

Тканевая экспрессия антиапоптотического белка сурвивина как потенциальный биомаркер рака предстательной железы

И.А. Абоян¹, Е.Н. Федотова¹, С.И. Лемешко¹, А.Ю. Максимов², Е.Ф. Комарова²

¹МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье» г. Ростова-на-Дону»; Россия, 344011 Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 70/3;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Екатерина Николаевна Федотова eka140184@yandex.ru

Введение. Избыточная экспрессия сурвивина связана с ингибированием гибели клеток, инициированной внешними или внутренними путями апоптоза. Повышенная экспрессия сурвивина была показана при различных злокачественных новообразованиях, включая рак легких, поджелудочной и молочной желез, толстой кишки, плоскоклеточный рак полости рта и неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности.

Цель исследования – изучить уровень экспрессии сурвивина в тканях рака предстательной железы для оценки его как диагностического маркера данного заболевания.

Материалы и методы. У пациентов с раком предстательной железы ($n = 64$) и доброкачественной гиперплазией предстательной железы ($n = 33$) оценивали уровень экспрессии сурвивина и его субклеточную локализацию иммуногистохимическим методом. Использовали образцы тканей, полученные при трансректальной биопсии. Контрольной тканью (нормой) считали образцы предстательной железы, полученные после цистпростатэктомии у пациентов с нормальным уровнем простатического специфического антигена и без изменений по данным ультразвукового исследования ($n = 36$).

Результаты. В группе рака предстательной железы 48,4 % образцов имели высокий уровень экспрессии сурвивина (уровень окрашивания 3+). Образцы доброкачественной гиперплазии предстательной железы в основном имели уровень 2+, при этом отрицательно окрашенных образцов было 9,1 %. В нормальном эпителии 100 % образцов были отрицательно окрашенными.

При сумме баллов по шкале Глисона <7 в 62,5 % случаев экспрессия сурвивина была менее 3+, при >7 в 68,8 % случаев обнаружена высокоположительная реакция. Большая часть образцов тканей при уровне простатического специфического антигена >10 нг/мл была сопряжена с высокой степенью экспрессии сурвивина. При индексе здоровья предстательной железы (PHI) ≥ 60 выявлено почти 50 % высокоположительных клеток. Отрицательная окраска на сурвивин в наибольшем проценте была характерна для PHI <25 . В группе пациентов с плотностью индекса здоровья предстательной железы (DPHI) $<0,8$ преобладали степени окрашивания сурвивина 1+ и 2+, тогда как группа с показателем $>0,8$ характеризовалась высоким уровнем окрашивания (3+) клеток предстательной железы.

По мере нарастания суммы баллов по шкале Глисона тип окрашивания сменялся на ядерно-цитоплазматический, и при оценке GG4–5 ($\geq 4 + 4$) наибольшее количество образцов имело степень окрашивания 2+. В зависимости от уровня инициального простатического специфического антигена тип и частота окрашивания в образцах ткани предстательной железы не различались.

Заключение. Иммуногистохимическая оценка уровня сурвивина, в том числе его субклеточной локализации, опухолевоассоциированная. Уровень сурвивина можно рассматривать в качестве потенциального биомаркера для дифференциальной диагностики, а также для прогноза течения рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, экспрессия сурвивина

Для цитирования: Абоян И.А., Федотова Е.Н., Лемешко С.И. и др. Тканевая экспрессия антиапоптотического белка сурвивина как потенциальный биомаркер рака предстательной железы. Онкоурология 2022;18(2):58–65. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-58-65

Tissue expression of the antiapoptotic protein survivin as a potential biomarker of prostate cancer

I.A. Aboyan¹, E.N. Fedotova¹, S.I. Lemeshko¹, A.Yu. Maksimov², E.F. Komarova²

¹Clinical and Diagnostic Center “Zdorovie”, Rostov-on-Don; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;

²National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th line St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Ekaterina Nikolaevna Fedotova eka140184@yandex.ru

Background. Excessive expression of survivin is associated with inhibition of cell death, activated by extrinsic or intrinsic apoptotic pathways. The survivin overexpression has been shown in various malignancies, including lung cancer, pancreatic and breast cancer, colon cancer, oral squamous cell carcinoma and high grade non-Hodgkin lymphomas.

Aim. To investigate the level of survivin expression in prostate cancer tissues, and evaluate it as a diagnostic marker of prostate cancer.

Materials and methods. The level of survivin expression and its subcellular localization were assessed immunohistochemically in patients with prostate cancer ($n = 64$) and benign prostatic hyperplasia ($n = 33$). Tissue samples obtained at transrectal biopsy were used for analysis. Prostate cancer samples obtained after cystoprostatectomy in patients with normal prostate specific antigen level and normal ultrasound findings ($n = 36$) were considered control tissue (norm).

Results. In prostate cancer group 3+ samples with a high level of survivin expression were present in 48.4 % of cases. In benign prostatic hyperplasia group the majority of samples were assessed as 2+, while 9.1 % of samples were negatively stained. 100 % of normal epithelium samples were negative.

In patients with Gleason score <7 a survivin expression level was less than 3+ in 62.5 % of cases, and in patients with Gleason score >7 a highly positive reaction was detected in 68.8 % of cases. A high level of survivin expression was found in the large proportion of tissue samples at prostate specific antigen levels >10 ng/ml. Almost 50 % of highly positive cells were detected at a prostate health index (PHI) value of ≥ 60 . The largest percentage of negative staining for surviving was common with PHI value <25. The degrees of staining for surviving 1+ and 2+ prevailed in patients with prostate health index density (DPHI) <0.8, while a high level of prostate cells staining 3+ was observed at >0.8.

As a Gleason score increase we observe the change of staining type for nucleocytoplasmic, and the largest number of samples has a staining degree of 2+ at a score GG4–5 ($\geq 4 + 4$). The type and frequency of prostate tissue samples staining were not differ depending on the initial prostate specific antigen level.

Conclusion. Immunohistochemical assessment of the survivin level, including its subcellular localization, could be considered as tumor-associated and a potential biomarker for differential diagnosis and prediction of prostate cancer course.

Keywords: prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, survivin expression

For citation: Aboyan I.A., Fedotova E.N., Lemeshko S.I. et al. Tissue expression of the antiapoptotic protein survivin as a potential biomarker of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(2):58–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-58-65

Введение

Процессы выживания и гибели клеток включают высокорегулируемые сигнальные пути, в частности молекулярные пути регуляции апоптоза [1, 2]. Ингибиторы апоптоза (IAP) представляют собой группу белков, которые опосредуют несколько путей, в том числе клеточный цикл, иммунитет, воспаление и гибель клеток [3–5]. Одним из недавно обнаруженных IAP является белок сурвивин.

Сурвивин (baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5, бакуловирусный ингибитор мотива апоптозных повторов 5) кодируется геном *BIRC5*. Главная функциональная роль сурвивина заключается в ингибировании апоптоза и, соответственно, в усилении пролиферации клеток как центрального регулятора образования веретена деления и усиления ангиогенеза опухоли [6]. Считают, что его цитоплазматический

пул ингибирует процессинг инициатора каспазы 9 и далее каспазы 3 и каспазы 7 – конечных эффекторов апоптоза. Избыточная экспрессия сурвивина связана с ингибированием гибели клеток, инициированной внешними или внутренними путями апоптоза [7].

Повышенная экспрессия сурвивина была показана при различных злокачественных новообразованиях, включая рак легких, молочной железы, толстой кишки, плоскоклеточный рак полости рта и неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности [8–11]. В большинстве этих опухолевых образований повышенная экспрессия связана с биологически агрессивными подтипами рака и плохим прогнозом.

Цель исследования – изучение уровня экспрессии сурвивина в тканях рака предстательной железы (РПЖ) для оценки возможности использования его как диагностического маркера данного заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, поступившие в урологическое отделение Клинико-диагностического центра «Здоровье» и НМИЦ онкологии г. Ростова-на-Дону с жалобами на нарушение функции нижних мочевых путей, а также на повышенный уровень общего простатического специфического антигена (ПСА), выявленный при профилактическом осмотре. Критериями включения больных в исследование явились возраст менее 75 лет, инициальный уровень ПСА менее 12 нг/мл, наличие данных морфологического исследования образцов опухоли. Критериями исключения были декомпенсированная сопутствующая соматическая патология, признаки острого или обостренного хронического простатита на момент обследования, лабораторные или клинические признаки острого воспаления мочевых путей, наличие хронической болезни почек. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено этическим комитетом НМИЦ онкологии. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В результате проведенного комплексного обследования, а также с учетом полученных данных морфологической диагностики пациенты были разделены на 2 исследуемые группы: с верифицированной аденокарциномой предстательной железы ($n = 64$); с верифицированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) с простатической интраэпителиальной неоплазией разной степени ($n = 33$).

Оценку экспрессии антиапоптотического белка в тканях проводили иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Образцы тканей для исследования собирали при трансректальной мультифокальной биопсии. Контрольной тканью (нормой) считали образцы предстательной железы, полученные после цистпростатэктомии пациентов с исходно нормальным уровнем ПСА и без изменений по данным ультразвукового исследования ($n = 36$).

Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах парафиновых блоков, предназначенных для стандартного морфологического исследования, с помощью поликлональных антител Survivin (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США) в разведении 1:200. Оценку экспрессии маркеров изучали как минимум в 10 случайно выбранных полях зрения, количество положительных клеток подсчитывали на 1000 клеток. Ткани, в которых окрашенные клетки составляли 10 % и более, считали положительными по сурвивину, менее 10 % – отрицательными. Ранжирование числа положительных клеток происходило согласно следующим критериям: 10–29 % положительных клеток – 1+, или 1 балл (слабое окрашивание); 30–50 % – 2+, или 2 балла (средний уровень окрашивания); >50 % – 3+, или 3 балла (сильное окраши-

вание). Кроме этого, проводили качественную оценку окрашивания в клетке – цитоплазматического, ядерного или окрашивания смешанного типа. Степень злокачественности опухоли предстательной железы определяли в соответствии со шкалой Глисона и классификацией ISUP (Международного общества урологических патологов, градирующая группа GG) при стандартном гистологическом исследовании. ISUP рекомендует указывать прогностическую группу в гистологическом заключении после суммы баллов по шкале Глисона, например, сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4), группа 2 (GG2) или сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3), группа 3 (GG3). При этом в классификации сохранены прогностические группы ацинарной аденокарциномы, рассчитываемые на основании показателей TNM, уровня ПСА и суммы баллов по шкале Глисона [12].

В исследовании также были рассчитаны ПСА-ассоциированные показатели: индекс здоровья предстательной железы (PHI) и плотность индекса здоровья предстательной железы (DPHI) согласно формулам [13–15].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft. Inc., США). Анализ достоверности различий оценивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Различия считали достоверными при пороговом уровне $p < 0,05$.

Результаты

В группе РПЖ преобладали образцы с высоким уровнем экспрессии сурвивина – 48,4 % образцов имели уровень окрашивания 3+ и всего 1 (1,6 %) образец был отрицательно окрашенным (табл. 1). Образцы ДГПЖ в большинстве случаев имели преимущественно слабый и средний уровни окрашивания, при этом отрицательно окрашенных образцов было 9,1 %. Все образцы в группе гистологически неизменной ткани предстательной железы положительного окрашивания не имели. Различия экспрессии сурвивина между 3 исследованными группами были статистически значимыми ($p < 0,01$) (см. табл. 1).

В образцах опухолевой ткани пациентов с РПЖ была оценена корреляция экспрессии сурвивина в клетках опухоли со степенью злокачественности опухоли (табл. 2).

У пациентов с суммой баллов по шкале Глисона <7 (GG1) чаще (в 62,5 % случаев) встречалась экспрессия сурвивина менее 3+. При этом у пациентов с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 , напротив, чаще (в 68,8 % случаев) было отмечено сильное окрашивание, т.е. имел место более высокий уровень экспрессии сурвивина. Таким образом, чем выше степень злокачественности опухоли, определенная по шкале Глисона, тем больше число положительных клеток и степень интенсивности окрашивания на сурвивин.

Таблица 1. Уровни экспрессии сурвивина при различных гистологических состояниях ткани предстательной железы
Table 1. Survivin expression levels in the different histological conditions of the prostate tissue

Группа Group	Уровень экспрессии сурвивина, n (%) Survivin expression level, n (%)					p
	отрицательный negative	1+	2+	3+	всего total	
Норма Norm	36 (100)	0	0	0	36 (100)	<0,01
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы Benign prostatic hyperplasia	3 (9,1)	16 (48,5)	8 (24,2)	6 (18,2)	33 (100)	
Рак предстательной железы Prostate cancer	1 (1,6)	9 (14,1)	23 (35,9)	31 (48,4)	64 (100)	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	40 (30,1)	17 (12,8)	39 (29,3)	37 (27,8)	133 (100)	

Примечание. Достоверность различий определена по χ^2 -критерию Пирсона.
Note. Significance of differences was determined by Pearson's χ^2 -criterion.

Таблица 2. Зависимость экспрессии сурвивина в клетках опухоли от степени злокачественности опухоли у пациентов с раком предстательной железы
Table 2. Dependence of survivin expression in tumor cells on the degree of malignancy of the tumor in patients with prostate cancer

Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	Уровень экспрессии сурвивина, n (%) Survivin expression level, n (%)		
	менее 3+ less than 3+	3+	всего total
<7	20 (62,5)	10 (31,2)	30 (46,9)
≥ 7	12 (37,5)	22 (68,8)	34 (53,1)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	32 (100)	32 (100)	64 (100)

Была определена вероятность оценки по шкале Глисона и уровня экспрессии сурвивина у больных РПЖ. Обнаружено, что вероятность иметь сумму баллов по шкале Глисона ≥ 7 у пациентов с окрашиванием 3+ в 3,3 раза выше, чем у пациентов с ИГХ-экспрессией сурвивина менее 50 %.

При оценке зависимости уровня инициального ПСА в сыворотке крови от ИГХ-экспрессии сурвивина обнаружена статистически значимая связь ($p < 0,001$) (табл. 3). Большая часть образцов тканей при уровне ПСА ≥ 10 нг/мл была сопряжена с высокой степенью экспрессии сурвивина. В образцах опухолевой ткани у пациентов с уровнем ПСА < 4 нг/мл высокоположительная экспрессия сурвивина встречалась в 4,3 % случаев.

Также оценивали зависимость экспрессии сурвивина в ткани предстательной железы от показателя РНІ (см. табл. 3). Выявлено увеличение процента окрашенных клеток высокой степени по мере роста экспрессии

сурвивина. Так, при РНІ ≥ 60 обнаружено более 50 % высокоположительных клеток. Отрицательная окраска на сурвивин в наибольшем проценте была характерна для величины РНІ < 25 .

Оценка зависимости экспрессии сурвивина от величины ДРНІ выявила различия между группами ДРНІ $> 0,8$ или $< 0,8$ (см. табл. 3). В группе пациентов с ДРНІ $< 0,8$ преобладали степени окрашивания сурвивина 1+ и 2+, тогда как группа с показателем ДРНІ $> 0,8$ характеризовалась высоким уровнем окрашивания (3+) клеток предстательной железы.

Считается, что для проявления антиапоптотического эффекта сурвивин должен находиться в цитоплазме клетки, в частности в митохондриях, из которых он высвобождается под действием проапоптотических стимулов [16, 17]. В цитоплазме сурвивин взаимодействует с другим белком IAP, XIAP33, который согласованно активируется при РПЖ [17].

Таблица 3. Зависимость экспрессии сурвивина в ткани предстательной железы от уровня показателей на основе простатического специфического антигена

Table 3. Dependence of survivin expression in prostate tissue on the level of indicators based on prostate specific antigen

Показатель Parameter	Уровень экспрессии сурвивина, % Survivin expression level, %				p (χ^2)
	отрицательный negative	1+	2+	3+	
Уровень простатического специфического антигена, нг/мл: Prostate specific antigen level, ng/ml:					
<4	29,8	31,6	34,3	4,3	0,005 (23,3)
4–9,9	13	25,8	35,3	26,6	
≥10	3,8	19,6	34,3	42,3	
Индекс здоровья предстательной железы (PHI): Prostate health index (PHI):					
<25	31,7	33,3	29,7	5,5	<0,0001 (31,4)
25–39	41	12,2	27,3	19,4	
40–59	36,5	3,8	17,3	48,9	
≥60	11,4	6,1	31,2	51,3	
Плотность индекса здоровья предстательной железы (DPHI): Prostate health index density (DPHI):					
<0,8	39,8	29,9	15,4	14,9	<0,0001 (41,9)
>0,8	5,5	9,8	35,3	49,4	

Примечание. Здесь и в табл. 4: достоверность различий определена по χ^2 -критерию Пирсона.

Note. Here and in table 4: significance of differences was determined by Pearson's χ^2 -criterion.

Было показано, что в нормальной неизменной ткани предстательной железы наибольшую представленность имеет ядерный сурвивин, тогда как в патологической ткани больше обнаружено ядерно-цитоплазматическое окрашивание белка (табл. 4). В группе РПЖ ядерно-цитоплазматическое окрашивание встречалось

более чем в 80 % случаев против почти 60 % при ДППЖ и 40 % в нормальной ткани предстательной железы. При этом выявлены различия между группами ДППЖ и РПЖ по интенсивности окрашивания. В группе РПЖ значимо чаще встречалась высокоположительная реакция окрашивания в цитоплазме клеток (см. табл. 4).

Таблица 4. Интенсивность и частота окрашивания сурвивина в ткани предстательной железы

Table 4. Intensity and frequency of staining of survivin in prostate tissue

Показатель Parameter	Тип окрашивания, % Staining type, %				p
	ядерный nuclear	ядерно-цитоплазматический nuclear-cytoplasmic			
		1+	2+	3+	
Гистологические группы: Histological groups:					
норма norm	65,9	23,4	8,6	3,3	<0,0001
доброкачественная гиперплазия предстательной железы benign prostatic hyperplasia	42,8	26,2	22,9	8,1	
рак предстательной железы prostate cancer	16,5	18,1	30,6	34,8	
Градирующая группа (GG) (сумма баллов по шкале Глисона): Grading group (GG) (Gleason scores):					
GG1 (3 + 3)	45,4	24,4	23,6	6,6	<0,0001
GG2 (3 + 4)	35,6	26,2	30,1	8,1	
GG3 (4 + 3)	36,2	18,1	30,9	14,8	
GG4–5 (≥4 + 4)	29,2	16,7	37,5	16,7	

Окончание табл. 4
 End of table 4

Показатель Parameter	Тип окрашивания, % Staining type, %				P
	ядерный nuclear	ядерно-цитоплазматический nuclear-cytoplasmic			
		1+	2+	3+	
Уровень простатического специфического антигена, нг/мл: Prostate specific antigen level, ng/ml:					
<4	40,9	25,0	27,5	6,6	0,481
4–9,9	41,6	23,2	27,1	8,0	
≥10	37,2	23,5	28,5	10,8	

Сопоставление интенсивности и частоты окрашивания сурвивина в ткани РПЖ в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона также обнаружило взаимосвязь субклеточной локализации белка при нарастании агрессивности рака (см. табл. 4). При оценке по шкале Глисона GG1 (3 + 3) почти в половине случаев встречался ядерный тип окрашивания сурвивина. По мере нарастания суммы баллов по шкале Глисона тип окрашивания сменялся на ядерно-цитоплазматический, и при оценке GG4–5 (≥4 + 4) наибольшее количество образцов имело степень окрашивания 2+.

В зависимости от уровня инициального ПСА тип и частота окрашивания в образцах ткани предстательной железы не различались (см. табл. 4). В большинстве случаев наблюдался смешанный тип окрашивания сурвивина низкого (1+) и среднего (2+) уровней. Только у пациентов с уровнем ПСА ≥10 нг/мл была обнаружена тенденция еще большего снижения ядерной локализации сурвивина.

Обсуждение

Таким образом, при ИГХ-исследовании экспрессии белка сурвивина в образцах ткани предстательной железы выявлены различия по уровню, интенсивности и частоте окрашивания клеток в зависимости от гистологической характеристики. Полученные результаты свидетельствуют об отрицательной экспрессии сурвивина в гистологически неизмененных образцах тканей предстательной железы, тогда как в патологических тканях она положительна, т. е. по мере малигнизации тканей предстательной железы экспрессия белка увеличивается. Это согласуется с ранее опубликованными данными о различии уровня сурвивина в зависимости от гистологического типа ткани предстательной железы [18]. В образцах тканей РПЖ обнаружена корреляция повышенной экспрессии сурвивина с высокой суммой баллов по шкале Глисона.

Выявленные закономерности согласуются с данными литературы, свидетельствующими об отсутствии экспрессии этого белка в неизмененных тканях

предстательной железы и увеличении экспрессии белка в патологических клетках, а также по мере усиления агрессивности рака [19, 20]. Экспрессия сурвивина была ранее обнаружена при наиболее распространенных опухолях, и гиперэкспрессия сопряжена с риском смерти [8, 21].

В ходе исследования нами выявлена ассоциация экспрессии сурвивина в тканях предстательной железы с содержанием инициального ПСА, а также с РН1 и ДРН1. Обнаружено, что более высокие уровни этих показателей сопряжены с высокой степенью экспрессии сурвивина. В некоторых последних исследованиях была показана большая эффективность оценки РН1 и ДРН1 по сравнению с уровнем общего ПСА в прогнозировании положительных результатов биопсии, при этом ДРН1 превосходит РН1 в предсказательной ценности при сочетанной ультразвуковой/магнитно-резонансной диагностике РПЖ [22].

Полученные результаты также подтвердили исследование по сопряженности ядерной и цитоплазматической субклеточной локализации сурвивина со степенью трансформации клеток предстательной железы [23].

Заключение

Ткани РПЖ характеризуются высокой экспрессией белка сурвивина в отличие от нормальных эпителиальных клеток предстательной железы, в которых данный белок не выявляется. Дополнительная цитоплазматическая экспрессия, определенная с помощью ИГХ, обнаруживается более чем у 80 % пациентов с РПЖ. Кроме этого, экспрессия белка сурвивина в цитоплазме коррелирует с биологической агрессивностью опухоли, оцененной по степени злокачественности РПЖ.

Иммуногистохимическая оценка уровня сурвивина, в том числе его субклеточной локализации, опухолевоассоциированная. Уровень сурвивина можно рассматривать в качестве потенциального биомаркера для дифференциальной диагностики, а также для прогноза течения РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 2(114):40–5. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A. Changes in markers of proliferation, neoangiogenesis and plasminogen activation system in rectal cancer tissue. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* = Experimental and Clinical Gastroenterology 2015;2(114):40–5. (In Russ.)].
2. Кутилин Д.С., Димитриади С.Н., Водолажский Д.И. и др. Влияние тепловой ишемии-реперфузии на экспрессию апоптоз-регулирующих генов в почечной ткани больных с почечно-клеточным раком. Нефрология 2017;21(1):80–6. [Kutilin D.S., Dimitriadi S.N., Vodolazhsky D.I. et al. Effect of thermal ischemia-reperfusion on expression of apoptosis-regulating genes in the renal tissue of patients with renal cell carcinoma. *Nefrologiya* = Nephrology 2017;21(1):80–6. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-1-80-86
3. Su Z., Yang Z., Xu Y. et al. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Mol Cancer* 2015;14(1):48. DOI: 10.1186/s12943-015-0321-5
4. Saleem M., Qadir M.I., Perveen N. et al. Inhibitors of apoptotic proteins: new targets for anticancer therapy. *Chem Biol Drug Des* 2013;82(3):243–51. DOI: 10.1111/cbdd.12176
5. Rivadeneira D.B., Caino M.C., Seo J.H. et al. Survivin promotes oxidative phosphorylation, subcellular mitochondrial repositioning, and tumor cell invasion. *Sci Signal* 2015;8(389):80. DOI: 10.1126/scisignal.aab1624
6. Mita A.C., Mita M.M., Nawrocki S.T., Giles F.J. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics. *Clin Cancer Res* 2008;14(16):5000–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0746
7. Small S., Keerthivasan G., Huang Z. et al. Overexpression of survivin initiates hematologic malignancies *in vivo*. *Leukemia* 2010;24(11):1920–6. DOI: 10.1038/leu.2010.198
8. Шляхтунов Е.А. Экспрессия антиапоптотического протеина сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5* в первичной карциноме молочной железы как фактор прогноза заболевания. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):12–9. [Shlyakhtunov E.A. Expression of anti-apoptotic protein survivin and its gene *BIRC5* in primary breast carcinoma as a prognostic factor for the disease. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistema* = Tumors of Female Reproductive System 2018;14(4):12–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-12-19
9. Chen Y., Li D., Liu H. et al. Notch-1 signaling facilitates survivin expression in human non-small cell lung cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2011;11(1):14–21. DOI: 10.4161/cbt.11.1.13730
10. Lai Y.J., Lin C.I., Wang C.L., Chao J.I. Expression of survivin and p53 modulates honokiol-induced apoptosis in colorectal cancer cells. *J Cell Biochem* 2014;115(11):1888–99. DOI: 10.1002/jcb.24858
11. Khan Z., Khan A.A., Yadav H. et al. Survivin, a molecular target for therapeutic interventions in squamous cell carcinoma. *Cell Mol Biol Lett* 2017;22:8. DOI: 10.1186/s11658-017-0038-0
12. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M. et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Vol. 8. 4th edn. WHO Press, 2016.
13. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19. М., 2015. [Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Sidorenkov A.V. et al. Early diagnosis of prostate cancer. Guidelines No. 19. Moscow, 2015. (In Russ.)].
14. Сергеева Н.С., Скачков Т.Е., Маршутина Н.В. и др. Клиническая значимость ПСА-ассоциированных тестов в диагностике и стадировании рака предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2018;7(1):55–67. [Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Marshutina N.V. et al. Clinical significance of PSA-associated tests in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* = P.A. Herzen Journal of Oncology 2018;7(1):55–67. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkol20187155-67
15. Tosoian J.J., Druskin S.C., Andreas D. et al. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int* 2017;120(6):793–8. DOI: 10.1111/bju.13762
16. Dohi T., Beltrami E., Wall N.R. et al. Mitochondrial survivin inhibits apoptosis and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest* 2004;114:1117–27. DOI: 10.1172/JCI200422222
17. Dohi T., Okada K., Xia F. et al. An IAP-IAP complex inhibits apoptosis. *J Biol Chem* 2004;279(33):34087–90. DOI: 10.1074/jbc.C400236200
18. Eslami M., Khamechian T., Mazoochi T. et al. Evaluation of survivin expression in prostate specimens of patients with prostate adenocarcinoma and benign prostate hyperplasia underwent transurethral resection of the prostate or prostatectomy. *Springerplus* 2016;5:621. DOI: 10.1186/s40064-016-2283-5
19. Danilewicz M., Stasikowska-Kanicka O., Wagrowska-Danilewicz M. Augmented immunorexpression of survivin correlates with parameters of aggressiveness in prostate cancer. *Pol J Pathol* 2015;66(1):44–8. DOI: 10.5114/pjp.2015.51152
20. Mathieu R., Lucca I., Vartolomei M.D. et al. Role of survivin expression in predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy: a multi-institutional study. *BJU Int* 2017;119(2):234–8. DOI: 10.1111/bju.13472
21. Friedrichs B., Siegel S., Andersen M.H. et al. Survivin-derived peptide epitopes and their role for induction of antitumor immunity in hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2006;47(6):9778–85. DOI: 10.1080/10428190500464062
22. Lopes Vendrami C., McCarthy R.J., Chatterjee A. et al. The utility of Prostate Specific Antigen Density, Prostate Health Index, and Prostate Health Index Density in predicting positive prostate biopsy outcome is dependent on the prostate biopsy methods. *Urology* 2019;129:153–9. DOI: 10.1016/j.urology.2019.03.018
23. Hennigs J.K., Minner S., Tennstedt P. et al. Subcellular compartmentalization of survivin is associated with biological aggressiveness and prognosis in prostate cancer. *Sci Rep* 2020;10(1):3250. DOI: 10.1038/s41598-020-60064-9

Вклад авторов

И.А. Абоян, С.И. Лемешко, А.Ю. Максимов: научное редактирование;

Е.Н. Федотова: сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала, подготовка статьи, написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии;

Е.Ф. Комарова: анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, научное редактирование.

Authors' contributions

I.A. Aboyan, S.I. Lemeshko, A.Yu. Maksimov: scientific editing;

E.N. Fedotova: data collection, analysis and interpretation, material processing, article preparation, article writing, technical editing, bibliography design;

E.F. Komarova: data analysis and interpretation, article preparation, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Абоян / I.A. Aboyan: <https://orcid.org/0000-0002-2798-368X>

Е.Н. Федотова / E.N. Fedotova: <https://orcid.org/0000-0002-0891-4806>

А.Ю. Максимов / A.Yu. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>

Е.Ф. Комарова / E.F. Komarova: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. Протокол № 5 от 08.02.2021.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 5 dated 08.02.2021.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.10.2021. **Принята к публикации:** 06.06.2022.

Article submitted: 10.10.2021. **Accepted for publication:** 06.06.2022.