

Взаимосвязь метилирования генов-супрессоров опухолей *APC*, *GSTP1*, *RASSF1A* с содержанием ассоциированных с простатспецифическим антигеном маркеров в диагностике рака предстательной железы

И.А. Абоян¹, Е.Н. Федотова¹, А.Ю. Максимов², Е.Ф. Комарова², С.Н. Власов²

¹ Клинико-диагностический центр «Здоровье» в Ростове-на-Дону
344011, г. Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 70/3

² НМИЦ онкологии Минздрава России
344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Резюме

Несмотря на совершенствование методов диагностики рака предстательной железы (РПЖ) и внедрение мониторинга простатспецифического антигена (ПСА), заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. Существует необходимость поиска новых более информативных показателей для эффективной диагностики ранних стадий РПЖ высокой степени злокачественности. Из области эпигенетики представляет интерес обнаружение гиперметилирования ДНК, которое может служить биомаркером РПЖ, поскольку встречается достаточно часто и способно индуцировать стабильное выключение соответствующего гена, приводя к значительным изменениям в клетке. Целью работы было проведение анализа взаимосвязи метилирования генов *APC*, *GSTP1* и *RASSF1A* с содержанием ПСА общего и индексом здоровья простаты (PHI) при РПЖ. **Материал и методы.** В исследование вошли 54 пациента с подозрением на РПЖ, младше 75 лет, с уровнем инициального ПСА общего от 2,5 до 10 нг/мл. Для расчета PHI проводили измерение концентрации ПСА общего, ПСА свободного и предшественника ПСА ([–2]проПСА) в сыворотке крови методом иммунохемилюминесценции. **Результаты и их обсуждение.** Степень метилирования в образцах плазмы крови и биопсийном материале только гена *GSTP1* статистически значимо коррелировала с ПСА-ассоциированными маркерами. Показано повышение величины сопряженности показателей при увеличении степени злокачественности по шкале Глисона. **Заключение.** В результате выполнения настоящей работы выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи изменения паттернов метилирования промоторной области гена *GSTP1* и PHI, что позволяет рассматривать их как потенциальных кандидатов для включения в диагностическую панель более эффективного раннего выявления рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, шкала Глисона, метилирование гена, индекс здоровья простаты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Федотова Е.Н., e-mail: eka140184@yandex.ru

Для цитирования: Абоян И.А., Федотова Е.Н., Максимов А.Ю., Комарова Е.Ф., Власов С.Н. Взаимосвязь метилирования генов-супрессоров опухолей *APC*, *GSTP1*, *RASSF1A* с содержанием ассоциированных с простатспецифическим антигеном маркеров в диагностике рака предстательной железы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):163–168. doi: 10.18699/SSMJ20230518

The relationship between methylation of tumor suppressor genes *APC*, *GSTP1*, *RASSF1A* and content of prostate-specific antigen-associated markers in prostate cancer diagnosis

I.A. Aboyan¹, E.N. Fedotova¹, A.Yu. Maksimov², E.F. Komarova², S.N. Vlasov²

¹ Clinical Diagnostic Center “Zdorovie” in Rostov-on-Don
344011, Rostov-on-Don, Dolomanovsky lane, 70/3

² National Medical Research Centre for Oncology of Minzdrav of Russia
344037, Rostov-on-Don, 14th line st., 63

Abstract

Despite the improvement of prostate cancer (PCa) diagnostic methods and the introduction of prostate-specific antigen (PSA) monitoring, the incidence of advanced PCa in Russia remains high. New more informative variables are needed for the effective diagnosis of early stage and high-grade PCa. In the field of epigenetics of special interest is the detection of DNA hypermethylation, which can serve as a PCa biomarker, since it is common to find and may induce a stable appropriate gene silencing, leading to significant cell changes. Aim of the study was to analyze the relationship between methylation of the *APC*, *GSTP1* and *RASSF1A* genes and total PSA and prostate health index (PHI) in PCa. **Material and methods.** The present study included 54 patients with suspicion of PCa, up to 75-years old, who had an initial total PSA level from 2.5 to 10 ng/ml. To calculate PHI value the concentrations of total PSA, free PSA and pre-mature form of PSA ([–2]proPSA) in blood serum were measured by chemiluminescence immunoassay. **Results and discussion.** The study has revealed the statistically significant correlation between the degree of methylation in blood plasma samples and biopsy material of only the *GSTP1* gene and PSA-associated markers. We found an increase of parameters contingency as Gleason score increased. **Conclusions.** As a result of this work, statistically significant direct correlations were identified between changes in methylation patterns of the promoter region of the *GSTP1* gene and PHI, which allows us to consider them as potential candidates for inclusion in a diagnostic panel for more effective early detection of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, Gleason score, gene methylation, prostate health index.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Correspondence author: Fedotova E.N., e-mail: eka140184@yandex.ru

Citation: Aboyan I.A., Fedotova E.N., Maksimov A.Yu., Komarova E.F., Vlasov S.N. The relationship between methylation of tumor suppressor genes *APC*, *GSTP1*, *RASSF1A* and content of prostate-specific antigen-associated markers in prostate cancer diagnosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(5):163–168. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230518

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) характеризуется гетерогенным клиническим течением, значительно затрудняющим выбор стратегии диагностики, лечения и мониторинга отдельных пациентов [1]. Существует клиническая потребность в специфических прогностических биомаркерах, на основании которых можно дифференцировать вялотекущее заболевание от агрессивной метастазирующей формы, приводящей к летальному исходу [2].

В качестве современных клинико-патологических маркеров рассматривают дооперационный уровень простатспецифического антигена (ПСА), индекс здоровья простаты (prostate health index, PHI) и степень злокачественности по шкале Глисона [3]. Определение степени неоплазии на основании анализа биоптатов, полученных при трансректальной пункционной биопсии предстательной железы (ПЖ), значительно затруднено в связи с гистологической гетерогенностью, поэтому эффективной представляется комплексная диагностика РПЖ, предполагающая проведение дополнительных уточняющих исследований. Появляется все больше доказательств клинической значимости молекулярных биомаркеров, одним из которых является aberrантное метилирование ДНК, представляющее собой раннее событие кан-

церогенеза ПЖ [4–8]. Изменения профиля метилирования ДНК обнаружены в образцах биопсии, а также в крови и моче, что позволяет проводить неинвазивную диагностику РПЖ на основании паттернов метилирования. Целесообразность использования метилированных ДНК в качестве маркеров РПЖ подтверждается стабильностью молекул и сохранением паттернов метилирования после длительного хранения биопсийного материала в виде фиксированной формалином ткани [9]. Кроме того, оценка взаимосвязи традиционно используемых в клинической практике маркеров РПЖ и изменений профиля метилирования позволит расширить диагностическую панель и выявить эффективные маркеры для ранней диагностики РПЖ [10–12]. Обзор современной литературы выявил лишь незначительное количество работ, посвященных вопросу таких взаимосвязей, несмотря на изученность вопроса об изменении профилей метилирования ряда генов-супрессоров опухолевого роста в образцах опухолевой ткани и различных биологических жидкостях при РПЖ [11].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение корреляционных связей степени метилирования промоторных областей генов-супрессоров опухолей *APC*, *GSTP1* и *RASSF1A* с уровнем общего ПСА и PHI у больных РПЖ.

Материал и методы

В исследование включены 54 пациента, поступившие в МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону с жалобами на нарушение функции нижних мочевых путей, согласно следующим критериям: возраст менее 75 лет и уровень общего ПСА от 2,5 до 10 нг/мл. В исследование не включали пациентов с содержанием общего ПСА более 10 нг/мл, декомпенсированной сопутствующей соматической патологией, с признаками острого или хронического простатита, острого воспаления мочевых путей, наличием хронической болезни почек. В результате комплексного обследования выявлены 34 пациента с верифицированной аденокарциномой ПЖ, их клиническая характеристика была следующей: возраст $66,12 \pm 4,72$ года (среднее арифметическое \pm среднеквадратическое отклонение), уровень ПСА $7,08 \pm 2,2$ нг/мл, объем ПЖ $46,3 \pm 9,7$ см³, РН1 $63,4 \pm 17,9$ %. В 50 % случаев индекс Gleason был равен 6 (3 + 3), в 29,4 % – 7 (3 + 4), в 20,6 % – 7 (4 + 3). Распределение по стадиям заболевания согласно шкале TNM в группе пациентов с РПЖ было следующим: T2aN0M0 – 32,3 % ($n = 11$), T2bN0M0 – 1,7 % ($n = 5$), T2cN0M0 – 47,1 % ($n = 16$), T3aN0M0 – 18,9 % ($n = 2$). Согласно полученным морфологическим характеристикам, в группе пациентов с РПЖ в подавляющем большинстве случаев опухоли ПЖ были локализованными, высоко- и умеренно дифференцированными, занимали менее 50 % объема ПЖ.

Контрольную группу составили 20 мужчин (возраст $56,5 \pm 10,0$ лет) без выявленной при проведенном обследовании патологии ПЖ. Каждым пациентом было подписано добровольное письменное согласие на участие в проведении настоящего исследования. Материалом для исследования являлись образцы плазмы крови, постмассажной мочи и 12-точечной пункционной биопсии предстательной железы. В группе лиц без злокачественных новообразований биопсия ткани предстательной железы не проводилась вследствие отсутствия показаний к выполнению данной процедуры.

На основании различий показателя степени злокачественности больные РПЖ были дополнительно разделены на три группы в соответствии с шкалой Глисона и прогностической группой (GG): группа 1 – Глисон 6 (3 + 3), GG1, 17 пациентов; группа 2 – Глисон 7 (3 + 4), GG2, 10 пациентов; группа 3 – Глисон 7 (4 + 3), GG3, 7 пациентов.

По результатам измерения концентрации ПСА общего, ПСА свободного и предшественика ПСА ($[-2]$ проПСА) в сыворотке крови мето-

дом иммунохемилюминесценции на анализаторе Access2 (Beckman Coulter, США) с использованием калибровки Hybritech вычисляли индекс здоровья простаты (РН1) по формуле:

$$\text{РН1} = ([-2])\text{проПСАИ} / \text{свободный ПСА} \times \sqrt{\text{общий ПСА}}.$$

Для поиска корреляционных связей больные с РПЖ были также разделены на группы в зависимости от уровня ПСА (группа 1 – менее 4,0 нг/мл, группа 2 – 4–10 нг/мл) и РН1 (группа 1 – менее 25 %, группа 2 – 25–39 %, группа 3 – 40–59 %, группа 4 – ≥ 60 %).

Категориальные данные представлены в виде абсолютных (количество человек) и относительных (частота встречаемости, %) значений. Для оценки статистической значимости различий паттернов метилирования в различных видах биологического материала и среди пациентов с различным состоянием предстательной железы использовали критерий χ^2 Пирсона. Поиск связи между уровнем метилирования в различных типах биологического материала и ПСА-ассоциированными показателями проводили с помощью корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Данные молекулярно-генетического исследования степени метилирования генов APC, GSTP1 и RASSF1A из образцов мочи, плазмы и биоптатов получены и опубликованы ранее [13]. При определении частоты встречаемости и степени метилирования гена APC у больных РПЖ в образцах плазмы крови и биопсийного материала в 100 % случаев показано метилирование низкой степени, а в образцах постмассажной мочи пациентов с РПЖ помимо преобладающей низкой степени метилирования APC встречалась высокая и средняя степень (в 11,8 и 2,9 % случаев соответственно). В сравнении с нормой обнаружены статистически значимые различия по степени метилирования гена APC только в образцах постмассажной мочи. Статистически значимые межгрупповые различия выявлены при определении степени и частоты метилирования гена GSTP1 в образцах постмассажной мочи и плазмы крови. Картина частотного распределения статуса метилирования GSTP1, обнаруженная в целевом органе, соответствовала наиболее точно таковому в моче, но не в плазме. Как у больных РПЖ, так и в контрольной группе преобладала низкая степень метилирования гена RASSF1A в образцах плазмы крови и мочи и средняя – в биопсийном материале, межгрупповые различия отсутствовали.

Далее была проведена проверка на наличие статистически значимых корреляционных связей между степенью метилирования изученных генов, агрессивности опухоли ПЖ, содержанием ПСА и величиной РНІ (таблица). Выявлена статистически значимая корреляционная связь изменения паттернов метилирования *GSTP1* в образцах плазмы крови и биопсийном материале с морфологическими характеристиками биоптатов, а именно со степенью злокачественности согласно градирующим группам (GG). Причем наблюдалась бóльшая степень сопряженности GG и изменения паттерна метилирования в образцах биоптатов. Установлено повышение величины ассоциации показателей при увеличении степени злокачественности по шкале Глисона. Обнаружена прямая статистически незначимая связь между изменением паттернов метилирования *GSTP1* и содержанием ПСА в образцах плазмы крови и биопсийном материале больных РПЖ, более выраженная в последнем случае: для пациентов по мере увеличения содержания ПСА повышается уровень взаимосвязи исследуемой пары показателей (см. таблицу). Аналогичные результаты получены для показателя РНІ (см. таблицу). Обнаружены статистически значимые корреляционные связи статуса метилирования и величины РНІ более 40 % для плазмы крови и биоптатов (см. таблицу).

Корреляция степени метилирования промоторных областей *APC*, *GSTP1*, *RASSF1A* с неблагоприятным прогнозом для больных РПЖ продемонстрирована во многих экспериментальных работах [14–17]. Однако анализ литерату-

ры показал, что поиск корреляционных связей ПСА-ассоциированных маркеров и изменения паттернов метилирования генов-супрессоров опухолевого роста наблюдался лишь в работе R. Maruyama et al. Исследователями продемонстрирована ассоциация между изменением профиля метилирования генов-супрессоров опухолей и клинико-патологическими показателями, связанными с неблагоприятным прогнозом. В качестве критериев сравнения авторами использованы значения по шкале Глисона и уровень инициального ПСА. Отмечено, что метилирование генов *RASSF1A*, *CDH1* и *GSTP1* происходило значительно чаще в группе с высоким содержанием ПСА, причем показатели злокачественности по Глисону и уровень ПСА были выше у пациентов с высокими частотами метилирования [14]. Таким образом, исследователями также продемонстрированы изменения паттернов метилирования гена *GSTP1* среди больных РПЖ с различной степенью злокачественности по шкале Глисона, однако в настоящей работе не обнаружено статистически значимых корреляционных связей метилирования и содержания ПСА. Тесная корреляционная связь метилирования *RASSF1A* и клинико-патологических показателей, наблюдаемая R. Maruyama et al., напротив, была статистически незначимой в проведенном нами исследовании. Закономерности, выявленные в результате настоящего исследования, состоят в том, что ни для одного из изучаемых генов-супрессоров опухолей не показано статистически значимой ассоциации с уровнем ПСА, в то время как для изменения паттернов метилирования *GSTP1* и РНІ наблюдались статисти-

Таблица 1. Коэффициенты корреляции между степенью метилирования генов *APC*, *GSTP1* и *RASSF1A* и злокачественности опухоли в биологическом материале больных РПЖ, уровнем ПСА и РНІ

Table 1. Coefficients of correlation between the methylation indices of the *APC*, *GSTP1*, and *RASSF1A* genes and the degree of tumor malignancy in the biological material of patients with PCa and PSA, PHI level

Показатель	<i>APC</i>			<i>GSTP1</i>			<i>RASSF1A</i>		
	Плазма	Моча	Биопсия	Плазма	Моча	Биопсия	Плазма	Моча	Биопсия
GG, баллы									
GG1 (3+3)	0,126	0,081	0,059	0,534*	0,059	0,481*	0,026	0,495	0,284
GG2 (3+4)	0,029	0,269	0,298	0,692*	0,064	0,684*	0,576	0,264	0,014
GG3 (4+3)	0,121	0,259	0,384	0,794*	0,002	0,686*	0,269	0,158	0,023
Содержание ПСА									
< 4 нг/мл	0,054	0,238	0,458	0,651	0,205	0,158	0,695	0,128	0,469
4–10,0 нг/мл	0,269	0,415	0,368	0,659	0,659	0,691	0,669	0,259	0,348
РНІ									
< 25 %	0,259	0,266	0,469	0,475*	0,647	0,487*	0,324	0,223	0,323
25–39 %	0,543	0,425	0,591	0,426*	0,621*	0,622*	0,188	0,463	0,368
40–59 %	0,083	0,588	0,683	0,963*	0,269	0,975*	0,281	0,267	0,845
≥ 60 %	0,278	0,432	0,453	0,875*	0,656*	0,968*	0,431	0,421	0,567

Примечание: * – статистически значимая корреляционная связь при $p < 0,05$.

чески значимая зависимость в образцах не только плазмы крови, но и биопсии.

Заключение

В результате выполнения настоящей работы выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи изменения паттернов метилирования промоторной области гена *GSTP1* и РН1, что позволяет рассматривать их как потенциальных кандидатов для включения в диагностическую панель более эффективного раннего выявления рака предстательной железы.

Список литературы / References

1. Tolkach Y., Kristiansen G. The heterogeneity of prostate cancer: a practical approach. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):108–116. doi: 10.1159/000477852
2. Prensner J.R., Rubin M.A., Wei J.T., Chinnaiyan A.M. Beyond PSA: the next generation of prostate cancer biomarkers. *Sci. Transl. Med.* 2012;4(127):127rv3. doi: 10.1126/scitranslmed.3003180
3. Massie C.E., Mills I.G., Lynch A.G. The importance of DNA methylation in prostate cancer development. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2017;166:1–15. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.04.009
4. Магруппов В.А., Инояттов У.Н. Морфологическая характеристика рака предстательной железы и его оценка по шкале Глисона. *Вестн. экстр. мед.* 2020;13(4):50–57.
- Magrupov V.A., Inoyatov U.N. Morphological characteristics of prostate cancer and its assessment using Gleason scale. *Vestnik ekstrennoy meditsiny = Emergency Medicine Bulletin*. 2020;13(4):50–57. [In Russian].
5. Couñago F., López-Campos F., Díaz-Gavela A.A., Almagro E., Fenández-Pascual E., Henríquez I., Lozano R., Linares Espinós E., Gómez-Iturriaga A., de Velasco G., ... Del Cerro E. Clinical applications of molecular biomarkers in prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1550. doi: 10.3390/cancers12061550
6. Eggener S.E., Rumble R.B., Armstrong A.J., Morgan T.M., Crispino T., Cornford P., van der Kwast T., Grignon D.J., Rai A.J., Agarwal N., Klein E.A., Den R.B., Beltran H. Molecular biomarkers in localized prostate cancer: ASCO guideline. *J. Clin. Oncol.* 2020;38(13):1474–1494. doi: 10.1200/JCO.19.02768
7. Седаков И.Е., Семикоз Н.Г., Мотрий А.В., Анищенко А.А., Маслова О.Н., Баше-ев А.В., Колычева О.В. Молекулярно-генетические маркеры в прогнозировании и лечении рака простаты. *Новообразование*. 2020;12(4):158–167. doi: 10.26435/neoplasm.v12i4.349
- Sedakov I.E., Semikoz N.G., Motriy A.V., Anishchenko A.A., Maslova O.N., Basheyev A.V., Kolycheva O.V. Molecular genetic markers in the prediction and treatment of prostate cancer. *Novoobrazovanie = Neoplasm*. 2020;12(4):158–167. [In Russian]. doi: 10.26435/neoplasm.v12i4.349
8. Vlajnic T., Bubendorf L. Molecular pathology of prostate cancer: a practical approach. *Pathology*. 2021;53(1):36–43. doi: 10.1016/j.pathol.2020.10.003
9. Wu A., Cremaschi P., Wetterskog D., Conteduca V., Franceschini G.M., Kleftogiannis D., Jayaram A., Sandhu S., Wong S.Q., Benelli M., ... Attard G. Genome-wide plasma DNA methylation features of metastatic prostate cancer. *J. Clin. Invest.* 2020;30(4):1991–2000. doi: 10.1172/JCI130887
10. Ракул С.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Щербак С.Г. Прогностические и предиктивные биомаркеры рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2017;13(4):111–121. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-111-121
- Rakul S.A., Kamilova T.A., Golota A.S., Shcherbak S.G. Prognostic and predictive biomarkers of prostate cancer. *Onkourologiya = Oncourology*. 2017;13(4):111–121. [In Russian]. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-111-121
11. Рапопорт Л.М., Безруков Е.А., Суханов Р.Б., Крупинов Г.Е., Цариченко Д.Г., Мартиросян Г.А., Авакян С.К. Биомаркеры рака предстательной железы: настоящее и будущее. *Андрол. и генит. хирургия*. 2018;19(1): 68–76. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-68-76
- Rapoport L.M., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B., Krupinov G.E., Tsarichenko D.G., Martirosyan G.A., Avakyan S.K. Biomarkers for diagnosing of prostate cancer: the present and the future. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2018;19(1):68–76. [In Russian]. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-68-76
12. Силин А.Е., Мартинков В., Надиров Э.А., Пестриков Е.В., Либуркин О.М., Задорожнюк А.А., Тропашко И.Б., Силина А.А., Мартыненко С.М., Воропаева А.В. Сравнительный анализ статуса метилирования 11 генов-супрессоров в ткани предстательной железы пациентов с доброкачественной патологией, раком предстательной железы и лиц без патологии. *Пробл. здоровья и экол.* 2012;(4): 92–98.
- Silin A., Martinkov V., Nadyrov E., Pestrikov E., Liburkin O., Zadorozhnyuk A., Tropashko I., Silina A., Martynenko S., Voropayeva A. Comparative analysis of methylation status of suppressor genes in the prostate gland tissue in patients with benign pathology, prostate cancer and in patients without pathology. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environment Issues*. 2012;(4):92–98. [In Russian].
13. Абоян И.А., Федотова Е.Н., Максимов А.Ю., Комарова Е.Ф. Эффективность оценки степени метилирования генов *APC*, *GSTP1* и *RASSF1A* как маркера рака предстательной железы. *Ульян. мед.-биол. ж.* 2022;(3):73-85. doi: 10.3401-4/2227-1848-2022-3-73-85

Aboyan I.A., Fedotova E.N., Maksimov A.Yu., Komarova E.F. Effectiveness of evaluation of *APC*, *GSTP1* and *RASSF1A* methylation level as a prostate cancer marker. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Biomedical Journal*. 2022;(3):73-85. doi: 10.3401-4/2227-1848-2022-3-73-85

14. Maruyama R., Toyooka S., Toyooka K.O., Virmani A.K., Zöchbauer-Müller S., Farinas A.J., Minna J.D., McConnell J., Frenkel E.P., Gazdar A.F. Aberrant promoter methylation profile of prostate cancers and its relationship to clinicopathological features. *Clin. Cancer Res.* 2002;8(2):514–519.

15. Ren G., Li G. Tumor suppressor gene *DLCL1*: Its modifications, interactive molecules, and potential prospects for clinical cancer application. *Int. J. Biol.*

Macromol. 2021;182:264–275. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.04.022

16. Chen S., Duan H., Zhang D., Sun G. Correlation between *RASSF1A* methylation in cell-free dna and the prognosis of cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Oncol.* 2022;2022:3458420. doi: 10.1155/2022/3458420

17. Zhou X., Jiao D., Dou M., Chen J., Li Z., Li Y., Liu J., Han X. Association of glutathione-S-transferase p1 gene promoter methylation and the incidence of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2019;145(8):1939–1948. doi: 10.1007/s00432-019-02962-8

Сведения об авторах:

Абоян Игорь Артемович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2798-368X

Федотова Екатерина Николаевна, ORCID: 0000-0002-0891-4806, e-mail: eka140184@yandex.ru

Максимов Алексей Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1397-837X

Комарова Екатерина Федоровна, д.б.н., проф. РАН., ORCID: 0000-0002-7553-6550

Власов Сергей Николаевич, ORCID: 0000-0003-3289-8436

Information about the authors:

Igor A. Aboyan, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2798-368X

Ekaterina N. Fedotova, ORCID: 0000-0002-0891-4806, e-mail: eka140184@yandex.ru

Alexei Yu. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1397-837X

Ekaterina F. Komarova, doctor of biological sciences, professor of RAS, ORCID: 0000-0002-7553-6550

Sergey N. Vlasov, ORCID: 0000-0003-3289-8436

Поступила в редакцию 21.04.2023

После доработки 25.07. 2023

После повторной доработки 20.09.2023

Принята к публикации 21.09.2023

Received 21.04.2023

Revision received 25.07. 2023

Second revision received 20.09.2023

Accepted 21.09.2023