

УДК 616-006-071.1:543.51

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-162-182>

Прецизионная медицина в онкологии: роль и перспективы масс-спектрометрии

Хмелевская Е.С.¹, Перина Е.А.¹, Буйко Е.Е.¹, Уфандеев А.А.¹, Кайдаш О.А.¹,
Иванов В.В.¹, Байков А.Н.¹, Парочкина Е.В.², Удут Е.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2

² Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
Россия, 117303, г. Москва, ул. Керченская, 1А/1

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – анализ накопленных данных о применении методов масс-спектрометрии в диагностике, лечении и прогнозировании течения онкологических заболеваний с позиций прецизионной медицины.

На сегодняшний день не существует общепризнанных методов ранней диагностики рака, так как патологические изменения на начальных стадиях развития обладают низкой молекулярной специфичностью, а существующие методы известны своей ограниченной чувствительностью. Однако именно возможность как можно более ранней диагностики является важным, если не определяющим, фактором адекватного выбора стратегии терапии онкологических заболеваний и ее успешного применения.

В этом контексте высокотехнологические подходы к профилированию молекулярного ландшафта тканей, использующие в своей основе метод масс-спектрометрии, имеют большой потенциал к развитию и применению в области онкологии. Современная масс-спектрометрия становится незаменимым инструментом в проведении фундаментальных и прикладных исследований за счет своей чувствительности, специфичности и точности, обеспечивающим эффективный анализ сложных биологических соединений даже в незначительных концентрациях. Важным свойством современных масс-спектрометрических технологий является возможность автоматизации аналитического процесса, что открывает перспективы широкого внедрения в клиническую практику на этапах постановки диагноза, выбора стратегии лекарственной терапии и даже сопровождения работы хирурга-онколога в операционной.

С учетом всех приведенных выше характеристик и преимуществ масс-спектрометрические методы анализа биологических образцов можно определить как один из наиболее перспективных и динамически развивающихся инструментов прецизионной медицины вследствие их способности на базе омиксных технологий предоставить клинически ценную информацию с учетом персональных особенностей пациента.

В ближайшее десятилетие можно ожидать, что внедрение методов, основанных на технологии масс-спектрометрии, в клиническую практику, стоящую на принципах прецизионной медицины, приведет к оптимизации процесса определения индивидуальных стратегий лечения онкологических больных и принесет значительный экономический эффект за счет снижения заболеваемости, инвалидности и смертности.

В настоящей обзорной статье представлен анализ 65 научных публикаций, посвященных результатам клинических и экспериментальных исследований, в которых методы масс-спектрометрического анализа применялись для диагностики онкологических заболеваний, выяснения механизмов их развития и оценки эффективности терапевтических воздействий. Обзор включает оригинальные статьи, опубликованные в период с 1 января 2018 г. по 30 ноября 2023 г.

Большинство исследований подтверждают, что масс-спектрометрия является перспективным инструментом в онкологической диагностике и мониторинге эффективности лечения. Расширение использования методов масс-спектрометрии в онкологии имеет большой потенциал и является актуальной задачей для дальнейших исследований.

✉ Перина Екатерина Александровна, catherineperina@gmail.com

Ключевые слова: масс-спектрометрическое исследование, масс-спектрометрия, молекулярное профилирование, рак, опухолевой процесс, канцерогенез, низкомолекулярные метаболиты

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ в рамках научно-го проекта «Новые подходы валидации результатов молекулярного профилирования патологических изменений тканей на основе данных молекулярного профилирования, полученных при исследовании биопсии и аутопсии» № 23-69-10035.

Для цитирования: Хмелевская Е.С., Пери́на Е.А., Буйко Е.Е., Уфандеев А.А., Кайдаш О.А., Иванов В.В., Байков А.Н., Парочкина Е.В., Удут Е.В. Прецизионная медицина в онкологии: роль и перспективы масс-спектрометрии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(2):162–182. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-162-182>.

Precision medicine in oncology: role and prospects of mass spectrometry

Khmelevskaya E.S.¹, Perina E.A.¹, Buyko E.E.¹, Ufandeev A.A.¹, Kaidash O.A.¹,
Ivanov V.V.¹, Baikov A.N.¹, Parochkina E.V.², Udut E.V.¹

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University)
1A/1, Kerchenskaya Str., Moscow, 117303, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of this review was to analyze the accumulated data on the use of mass spectrometry in diagnosing, treating, and prognosing cancer from the perspective of precision medicine.

Currently, universally accepted methods for early cancer diagnosis are not available, primarily due to low molecular specificity of pathological changes at early stages of cancer development. Additionally, the existing diagnostic modalities are notably limited in sensitivity. However, early detection is imperative for selection of the most suitable cancer treatment strategy and its successful implementation.

In the realm of oncology, mass spectrometry approaches show great potential for advancement and utilization. Mass spectrometry is becoming an indispensable tool in basic and applied research due to its sensitivity, specificity, and accuracy. It allows for efficient analysis of complex biological compounds, even at low concentrations. Moreover, contemporary mass spectrometry technology is capable of automating the analysis, thereby facilitating its diverse clinical applications in diagnosis, drug therapy selection, and even potential assistance to surgical oncologists in the operating room.

Considering all these characteristics and advantages, mass spectrometry methods for the analysis of biological samples can be defined as some of the most promising and dynamically developing tools in precision medicine, as they are capable of providing clinically valuable information based on omics technologies, taking into account personal characteristics of the patient.

Over the next decade, introduction of mass spectrometry-based methods into clinical practice based on the principles of precision medicine is expected to optimize selection of personalized treatment strategies for cancer patients and provide significant economic benefits by reducing morbidity, disability, and mortality.

This comprehensive review presents the analysis of 65 scientific publications, highlighting the results of clinical and experimental studies utilizing mass spectrometry methods for diagnosing cancer, investigating the underlying mechanisms of disease development, and evaluating the efficacy of therapeutic interventions. The review encompasses original articles published from January 1, 2018 to November 30, 2023.

The majority of studies back the potential of mass spectrometry as a valuable tool for cancer diagnosis and treatment monitoring. Broadening application of mass spectrometry techniques in the field of oncology holds significant promise and represents a relevant area for future research.

Keywords: mass spectrometric study, mass spectrometry, molecular profiling, cancer, tumor process, carcinogenesis, low-molecular-weight metabolites

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflict of interest related to publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation as part of the research project No. 23-69-10035 “New approaches to validating the results of molecular profiling of tissue pathological changes based on molecular profiling data obtained during biopsy and autopsy studies”.

For citation: Khmelevskaya E.S., Perina E.A., Buyko E.E., Ufandeev A.A., Kaidash O.A., Ivanov V.V., Baikov A.N., Parochkina E.V., Udut E.V. Precision medicine in oncology: role and prospects of mass spectrometry. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(2):162–182. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-162-182>.

ВВЕДЕНИЕ

Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о смертности до 2023 г. указывают, что рак является одной из ведущих причин смерти в мире. Так, в 2020 г. рак стал причиной смерти почти 10 млн людей. Это означает, что каждый шестой человек скончался от онкологических заболеваний. Наиболее распространенными причинами смерти от онкологических заболеваний в 2020 г. были рак легких, рак толстой и прямой кишки, рак печени, рак желудка и рак молочной железы [1]. В странах, где системы здравоохранения достаточно эффективны, коэффициент выживаемости заболевших многими формами рака растет благодаря общедоступности ранней диагностики, качественному лечению и уходу за больными раком [2]. Ежегодно в мире ставится около 10 млн новых диагнозов рака, что составляет около 30% населения планеты [3].

Поскольку ранняя диагностика улучшает прогноз течения заболевания, открытие чувствительных биомаркеров, связанных с канцерогенезом, с помощью прецизионной медицины стало приоритетом в исследованиях рака. Использование чувствительных методов и внедрение специфичных биомаркеров в клиническую практику для лечения онкологических заболеваний позволят проводить раннюю терапию для улучшения выживаемости и сохранения качества жизни пациентов.

Инновационный подход в здравоохранении заключается в том, чтобы понять уникальные характеристики каждого пациента и применить эту информацию для диагностики, профилактики и лечения. Прецизионная медицина позволяет более точно определить риск развития заболеваний, выбрать наиболее эффективные методы диагностики и предоставить индивидуализированные рекомендации по лечению. Прецизионная медицина имеет потенциал значительно улучшить результаты лечения, уменьшить нежелательные побочные эффекты и оп-

тимизировать затраты на здравоохранение. Однако ее широкое внедрение требует совместных усилий в области научных исследований, разработки новых технологий и этических вопросов, связанных с использованием персональных данных пациентов.

Концепция прецизионной медицины направлена на эффективную диагностику, а также назначение лекарств с учетом генотипа. Метаболомика позволяет объединить фенотипические особенности и генотип конкретного человека. Технологии исследования молекулярного ландшафта с применением хромато-масс-спектрометрии используются для поиска молекулярных маркеров, которые могут быть связаны с развитием опухолей и их ростом, что позволяет проводить дифференциальную диагностику и верификацию опухолевых заболеваний, прогнозировать эффективность предлагаемых терапевтических стратегий и контролировать выбранное лечение.

Онкогенез сопровождается глобальными изменениями метаболического состояния, затрагивающими как опухолевые ткани, так микроокружение и макроокружение [1]. Достижения в области метаболомики позволяют измерять широкий спектр клеточных метаболитов, обеспечивая подход к выявлению специфических изменений, связанных с опухолевым перерождением клеток. По сравнению с геномными и протеомными изменениями, метаболические изменения можно наблюдать непосредственно в отношении состояний опухолевых клеток, следовательно, они являются многообещающим источником биомаркеров для выявления онкологических процессов.

Различия метаболомной экспрессии могут быть использованы для мониторинга прогрессирования заболевания и поиска перспективных терапевтических подходов. Эмпирическое переключение между препаратами в поисках желаемого с удовлетворительным терапевтическим ответом и наименьшим профилем токсичности не является идеальной клинической практикой. Таким образом, поиск биомаркеров, позволяющих понять патофизиологию

заболевания, должен помочь в персонализации диагностики и стратификации лечения. Кроме того, метаболомика на основе масс-спектрометрии обладает высоким потенциалом для обнаружения молекулярных следов заболеваний человека, и в идеале обнаруженные биомаркеры могут быть валидированы для использования в рутинной клинической практике. Ценность использования высокопроизводительных технологий, таких как метаболомика, заключается в возможности разработки прогностических панелей биомаркеров, которые могут быть использованы для выявления пациентов, которые с меньшей вероятностью получают пользу от терапии, поскольку подвержены риску развития неблагоприятных осложнений.

Анализ метаболитов с помощью масс-спектрометрии (МС) позволяет получить представление о молекулярных событиях, происходящих в раковой опухоли пациента и в нормальных тканях. Метаболическое перепрограммирование считается отличительным признаком рака, который способствует прогрессированию заболевания [4]. Дифференциальные метаболические потребности быстро пролиферирующих злокачественных клеток по сравнению с нетрансформированными аналогами позволяют предположить, что нацеливание на метаболизм может быть потенциальной стратегией для разработки новых методов лечения рака [4]. Ключевым шагом в разработке новых терапевтических подходов, использующих метаболические уязвимости, является выявление метаболических изменений, которые имеют отношение к конкретному злокачественному новообразованию.

Изменения в метаболитах при онкогенезе и стандартизация анализа данных показали, что масс-спектрометрия может стать эффективным инструментом для применения в эпидемиологии и трансляционных исследованиях рака.

Цель исследования – анализ накопленных клинических данных о применении масс-спектрометрии для диагностики и прогнозирования течения онкологических заболеваний с позиций прецизионной медицины.

МЕТОДОЛОГИЯ

Проведен анализ научных публикаций клинических и экспериментальных исследований в электронно-поисковой системе PubMed. В обзоре представлены оригинальные статьи, опубликованные с 1 января 2018 г. по 30 ноября 2023 г.

Текст поискового запроса для поиска англоязычных публикаций включал слова: mass spectrometry and (((cancer) or (tumors)) and (molecular profiling)). Иден-

тифицировано 1 995 публикаций на английском языке. На первом этапе отбирались статьи, в названии которых упоминались методы масс-спектрометрии в онкологии, при этом исключались публикации обзорного типа и дублирующие информацию. На втором этапе проведен анализ рефератов публикаций и исключены работы, в которых исследования выполнены на клеточных культурах или животных моделях. На третьем этапе отобраны статьи с доступом к полному тексту, в результате проведен детальный анализ 65 публикаций, содержащих данные об оригинальных современных исследованиях в области онкогенеза и молекулярного профилирования. Описание исследования (тип биологического материала, методологический подход, характеристика исследования) отражены в таблице.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного анализа можно отметить значительное распространение методов молекулярного профилирования в клинической практике. Исследования, проведенные в данной области, касаются различных видов онкологических заболеваний, таких как колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома желудка, рак простаты, рак молочной железы и др.

Результаты проведенного анализа литературы свидетельствуют о значительном вкладе методов молекулярного профилирования в изучение онкологических заболеваний и их клиническое применение. В обсуждении мы рассмотрели несколько наиболее интересных статей из списка, посвященного применению методов масс-спектрометрии в онкологии. Отобранные нами статьи являются лишь частью обширной работы исследователей в этой области и представляют собой важный вклад в развитие онкологической науки и практической медицины.

Использование масс-спектрометрии для идентификации биомаркеров онкогенеза

В процессе онкогенеза происходят обширные изменения в метаболическом состоянии, которые затрагивают не только опухолевые ткани, но и их микро- и макроокружение. Прогресс в области метаболомики позволяет измерять широкий спектр метаболитов, что дает возможность выявлять специфические метаболические изменения, связанные с опухолевыми процессами.

Онкологические заболевания – мультифакторные заболевания, для понимания основ которых требуется не только анализ генетической предрасположенности, но и учет фенотипических особенностей организма.

Т а б л и ц а

Данные об оригинальных современных исследованиях в области онкогенеза и молекулярного профилирования

Название статьи	Авторы	Год, страна	Методологический подход	№
Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis	Mayerle J., Kalthoff H., Reszka R. et al.	2018, Германия	Методами газовой и жидкостной хромато-масс-спектрометрии в сыворотке и плазме крови выявлены биомаркеры для дифференциальной диагностики аденокарциномы поджелудочной железы и хронического панкреатита	[5]
Discrimination of papillary thyroid cancer from non-cancerous thyroid tissue based on lipid profiling by mass spectrometry imaging	Wojakowska A., Cole L.M., Chekan M. et al.	2018, Польша	С использованием масс-спектрометрической визуализации методом MALDI-Q-Ion Mobility-TOF-MS высокого разрешения разработан способ дифференциальной диагностики папиллярной карциномы щитовидной железы по липидному профилю гистологических образцов, фиксированных в формалине	[6]
Identification of potential biomarkers and metabolic profiling of serum in ovarian cancer patients using UPLC/Q-TOF MS	Yang W., Mu T., Jiang J. et al.	2018, Китай	Методом ультраэффективной жидкостной хроматографии и квадрупольной масс-спектрометрии с положительной ионизацией электрораспылением в сыворотке крови выявлены биомаркеры рака яичников, которые могут быть использованы для диагностики заболевания	[7]
A quantitative multimodal metabolomic assay for colorectal cancer	Farshidfar F., Koprčuk K.A., Hilsden R. et al.	2018, Канада	С использованием мультимодального подхода методом газовой хромато-масс-спектрометрии в сыворотке крови выявлен метаболомный профиль, отличающийся колоректальный рак от контрольной группы, включающий 48 метаболитов	[8]
Molecular profiling of lung cancer specimens and liquid biopsies using MALDI-TOF mass spectrometry	Bonaparte E., Pesenti C., Fontana L. et al.	2018, Италия	С использованием масс-спектрометрии, позволяющей проводить мультиплексное генотипирование, предложена панель, способная выявлять наиболее распространенные мутации немелкоклеточного рака легкого	[9]
Comparing intestinal versus diffuse gastric cancer using a PEFF-oriented proteomic pipeline	Wipfel H.H., Santos M.D.M., Clasen M.A. et al.	2018, Бразилия	Разработан способ дифференциальной диагностики диффузного и интестинального рака желудка, основанный на сравнении протеомных профилей, полученных изобарным мечением пептидов, 10-ступенчатым фракционированием и обращенно-фазовой нанохроматографией в сочетании с масс-спектрометрией	[10]
Metabolomic prediction of treatment outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma patients receiving gemcitabine	Phua L.C., Goh S., Tai D.W.M. et al.	2018, Сингапур	С применением газовой хроматографии/времяпролетной масс-спектрометрии (GC/TOFMS) для метаболомного профилирования гистологических образцов предложены метаболомические биомаркеры, предсказывающие резистентность к гемцитабину при химиотерапии протоковой аденокарциномы поджелудочной железы	[11]
Proteomic characterization of prostate cancer to distinguish nonmetastasizing and metastasizing primary tumors and lymph node metastases	Müller A.K., Föll M., Heckelmann B. et al.	2018, Германия	Методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией и последующим количественным определением выявлена протеомная сигнатура первичного рака предстательной железы, при которой происходит метастазирование в лимфоузлы	[12]
Designation of fingerprint glycopeptides for targeted glycoproteomic analysis of serum haptoglobin: insights into gastric cancer biomarker discovery	Lee J., Hua S., Lee S.H. et al.	2018, Корея	Методом масс-спектрометрии в сыворотке крови выявлены биомаркеры рака желудка (гликопептиды). Создана аналитическая платформа с целевыми гликопротеомическим подходом для обнаружения в сыворотке крови биомаркеров рака желудка, включающая три гликопептида, которые могут быть использованы для диагностики заболевания	[13]
Expression of small leucine-rich extracellular matrix proteoglycans biglycan and lumican reveals oral lichen planus malignant potential	Lončar-Brzak B., Klobučar M., Velički-Dalić I. et al.	2018, Хорватия	Методом глобального белкового профилирования на основе жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией разработан способ дифференциальной диагностики лишеноидной болезни и плоскоклеточной карциномы полости рта. Малые лейцин-богатые протеогликаны бигликан и люмикан были определены как важные биомаркеры плоскоклеточной карциномы полости рта	[14]
Differential diagnosis between hepatocellular carcinoma and cirrhosis by serum amino acids and acylcarnitines	Zhang Y., Ding N., Cao Y. et al.	2018, Китай	Предложена методика дифференциальной диагностики гепатокарциномы и цирроза печени на основе определения профиля аминокислот и ацилкарнитинов	[15]

			методом масс-спектрометрии образцов цельной крови, высушенных на фильтровальной бумаге			
Clinical Significance of Extracellular Vesicles in Plasma from Glioblastoma Patients	Osti D., Del Bene M., Rappa G. et al.	2019, США, Италия				Повышение уровня внеклеточных везикул в плазме крови может помочь в клинической диагностике глиобластомы. Их снижение после резекции, повышение при рецидиве, а также их протеомное профилирование с помощью масс-спектрометрии дают представление об молекулярном профиле опухоли и могут служить прогностическим критерием ответа на терапию [16]
Breast cancer detection using targeted plasma metabolomics	Jasbi P., Wang D., Cheng S.L. et al.	2019, США, Китай				С помощью жидкостной хромато-масс-спектрометрии создана новая панель, содержащая шесть метаболитов потенциальных биомаркеров для диагностики рака молочной железы [17]
The decrease of some serum free amino acids can predict breast cancer diagnosis and progression	Eniu D.T., Romanuc F., Moraru C. et al.	2019, Румыния				Методом сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией показано значительное снижение концентрации аргинина, аланина, изолейцина, тирозина и триптофана в сыворотке крови пациентов с подтвержденным раком молочной железы [18]
Glycerophospholipids pathways and chromosomal instability in gastric cancer: Global lipidomics analysis	Hung C.Y., Yeh T.S., Tsai C.K. et al.	2019, Тайвань				С помощью жидкостной хромато-масс-спектрометрии установлено, что хромосомная нестабильность рака желудка ассоциирована с изменением липидного профиля опухолей в сторону увеличения глицеролипидов и глицерофосфолипидов [19]
Metabolomics-based biosignatures of prostate cancer in patients following radiotherapy	Nalbantoglu S., Abu-Asab M., Suy S. et al.	2019, США, Турция				Радиационная метаболомика была применена для поиска метаболомных биомаркеров рака предстательной железы и ответа опухоли на лучевую терапию. В метаболоме сыворотки крови пациентов, прошедших лучевую терапию, было выявлено преобладание аберраций в метаболических путях азота, пиримидинов, пуринов, порфиринов, и глицерофосфолипидов [20]
Proteomics of melanoma response to immunotherapy reveals mitochondrial dependence	Harel M., Ortenberg R., Váranasi S.K. et al.	2019, США, Израиль				Протеомный анализ образцов меланомы с использованием жидкостной хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения выявил связь между метаболическим состоянием меланомы и ответом на иммунотерапию, что может стать основой для коррекции терапии [21]
Reliable identification of prostate cancer using mass spectrometry metabolomic imaging in needle core biopsies	Morse N., Janaspishvili T., Simon D. et al.	2019, Канада				Разработан многомерный метаболомный классификатор рака простаты с потенциалом для клинического применения [22]
Proteomic signatures of 16 major types of human cancer reveal universal and cancer-type-specific proteins for the identification of potential therapeutic targets	Zhou Y., Lih T. M., Pan J. et al.	2020, США				Методом жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией представлен протеомный ландшафт 16 основных типов рака, а также выявлены универсально экспрессируемые белки, специфичные для конкретной ткани и вида рака [23]
Untargeted metabolomics and polyamine profiling in serum before and after surgery in colorectal cancer patients	Lee Y. R., An K. Y., Jeon J. et al.	2020, Корея				Методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком до и после операции выявлены различия в метаболитах сфинголипидов, аргинина, пролина и биосинтеза стероидов [24]
Metabolic alterations related to glioma grading based on metabolomics and lipidomics analyses	Yu D., Xuan Q., Zhang C. et al.	2020, Китай				Методом хромато-масс-спектрометрии изучены дифференциальные метаболиты между глиомами различных типов и параопухолевыми тканями. Было выявлено, что в глиомах высокой степени злокачественности содержание короткоцепочечных ацилкарнитининов повышено, ализозофатидилэтаноламинов снижено [25]
Stromal vapors for real-time molecular guidance of breast-conserving surgery	Vaysses P.M., Kooreman L.F., Engelen S.M. et al.	2020, Нидерланды				С использованием масс-спектрометрии с быстрой испарительной ионизацией разработан интраоперационный диагностический метод экспресс-анализа границы опухоли рака молочной железы и здоровой ткани по анализу <i>in vivo</i> и в режиме реального времени на основе электрохирургических паров метаболомного профиля [26]

Продолжение табл.

Название	Авторы	Год, страна	Методологический подход	№
Histo-molecular differentiation of renal cancer subtypes by mass spectrometry imaging and rapid proteome profiling of formalin-fixed paraffin-embedded tumor tissue sections	Mäginger U., Marcusen N., Jensen O.N. et al.	2020, Дания	Сочетание технологии визуализации MALDI-MS (MSI) и быстрой микропротеомики на основе LC-MS/MS (15 мин/образец) для анализа срезов тканей позволяет выявить молекулярные особенности и правильно классифицировать 100% пациентов с онкоцитомой почки прозрачно-клеточной почечно-клеточной карциномы и хромофобной почечно-клеточной карциномы	[27]
Ion mobility mass spectrometry of human melanoma gangliosides	Sarbu M., Clemmer D.E., Zamfir A.D. et al.	2020, Румыния	Сочетание масс-спектрометрии с разделением ионной подвижности выявило высокую частоту встречаемости ганглиозидов GD3 и GM3 а также де-N-ацетил GM3 (d-GM3) и де-N-ацетил GD3 (d-GD3) при их профилировании в меланоме человека, что дополняет существующий перечень биомаркеров, ассоциированных с этим видом рака	[28]
Identification of plasma lipid species as promising diagnostic markers for prostate cancer	Chen X., Zhu Y., Jijiwa M. et al.	2020, Китай, США	Профилирование липидов плазмы крови с помощью жидкостной хроматографии, тандемной масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением выявило панель потенциальных биомаркеров из пяти липидов для выявления отличия рака простаты от доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Комбинация липидных биомаркеров обеспечивает новую диагностическую стратегию для пациентов с раком простаты	[29]
Serum lipidomic biomarkers for non-small cell lung cancer in nonsmoking female patients	Noreldeen H.A., Du L., Li W. et al.	2020, Египет, Китай	Нецелевое липидное профилирование сыворотки крови, основанное на сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с квадрупольной времяпролетной масс-спектрометрией, показало изменения в липидном профиле у женщин с немелкоклеточным раком легких. Уровень ненасыщенных жирных кислот снижались, а насыщенных жирных кислот и лизофосфатидилэтаноламинов увеличивались, что свидетельствует об изменениях метаболизма жирных кислот и фосфатидилэтаноламинов. Разработанный сывороточный комбинационный липидный биомаркер возможно применить для ранней диагностики немелкоклеточного рака легких	[30]
A serum lipidomic strategy revealed potential lipid biomarkers for early-stage cervical cancer	Cheng F., Wen Z., Feng X. et al.	2020, Китай	Методом жидкостной хроматографии сверхвысокого давления с квадрупольной времяпролетной тандемной масс-спектрометрией была разработана панель липидных биомаркеров, включающая фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, для эффективной диагностики рака шейки матки и плоскоклеточных интраэпителиальных поражений.	[31]
Liquid chromatography-mass spectrometry-based tissue metabolic profiling reveals major metabolic pathway alterations and potential biomarkers of lung cancer	You L., Fan Y., Liu X. et al.	2020, Китай	Нецелевой метаболический анализ на основе жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии ткани карциномы легкого и дистальных отделов здоровой ткани легкого позволили выявить увеличение лизофосфолипидов и снижение содержания 3-фосфоглицериновой кислоты, фосфоенолпирувата, 6-фосфоглюконата и цитрата в опухолевой ткани. При этом показано, что при канцерогенезе нарушается энергетический, пуриновый, аминокислотный, липидный и глутатионовый обмен	[32]
Classification of thyroid tumors based on mass spectrometry imaging of tissue microarrays; a single-pixel approach	Kurczyk A., Gawin M., Chekan M. et al.	2020, Польша	Метод матричной лазерной десорбионной ионизации в анализе тканевых микроочков позволил выявить высокое молекулярное сходство между различными типами злокачественных новообразований щитовидной железы. Особенно близки по молекулярной структуре оказались опухоли с фолликулярной морфологией, такие как аденома, фолликулярный рак и фолликулярный вариант папиллярного рака	[33]
Study on the diagnosis of gastric cancer by magnetic beads extraction and mass spectrometry	Zhu N., Xing X., Cao L. et al.	2020, Китай	Методом времяпролетной масс-спектрометрии с матричной лазерной десорбионной/ионизацией было обнаружено, что экспрессия двух пептидных пиков с моле-	[34]

			кулярной массой 2863 Да и 2953 Да была значительно увеличена, а экспрессия двух пептидных пиков с молекулярной массой 1945 Да и 2082 Да снижена в сыворотке у пациентов с раком желудка			
Rapid estimation of tumor cell percentage in brain tissue biopsy samples using inline cartridge extraction mass spectrometry	Pekov S.I., Bormotov D.S., Nikitin P.V. et al.	2021, Россия	Было проведено исследование 58 глиальных опухолей для оценки процента опухолевых клеток с использованием метода масс-спектрометрии, показавшее возможность автоматизации рутинного скрининга тканей и внедрение его в клиническую практику при проведении оперативных вмешательств	[35]		
Large-scale and high-resolution mass spectrometry-based proteomics profiling defines molecular subtypes of esophageal cancer for therapeutic targeting	Liu W., Xie L., He Y.H. et al.	2021, Китай	В исследовании проведен протеомный анализ 124 парных опухолей рака пищевода и соответствующих прилегающих неопухолевых тканей, позволивший идентифицировать два подтипа рака пищевода, которые связаны с выживаемостью пациентов и для одного из молекулярных подтипов спротонозированы потенциальные лекарственные средства	[36]		
Early breast cancer detection using untargeted and targeted metabolomics	Wei Y., Jasbi P., Shi X. et al.	2021, США	В текущем исследовании образцы плазмы пациентов с раком молочной железы и здоровых людей были проанализированы методами нецелевой жидкостной хроматографии и квадрупольной времяпролетной масс-спектрометрии, что позволило выявить 33 измененных метаболита, обеспечивающие точную классификацию рака молочной железы на ранней стадии	[37]		
The colorectal cancer lipidome: identification of a robust tumor-specific lipid species signature	Ecker J., Benedetti E., Kindt A.S. et al.	2021, Германия	С использованием методов прямой инфузионной ионизации электрораспылением в сочетании с тандемной масс-спектрометрией и масс-спектрометрией высокого разрешения были обнаружены существенные различия в липидном составе между опухолевой и нормальной тканью при колоректальном раке. Глицерофосфолипиды показали широкий диапазон вариации между пациентами, в то время как количественный состав глицеро- и сфинголипидов был более стабильным. Также было выявлено значительное увеличение активности липогенных ферментов и связь метаболического профиля триглицеридов с послеоперационной безрецидивной выживаемостью и лимфоваскулярной инвазией при колоректальном раке	[38]		
Proteomic profiling identifies signatures associated with progression of precancerous gastric lesions and risk of early gastric cancer	Li X., Zheng N.R., Wang L.H. et al.	2021, Китай	Методом жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии сыворотки крови был определен протеомный ландшафт предраковых поражений желудка и рака желудка, а также протеомные характеристики, включая протеомные подтипы и отдельные белки, связанные с прогрессированием предраковых поражений желудка и риском раннего развития этого заболевания	[39]		
Proteomic profiling of soft tissue sarcomas with SWATH mass spectrometry	Milighetti M., Krasny L., Lee A.T. et al.	2021, Великобритания	Методы масс-спектрометрии были применены для комплексного протеомного анализа различных подтипов саркомы мягких тканей для определения уникальных протеомных сигнатур, идентификации биологических процессов и кластерных белковых сетей внутри гистологических подтипов опухолей, а также для определения потенциальных белков-кандидатов, связанных с прогнозированием результатов лечения пациентов	[40]		
Mass-spectrometry-based proteomic correlates of grade and stage reveal pathways and kinases associated with aggressive human cancers	Monsivais D., Vasquez Y.M., Chen F. et al.	2021, США	Методом масс-спектрометрии были определены дифференциальные закономерности экспрессии белков, связанные со степенью или стадией развития семи типов рака: инвазивной карциномы молочной железы, аденокарциномы толстой кишки, аденокарциномы легких, светлоклеточной почечно-клеточной карциномы, серозной опухоли яичников, карциномы тела матки и детской глиомы. В исследовании показано, что каждый тип рака имеет протеомную подпись, которая отличалась от таковых у других типов рака. Дифференциально экспрессируемые белки и мРНК были определены для поздних сроков развития рака для каждого из семи типов опухолей	[41]		

Продолжение табл.	Название	Авторы	Год, страна	Методологический подход	№
	Comprehensive metabolomics and lipidomics profiling of prostate cancer tissue reveals metabolic dysregulations associated with disease development	Lima A.R., Carvalho M., Aveiro S.S. et al.	2021, Португалия	Методы нецелевой масс-спектрометрии и ядерного магнитного резонанса были применены для исследования рака предстательной железы. В результате выявлены значительные изменения уровней 26 метаболитов и 21 вида фосфолипидов в ткани рака предстательной железы, что свидетельствует о дисрегуляции 13 метаболитических путей, связанных с развитием рака	[42]
	Interim clinical trial analysis of intraoperative mass spectrometry for breast cancer surgery	Basu S.S., Stopka S.A., Abdelmoula W.M. et al.	2021, США	Метод масс-спектрометрии с ионизацией окружающей среды был использован для быстрого анализа липидного профиля инвазивной карциномы молочной железы с целью его потенциального применения в органосохраняющей хирургии	[43]
	Imaging mass spectrometry-based proteomic analysis to differentiate melanocytic nevi and malignant melanoma	Casadonte R., Kliegsmann M., Kliegsmann K. et al.	2021, Германия	С помощью масс-спектрометрии с визуализацией определены различия в протеомном профиле между злокачественными меланомами и меланоцитарными доброкачественными невусами с общей точностью >98%	[44]
	Intraoperative mass spectrometry platform for idh mutation status prediction, glioma diagnosis, and estimation of tumor cell infiltration	Brown H.M., Alfaro C.M., Piro V. et al.	2021, США	Для определения объема оперативного вмешательства и увеличения степени безопасности резекции, оценки инфильтрации опухолевых клеток методом десорбционной масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением интраоперационно у пациентов с глиомой был определен статус мутации изоцитратдегидрогеназы	[45]
	Metabolomic profiling of blood-derived microvesicles in breast cancer patients	Buentzel J., Klemp H.G., Kraetzner R. et al.	2021, Германия	Методом масс-спектрометрии и целевого метаболомного профилирования микровезикул, полученных из крови, было показано, что комбинация восьми метаболитов позволяет различать пациентов с раком молочной железы и здоровых людей, существуют различия между молекулярными подтипами рака молочной железы, а биомаркеры микровезикул являются прогностическим фактором в отношении общей выживаемости	[46]
	Lipidomic signatures for colorectal cancer diagnosis and progression using UPLC-QTOF-ESI+MS	Răchieru C., Eniu D.T., Moiş E. et al.	2021, Румыния	С использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии было показано, что несколько подклассов липидов, включая фосфатидиллипиды – фосфатидилэтаноламины и фосфатидные кислоты, жирные кислоты и эфиры стерина, а также перамиды, можно рассматривать как специфичные маркеры для развития колоректального рака, зависящего от липогенеза и липолиза	[47]
	Global metabolomics profiling of colorectal cancer in Malaysian patients	Hashim N.A.A., Ab-Rahim S., Ngah W.Z.W. et al.	2021, Малайзия	Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – времяпролетной масс-спектрометрии выявлено 11 дифференциальных метаболитов в сыворотке крови, уровни которых значительно отличались у пациентов с колоректальным раком. Использование этой панели позволяет отличить колоректальный рак с точностью 80%	[48]
	Lipidomic profiling of clinical prostate cancer reveals targetable alterations in membrane lipid composition	Butler L.M., Mah C.Y., Machiels J. et al.	2021, Австралия	Методом хроматографии с tandemной масс-спектрометрией в опухолях рака простаты были обнаружены и пространственно визуализированы значительные различия в липидном составе по сравнению с доброкачественными образцами. Опухоли характеризовались более высокой долей мононенасыщенных липидов и удлиненными цепочками жирных кислот в липидах фосфатидилинозитола и фосфатидилсерина	[49]
	Integrated analysis of the faecal metagenome and serum metabolome reveals the role of gut microbiome-associated metabolites in the detection of colorectal cancer and adenoma	Chen F., Dai X., Zhou C.C. et al.	2022, Китай	Методом масс-спектрометрии в сочетании со сверхэффективной жидкостной хроматографией показано, что перепрограммирование кишечного микробиома у пациентов с колоректальным раком связано с изменениями метаболома сыворотки. Модель на основе панели восьми связанных с микробиомом кишечника метаболитов в сыворотке крови позволяет прогнозировать колоректальный рак и аденомы толстой кишки с точностью 84 и 93% соответственно	[50]

Lipidomic profiling of human serum enables detection of pancreatic cancer	Wolrab D., Jirásko R., Čífková E. et al.	2022, Чехия, Германия, Сингапур и др.	Три фазы исследования биомаркеров при комплексном масс-спектрометрическом определении широкого спектра липидов сыворотки крови выявляет статистически значимые различия длинноцепочечных сфингомиелинов, керамидов и (лизо)фосфатидиликолинов между пациентами с раком поджелудочной железы и здоровыми людьми	[51]
Proteomic analysis of lung adenocarcinoma reveals tumor heterogeneity, survival determinants, and therapeutically relevant pathways	Soltis A. R., Bateman N. W., Liu J. et al.	2022, США	Использование технологий молекулярного профилирования при изучении аденокарциномы легких позволило выявить три различных подтипа рака с уникальными характеристиками, такими как уровень экспрессии, мутации, протеомные регуляторные сети и терапевтические уязвимости.	[52]
Profiling of urine carbonyl metabolic fingerprints in bladder cancer based on ambient ionization mass spectrometry	Li Y., Jiang L., Wang, Z. et al.	2022, Китай	Методом профилирования метаболических отпечатков карбонильных соединений при раке мочевого пузыря на основе платформы десорбции, разделения и ионизации масс-спектрометрии с N ₂ /N-диметилэтиллендиаминном было идентифицировано девять потенциальных биомаркеров для ранней неинвазивной диагностики	[53]
N-glycan and glycopeptide serum biomarkers in philippine lung cancer patients identified using liquid chromatography–tandem mass spectrometry	Alvarez M.R.S., Zhou Q., Tena J. et al.	2022, Филиппины	С использованием сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тройной квадрупольной масс-спектрометрией в сыворотке больных раком легких были определены специфически экспрессируемые гликопротеины	[54]
Integrating age, BMI, and serum N-glycans detected by MALDI mass spectrometry to classify suspicious mammogram findings as benign lesions or breast cancer	Blaschke C.R., Hill E.G., Mehta A.S. et al.	2022, США	Методом матрично-ассистированной лазерной десорбции/ионизации были определены сывороточные N-гликаны, имеющие диагностический потенциал для дифференциальной диагностики доброкачественных образований и инвазивного рака молочной железы	[55]
Deep mining and quantification of oxidized cholesterol esters discovers potential biomarkers involved in breast cancer by liquid chromatography-mass spectrometry	Wang X., Li H., Zou X., Yan X. et al.	2022, Китай	Методом квадрупольной времяпролетной масс-спектрометрии, совмещенной с обращено-фазовой жидкостной хроматографией было определено повышенное содержание окисленного эфира холестерина в образцах сыворотки пациентов с раком молочной железы	[56]
Identification of prediagnostic metabolites associated with prostate cancer risk by untargeted mass spectrometry-based metabolomics	Östman J.R., Pinto R.C., Ebbels T.M. et al.	2022, Швеция, Великобритания	Нецелевое метаболическое профилирование на основе масс-спектрометрии высокого разрешения плазмы крови позволило выявить ряд фосфолипидов и некоторых свободных жирных кислот, положительно связанных с риском развития общего и неагрессивного рака предстательной железы	[57]
MALDI mass spectrometry imaging highlights specific metabolome and lipidome profiles in salivary gland tumor tissues	Sommella E., Salviati E., Capomigro V. et al.	2022, Италия	Метод масс-спектрометрической визуализации с лазерной десорбцией/ионизацией был применен для идентификации липидных и метаболических маркеров новообразований околоушной железы: глицерофосфолипиды, метаболиты глутамата и нуклеотиды были заметно увеличены в опухолевых тканях, в то время как уровень сфингомиелинов и триацилглицеринов снижен	[58]
Coated blade spray-mass spectrometry as a new approach for the rapid characterization of brain tumors	Bogusiewicz J., Gaca-Tabaszewska M., Oliszówka D. et al.	2022, Польша, Канада	Методом спрей-масс-спектрометрии лезвия с покрытием в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения был разработан метод дифференциальной диагностики менингиомы и глиомы на основе различий в липидном профиле операционного биоптата	[59]
Metabolomic profile of prostate cancer-specific survival among 1812 Finnish men	Huang J., Zhao B., Weinstein S. J. et al.	2022, Китай, США	Перспективный нецелевой метаболический анализ позволил определить преддиagnostические метаболиты сыворотки крови, связанные с молекулярными особенностями прогрессирования рака простаты и выживаемостью пациентов	[60]
Blood plasma metabolome profiling at different stages of renal cell carcinoma	Maslov D.L., Trifonova O.P., Lichtenberg S. et al.	2022, США, Россия	Методом масс-спектрометрии плазмы крови обнаружена связь между изменением уровня некоторых аминокислот и прогрессированием рака почки	[61]

Окончание табл.

Название	Авторы	Год, страна	Методологический подход
Molecular pathological diagnosis of thyroid tumors using spatially resolved metabolomics	Huang L., Mao X., Sun C. et al.	2022, Китай	Методом метаболомного анализа с пространственным разрешением был разработан способ молекулярной диагностики для распознавания доброкачественных аденом и злокачественных папиллярных карцином щитовидной железы [62]
Proteomic signatures of infiltrative gastric cancer by proteomic and bioinformatic analysis	Zhang L.H., Zhuo H.Q., Hou J.J. et al.	2022, Китай	Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии идентифицировали 20 дифференциально экспрессируемых белков, которые можно использовать в качестве прогностических маркеров при инфильтрирующем раке желудка [63]
Identifying cancer cell-secreted proteins that activate cancer-associated fibroblasts as prognostic factors for patients with pancreatic cancer	Luo Q., Liu J., Fu Q. et al.	2022, Китай	Жидкостная хромато-танDEMная масс-спектрометрия была использована для определения шести белков, секретируемых клетками рака поджелудочной и способствующих миграции и инвазии раковых клеток, для оценки прогноза 3-летней послеоперационной выживаемости [64]
Salivary lipids of patients with non-small cell lung cancer show perturbation with respect to plasma	Hwang B.Y., Seo J.W., Muftuoglu C. et al.	2023, Турция	Методом нанопоточной сверхвысокоэффективной жидкостной хромато-ионизации электрораспылением tandemной масс-спектрометрии было выделено 27 липидов слюны и 10 липидов плазмы в качестве кандидатов-маркеров немелкоклеточного рака легкого. Исследование показало, что изменения в распределении липидного профиля слюны могут быть более информативными маркерами, чем изменения в плазме крови [65]
Data-independent acquisition mass spectrometry analysis of five rectal cancer samples offers in-depth proteomics characterization of the response to neoadjuvant chemoradiotherapy	Stanojevic A., Samiotaki M., Lygirou V. et al.	2023, Сербия, Греция, Нидерланды, Испания	Методом масс-спектрометрии в биоптатах опухолей рака прямой кишки были выделены белки – прогностические маркеры благоприятного исхода неадьювантной химиолучевой терапии для подбора оптимального объема оперативного вмешательства и выбора оптимальной тактики лечения [66]
Serum proteomic profiles of patients with high and low risk of endometrial cancer recurrence	Pietkiewicz D., Zaborowski M.P., Jaz K. et al.	2023, Польша	Методом матричной лазерной десорбции/ионизации – времяпролетной масс-спектрометрии сыворотки крови выделены белковые биомаркеры для стратификации пациентов с низким и высоким риском развития рецидивов для более клинически обоснованного лечения и усиление терапии первой линии [67]
Kinase inhibitor pull-down assay identifies a chemotherapy response signature in triple-negative breast cancer based on purine-binding proteins	Wang J., Saltzman A.B., Jachmig E. et al.	2023, США	С использованием методом хромато-масс-спектрометрии разработан подход на основе количественного определения ингибиторов киназ для прогнозирования эффективности неадьювантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы [68]
Lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma difficult for immunohistochemical diagnosis can be distinguished by lipid profile	Yamashita T., Takamashi Y., Uebayashi A. et al.	2023, Япония	Методом жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии разработан способ дифференциальной диагностики аденокарциномы легкого и плоскоклеточной карциномы легкого по анализу липидного профиля биоптата [69]
Proteomic and metabolomic analysis of bone marrow and plasma from patients with extramedullary multiple myeloma identifies distinct protein and metabolite signatures	Dunphy K., Bazou D., Henry M. et al.	2023, Израиль, Финляндия	С помощью методов хромато-масс-спектрометрии был исследован протеом млекопитающих клеток костного мозга и плазмы крови и разработан способ дифференциальной диагностики множественной миеломы и экстрамедуллярной множественной миеломы по анализу метаболомного профиля плазмы крови [70]

В последние десятилетия в медицинских исследованиях активно изучаются неинвазивные методы скрининга рака, основанные на анализе биологического материала, особое внимание при этом уделяется выявлению ранних стадий заболевания. Некоторые типы рака, такие как рак поджелудочной железы, не проявляют специфических симптомов, что затрудняет диагностику ранних стадий с помощью общепринятых методов скрининга [51]. Аденокарцинома протоков поджелудочной железы (PDAC), составляющая 90% случаев рака поджелудочной железы, чаще всего диагностируется на поздней стадии, что приводит к худшей 5-летней выживаемости (7%) среди всех видов рака.

Международный коллектив исследователей из Чехии, Германии и Сингапура разработали подход к липидному профилированию для обнаружения рака поджелудочной железы. Чувствительность и специфичность метода составили более 90%, что превосходит существующий маркер гликопротеин CA 19-9, особенно на ранней стадии.

В исследовании колоректального рака [50] была разработана диагностическая панель, включающая восемь сывороточных метаболитов, связанных с кишечным микробиомом, для прогнозирования колоректального рака и колоректальной аденомы, которая показала высокие значения эффективности и специфичности при целевом и нецелевом метаболомном анализе.

В исследовании рака мочевого пузыря [53] рассматривали возможность применения масс-спектрометрического анализа мочи с целью поиска метаболитов, содержащих карбонильные группы, для диагностики. В работе было идентифицировано девять потенциальных биомаркеров, которые возможно использовать в качестве неинвазивной и менее затратной альтернативой традиционной цистоскопии.

Методы и подходы масс-спектрометрии могут быть бесценным инструментом в операционной, поскольку они позволяют быстро анализировать биологические материалы. Дифференцировка раковой и здоровой ткани, а также классификация опухоли на основе ее гистологических и молекулярных особенностей с помощью масс-спектрометрии с быстрой испарительной ионизацией (REIMS) показана в статье [26]. Этот метод основан на анализе аэрозолей, образующихся при разрезании ткани электрокаутерным лезвием или другим инструментом, который затем направляется на масс-спектрометр. Этот инструмент, также известный как «умный нож» (iKnife), широко использовался при хирургической дифференциации здоровых и раковых тканей [59].

Быстрая и точная оценка доли (%) опухолевых клеток в клинической практике и нейрохирургии играет важную роль для диагностики и про проведения оперативного вмешательства, возможность использования амбиентной масс-спектрометрии позволяет это сделать [35]. Исследователи обучили систему оценивать количество (%) опухолевых клеток с точностью около 90% с использованием метода встраивания кассеты, который позволяет анализировать образцы без их предварительной подготовки и методов машинного обучения. Применение таких техник может автоматизировать рутинное скрининговое исследование тканей и оценку количества опухолевых клеток, сокращая время во время нейрохирургических операций.

В исследованиях рака протеомные подходы на основе масс-спектрометрии применяются для первоначальной идентификации потенциальных новых прогностических, диагностических или терапевтических маркеров, что открывает новые возможности для последующих исследований. Возможность проводить протеомные исследования на тканях, фиксированных формалином и залитых в парафин [10, 12, 23], предоставила возможность ретроспективных протеомных исследований на выборочных когортах с долгосрочным наблюдением.

Биологические материалы, полученные в процессе аутопсии пациентов с онкологическими заболеваниями, представляют большой интерес в исследовательской работе, поскольку обеспечивают проведение адекватной оценки качества клинической диагностики и разработку оптимизированных подходов к терапии [71]. Внедрение в практику передовых методов оценки экспрессии белка и проведение передовых трансляционных мультиомных исследований позволяют сформировать максимально комплексное понимание патогенетических процессов онкологических заболеваний, связанных с изменением молекулярного, метаболического и генетического ландшафтов [72].

Использование масс-спектрометрии для определения тактики лечения и оценки эффективности терапии

Пациенты с онкологическими заболеваниями проходят клиническое стадирование, что влияет на выбор оптимального лечения и прогноз течения заболевания. Варианты лечения могут включать в себя различные комбинации: наблюдение, хирургическое вмешательство и (или) лучевую терапию. Таким образом, первоначальная стратификация риска у пациентов с канцерогенезом важна для достижения оптимальных терапевтических результатов и сохранения

качества жизни. Предиктивные биомаркеры риска осложнений или поздних эффектов лечения необходимы для клинических решений по выбору лечения.

При проведении исследования протеомики 116 опухолей меланомы было обнаружено, что ответ на иммунотерапию связан с обогащением митохондриального липидного метаболизма [21]. Высокий уровень митохондриального метаболизма приводит к увеличению презентации антигена и передаче сигналов интерферона. Кроме того, нокаут генов, связанных с бета-окислением, снижает чувствительность меланомы к уничтожению Т-клетками. Эти результаты указывают на важную роль митохондриального липидного метаболизма в ответе на иммунотерапию и могут иметь значимость для разработки новых стратегий лечения меланомы.

Результаты исследования ученых из США и Турции указывают на связь между метаболическими путями пуринов, пиримидинов, азота и порфиринов с радиочувствительностью или радиорезистентностью [20]. В работе проводили метаболомное профилирование пациентов с раком предстательной железы, прошедших лучевую терапию, что важно для выявления их нового метаболомного статуса и оценки последствий облучения. Было показано, что билирубин может быть использован в качестве контрольного показателя для пациентов с раком предстательной железы, получающих радиотерапию, так как его уровень может быть связан с печеночной токсичностью, вызванной лечением. Особенно интересным является изменение порфиринового пути и его соединений с билирубином и фосфорной кислотой при радиотерапии. Это может иметь практическое применение при выборе оптимальной тактики лечения и мониторинге эффективности радиотерапии у пациентов с этим типом рака.

В исследовании [16] по оценке роли внеклеточных везикул плазмы пациентов для ранней диагностики глиобластомы и в качестве прогностического инструмента по оптимальному клиническому ведению было показано, что концентрация внеклеточных везикул повышена в плазме у пациентов с глиобластомой по сравнению со здоровыми людьми. После удаления опухоли наблюдалось снижение количества внеклеточных пузырьков до уровня здоровых людей. При рецидиве наблюдалось увеличение количества внеклеточных везикул в плазме.

В работе группы ученых по протеомному профилированию на основе масс-спектрометрии с высоким разрешением определили молекулярные подтипы рака пищевода [36]. В исследовании был проведен протеомный анализ 124 парных опухолей рака пищевода и соответствующих прилегающих неопухо-

левых тканей. Протеомный анализ позволил выявить каталог белков, фосфоэпитопов и путей, которые не регулируются при раке пищевода. Протеомное подтирование позволило выделить два подтипа рака, связанных с выживаемостью пациентов. Кроме того, в результате были предсказаны и проверены несколько перспективных препаратов, специфических для злокачественного подтипа рака пищевода, которые могут открыть новые перспективы в лечении.

Интересным подходом, включающим использование протеомных методов анализа у пациентов с раком предстательной железы, является совместное применение масс-спектрометрии (МС) и методов иммуногистохимии, направленное на дифференциальное разделение неметастазирующих и метастазирующих первичных опухолей и обнаружение метастазов в лимфатических узлах [12]. Одной из серьезных проблем, с которой столкнулись специалисты при проведении оценки риска и прогноза течения рака предстательной железы, стала невозможность использования стандартных прогностических схем (значение концентрации простат-специфического антигена (ПСА), оценка по шкале Глисона/ISUP и т.д.) для точного предсказания биологического течения и метастатического потенциала опухолевого процесса [12]. Предложенный авторами подход [12] позволил проводить сравнение протеомного состава тканей, пораженных различными опухолями предстательной железы (неметастазирующая первичная, метастазирующая первичная, вторичная) между собой, с «нормальной» тканью предстательной железы или доброкачественной гиперплазией. В результате было показано, что области рака предстательной железы обладают измеримыми и существенно отличающимися от «нормальной» ткани биологическими маркерами, а также были продемонстрированы несколько белков, вовлечение которых в онкогенез дифференциально различных опухолей является вероятным [12].

Использование масс-спектрометрии в фундаментальных онкологических исследованиях

Методы масс-спектрометрии применяются также в фундаментальных исследованиях по поиску молекулярных механизмов онкогенеза. Использование этого мощного инструмента в тандеме с протеомным анализом позволяет проводить изучение характеристик белков в больших масштабах, включая уровни их экспрессии, специфические посттрансляционные модификации и белок-белковые взаимодействия. Все это позволяет получить наиболее полное представление о факторах инициации канцерогенеза,

клеточном метаболизме при онкологии и других процессах на уровне белков. Количественная протеомика делает значительный вклад в фундаментальное понимание основ молекулярного патогенеза онкологических заболеваний, предоставляя исследователям исчерпывающую информацию о белковых взаимодействиях и сигнальных путях, измененных метаболитах и регуляции генов в раковых клетках. Приведенное выше также верно для липидомных, метаболомных и гликомных методах анализа.

Действительно, результаты многих исследований, опубликованные в последние годы, позволяют получить важные сведения о биологии рака. Так, в недавней работе была обоснована взаимосвязь между возникновением и прогрессированием колоректального рака и специфическим воздействием липидного окружения [50]. Важно отметить, что авторами принималась во внимание уже известная взаимосвязь между колоректальным раком, режимом питания, метаболическими нарушениями и статусом микробиома кишечника.

При изучении опухолей головного мозга было показано, что первичные глиобластомы, как и развившиеся из астроцитом, обогащены моно- и диненасыщенными фосфатидилхолинами, при этом снижается содержание насыщенных и полиненасыщенных фосфатидилхолинов и фосфатидилэтаноламинов. Эти изменения, очевидно, связаны с доступностью полиненасыщенных жирных кислот и активацией синтеза липидов *de novo* и путей бета-окисления в анаэробных условиях в центре опухоли [73].

В других работах проводится подробное исследование значимости липидных маркеров, которые действительно для подтипирования немелкоклеточного рака легкого независимо от морфологии ткани и маркеров иммуногистохимии [69], роли aberrантного гликозилирования в онкогенезе [54] и вкладе низкомолекулярных метаболитов (инициаторов, интермедиаторов и продуктов различных биохимических реакций) в развитие опухолей [61]. Несмотря на то, что все вышеперечисленные успехи относятся, в первую очередь, к фундаментальной области онкологии, в будущем эти и другие открытия позволят проводить идентификацию новых биомаркеров рака и приведут к разработке новых терапевтических стратегий.

Обобщая результаты современных исследований, направленных на изучение возможности применения масс-спектрометрии для диагностики и прогнозирования течения онкологических заболеваний с позиций прецизионной медицины, можно сказать, что использование омиксных методов исследования на основе масс-спектрометрии в онкологии имеет огромное фундаментальное и практическое значе-

ние. Метаболомные исследования направлены на идентификацию и количественную (или полуколичественную) оценку метаболитов разных классов, понимание их природы и механизмов образования. Понимание молекулярной биологии опухолей важно для обнаружения новых биомаркеров опухолевого процесса и раннего выявления или субтипирования опухоли. Расширение использования методов масс-спектрометрии в онкологии позволит увеличить клиническую ценность биомаркеров, найти специфические метаболиты для различных онкологических процессов, что является ключевым моментом для поиска новых терапевтических мишеней, и будет способствовать разработке патогенетически обоснованных новых профилактических мероприятий и рекомендаций по клиническому ведению пациентов с онкологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Онкологические заболевания являются одной из самых серьезных проблем современного здравоохранения [74, 75]. Несмотря на то, что в последние годы был достигнут определенный прогресс в вопросах диагностики, разработки подходов к лечению и прогнозированию течения рака, все еще сохраняется острая необходимость в открытии новых биомаркеров. Усилия в данном направлении реализуются с использованием различных подходов, включающих новые высокотехнологичные и наукоемкие методы, – геномику, транскриптомику, метаболомику и протеомику [76].

Идентификация молекул интереса и тотальный скрининг молекулярного ландшафта в этих методах осуществляются с использованием MS, которая в последние десятилетия прошла долгий путь развития. На сегодняшний день она является мощной технологией, благодаря беспрецедентному уровню чувствительности и специфичности анализа, находит применение в клинической практике для анализа биологических образцов.

В то время как методы, основанные на анализе нуклеиновых кислот, обладают преимуществом потенциала амплификации, но лишены «эффektorной» составляющей, «омиксные» технологии, и, в первую очередь протеомика, считаются более актуальными в контексте применения в онкологии, поскольку протеом непосредственно участвует в реализации биологических эффектов [77]. Обнаружение количественных и (или) качественных модификаций белков, характеризующихся низким содержанием в биологических образцах, требует применения высокочувствительных и специфичных методов анализа. Жидкостная хроматография в тандеме с MS

представляет собой наиболее широко используемый метод комплексной идентификации и количественного определения белков.

Применение МС в онкологических исследованиях не исчерпывается протеомным анализом и затрагивает другие области «омиксных» исследований (липидомика [78], метаболомика [79], гликомика [80]).

В результате проведенного обзора научной литературы установлено, что во множестве публикаций последних лет описываются разнообразные подходы и технологии применения МС для клинических анализов биологических образцов. Первоначально МС использовалась в клинических токсикологических лабораториях для специализированной идентификации целевых соединений (1950-е гг.) [76]. Но уже в 1957 г. сообщалось о разработке и использовании портативного клинического масс-спектрометра для прямого, непрерывного количественного анализа четырех газов в выдыхаемом пациентом воздухе с целью определения функции внешнего дыхания [81].

С разработкой новых источников ионизации и масс-анализаторов в 1990-х гг. технология МС совершила переход от сложного аналитического инструмента, используемого почти исключительно опытными учеными в исследовательских лабораториях, к более надежной и универсальной технологии, подходящей для решения широкого круга задач, включая клинические [82, 83]. Наконец, в последние годы МС в сочетании с газовой хроматографией и жидкостной хроматографией стала рутинной клинической лабораторной технологией, которая позволяет получать важнейшие сведения о клинических образцах [84]. А разработка технологий электроспрейной ионизации (ESI) и матричной ассистированной лазерной десорбционной ионизации (MALDI) произвела революцию в использовании МС, позволив исследователям изучать более крупные биологические молекулы, такие как гликоконъюгаты, белки и нуклеиновые кислоты [85, 86]. Развитие ESI, в частности, значительно способствовало использованию МС в проведении клинических анализов биологических жидкостей, таких как кровь и моча [85], в то время как развитие MALDI привело к развитию технологий молекулярной визуализации срезов биологических тканей для диагностики онкологических заболеваний [86].

Методы амбиентной МС, в которых отсутствует хроматографическое разделение, являются крайне перспективными вследствие их экспрессности [87], десорбционная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (DESI-МС) позволяет быстро получать изображения биологических тканей [88, 89].

Открытие новых биомаркеров рака изменило существующую практику в онкологии [90, 91]. Профи-

лирование опухолевого генома и транскриптома в настоящее время является признанным инструментом для открытия новых биомаркеров, но изменения в экспрессии протеома с большей вероятностью отражают изменения в патофизиологии опухоли. МС – мощный метод, который позволяет проводить протеомные исследования в персонализированной медицине, а наложение протеомных данных на результаты геномных и транскриптомных исследований дает возможность перейти в новую область протеогеномики, которая демонстрирует растущий потенциал в понимании биологии рака [92]. Все это делает клиническую протеомику и протеогеномику одной из наиболее перспективных областей молекулярных клинических исследований, включающих крупномасштабное изучение белков, их экспрессию, функции и структуру, а также применение полученных результатов для развития подходов к диагностике, лечению и контролю эффективности терапии онкологических заболеваний. Реализация всех этих методов невозможна без использования технологии МС.

В то же время метаболомика представляет собой одну из наиболее перспективных «омиксных» технологий, которая комплексно анализирует низкомолекулярные молекулы (метаболиты) в биологических системах [93, 94]. Так как метаболиты являются инициаторами, интермедиатами и продуктами различных биохимических реакций, то значительные метаболические изменения наиболее точно отражают физиологические и патологические процессы, протекающие в организме человека, включая возникновение и развитие опухолевого процесса [95, 96]. Многочисленные исследования продемонстрировали способность подходов, основанных на использовании МС как метода детектирования результатов метаболомного профилирования, обеспечивать диагностику рака, прогнозировать эффективность предлагаемых терапевтических стратегий и оперативно контролировать ход лечения [61, 97, 98].

Наконец, новейшие методы МС могут быть бесценным инструментом непосредственно в операционной, поскольку они способны быстро анализировать биологические материалы непосредственно во время работы хирурга-онколога, что позволит корректировать стратегию оперативного вмешательства [59]. Действительно, возможность в течение короткого времени точно дифференцировать раковую и здоровую ткань, а также проводить классификацию опухоли на основе ее гистологических и молекулярных особенностей – крайне ценный инструмент при проведении операций по резекции онкологических очагов [99]. Наиболее ярким представителем таких подходов к использованию МС в онкологии являет-

ся технология REIMS (МС с быстрой испарительной ионизацией), основанная на анализе аэрозолей, образующихся при разрезании ткани электрокаутерным лезвием или другим инструментом, который затем помещается в масс-спектрометр [100]. Этот инструмент, также известный как «умный нож» (iKnife), широко использовался при хирургической дифференциации здоровых и раковых тканей [101]. iKnife не является единственной технологией для экспрессного анализа биологических образцов столь малого объема – альтернативные методы включают использование принципа «распыления бумаги» (PS) и «ионизации электрораспылением с помощью зонда» (PESI), которые подразумевают ионизацию отобранных аналитов посредством подачи высокого напряжения на зонд, установленный непосредственно в масс-спектрометр [102, 103]. В подходе CBS-МС аналиты извлекаются из биологической матрицы с помощью специально разработанного зонда в форме меча, покрытого иммобилизованными сорбционными частицами. После экстракции зонд вставляется в интерфейс масс-спектрометра, где на поверхность лезвия помещается капля десорбционного растворителя для высвобождения аналитов и подается высокое напряжение для обеспечения ионизации и анализа экстрагированных веществ [104]. Все обозначенные подходы, помимо высокой точности и скорости полученных результатов, позволяют осуществлять стандартизацию проведения диагностических манипуляций, что является необходимым для использования приведенных методов в прецизионной клинической практике.

Таким образом, технологии МС быстро переходят грань трансляции от лабораторного к клиническому использованию при прямом анализе биологических образцов тканей и жидкостей организма. При этом параллельно идет поиск новых способов их применения, что может оказать существенное положительное влияние на развитие подходов к изучению патогенетических особенностей канцерогенеза на молекулярном уровне, диагностике и лечению онкологических больных. Можно ожидать, что в ближайшее десятилетие МС и технологии, основанные на прямом анализе образцов тканей, продолжат активно внедряться в клиническую практику и после одобрения регулирующими органами станут рутинными методами в онкологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. https://www.who.int/ru/health-topics/cancer#tab=tab_1
3. Al-Zhoughbi W., Huang J., Paramasivan G.S., Till H., Pichler M., Guertl-Lackner B. et al. Tumor macroenvironment and metabolism. *Seminars in Oncology*. 2014;41(2):281–295. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.02.005
4. Beatty A., Fink L.S., Singh T., Strigun A., Peter E., Ferrer C.M. et al. Metabolite profiling reveals the glutathione biosynthetic pathway as a therapeutic target in triple-negative breast cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2018;17(1):264–275. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0407.
5. Mayerle J., Kalthoff H., Reszka R., Kamlage B., Peter E., Schniewind B. et al. Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gut*. 2018;67(1):128–137. DOI: 10.1136/gut-jnl-2016-312432.
6. Wojakowska A., Cole L.M., Chekan M., Bednarczyk K., Maksymiak M., Oczko-Wojciechowska M. et al. Discrimination of papillary thyroid cancer from non-cancerous thyroid tissue based on lipid profiling by mass spectrometry imaging. *Endokrynologia Polska*. 2018;69(1): 2–8. DOI: 10.5603/EP.a2018.0003.
7. Yang W., Mu T., Jiang J., Sun Q., Hou X., Sun Y. et al. Identification of potential biomarkers and metabolic profiling of serum in ovarian cancer patients using UPLC/Q-TOF MS. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;51(3):1134–1148. DOI: 10.1159/000495492.
8. Farshidfar F., Kopciuk K.A., Hilsden R., McGregor S.E., Mazurak V.C., MacLean A. et al. A quantitative multimodal metabolomic assay for colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1): 1–12. DOI: 10.1186/s12885-017-3923-z.
9. Bonaparte E., Pesenti C., Fontana L., Falcone R., Paganini L., Marzorati A. et al. Molecular profiling of lung cancer specimens and liquid biopsies using MALDI-TOF mass spectrometry. *Diagnostic Pathology*. 2018;13(1):1–9. DOI: 10.1186/s13000-017-0683-7.
10. Wippel H.H., Santos M.D. M., Clasen M.A., Kurt L.U., Nogueira F.C.S., Carvalho C.E. et al. Comparing intestinal versus diffuse gastric cancer using a PEFF-oriented proteomic pipeline. *Journal of Proteomics*. 2018;171:63–72. DOI: 10.1016/j.jprot.2017.10.005.
11. Phua L.C., Goh S., Tai D.W.M., Leow W.Q., Alkaff S.M.F., Chan C.Y. et al. Metabolomic prediction of treatment outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma patients receiving gemcitabine. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2018;81:277–289. DOI: 10.1007/s00280-017-3475-6.
12. Müller A.K., Föll M., Heckelmann, B., Kiefer S., Werner M., Schilling O. et al. Proteomic characterization of prostate cancer to distinguish nonmetastasizing and metastasizing primary tumors and lymph node metastases. *Neoplasia*. 2018;20(2):140–151. DOI: 10.1016/j.neo.2017.10.009.
13. Lee J., Hua S., Lee S.H., Oh M.J., Yun J., Kim J.Y. et al. Designation of fingerprint glycopeptides for targeted glycoproteomic analysis of serum haptoglobin: insights into gastric cancer biomarker discovery. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2018;410:1617–1629. DOI: 10.1007/s00216-017-0811-y.
14. Lončar-Brzak B., Klobučar M., Veliki-Dalić I., Sabol I., Kraljević Pavelić S., Krušlin B. et al. Expression of small leucine-rich extracellular matrix proteoglycans biglycan and lumican reveals oral lichen planus malignant potential. *Clinical Oral Investigations*. 2018;22:1071–1082. DOI: 10.1007/s00784-017-2190-3.

15. Zhang Y., Ding N., Cao Y., Zhu Z., Gao P. Differential diagnosis between hepatocellular carcinoma and cirrhosis by serum amino acids and acylcarnitines. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2018;1(3):1763.
16. Osti D., Del Bene M., Rappa G., Santos M., Matafora V., Richichi C. et al. Clinical significance of extracellular vesicles in plasma from glioblastoma patients. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(1):266–276. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1941.
17. Jasbi P., Wang D., Cheng S.L., Fei Q., Cui J.Y., Liu L. et al. Breast cancer detection using targeted plasma metabolomics. *Journal of Chromatography B*. 2019;1105:26–37. DOI: 10.1016/j.jchromb.2018.11.029.
18. Eniu D.T., Romanciuc F., Moraru C., Goidescu I., Eniu D., Staicu A. et al. The decrease of some serum free amino acids can predict breast cancer diagnosis and progression. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2019;79(1–2):17–24. DOI: 10.1080/00365513.2018.1542541.
19. Hung C.Y., Yeh T.S., Tsai C.K., Wu R.C., Lai Y.C., Chiang M.H. et al. Glycerophospholipids pathways and chromosomal instability in gastric cancer: Global lipidomics analysis. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2019;11(3):181. DOI: 10.4251/wjgo.v11.i3.181.
20. Nalbantoglu S., Abu-Asab M., Suy S., Collins S., Amri H. Metabolomics-based biosignatures of prostate cancer in patients following radiotherapy. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*. 2019;23(4):214–223. DOI: 10.1089/omi.2019.0006.
21. Harel M., Ortenberg R., Varanasi S.K., Mangalharra K.C., Mardamshina M., Markovits E. et al. Proteomics of melanoma response to immunotherapy reveals mitochondrial dependence. *Cell*. 2019;179(1):236–250. DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.012.
22. Morse N., Jamaspishvili T., Simon D., Patel P.G., Ren K.Y.M., Wang J. et al. Reliable identification of prostate cancer using mass spectrometry metabolomic imaging in needle core biopsies. *Laboratory Investigation*. 2019;99(10):1561–1571. DOI: 10.1038/s41374-019-0265-2.
23. Zhou Y., Lih T.M., Pa J., Höt N., Don M., Cao Y.Hu. et al. Proteomic signatures of 16 major types of human cancer reveal universal and cancer-type-specific proteins for the identification of potential therapeutic targets. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020;13:1–15. DOI: 10.1186/s13045-020-01013-x.
24. Lee Y.R., An K.Y., Jeon J., Kim N.K., Lee J.W., Hong J. et al. Untargeted metabolomics and polyamine profiling in serum before and after surgery in colorectal cancer patients. *Metabolites*. 2020;10(12):487. DOI: 10.3390/metabo10120487.
25. Yu D., Xuan Q., Zhang C., Hu C., Li Y., Zhao X. et al. Metabolic alterations related to glioma grading based on metabolomics and lipidomics analyses. *Metabolites*. 2020;10(12):478. DOI: 10.3390/metabo10120478.
26. Vaysse P.M., Kooreman L.F., Engelen S.M., Kremer B., Olde Damink S. W., Heeren R.M. et al. Stromal vapors for real-time molecular guidance of breast-conserving surgery. *Scientific Reports*. 2020;10(1):20109. DOI: 10.1038/s41598-020-77102-1.
27. Möglinger U., Marcussen N., Jensen O.N. Histo-molecular differentiation of renal cancer subtypes by mass spectrometry imaging and rapid proteome profiling of formalin-fixed paraffin-embedded tumor tissue sections. *Oncotarget*. 2020;11(44):3998. DOI: 10.18632/oncotarget.27787.
28. Sarbu M., Clemmer D.E., Zamfir A.D. Ion mobility mass spectrometry of human melanoma gangliosides. *Biochimie*. 2020;177: 26–237. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.08.011.
29. Chen X., Zhu Y., Jijiwa M., Nasu M., Ai J., Dai S. et al. Identification of plasma lipid species as promising diagnostic markers for prostate cancer. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2020;20:1–10. DOI: 10.1186/s12911-020-01242-7.
30. Noreldeen H.A., Du L., Li W., Liu X., Wang Y., Xu G. Serum lipidomic biomarkers for non-small cell lung cancer in nonsmoking female patients. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2020;185:113220. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113220.
31. Cheng F., Wen Z., Feng X., Wang X., Chen Y. A serum lipidomic strategy revealed potential lipid biomarkers for early-stage cervical cancer. *Life Sciences*. 2020;260:118489. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118489.
32. You L., Fan Y., Liu X., Shao S., Guo L., Noreldeen H.A. et al. Liquid chromatography–mass spectrometry-based tissue metabolic profiling reveals major metabolic pathway alterations and potential biomarkers of lung cancer. *Journal of Proteome Research*. 2020;19(9):3750–3760. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00285.
33. Kurczyk A., Gawin M., Chekan M., Wilk A., Łakomiec K., Mrukwa G. et al. Classification of thyroid tumors based on mass spectrometry imaging of tissue microarrays; a single-pixel approach. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6289. DOI: 10.3390/ijms21176289.
34. Zhu N., Xing X., Cao L., Zhang Y., Zhang T., Li Z. et al. Study on the diagnosis of gastric cancer by magnetic beads extraction and mass spectrometry. *BioMed Research International*. 2020;2020:2743060. DOI: 10.1155/2020/2743060.
35. Pekov S. I., Bormotov D. S., Nikitin P. V., Sorokin A. A., Shurkhay V. A., Eliferov V. A. et al. Rapid estimation of tumor cell percentage in brain tissue biopsy samples using inline cartridge extraction mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2021;413:2913–2922. DOI: 10.1007/s00216-021-03220-y.
36. Liu W., Xie L., He Y.H., Wu Z.Y., Liu L.X., Bai X.F. et al. Large-scale and high-resolution mass spectrometry-based proteomics profiling defines molecular subtypes of esophageal cancer for therapeutic targeting. *Nature Communications*. 2021;12(1):4961. DOI: 10.1038/s41467-021-25202-5.
37. Wei Y., Jasbi P., Shi X., Turner C., Hrovat J., Liu L. et al. Early breast cancer detection using untargeted and targeted metabolomics. *Journal of Proteome Research*. 2021;20(6):3124–3133. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00019.
38. Ecker J., Benedetti E., Kindt A.S., Höring M., Perl M., Machmüller A.C. et al. The colorectal cancer lipidome: identification of a robust tumor-specific lipid species signature. *Gastroenterology*. 2021;161(3):910–923. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.05.009.
39. Li X., Zheng N.R., Wang L.H., Li Z.W., Liu Z.C., Fan H. et al. Proteomic profiling identifies signatures associated with progression of precancerous gastric lesions and risk of early

- gastric cancer. *EBioMedicine*. 2021;74. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103714.
40. Milighetti M., Krasny L., Lee A.T., Morani G., Szecsei C., Chen Y. et al. Proteomic profiling of soft tissue sarcomas with SWATH mass spectrometry. *Journal of Proteomics*. 2021; 241:104236. DOI: 10.1016/j.jprot.2021.104236.
 41. Monsivais D., Vasquez Y.M., Chen F., Zhang Y., Chandrashekar D.S., Faver J.C. et al. Mass-spectrometry-based proteomic correlates of grade and stage reveal pathways and kinases associated with aggressive human cancers. *Oncogene*. 2021;40(11):2081–2095. DOI: 10.1038/s41388-021-01681-0.
 42. Lima A.R., Carvalho M., Aveiro S.S., Melo T., Domingues M.R., Macedo-Silva C. et al. Comprehensive metabolomics and lipidomics profiling of prostate cancer tissue reveals metabolic dysregulations associated with disease development. *Journal of Proteome Research*. 2021;21(3):727–739. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00754.
 43. Basu S.S., Stopka S.A., Abdelmoula W.M., Randall E.C., Gimenez-Cassina Lopez B., Regan M.S. et al. Interim clinical trial analysis of intraoperative mass spectrometry for breast cancer surgery. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):116. DOI: 10.1038/s41523-021-00318-5.
 44. Casadonte R., Kriegsmann M., Kriegsmann K., Hauk I., Melliss R.R., Mueller C.S. et al. Imaging mass spectrometry-based proteomic analysis to differentiate melanocytic nevi and malignant melanoma. *Cancers*. 2021;13(13):3197. DOI: 10.3390/cancers13133197.
 45. Brown H.M., Alfaro C.M., Pirro V., Dey M., Hattab E.M., Cohen-Gadol A.A. et al. Cooks R.G. Intraoperative mass spectrometry platform for IDH mutation status prediction, glioma diagnosis, and estimation of tumor cell infiltration. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. 2021;6(4):902–916. DOI: 10.1093/jalm/jfaa233.
 46. Buentzel J., Klemp H.G., Kraetzner R., Schulz M., Dihazi G.H., Streit F. et al. Metabolomic profiling of blood-derived microvesicles in breast cancer patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24):13540. DOI: 10.3390/ijms222413540.
 47. Răchieriu C., Eniu D.T., Moiş E., Graur F., Socaciu C., Socaciu M.A. et al. Lipidomic signatures for colorectal cancer diagnosis and progression using UPLC-QTOF-ESI+ MS. *Biomolecules*. 2021;11(3):417. DOI: 10.3390/biom11030417.
 48. Hashim N.A.A., Ab-Rahim S., Ngah W.Z.W., Nathan S., Ab Mutalib N.S., Sagap I. et al. Global metabolomics profiling of colorectal cancer in Malaysian patients. *BiolImpacts: BI*. 2021; 11(1):33. DOI: 10.34172/bi.2021.05.
 49. Butler L.M., Mah C.Y., Machiels J., Vincent A.D., Irani S., Mutuku S.M. et al. Lipidomic profiling of clinical prostate cancer reveals targetable alterations in membrane lipid composition. *Cancer Research*. 2021;81(19):4981–4993. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3863.
 50. Chen F., Dai X., Zhou C.C., Li K.X., Zhang Y.J., Lou X.Y. et al. Integrated analysis of the faecal metagenome and serum metabolome reveals the role of gut microbiome-associated metabolites in the detection of colorectal cancer and adenoma. *Gut*. 2022;71(7):1315–1325. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323476.
 51. Wolrab D., Jirásko R., Cífková E., Höring M., Mei D., Chocholoušková M. et al. Lipidomic profiling of human serum enables detection of pancreatic cancer. *Nature Communications*. 2022;13(1):124. DOI: 10.1038/s41467-021-27765-9.
 52. Soltis A.R., Bateman N.W., Liu J., Nguyen T., Franks T.J., Zhang X. et al. Proteogenomic analysis of lung adenocarcinoma reveals tumor heterogeneity, survival determinants, and therapeutically relevant pathways. *Cell Reports Medicine*. 2022;3(11). DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100819.
 53. Li Y., Jiang L., Wang Z., Wang Y., Cao X., Meng L. et al. Profiling of urine carbonyl metabolic fingerprints in bladder cancer based on ambient ionization mass spectrometry. *Analytical Chemistry*. 2022;94(27):9894–9902. DOI: 10.1021/acs.analchem.2c01890.
 54. Alvarez M.R.S., Zhou Q., Tena J., Lebrilla C.B., Completo G.C., Heralde III F.M. et al. N-Glycan and glycopeptide serum biomarkers in philippine lung cancer patients identified using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *ACS Omega*. 2022;7(44):40230–40240. DOI: 10.1021/acsomega.2c05111.
 55. Blaschke C.R., Hill E.G., Mehta A.S., Angel P.M., Laronga C., Drake R.R. Integrating age, BMI, and serum N-glycans detected by MALDI mass spectrometry to classify suspicious mammogram findings as benign lesions or breast cancer. *Scientific Reports*. 2022;12(1):20801. DOI: 10.1038/s41598-022-25401-0.
 56. Wang X., Li H., Zou X., Yan X., Cong P., Li H. et al. Deep mining and quantification of oxidized cholesteryl esters discovers potential biomarkers involved in breast cancer by liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2022;1663:462764. DOI: 10.1016/j.chroma.2021.462764.
 57. Östman J.R., Pinto R.C., Ebbels T.M., Thysell E., Hallmans G., Moazzami A.A. Identification of prediagnostic metabolites associated with prostate cancer risk by untargeted mass spectrometry-based metabolomics: A case-control study nested in the Northern Sweden Health and Disease Study. *International Journal of Cancer*. 2022;151(12):2115–2127. DOI: 10.1002/ijc.34223.
 58. Sommella E., Salviati E., Caponigro V., Grimaldi M., Musella S., Bertamino A. et al. MALDI Mass Spectrometry Imaging highlights specific metabolome and lipidome profiles in salivary gland tumor tissues. *Metabolites*. 2022;12(6):530. DOI: 10.3390/metabo12060530.
 59. Bogusiewicz J., Gaca-Tabaszewska M., Olszówka D., Jaroch K., Furtak J., Harat M. et al. Coated blade spray-mass spectrometry as a new approach for the rapid characterization of brain tumors. *Molecules*. 2022;27(7):2251. DOI: 10.3390/molecules27072251.
 60. Huang J., Zhao B., Weinstein S.J., Albanes D., Mondul A.M. Metabolomic profile of prostate cancer-specific survival among 1812 Finnish men. *BMC Medicine*. 2022;20(1):1–13. DOI: 10.1186/s12916-022-02561-4.
 61. Maslov D.L., Trifonova O.P., Lichtenberg S., Balashova E.E., Mamedli Z.Z., Alferov A.A. et al. Blood plasma metabolome profiling at different stages of renal cell carcinoma. *Cancers*. 2022;15(1):140. DOI: 10.3390/cancers15010140.
 62. Huang L., Mao X., Sun C., Li T., Song X., Li J. et al. Molecular pathological diagnosis of thyroid tumors using spatially resolved metabolomics. *Molecules*. 2022;27(4):1390. DOI: 10.3390/molecules27041390.

63. Zhang L.H., Zhuo H.Q., Hou J.J., Zhou Y., Cheng J., Cai J.C. Proteomic signatures of infiltrative gastric cancer by proteomic and bioinformatic analysis. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2022;14(11):2097. DOI: 10.4251/wjgo.v14.i11.2097.
64. Luo Q., Liu J., Fu Q., Zhang X., Yu P., Liu P. et al. Identifying cancer cell-secreted proteins that activate cancer-associated fibroblasts as prognostic factors for patients with pancreatic cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2022;26(22):5657–5669. DOI: 10.1111/jcmm.17596.
65. Hwang B.Y., Seo J.W., Muftuoglu C., Mert U., Guldaival F., Asadi M. et al. Salivary lipids of patients with non-small cell lung cancer show perturbation with respect to plasma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(18):14264. DOI: 10.3390/ijms241814264.
66. Stanojevic A., Samiotaki M., Lygirou V., Marinkovic M., Nikolic V., Stojanovic-Rundic S. et al. Data-independent acquisition mass spectrometry analysis of FFPE rectal cancer samples offers in-depth proteomics characterization of the response to neoadjuvant chemoradiotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(20):15412. DOI: 10.3390/ijms242015412
67. Pietkiewicz D., Zaborowski M.P., Jaz K., Matuszewska E., Światly-Błaszkiwicz A., Kluz T. et al. Serum proteomic profiles of patients with high and low risk of endometrial cancer recurrence. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(19):14528. DOI: 10.3390/ijms241914528.
68. Wang J., Saltzman A.B., Jaehnig E.J., Lei J.T., Malovannaya A., Holt M.V. et al. Kinase inhibitor pulldown assay identifies a chemotherapy response signature in triple-negative breast cancer based on purine-binding proteins. *Cancer Research Communications*. 2023;3(8):1551–1563. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-22-0501.
69. Yamashita T., Takanashi Y., Uebayashi A., Oka M., Mizuno K., Kawase A. et al. Lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma difficult for immunohistochemical diagnosis can be distinguished by lipid profile. *Scientific Reports*. 2023;13(1):12092. DOI: 10.1038/s41598-023-37848-w.
70. Dunphy K., Bazou D., Henry M., Meleady P., Miettinen J.J., Heckman C.A. et al. Proteomic and metabolomic analysis of bone marrow and plasma from patients with extramedullary multiple myeloma identifies distinct protein and metabolite signatures. *Cancers*. 2023;15(15):3764. DOI: 10.3390/cancers15153764.
71. Kocsmar E., Schmid M., Cosenza-Contreras M., Kocsmar I., Foll M., Krey L. et al. Proteome alterations in human autopsy tissues in relation to time after death. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2023;80(5):117. DOI: 10.1007/s00018-023-04754-3.
72. Cao L., Huang C., Zhou D.C., Hu Y., Lih T.M., Savage S.R. et al. Proteogenomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell*. 2021;184(19):5031–5052. DOI: 10.1016/j.cell.2021.08.023.
73. Pekov S.I., Sorokin A.A., Kuzin A.A., Bocharov K.V., Bormotov D.S., Shivalin A.S. et al. Analysis of phosphatidylcholines alterations in human glioblastomas *ex vivo*. *Bio-meditinskaja Khimiia*. 2021;15(3):241–247. DOI: 10.18097/PBMC20216701081.
74. Torres-de la Roche L.A., Acevedo-Mesa A., Lizarazo I. L., Devassy R., Becker S. et al. Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer in Women of Reproductive Age: A Meta-Analysis. *Cancers*. 2023;15(23):5624. DOI: 10.3390/cancers15235624.
75. Onyije F.M., Dolatkah R., Olsson A., Bouaoun L., Deltour I., Erdmann F. et al. Risk factors for childhood brain tumours: A systematic review and meta-analysis of observational studies from 1976 to 2022. *Cancer Epidemiology*. 2024;88:102510. DOI: 10.1016/j.canep.2023.102510.
76. Zhang J., Sans M., Garza K.Y., Eberlin L.S. Mass spectrometry technologies to advance care for cancer patients in clinical and intraoperative use. *Mass Spectrometry Reviews*. 2021;40(5):692–720. DOI: 10.1002/mas.21664.
77. Zhang L.H., Zhuo H.Q., Hou J.J., Zhou Y., Cheng J., Cai J.C. Proteomic signatures of infiltrative gastric cancer by proteomic and bioinformatic analysis. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2022;14(11):2097. DOI: 10.4251/wjgo.v14.i11.2097.
78. Elmallah M.I., Ortega-Deballon P., Hermite L., Pais-De-Barros J.P., Gobbo J., Garrido C. Lipidomic profiling of exosomes from colorectal cancer cells and patients reveals potential biomarkers. *Molecular Oncology*. 2022;16(14):2710–2718. DOI: 10.1002/1878-0261.13223.
79. Sommella E., Salviati E., Caponigro V., Grimaldi M., Musella S., Bertamino A. et al. MALDI Mass Spectrometry Imaging highlights specific metabolome and lipidome profiles in salivary gland tumor tissues. *Metabolites*. 2022;12(6):530. DOI: 10.3390/metabo12060530.
80. Blaschke C.R., Hill E.G., Mehta A.S., Angel P.M., Laronga C., Drake R.R. Integrating age, BMI, and serum N-glycans detected by MALDI mass spectrometry to classify suspicious mammogram findings as benign lesions or breast cancer. *Scientific Reports*. 2022;12(1):20801. DOI: 10.1038/s41598-022-25401-0.
81. Fowler K.T., Hugh-Jones P. Mass spectrometry applied to clinical practice and research. *British Medical Journal*. 1957;1(5029):1205. DOI: 10.1136/bmj.1.5029.1205.
82. Cotter R.J. Time-of-flight mass spectrometry for the structural analysis of biological molecules. *Analytical Chemistry*. 1992;64(21):1027A–1039A. DOI: 10.1021/ac00045a002.
83. Bryden W.A., Benson R.C., Echelberger S.A., Phillips T.E., Cotter R.J., Fenselau C. The tiny-TOF mass spectrometer for chemical and biological sensing. *Johns Hopkins APL Technical Digest*. 1995;16(3):296–310. DOI: 10.1007/978-94-015-9534-6_10.
84. Rifai N., Horvath A. R., Wittwer C.T., Hoofnagle A. Principles and applications of clinical mass spectrometry: small molecules, peptides, and pathogens. Elsevier, 2018.
85. Raćkowska E., Bobrowska-Korczak B., Giebułtowski J. Development and validation of a rapid LC–MS/MS method for determination of methylated nucleosides and nucleobases in urine. *Journal of Chromatography B*. 2019;1128:121775. DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.121775.
86. Drake R.R., McDowell C., West C., David F., Powers T.W., Nowling T. et al. Defining the human kidney N-glycome in normal and cancer tissues using MALDI imaging mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry*. 2020;55(4):e4490. DOI: 10.1002/jms.4490.

87. Takats Z., Strittmatter N., McKenzie J.S. Ambient mass spectrometry in cancer research. *Advances in Cancer Research*. 2017;134:231–256. DOI: 10.1016/bs.acr.2016.11.011.
88. Jarmusch A.K., Pirro V., Baird Z., Hattab E.M., Cohen-Gadol A.A., Cooks R.G. Lipid and metabolite profiles of human brain tumors by desorption electrospray ionization-MS. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(6):1486–1491. DOI: 10.1073/pnas.1523306113.
89. Tillner J., Wu V., Jones E.A., Pringle S.D., Karancsi T., Dannhorn A. et al. Faster, more reproducible DESI-MS for biological tissue imaging. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. 2017;28(10):2090–2098. DOI: 10.1007/s13361-017-1714-z.
90. Kaushal A., Kaur N., Sharma S., Sharma A.K., Kala D., Prakash H. et al. Current update on biomarkers for detection of cancer: comprehensive analysis. *Vaccines*. 2022;10(12):2138. DOI: 10.3390/vaccines10122138.
91. Khan H., Shah M.R., Berek J., Malik M.I. Cancer biomarkers and their biosensors: A comprehensive review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2023;158:116813. DOI: 10.1016/j.trac.2022.116813.
92. Luo Q., Liu J., Fu Q., Zhang X., Yu P., Liu P. et al. Identifying cancer cell-secreted proteins that activate cancer-associated fibroblasts as prognostic factors for patients with pancreatic cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2022;26(22):5657–5669. DOI: 10.1111/jcmm.17596.
93. Zhu Z. J., Qi Z., Zhang J., Xue W.H., Li L.F., Shen Z.B. et al. Untargeted metabolomics analysis of esophageal squamous cell carcinoma discovers dysregulated metabolic pathways and potential diagnostic biomarkers. *Journal of Cancer*. 2020;11(13):3944. DOI: 10.7150/jca.41733.
94. Pinu F.R., Beale D.J., Paten A.M., Kouremenos K., Swarup S., Schirra H.J. et al. Systems biology and multi-omics integration: viewpoints from the metabolomics research community. *Metabolites*. 2019;9(4):76. DOI: 10.3390/metabo9040076.
95. Schmidt D.R., Patel R., Kirsch D.G., Lewis C.A., Vander Heiden M.G., Locasale J.W. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology. *CA: Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(4):333–358. DOI: 10.3322/caac.21670.
96. Pandey N., Lanke V., Vinod P.K. Network-based metabolic characterization of renal cell carcinoma. *Scientific Reports*. 2020;10(1):5955. DOI: 10.1038/s41598-020-62853-8.
97. Mollica V., Santoni M., Matrana M.R., Basso U., De Giorgi U., Rizzo A. et al. Concomitant proton pump inhibitors and outcome of patients treated with nivolumab alone or plus ipilimumab for advanced renal cell carcinoma. *Targeted Oncology*. 2022;17(1):61–68. DOI: 10.1007/s11523-021-00861-y.
98. Maslov D.L., Trifonova O.P., Lichtenberg S., Balashova E.E., Mamedli Z.Z., Alferov A.A. et al. Blood plasma metabolome profiling at different stages of renal cell carcinoma. *Cancers*. 2022;15(1): 140. DOI: 10.3390/cancers15010140.
99. Rankin-Turner S., Heaney L.M. Applications of ambient ionization mass spectrometry in 2020: An annual review. *Analytical Science Advances*. 2021;2(3–4):193–212. DOI: 10.1002/ansa.202300004.
100. Genangeli M., Heeren R.M., Porta Siegel T. Tissue classification by rapid evaporative ionization mass spectrometry (REIMS): comparison between a diathermic knife and CO₂ laser sampling on classification performance. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2019;411:7943–7955. DOI: 10.1007/s00216-019-02148-8.
101. St. John E.R., Balog J., McKenzie J.S., Rossi M., Covington A., Muirhead L. et al. Rapid evaporative ionisation mass spectrometry of electrosurgical vapours for the identification of breast pathology: towards an intelligent knife for breast cancer surgery. *Breast Cancer Research*. 2017;19(1):1–14. DOI: 10.1186/s13058-017-0845-2.
102. Gómez-Ríos G.A., Tascon M., Reyes-Garcés N., Boyacı E., Poole J., Pawliszyn J. Quantitative analysis of biofluid spots by coated blade spray mass spectrometry, a new approach to rapid screening. *Scientific Reports*. 2017;7(1):16104. DOI: 10.1038/s41598-017-16494-z.
103. St. John E.R., Rossi M., Pruski P., Darzi A., Takats Z. Intraoperative tissue identification by mass spectrometric technologies. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2016;85:2–9. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005623.
104. Shamraeva M.A., Bormotov D.S., Shamarina E.V., Bocharov K.V., Peregudova O.V., Pekov S.I. et al. Spherical sampler probes enhance the robustness of ambient ionization mass spectrometry for rapid drugs screening. *Molecules*. 2022;27(3):945. DOI: 10.3390/molecules27030945.

Информация об авторах

Хмелевская Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, центр биологических исследований и биоинженерии, центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, kat.hmelevsk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1776-4149>

Перина Екатерина Александровна – мл. науч. сотрудник, центр доклинических исследований, центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, catherineperina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4273-8228>

Буйко Евгений Евгеньевич – мл. науч. сотрудник, центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, buykoevgen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6714-1938>

Уфандеев Александр Анатольевич – мл. науч. сотрудник, центр доклинических исследований, центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, ufandeev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3837-1179>

Кайдаш Ольга Александровна – ст. науч. сотрудник, центр доклинических исследований, центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, kaidash_2011@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8761-7537>

Иванов Владимир Владимирович – канд. биол. наук, доцент, руководитель центра доклинических исследований, центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, ivanovvv1953@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3326-729X>

Байков Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зам. проректора СибГМУ, г. Томск, baikov.an@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0538-9361>

Парочкина Екатерина Владимировна – инженер-исследователь, лаборатория молекулярной медицинской диагностики, Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), г. Москва, shamarina.ev@phystech.edu, <https://orcid.org/0000-0002-8385-6052>

Удут Елена Владимировна – д-р мед. наук, профессор РАН, зав. центральной научно-исследовательской лабораторией, СибГМУ, г. Томск, udut.ev@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6104-4782>

(✉) **Перина Екатерина Александровна**, catherineperina@gmail.com

Поступила в редакцию 06.12.2023;
одобрена после рецензирования 20.12.2023;
принята к публикации 26.12.2023