

3. Harbaun L., Pollheimer M.J., Kornprat P. et al. Peritumoral eosinophils predict recurrence in colorectal cancer. *Mod. Pathol.* 2015; 28 (3): 403–413. DOI: 10.1038/modpathol.2014.104.

4. Alrawi S.J., Tan D., Stoler D.L. et al. Tissue eosinophilic infiltration: a useful marker for assessing stromal invasion, survival and locoregional recurrence in head and neck squamous neoplasia. *Cancer J.* 2005; 11 (3): 217–225. DOI: 10.1097/00130404-200505000-00008.

5. Jain M., Kasetty S., Sudheendra U.S. et al. Assessment of tissue eosinophilia as a prognosticator in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma — an image analysis study. *Patholog. Res. Int.* 2014; 2014: 507512. DOI: 10.1155/2014/507512.

6. Заридзе Д.Г. *Канцерогенез*. М.: Медицина. 2004; 576 с. [Zaridze D.G. *Kantserogenez*. (Carcinogenesis.) Moscow: Meditsina. 2004; 576 p. (In Russ.)]

7. Prall F., Ostwald C., Nizze H., Barten M. Expression profiling of colorectal carcinomas using tissue microarrays: cell cycle regulatory proteins p21, p27, and p53 as immunohistochemical prognostic markers in univariate and multivariate analysis. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2004; 12 (2): 111–121. DOI: 10.1097/00129039-200406000-00003.

8. Кузнецова И.А., Дмитриева А.И., Раки-тин С.С., Новицкий В.В. Полиморфизм генов-регуляторов клеточного цикла *p53* и *p21^{WAF1/CIP1}* при раке лёгкого. *Сибирский мед. ж. (Иркутск)*. 2012; 110 (3): 47–50. [Kuznetsova I.A., Dmitrieva A.I., Rakitin S.S., Novitskiy V.V. Polymorphism of genes of cell cycle regulators *p53* and *p21* in lung cancer. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2012; 110 (3): 47–50. (In Russ.)]

9. Pehlivanoglu B., Doganavsargil B., Sezak M. et al. Gastrointestinal parasitosis: histopathological insights to rare but intriguing lesions of the gastrointestinal tract. *Turk. Patoloji Derg.* 2016; 32 (2): 82–90. DOI: 10.5146/tjpath.2015.01350.

10. Колесник А.П. Прогностическое значение экспрессии *p53* у больных с ранними стадиями немелкоклеточного рака лёгкого. *Онкология*. 2013; 15 (1): 20–23. [Kolesnik A.P. Prognostic value of *p53* expression in patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Onkologiya*. 2013; 15 (1): 20–23. (In Russ.)]

11. Legrand F., Driss V., Delbeke M. et al. Human eosinophils exert TNF- α and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells. *J. Immunol.* 2010; 185 (12): 7443–7451. DOI: 10.4049/jimmunol.1000446.

УДК 618.11-006.6-076.5: 575.111

© 2017 Неродо Г.А. и соавторы

ДНК-ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Галина Андреевна Неродо¹, Инна Арнольдовна Новикова¹, Анна Юрьевна Арджда^{1*}, Вера Петровна Никитина¹, Ирина Александровна Косенко², Оксана Евгеньевна Кравцова¹, Елена Сергеевна Бондаренко¹

¹Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия;

²Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Поступила 15.03.2017; принята в печать 05.04.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-503

Цель. Изучить показатели ДНК-проточной цитометрии у больных раком яичников III–IV стадии, подвергнутых различным вариантам лечения.

Методы. Исследован операционный материал 93 пациенток с верифицированным раком яичников III–IV стадии. Больные были разделены на четыре группы в зависимости от варианта проведённого лечения: без неoadъювантной химиотерапии, с неoadъювантной химиотерапией, с неoadъювантной химиоиммунотерапией с различными методами введения интерферона гамма человеческого рекомбинантного (ингарона) — внутримышечным и внутривнутрибрюшинным. Проанализировано содержание клеток, проведены определение плоидности и анализ клеточного цикла в свежем операционном материале.

Результаты. Выявлены различия при распределении клеток в зависимости от способа лечения. Продемонстрировано повышение темпов пролиферации, индекса пролиферации, преобладание анеуплоидных опухолей в группе без лекарственного воздействия на опухоль. Наибольшее количество диплоидных опухолей зарегистрировано в группе с неoadъювантной химиоиммунотерапией с внутривнутрибрюшинным введением иммуномодулятора (83,4%), что свидетельствует о лучшем прогнозе течения заболевания. При воздействии неoadъювантной полихимиотерапии количество анеуплоидных клеток снижается до 38,4%, с применением химиоиммунотерапии с внутримышечным и внутривнутрибрюшинным введением интерферона гамма человеческого рекомбинантного (ингарона) отмечается ещё большее снижение — до 27,2 и 16,6% соответственно.

Вывод. Включение в схему лечения интерферона гамма способствует снижению количества анеуплоидных опухолей, уменьшению доли анеуплоидных клеток в опухоли, снижению темпов пролиферации и индекса пролиферации, характеризующих агрессивность течения опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак яичников, ДНК-цитометрия, плоидность, химиоиммунотерапия, интерферон гамма.

DNA-CYTOMETRIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

G.A. Nerodo¹, I.A. Novikova¹, A.Yu. Ardzha¹, V.P. Nikitina¹, I.A. Kosenko², O.E. Kravtsova¹, E.S. Bondarenko¹

¹Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

²N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Aim. To study DNA flow cytometry parameters in patients with stage III–IV ovarian cancer receiving different treatments.

Methods. Surgical material obtained from 93 female patients with verified stage III–IV ovarian cancer was studied. Patients were divided into 4 groups depending on the treatment variant: without neoadjuvant chemotherapy, with neoadjuvant chemotherapy, with neoadjuvant chemotherapy with different recombinant human interferon gamma (Ingaron) injections — intramuscular or intraperitoneal. Cell count was analyzed, and ploidy interpretation and cell cycle analysis were performed on fresh surgical material.

Results. Differences in cell distribution depending on the treatment method were found. Increased proliferation rates, proliferation index, aneuploid tumors predominance in the group without drug exposure were demonstrated. Most of diploid tumours were registered in the group receiving neoadjuvant chemoimmunotherapy with intraperitoneal immunomodulator injections (83.4%) that indicates better disease prognosis. Under exposure to neoadjuvant polychemotherapy aneuploid cell number decreases to 38.4%, and chemoimmunotherapy with intramuscular and intraperitoneal recombinant human interferon gamma injections demonstrated even greater decrease — to 27.2 and 16.6%, respectively.

Conclusion. Interferon gamma inclusion into the treatment contributes to a decreased number of aneuploid tumors, reduced proportion of aneuploid cells in tumors and reduced proliferation rates and proliferation index characterizing cancer aggressiveness.

Keywords: ovarian cancer, DNA cytometry, ploidy, chemoimmunotherapy, interferon gamma.

Несмотря на большой прогресс, достигнутый в диагностике и лечении рака яичников, рак данной локализации остаётся одной из главных причин смертности женщин, больных злокачественными новообразованиями [1].

Рост заболеваемости и высокие показатели смертности диктуют необходимость дальнейшей оптимизации методов лечения путём динамической оценки эффективности терапии и её коррекции в процессе проведения, а также усовершенствования диагностики рецидивов заболевания.

При оценке прогноза и выживаемости учитывают стадию заболевания, возраст больной, морфологическую структуру опухоли, степень дифференцировки опухоли, размер остаточной опухоли после хирургического лечения. К сожалению, данные прогностические параметры не дают в полной мере информации, по которой можно объективно судить о течении заболевания [2, 3].

В настоящее время достижения генетики, иммунологии и молекулярной биологии открыли многое в понимании процессов канцерогенеза и прогрессирования опухоли, однако остаются актуальны исследования, направленные на изучение биологических свойств опухоли, что представляет интерес в отношении прогноза заболевания.

В этой связи неслучайными кажутся исследования, которые стали возможны благодаря внедрению метода ДНК-проточной цитофлуориметрии, позволяющего определить ploidy опухолевых клеток.

Проточная цитометрия — уникальная технология, обеспечивающая быстрый, качественный анализ клеток, которая получила широкое распространение в различных областях медицины, таких как иммунология, фармакология, цитология, онкология, гематология, генетика, инфекционные болезни. Процессы, которые можно исследовать при помощи данного метода, многообразны [4].

В онкологии метод проточной цитометрии применяется при исследовании рака молочной железы, почки, желудка, эндометрия, шейки матки, толстой кишки, рака яичников, и во многих исследованиях подчёркивается прогностическая значимость данных показателей [5–7].

Этот метод позволяет определить ploidy новообразования, распределение клеток опухоли по фазам клеточного цикла, индекс пролиферации. Содержание дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в клетках и интенсивность клеточной пролиферации служат важными параметрами, характеризующими потенцию злокачественного роста и влияющими на «биологическое поведение» опухолевых клеток. Сопоставление с клиническими и морфологическими параметрами позволило рассматривать ploidy как независимый прогностический признак [7–10].

Наибольшее значение в прогнозе заболевания у больных раком яичников среди ДНК-цитометрических характеристик опухоли имеет определение её ploidy (диплоидный набор хромосом или анеуплоидный). Выживаемость больных раком яичников зависит от ploidy опухоли, распределения клеток в опухоли по фазам клеточного цикла, а также от индекса пролиферации. Неблагоприятные факторы прогноза, приводящие к статистически достоверному снижению отдалённых результатов лечения, — анеуплоидия опухоли, содержание клеток в S-фазе клеточного цикла более 10%, а также индекс пролиферации более 16%. Перечисленные показатели отражают биологические особенности и злокачественный потенциал отдельной опухоли [6].

Также получено подтверждение того, что полный эффект химиотерапии статистически значимо чаще наблюдается у больных диплоидным раком яичников, в то

время как прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения чаще отмечают у пациенток с анеуплоидным раком яичником [2, 9].

По данным Т.Г. Николаевой [7], не отмечено прямой зависимости между частотой анеуплоидии и интенсивностью пролиферации. К примеру, при раке молочной железы и раке ободочной кишки частота анеуплоидии может быть высокой, а уровень пролиферации остаётся на относительно низком уровне, и наоборот, при плоскоклеточном раке языка — высокий пролиферативный потенциал и низкая частота анеуплоидии. Вероятнее всего, частота анеуплоидии связана с количеством патологических митозов, приводящих к неравномерному распределению хромосом между делящимися клетками.

В литературе нет единого мнения о прогностической значимости плоидности при злокачественных новообразованиях. Большинство авторов полагают, что содержание ДНК в опухолевых клетках является единственным достоверным фактором, позволяющим судить о прогнозе прогрессирования и летального исхода при различных локализациях опухолевого процесса [10, 11]. Однако есть сообщения, не подтверждающие мнение о высокой прогностической значимости плоидности, например при раке языка [7, 12].

В литературе также имеются сведения о связи плоидности опухоли и чувствительности к различным методам лечения (химиотерапии, лучевой терапии или их комбинации). Больные с диплоидным раком молочной железы, раком лёгкого, подвергнутые только хирургическому лечению, имели более длительный безрецидивный период и более высокую выживаемость по сравнению с анеуплоидными опухолями данной локализации [7].

Таким образом, наряду с изучением биологических свойств опухоли особый интерес представляет изучение изменений параметров ДНК-цитометрии под воздействием противоопухолевого лечения, что в дальнейшем позволило бы индивидуализировать лечебную программу для каждого конкретного случая.

Цель исследования — изучение показателей ДНК-проточной цитометрии у больных раком яичников III–IV стадии, подвергнутых различным вариантам лечения.

Для ДНК-цитометрии был использован операционный материал, полученный от

93 больных раком яичников III–IV стадий, асцитной формы, получавших лечение в отделении гинекологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» с 2013 по 2016 гг. Возраст больных находился в интервале от 35 до 75 лет. У 62 (66,7%) больных диагностирована III стадия заболевания, у 31 (33,3%) — IV стадия.

Пациентки были разделены на четыре группы в зависимости от варианта проведённого лечения: без неоадьювантной химиотерапии, с неоадьювантной химиотерапией, с неоадьювантной химиотерапией с различными методами введения интерферона гамма человеческого рекомбинантного (ингарона): внутримышечным и внутривенным. Группы больных были идентичны по возрасту, степени распространённости заболевания и общему состоянию.

– I группа — больные, не подвергавшиеся до операции лекарственному воздействию химиопрепаратами (21 пациентка).

– II группа — больные, подвергавшиеся до операции полихимиотерапии по схеме карбоплатин (AUC 5–7), паклитаксел 175 мг/м², интервал между курсами 21 день. Проводилось от 2 до 4 курсов терапии (26 пациенток).

– III группа — больные, подвергавшиеся до операции химиотерапии (с внутримышечным введением интерферона гамма человеческого рекомбинантного, 22 пациентки) по следующей схеме. Сначала проводили внутримышечное введение интерферона гамма: в 1-й день — 500 тыс. МЕ, во 2-й, 3-й, 5-й дни — по 1 млн МЕ. В 4-й день проводили курс полихимиотерапии — паклитаксел 175 мг/м² внутривенно капельно, карбоплатин (AUC 4–6) внутривенно капельно, всего проводили 2–3 таких курса, интервал между курсами 21 день.

– IV группа — больные, подвергавшиеся до операции химиотерапии (с внутривенным введением интерферона гамма человеческого рекомбинантного, 24 пациентки) по следующей схеме. Сначала проводили внутривенное введение интерферона гамма: в 1-й день — 500 тыс. МЕ, во 2-й, 3-й, 5-й дни — по 1 млн МЕ. В 4-й день проводили курс полихимиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² внутривенно капельно, карбоплатин (AUC 4–6) внутривенно капельно, всего проводили 2–3 таких курса с интервалом между курсами 21 день.

Все больные давали письменное добро-

Распределение больных раком яичников с учётом плоидности, среднего содержания анеуплоидных клеток в опухоли и индекса ДНК

Характеристика групп больных	Количество диплоидных опухолей	Количество анеуплоидных опухолей	Среднее содержание анеуплоидных клеток, %	Индекс ДНК
I. Операция (n=21)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	64,9±2,7	1,5±0,02
II. Неоадьювантная химиотерапия + операция (n=26)	16 (61,6%)	10 (38,4%)	62,2±8,1	1,4±0,05
III. Неоадьювантная химиотерапия с внутримышечным введением интерферона гамма + операция (n=22)	16 (72,8%)	6 (27,2%)	56,21±5,8	1,4±0,05
IV. Неоадьювантная химиотерапия с внутривнутрибрюшинным введением интерферона гамма + операция (n=24)	20 (83,4%)	4 (16,6%)	48,1±1,2	1,11±0,01* [#] Δ

Примечание: *статистически значимые различия по отношению к I группе (p < 0,05); [#]статистически значимые различия по отношению ко II группе (p < 0,05); Δстатистически значимые различия по отношению к III группе (p < 0,05); результаты представлены в виде M±SD.

вольное информированное согласие на проведение лечения, все исследования выполнены в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2013).

При послеоперационном гистологическом исследовании у 88 (95%) пациенток выявлена серозная аденокарцинома, у 3 (3%) — муцинозная, у 2 (2%) — эндометриодная.

Методом проточной ДНК-цитометрии изучено и проанализировано содержание клеток, проведены определение плоидности и анализ клеточного цикла в свежем операционном материале.

Для анализа ДНК в тканях опухоли использовали CycleGEST™PLUS DNA Reagent Kit (кат. №340212, Becton Dickinson). Долю клеток с различным содержанием ДНК на гистограмме вычисляли как процент от общего числа исследуемых клеток. Для оценки степени анеуплоидии вычисляли индекс ДНК как соотношение между значением канала пика G0/G1 опухолевого образца и нормального диплоидного образца. Индекс ДНК диплоидных клеток соответствовал 1,0. Если на ДНК-гистограмме имелся один пик, соответствующий нормальному содержанию ДНК в ядрах, опухоль считали диплоидной; если был пик, отличающийся от диплоидного, опухоль считали анеуплоидной.

Статистическая обработка проведена с использованием методов непараметрической статистики.

У всех больных были проведены определение плоидности и анализ клеточного цикла, результаты исследования представлены в табл. 1.

Анализ ДНК-параметров в операционном материале у больных III и IV групп показал значительное преобладание диплоидных опухолей. Таким образом, на основании представленных в табл. 1 данных видно, что количество диплоидных опухолей у больных с применением химиоиммунотерапии в группе как с внутримышечным введением иммуномодулятора, так и с внутривнутрибрюшинным введением иммуномодулятора, чем в группе без лекарственного воздействия на опухоль.

Сравнительный анализ представленных групп показал, что отмечено снижение доли анеуплоидных опухолей от I к IV группе в 1,6; 2,3 и 3,7 раза. Минимальное количество анеуплоидных опухолей (16,6%) зарегистрировано в группе больных при проведении неоадьювантной химиоиммунотерапии с внутривнутрибрюшинным введением интерферона гамма человеческого рекомбинантного (ингарона). В 1,6 раза реже анеуплоидия опухоли встречалась при химиотерапии с внутривнутрибрюшинным введением интерферона гамма при сравнении с группой, где проводили химиотерапию с внутримышечным введением интерферона гамма (16,6 и 27,2% соответственно).

При анализе индекса ДНК очевидно, что внутривнутрибрюшинное введение интерферона гамма в сочетании с неоадьювантной химиотерапией и операцией привело к статистически значимому снижению индекса ДНК: в 1,3 раза в сравнении с I группой, не подвергавшейся до операции химиотерапевтическому лечению, и группой больных, где проводилась неоадьювантная химиотерапия с дальнейшей операцией. Также в 1,3 раза отме-

Распределение клеток опухоли по фазам клеточного цикла (%)

Характеристика групп больных	G0/G1-фаза клеточного цикла	G2+M-фаза клеточного цикла	S-фаза клеточного цикла	Индекс пролиферации
I. Оперативное лечение (n=21)	80,1±3,3	0,6±0,2	20,7±3,4	21,3±3,3
II. Неoadъювантная химиотерапия + операция (n=26)	82,5±3,5	0,4±0,03	16,8±5,3	17,1±4,9
III. Химиотерапия с внутримышечным введением интерферона гамма + операция (n=22)	85,4±4,8	0,7±0,3	14,4±2,1	15,1±2,4
IV. Химиотерапия с внутривнутрибрюшинным введением интерферона гамма + операция (n=24)	86,9±2,9	0,5±0,2	12,6±2,3*↓	13,0±2,7*↓

Примечание: *статистическая значимость различий показателей с показателями I группы (p < 0,05).

чено снижение индекса ДНК при сравнении с группой химиотерапии с внутримышечным введением интерферона гамма + операцией (p < 0,05). Статистически значимых различий значений индекса ДНК между III, II и I группами нами выявлено не было.

Проанализировав плоидность опухолей, а также индекс ДНК в каждой группе больных и выявив, что применение неoadъювантной химиоиммунотерапии с внутривнутрибрюшинным введением интерферона гамма человеческого рекомбинантного (ингарона) наиболее целесообразно, с учётом данных литературы о значимости содержания клеток в S-фазе клеточного цикла, свидетельствующих о темпах пролиферации клеток и пролиферативной активности опухолей, мы изучили распределение клеток опухоли по фазам клеточного цикла, а также данные индекса пролиферации в группах больных с разными методами лечения (табл. 2).

При анализе характера распределения клеток по фазам клеточного цикла выявлено, что минимальное значение темпов пролиферации клеток опухоли, который определяли по доле клеток в S-фазе клеточного цикла, отмечено для IV группы. При этом получены статистически значимые различия значений при сравнении с I группой.

Значимых различий в темпах пролиферации между I, II и III группами выявлено не было, хотя наибольшее снижение доли клеток в S-фазе отмечено для групп II и III, что в 1,2 и 1,4 раза ниже в сравнении с группами I и II соответственно.

При сравнении пролиферативной активности опухолей, оцениваемой по индексу пролиферации (сумме клеток, находящихся в синтетической, постсинтетической фазах цикла и в митозе, то есть S+G2+M),

нами выявлены достоверно более низкие значения индекса пролиферации в группе, где проводилась химиотерапия с внутривнутрибрюшинным введением интерферона гамма человеческого рекомбинантного (ингарона) с последующей операцией, в сравнении с группой больных, не подвергавшихся до операции лекарственному воздействию (p ≤ 0,05).

Статистически значимой разницы в показателях индекса пролиферации между группой с химиотерапией и внутривнутрибрюшинным введением интерферона гамма и группой с химиотерапией с внутримышечным введением интерферона гамма не выявлено, хотя внутривнутрибрюшинное введение интерферона гамма в 1,2 раза снижало его значение. Также нами не отмечено значимых различий индекса пролиферации между I, II и III группами.

ВЫВОДЫ

1. Наименьшее количество диплоидных опухолей зарегистрировано в группе без лекарственного воздействия на опухоль (38,1%), а наибольшее количество диплоидных опухолей — в группе с неoadъювантной химиоиммунотерапией с внутривнутрибрюшинным введением иммуномодулятора (83,4%), что свидетельствует о лучшем прогнозе течения заболевания.

2. Аналогично, анализируя данные по количеству анеуплоидных опухолей, нами отмечено, что наибольшее их количество имеется в группе без лекарственного воздействия на опухоль (61,9%). При воздействии неoadъювантной полихимиотерапии количество анеуплоидных клеток снижается до 38,4%, с применением химиоиммуно-

терапии с внутримышечным и внутривенным введением интерферона гамма человеческого рекомбинантного (ингарона) отмечается ещё большее снижение — до 27,2 и 16,6% соответственно.

3. Анализ распределения клеток по фазам клеточного цикла показал, что зафиксировано достоверное уменьшение темпов пролиферации в группе больных с неoadъювантной химиотерапией и внутривенным введением интерферона гамма человеческого рекомбинантного (ингарона). Наименьшая пролиферативная активность опухолей также достоверно отмечена в группах больных с неoadъювантной химиотерапией с внутривенным введением интерферона гамма человеческого рекомбинантного (ингарона).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Siegel R., Xu J. et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J. Clin.* 2010; 60: 277–300. DOI: 10.3322/caac.20073.
2. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний.* Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. М.: Практическая медицина. 2015; 259–260. [*Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy.* (Guidelines for chemotherapy of tumours.) Ed. by N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunova. Moscow: Prakticheskaya meditsina. 2015; 259–260. (In Russ.)]
3. Kaern J., Aghmashen M., Nesland J.M. et al. Prognostic factors in ovarian carcinoma stage III patients. Can biomarkers improve the prediction of short-and long-term survivors? *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2005; 15 (6): 1014–1022.
4. Войткова В.В. Изучение апоптоза методом проточной цитофлуориметрии (обзор литературы). *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН.* 2010; (6-1): 220–225. [Voytkova V.V. Study of apoptosis with use of flow cytometry (review of literature). *Byulleten VSNC SO RAMN.* 2010; (6-1): 220–225. (In Russ.)]
5. Неродо Г.А., Непомнящая Е.М., Новикова И.А. и др. ДНК-цитометрический анализ параметров клеточного цикла рака тела матки у молодых женщин. *Мед. наука и образование Урала.* 2011; 2: 89–91. [Nerodo G.A., Nepomnyashchaya E.M., Novikova I.A. et al. DNA cytometric analysis of cell cycle parameters of tumors of the corpus uteri in young women. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2011; 2: 89–91. (In Russ.)]
6. Неродо Г.А., Новикова И.А., Никитина В.П. и др. Клиническое значение ДНК проточной цитометрии при раке яичников. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2016; 3. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24485> (дата обращения: 13.03.2017). [Nerodo G.A., Novikova I.A., Nikitina V.P. et al. Clinical value of DNA flow cytometry in ovarian cancer. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016; 3. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24485> (access date: 13.03.2017). (In Russ.)]
7. Николаева Т.Г., Добрынин Я.В. Пloidность опухолевых клеток — важный прогностический фактор при некоторых злокачественных эпителиальных новообразованиях человека (собственные и литературные данные). *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2006; 17 (1): 29–35. [Nikolaeva T.G., Dobrynin Ya.V. Tumor cell ploidy is an important factor of prognosis in some human epithelial cancer types (the authors' own and literature findings). *Vestnik RNC im. N.N. Blokhin RAMN.* 2006; 17 (1): 29–35. (In Russ.)]
8. Vielh P., Carton M., Padoy E. et al. S-phase fraction as an independent prognostic factor of long-term overall survival in patients with early-stage or locally advanced invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2005; 105 (6): 476–482. DOI: 10.1002/cncr.21348.
9. Danielsen H.E., Pradhan M., Novelli M. Revisiting tumour aneuploidy — the place of ploidy assessment in the molecular era. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2016; 13 (5): 291–304. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.208.
10. Novikova I., Nerodo G., Mordan A. Comparative analysis of DNA-cytometric indices of primary and relapsing ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (suppl.): e16558.
11. Неродо Г.А., Новикова И.А., Мордань А.Ю. *Способ прогнозирования рецидива рака яичников.* Патент РФ №2530556. Бюлл. №28 от 10.10.2014. [Nerodo G.A., Novikova I.A., Mordan' A.Yu. *Method for prediction of recurrent ovarian carcinoma.* Patent for invention RF №2530556. Bulletin №28, issued at 10.10.2014. (In Russ.)]
12. Zargoun I.M., Bingle L., Speight P.M. DNA ploidy and cell cycle protein expression in oral squamous cell carcinomas with and without lymph node metastases. *J. Oral. Pathol. Med.* 2017 Jan. 30. <http://eprints.whiterose.ac.uk/112241/> (access date: 02.03.2017). DOI: 10.1111/jor.12554.