1016/j.dnarep.2021.103141.
- Fan L., Lei H., Lin Y., Zhou Z., Li J., Wu A., Shu G., Roger S., Yin G. Hota1r promotes the migration and proliferation in ovarian cancer by miR-222-3p/CDK19 axis. *Cell Mol Life Sci*. 2022; 79(5): 254. doi: 10.1007/s00018-022-04250-0.
- Clack K., Soda N., Kasetsirikul S., Kline R., Salomon C., Shiddiky M.J.A. An Interfacial Affinity Interaction-Based Method for Detecting HOTAIR lncRNA in Cancer Plasma Samples. *Biosensors (Basel)*. 2022; 12(5): 287. doi: 10.3390/bios12050287.
- Wang W., Fang F., Ozes A., Nephew K.P. Targeting Ovarian Cancer Stem Cells by Dual Inhibition of HOTAIR and DNA Methylation. *Mol Cancer Ther*. 2021; 20(6): 1092–1101. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0826.
- Khalaf S.E., Abdelfattah S.N., Hasona N.A. Crosstalk Between Long Non-coding RNA MALAT1, miRNA-181a, and IL-17 in Cirrhotic Patients and Their Possible Correlation SIRT1/NF- $\kappa$ B Axis. *Indian J Clin Biochem*. 2025; 40(4): 660–67. doi: 10.1007/s12291-024-01203-1.
- Zhou Y., Li X., Duan Y., Luo Y., Tang S., Wang J. LncRNA MALAT-1 regulates the growth of interleukin-22-stimulated keratinocytes via the miR-330-5p/S100A7 axis. *Autoimmunity*. 2022; 55(1): 32–42. doi: 10.1080/08916934.2021.2001802.
- Qiu J.J., Lin X.J., Tang X.Y., Zheng T.T., Lin Y.Y., Hua K.Q. Exosomal Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 Promotes Angiogenesis and Predicts Poor Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Biol Sci*. 2018; 14(14): 1960–73. doi: 10.7150/ijbs.28048.
- Chen Q., Su Y., He X., Zhao W., Wu C., Zhang W., Si X., Dong B., Zhao L., Gao Y., Yang X., Chen J., Lu J., Qiao X., Zhang Y. Plasma long non-coding RNA MALAT1 is associated with distant metastasis in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2016 12(2): 1361–66. doi: 10.3892/ol.2016.4800.
- Tabury K., Monavarian M., Listik E., Shelton A.K., Choi A.S., Quintens R., Arend R.C., Hempel N., Miller C.R., Györfy B., Myhre K. PVT1 is a stress-responsive lncRNA that drives ovarian cancer metastasis and chemoresistance. *Life Sci Alliance*. 2022; 5(11): e202201370. doi: 10.26508/lsa.202201370.
- Senga S.S., Grose R.P. Hallmarks of cancer – the new testament. *Open Biol*. 2021; 11(1): 200358. doi: 10.1098/rsob.200358.
- D'Alterio C., Scala S., Sozzi G., Roz L., Bertolini G. Paradoxical effects of chemotherapy on tumor relapse and metastasis promotion. *Semin Cancer Biol*. 2020; 60: 351–61. doi:10.1016/j.semcancer.2019.08.019.

19. Jordan K.R., Sikora M.J., Slansky J.E., Minic A., Richer J.K., Moroney M.R., Hu J., Wolosky R.J., Watson Z.L., Yamamoto T.M., Costello J.C., Clauset A., Behbakht K., Kumar T.R., Bitler B.G. The Capacity of the Ovarian Cancer Tumor Microenvironment to Integrate Inflammation Signaling Conveys a Shorter Disease-free Interval. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(23): 6362–73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1762.
20. Mazzoldi E.L., Pastò A., Pilotto G., Minuzzo S., Piga I., Palumbo P., Carella M., Frezzini S., Nicoletto M.O., Amadori A., Indraccolo S. Comparison of the Genomic Profile of Cancer Stem Cells and Their Non-Stem Counterpart: The Case of Ovarian Cancer. *J Clin Med.* 2020; 9(2): 368. doi: 10.3390/jcm9020368.
21. Berraondo P., Cuesta R., Aranda F., Martinez-Riaño A., Eguren-Santamaria I., Luri-Rey C., Risson A., Melero A., Gomis G., Melero I. Immunocytokines and cytokine neutralization for cancer immunotherapy. *Trends Cancer.* 2025; 11(8): 790–805. doi: 10.1016/j.trecan.2025.04.014.
22. Propper D.J., Balkwill F.R. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022; 19(4): 237–53. doi: 10.1038/s41571-021-00588-9.
23. Wang Y., Lin A., Liu Z., Cheng Q., Zhang J., Luo P. Tumor Microenvironment Onmyoji: Cytokines with Dual Protumor and Antitumor Roles. *Cancer Commun (Lond).* 2026; 46: 0008. doi: 10.34133/cancomm.0008.
24. Li L., Yu R., Cai T., Chen Z., Lan M., Zou T., Wang B., Wang Q., Zhao Y., Cai Y. Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment. *Int Immunopharmacol.* 2020; 88: 106939. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106939.
25. Al-Kadhimi Z., Callahan M., Fehniger T., Cole K.E., Vose J., Hinrichs S. Enrichment of innate immune cells from PBMC followed by triple cytokine activation for adoptive immunotherapy. *Int Immunopharmacol.* 2022; 113(Pt A): 109387. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109387.
26. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(3): 649. doi: 10.3390/ijms20030649.
27. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev.* 2018; 281(1): 138–53. doi: 10.1111/immr.12616.
28. Hoover A.A., Hufnagel D.H., Harris W., Bullock K., Glass E.B., Liu E., Barham W., Crispens M.A., Khabele D., Giorgio T.D., Wilson A.J., Yull F.E. Increased canonical NF-kappaB signaling specifically in macrophages is sufficient to limit tumor progression in syngeneic murine models of ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 970. doi: 10.1186/s12885-020-07450-8.
29. McGeachy M.J., Cua D.J., Gaffen S.L. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity.* 2019; 50(4): 892–906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.
30. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Тюляндина А.С., Урманчева А.Ф., Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3s2): 145–55. [Tulyandin S.A., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Tulyandina A.S., Urmanceva A.F., Khokhlova S.V.] Guidelines for treating ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancers. *Malignant Tumors: RUSSCO guidelines* 2018; 8(3s2): 145–55. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-145-155. EDN: GHFCFO.
31. Stuart G.C., Kitchener H., Bacon M., duBois A., Friedlander M., Ledermann J., Marth C., Thigpen T., Trimble E.; participants of 4th Ovarian Cancer Consensus Conference (OCCC); Gynecologic Cancer Intergroup. 2010 Gynecologic Cancer Intergroup (GCI) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21(4): 750–55. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821b2568.
32. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001; 25(4): 402–408. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
33. Генинг С.О., Абакумова Т.В., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Генинг Т.П., Колодий И.О. Провоспалительные цитокины и циркулирующие опухолевые клетки у больных раком яичников на фоне платиносодержащей химиотерапии. *Вопросы онкологии.* 2021; 67(6): 804–14. [Gening S.O., Abakumova T.V., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Gening T.P., Kolodij I.O. Proinflammatory cytokines and circulating tumor cells in ovarian cancer patients treated with platinum-containing chemotherapy. *Problems in Oncology.* 2021; 67(6): 804–14. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-804-814. EDN: UHYGJC.
34. Savant S.S., Sriramkumar S., O'Hagan H.M. The Role of Inflammation and Inflammatory Mediators in the Development, Progression, Metastasis, and Chemoresistance of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2018; 10(8): 251. doi: 10.3390/cancers10080251.
35. Bhat A.A., Nisar S., Singh M., Ashraf B., Masoodi T., Prasad C.P., Sharma A., Maacha S., Karedath T., Hashem S., Yasin S.B., Bagga P., Reddy R., Frennaux M.P., Uddin S., Dhawan P., Haris M., Macha M.A. Cytokine- and chemokine-induced inflammatory colorectal tumor microenvironment: Emerging avenue for targeted therapy. *Cancer Commun (Lond).* 2022; 42(8): 689–715. doi: 10.1002/cac2.12295.
36. Pereira-Veiga T., Schneegans S., Pantel K., Wikman H. Circulating tumor cell-blood cell crosstalk: Biology and clinical relevance. *Cell Rep.* 2022; 40(9): 111298. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111298.
37. Samidurai A., Olex A.L., Ockaili R., Kraskauskas D., Roh S.K., Kukreja R.C., Das A. Integrated Analysis of lncRNA-miRNA-mRNA Regulatory Network in Rapamycin-Induced Cardioprotection against Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Rabbits. *Cells.* 2023; 12(24): 2820. doi: 10.3390/cells12242820.
38. Gutierrez-Cruz J.A., Maldonado V., Melendez-Zajgla J. Regulation of the Cancer Stem Phenotype by Long Non-Coding RNAs. *Cells.* 2022; 11(15): 2352. doi: 10.3390/cells11152352.
39. Dong L., Wang H., Gao Y., Wang S., Wang W. Long non-coding RNA PVT1 promotes the proliferation, migration and EMT process of ovarian cancer cells by regulating CTGF. *Oncol Lett.* 2022; 25(2): 71. doi: 10.3892/ol.2022.13657.

Поступила/Received 21.10.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 13.03.2026

Принята к публикации/Accepted 16.03.2026

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Долгова Динара Ришатовна**, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7093-3564. Researcher ID (WOS): A-8492-2014. Author ID (Scopus): 55378365200. ORCID: 0000-0001-5475-7031.

**Генинг Снежанна Олеговна**, кандидат медицинских наук, онколог, ООО «Лучи Здоровье» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2496-2467. Researcher ID (WOS): ABA-6267-2020. Author ID (Scopus): 55151451500. ORCID: 0000-0001-6970-6659.

**Антонеева Инна Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; врач, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 5305-5108. Researcher ID (WOS): A-8185-2014. Author ID (Scopus): 6504605612. ORCID: 0000-0002-1525-2070.

**Абакумова Татьяна Владимировна**, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 8564-4253. Researcher ID (WOS): HJA-7814-2022. Author ID (Scopus): 37103623900. ORCID: 0000-0001-7559-5246.

**Мягдиева Ильяса Ринатовна**, старший преподаватель кафедры физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 1240-5547. Researcher ID (WOS): E-8062-2017. Author ID (Scopus): 58249336400. ORCID: 0000-0002-3908-0840.

**Генинг Татьяна Петровна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7285-8939. Researcher ID (WOS): A-8486-2014. Author ID (Scopus): 6507217338. ORCID: 0000-0002-5117-1382.

**Дарвин Нирмала Снеха**, студентка 3-го курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело», ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0009-0006-9032-0762.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Долгова Динара Ришатовна:** разработка концепции научной работы, статистическая обработка материала, научное редактирование.

**Генинг Снежанна Олеговна:** статистическая обработка материала, интерпретация результатов, анализ научной работы.

**Антонеева Инна Ивановна:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Абакумова Татьяна Владимировна:** статистическая обработка материала, написание текста статьи, научное редактирование.

**Мягдиева Ильсея Ринатовна:** статистическая обработка материала, интерпретация результатов.

**Генинг Татьяна Петровна:** научное редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Дарвин Нирмала Снеха:** статистическая обработка материала.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

#### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### **Соответствие принципам этики**

*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42), протокол № 9 от 15.09.17.*

#### **Информированное согласие**

*Все пациентки подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.*

#### ABOUT THE AUTHOR

**Dinara R. Dolgova**, PhD, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8492-2014. Author ID (Scopus): 55378365200. ORCID: 0000-0001-5475-7031.

**Snezhanna O. Gening**, MD, PhD, Oncologist, Luchi Zdorovye LLC (Moscow, Russia). SPIN: 2496-2467. Researcher ID (WOS): ABA-6267-2020. Author ID (Scopus): 55151451500. ORCID: 0000-0001-6970-6659.

**Inna I. Antoneeva**, MD, DSc, Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University; Doctor, Regional Clinical Oncology Dispensary (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8185-2014. Author ID (Scopus): 6504605612. ORCID: 0000-0002-1525-2070.

**Tatyana V. Abakumova**, DSc, Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): HJA-7814-2022. Author ID (Scopus): 37103623900. ORCID: 0000-0001-7559-5246.

**Ise R. Myagdieva**, Senior Lecturer, Department of Physiology and Pathophysiology, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-8062-2017. Author ID (Scopus): 58249336400. ORCID: 0000-0002-3908-0840.

**Tatyana P. Gening**, DSc, Professor, Head of the Department of Physiology and Pathophysiology, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8486-2014. Author ID (Scopus): 6507217338. ORCID: 0000-0002-5117-1382.

**Darwin Nirmala Sneha**, 3rd-year student, Faculty of Medicine, specializing in General Medicine, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0009-0006-9032-0762.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Dinara R. Dolgova:** development of conception for scientific work, statistical analysis, scientific editing.

**Snezhanna O. Gening:** statistical analysis, interpretation of results, analysis of scientific work.

**Inna I. Antoneeva:** analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Tatyana V. Abakumova:** statistical analysis, writing the text of the manuscript, scientific editing.

**Ise R. Myagdieva:** statistical analysis, interpretation of results.

**Tatyana P. Gening:** scientific editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Darwin Nirmala Sneha:** statistical analysis.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

**Compliance with Ethical Standards**

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University (42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia), protocol No. 9 dated September 15, 2017.*

**Voluntary informed consent**

*Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.*