

3. Arnoldi EK. Chronic prostatitis: problems, experiences and perspectives. Rostov n/D: Phoenix, 1999; 320 p. Russian (Арнольди Э.К. Хронический простатит: проблемы, опыт, перспективы. Ростов н/Д: Феникс, 1999; 320 с.)

4. Alchinbaev MK, Ibraeva AS. The use of morphometry in the morphological diagnosis of chronic inflammation in the nodes of prostatic hyperplasia. In: Modern Problems of Urology: Materials of scientific works of the VI International Congress of Urology. Kharkov, 1998; с. 228–230. Russian (Алчинбаев М.К., Ибраева А.Ш. Использование метода морфометрии в морфологической диагностике хронического воспаления в узлах гиперплазии предстательной железы. В сб.: Современные проблемы урологии: Материалы научных трудов VI международного конгресса урологов. Харьков, 1998; с. 228–230)

5. Kim MK, Zhao C, Kim SD, et. al. Relationship of sex hormones and nocturia in lower urinary tract symptoms induced by benign prostatic hyperplasia. *Aging Male* 2012; 15 (2): 90–95.

6. Vaupel P, Kelleher DK. Blood flow and oxygenation status of prostate cancer. *Adv Exp Med Biol* 2013; 765: 299–305.

7. Kirichuk VF, Glybochko PV, Ponomarev AI. Endothelial dysfunction. Saratov: SSMU, 2008; 111 p. Russian (Киричук В.Ф., Глыбочко П.В., Пономарева А.И. Дисфункция эндотелия. Саратов: Изд-во СГМУ, 2008; 111 с.)

8. Kirichuk VF, Antipova ON, Velykanova TS, et. al. Influence of terahertz waves on biological objects. Saratov: SSMU, 2014; 325 p. Russian (Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Великанова Т.С. и др. Влияние терагерцевых волн на сложные живые биообъекты. Саратов: Изд-во СГМУ, 2014; 325 с.)

УДК 616.65-002-006.6–085 (045)

Оригинальная статья

## ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РЕЦИДИВА АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРОСТАТЫ ПОСЛЕ HIFU ТЕРАПИИ ПРИ ПОМОЩИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

**В.М. Попков** — ректор ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук; **Г.Н. Маслякова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой патологической анатомии, директор НИИ клинической и фундаментальной уронефрологии, профессор, доктор медицинских наук; **Е.С. Воронина** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры патологической анатомии, научный сотрудник НИИ клинической и фундаментальной уронефрологии, кандидат медицинских наук; **Р.Н. Фомкин** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры урологии, научный сотрудник НИИ клинической и фундаментальной уронефрологии, кандидат медицинских наук.

### IDENTIFICATION OF RISK FACTORS OF PROSTATE ADENOCARCINOMA RECURRENCE AFTER HIFU THERAPY USING IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS

**V.M. Popkov** — Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science; **G.N. Maslyakova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Anatomy, Director of Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Professor, Doctor of Medical Science; **Y.S. Voronina** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Anatomy, Assistant Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Research Assistant, Candidate of Medical Science; **R.N. Fomkin** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Research Assistant, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 10.11.2014 г.

Дата принятия в печать — 28.11.2014 г.

**Попков В.М., Маслякова Г.Н., Воронина Е.С., Фомкин Р.Н.** Выявление факторов риска рецидива аденокарциномы простаты после HIFU терапии при помощи иммуногистохимических маркеров. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014; 10 (4): 654–658.

**Цель:** выявление факторов риска рецидива аденокарциномы простаты после HIFU терапии при помощи иммуногистохимических маркеров. **Материал и методы.** Материал для данного исследования получен от пациентов с диагнозом «Аденокарцинома» до и после проведенной HIFU терапии. Морфологическое исследование проводилось при помощи иммуногистохимических маркеров: PCNA, Amacr, E кадгерин, Bcl<sup>2</sup>, Andr, Estr, VEGF, P53. **Результаты.** При исходном объеме простаты более 50 см<sup>3</sup> у пациентов наблюдались признаки рецидива аденокарциномы. При низкой степени риска по Д'Амико после лечения снижалась экспрессия маркеров пролиферации, васкулоэндотелиального фактора, Amacr. При высокой степени риска наблюдалось достоверное увеличение экспрессии Bcl<sup>2</sup>. В группе пациентов с наличием инвазии возрастали показатели по следующим маркерам: PCNA, Amacr, VEGF. **Заключение.** Пациенты с исходным объемом простаты менее 50 см<sup>3</sup>, низкой степенью риска по Д'Амико, отсутствием перинеуральной и периваскулярной инвазии имеют низкий риск рецидива после HIFU терапии; пациенты с высокой степенью риска по Д'Амико, наличием перинеуральной и периваскулярной инвазии, исходным объемом простаты более 50 см<sup>3</sup>, низкодифференцированной и криброзной формой аденокарциномы имеют высокий риск рецидива аденокарциномы. Рецидив аденокарциномы развивается независимо от сроков после HIFU терапии.

**Ключевые слова:** рак простаты, лечебный патоморфоз, иммуногистохимия.

**Popkov VM, Maslyakova GN, Voronin ES, Fomkin RN.** Identification of risk factors of prostate adenocarcinoma recurrence after HIFU therapy using immunohistochemical markers/ *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10 (4): 654–658.

**The purpose** of this study was to identify risk factors for recurrence of prostate adenocarcinoma after HIFU therapy. **Material and methods:** Material for the study was obtained from patients diagnosed with adenocarcinoma before and after HIFU treatment. Morphological study was conducted using a standard staining, and immunohistochemical markers: PCNA, Amacr, E-cadherin, Bcl<sup>2</sup>, Andr, Estr, VEGF, P53, PCNA. **Results:** After treatment in 89% of patients with initial prostate volume greater than 50 cc the signs of recurrence of adenocarcinoma were showed. At low risk for D'Amico after treatment the expression of proliferation markers, VEGF, Amacr significantly decreased. With a high degree of risk — increased expression of Bcl<sup>2</sup>. After treatment the expression of the following markers: PCNA, Amacr,

VEGF significantly increased in the group of patients with the presence of invasion. **Conclusion:** Patients with initial prostate volume less than 50 cc, low risk to D'Amico, the lack of perineural and perivascular invasion have a low risk of recurrence after HIFU therapy; patients at high risk for D'Amico, the presence of perineural and perivascular invasion initial and prostate volume greater than 50 cc, low-grade cribriform form of adenocarcinoma have a high risk of recurrence of adenocarcinoma. Recurrence of adenocarcinoma develops independently of the period after HIFU therapy.

**Key words:** prostate cancer, immunohistochemistry, medical pathomorphosis.

**Введение.** Рак простаты — одно из самых распространенных онкологических заболеваний среди мужского населения большинства развитых стран мира [1, 2]. По данным Минздрава Саратовской области за 2011 г., заболеваемость раком простаты составляет 36,9 случая на 100 000 мужского населения, смертность 6,1 случая на 100 000 мужского населения (171 человек). Официальные данные статистики свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости и смертности от рака простаты, что делает эту проблему клинически и социально значимой.

В настоящее время в лечении аденокарциномы заметную роль приобретают малоинвазивные методики, одной из которых является высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая абляция простаты (HIFU — High Intensity Focused Ultrasound). Однако существующие на данный момент инструментальные и лабораторные методы исследования не позволяют точно диагностировать продолженный рост либо ранние местные рецидивы рака после HIFU абляции простаты [3], поэтому важно выделить группу пациентов с высоким риском рецидива аденокарциномы и сроки рецидива.

**Цель** исследования: выявление факторов риска рецидива аденокарциномы простаты после HIFU терапии при помощи иммуногистохимических маркеров.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на материале, полученном при трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП) и биопсии 40 больных, которым был поставлен диагноз «Аденокарцинома простаты, занимающей в среднем 50–70% биоптата». У 77,5% обследуемых (31 чел.) до лечения была диагностирована ацинарная форма аденокарциномы, у 12,5% (5 чел.) — крибозная форма (протоковая), у 10% (4 чел.) — недифференцированный рак. У 20% пациентов обнаруживалась перинеуральная и периваскулярная инвазия. До лечения у 24% больных стадия рака соответствовала T3aNxM0, у 76% T2 (a,b,c,x) NxM0. Объем предстательной железы составлял от 22,1 до 71,4 см<sup>3</sup>, в среднем 42,3 см<sup>3</sup>. Степень онкологического риска по Д'Амико оценивалась с учетом уровня ПСА крови и индекса Глисона. Низкий онкологический риск (ПСА < 10 нг/мл, Глисон < 6) отмечался 7 пациентов; умеренный риск (ПСА 10–20 нг/мл, Глисон 6–7) — у 26 пациентов; высокий риск (ПСА > 20 нг/мл, Глисон > 8) — у 7 пациентов.

Всем больным перед сеансом HIFU терапии выполнена трансуретральная резекция простаты для уменьшения объема простаты, что делает последующую HIFU терапию более радикальной. Таким образом, имелась возможность сравнить морфологические изменения до и после HIFU терапии. Сроки наблюдения после проведенного лечения колебались от 1,5 месяца до 3 лет 6 месяцев. Лечебный патоморфоз оценивали на основании стандартной окраски гематоксилина и эозина и иммуногистохими-

ческого исследования с помощью следующих антител: PCNA, Amacg, E кадгерин, Bcl<sup>2</sup>, Andr, Estr, VEGF, P53. PCNA — маркер пролиферации; Amacg — онкомаркер, он позволяет дифференцировать рак от других патологических процессов; E кадгерин — маркер межклеточной адгезии (по данным литературы, коррелирует с клинической и морфологической стадией заболевания); Bcl<sup>2</sup> — антиапоптозный протеин, участвующий в формировании андрогенрезистентного фенотипа и резистентности к индукторам апоптоза; Andr и Estr — стимуляторы пролиферативных процессов, для андрогенов основной тканью-мишенью является эпителий, для эстрогенов — соединительная и мышечная строма; VEGF — эндотелиальный фактор роста, повышающий способность эндотелиальных клеток к миграции, а опухолевых клеток к инвазии и метастазированию, коррелирует с индексом Глисона; P53 — мутантный онкоген.

Результаты иммуногистохимического исследования (PCNA, P53, экспрессия на рецепторы андрогенов и эстрогенов — ядерная экспрессия) оценивали путем определения гистосчета по формуле  $Hs = \sum P \times I$  (I — интенсивность окрашивания, P — процент окрашенных клеток). При реакции с Amacg, Bcl<sup>2</sup>, E кадгерин, VEGF (цитоплазматическая и мембранная экспрессия) проводили морфометрическое исследование иммуногистохимических препаратов с использованием системы анализа цифровых изображений микровизора медицинской обработки  $\mu$ Vizo-103. В последующем для статистической обработки полученным результатам присваивались ранги: 1 — слабая экспрессия; 2 — умеренная экспрессия; 3 — выраженная экспрессия.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета программ статистической обработки результатов SSPS 13.0 for Windows. О достоверности межгрупповых различий судили с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни.

**Результаты.** Исследована экспрессия иммуногистохимических маркеров в простате до и после лечения в зависимости от исходного объема. Все пациенты были разделены на две группы: с исходным объемом до 50 см<sup>3</sup> и более 50 см<sup>3</sup>. Статистически значимая разница в данных группах (p < 0,05) после лечения наблюдалась при экспрессии маркеров PCNA, E кадгерина (табл. 1). При исходном объеме простаты более 50 см<sup>3</sup> у 89% пациентов после лечения в материале, окрашенном гематоксилин-эозином, наблюдались признаки рецидива аденокарциномы.

У 77,5% обследуемых (31 чел.) до лечения диагностирована ацинарная форма аденокарциномы, у 12,5% (5 чел.) крибозная форма (протоковая), у 10% (4 чел.) недифференцированный рак. При иммуногистохимическом исследовании маркеров в ткани простаты в группе пациентов с крибозной формой рака после лечения увеличивается экспрессия Bcl<sup>2</sup> до умеренно интенсивной; экспрессия PCNA в среднем составляла Hs=137; P53 Hs=134; Andr (отр. или Hs=98); экспрессия на рецепторы эстрогенов в большинстве случаев умеренно интенсивная; слабая экспрессия E кадгерина и васкулоэндотелиального

Ответственный автор — Воронина Елена Сергеевна  
Тел.: 903-021-52-16.  
E-mail: Lenchicves@mail.ru

Таблица 1

**Экспрессия иммуногистохимических маркеров в простате пациентов после лечения HIFU терапией при исходных объемах до и более 50 см<sup>3</sup>**

Иммуногистохимические маркеры	Исходный объем простаты менее 50 см <sup>3</sup>	Исходный объем простаты более 50 см <sup>3</sup>
PCNA	Hs=90*	Hs=260*
E cad	2*	1*
Bcl <sup>2</sup>	3	2
P53	Hs=90	Hs=78
Andr	Hs=120	Hs=160
Amacr	1	2

Примечание: ранги: 1 — слабая экспрессия; 2 — умеренная экспрессия; 3 — выраженная экспрессия; \* — статистически значимая разница при p<0,05.

Таблица 2

**Экспрессия иммуногистохимических маркеров при разных гистологических формах аденокарциномы простаты**

Антитела	Ацинарная форма		Криброзная форма		Недифференцированный рак	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
PCNA	Hs=135	Hs=100	Hs=158	Hs=137	Hs=165*	Hs=289*
P53	Hs=165	Hs=200	Hs=158	Hs=134	Hs=150	Hs=158
Andr	Hs=131	Hs=113	Hs=89	Hs=73	Hs=40	Hs=44
Estr	2	2	2	2	2	2
E cad	2	2	2	1	2	2
VEGF	2	1	1	1	1	2
Bcl <sup>2</sup>	2	3	1	2	1	2
BAX	2	2	2	2	2	2
Amacr	2	1	2	2	3	2

Примечание: ранги: 1 — слабая экспрессия; 2 — умеренная экспрессия; 3 — выраженная экспрессия; \* — статистически значимая разница при p<0,05.

маркера. При низкодифференцированной форме рака статистически значимая разница отмечается в экспрессии PCNA (Hs=165 до лечения, Hs=289 после лечения). При ацинарной форме рака экспрессия маркеров имела большой диапазон колебаний в зависимости от степени риска по Д'Амико и наличия инвазии (табл. 2).

При низкой степени риска по Д'Амико после HIFU терапии отмечали статистически значимую разницу в экспрессии маркеров: пролиферативной активности опухоли — PCNA (Hs= до лечения 80–90, после 20–12); экспрессии васкулоэндотелиального фактора (до лечения — 1, после — 0); Amacr (до лечения 1, после 0). При высокой степени риска отмечали достоверное увеличение экспрессии Bcl<sup>2</sup> (Hs= до лечения — 1, после — 2). При умеренной и высокой степени риска по Д'Амико статистически значимой разницы в экспрессии маркеров не наблюдали. Показатели многих маркеров зависели от наличия или отсутствия периневральной и периваскулярной инвазии. При наличии у пациента периваскулярной инвазии экспрессия PCNA до и после лечения оставалась на достаточно высоком уровне (Hs=273–291 до лечения, после 280–354), незначительно увеличивалась экспрессия Amacr (до лечения умеренная, после выраженная). При наличии периваскулярной и периневральной инвазии экспрессия андрогенов снижалась после лечения, а эстрогенов и E кадгерина увеличивались. При сравнительном анализе групп с наличием и отсутствием инвазии определялась после лечения стати-

стически значимая разница (p<0,05) по следующим маркерам: PCNA, Amacr, VEGF (ниже после лечения в группе без инвазии). Четверем пациентам с высоким риском по Д'Амико и наличием периневральной и периваскулярной инвазии до HIFU терапии была проведена МАБ. В данной группе после лечения отмечали заметное снижение экспрессии PCNA (Hs=20-30), отрицательную или слабopоложительную реакцию Amacr, снижение экспрессии андрогенов (Hs= до лечения 120–150, после 90–85), в то время как экспрессия эстрогенов увеличивалась до Hs=170–190. Во всех случаях повышалась экспрессия Bcl<sup>2</sup>. При сравнительном анализе данных иммуногистохимического исследования больных с T3aNxM0 и T2 (a,b,c,x) NxM0 достоверных различий получено не было. При анализе морфологического материала установлено, что зависимости между развитием рецидива и сроками после проведенного лечения нет. Рецидивы аденокарциномы выявлялись как в ранние сроки (2–3 мес.) после лечения, так и спустя 3 года.

**Обсуждение.** Одним из главных показателей прогноза после HIFU терапии является исходный объем предстательной железы. При исходном объеме простаты менее 50 см<sup>3</sup> после лечения наблюдали статистически значимое снижение экспрессии маркеров пролиферации, и увеличение экспрессии маркера клеточной адгезии. К сожалению, не нашлось в литературе сведений, трактующих данный показатель. Общепринятым мнением является тот факт, что снижение экспрессии E кадгерина наблюдается при про-



грессировании РПЖ и, как указывается в литературе, этот показатель коррелирует с выживаемостью, клинической и морфологической стадией заболевания. Именно поэтому полученные данные об увеличении экспрессии данного маркера мы отнесли к благоприятным показателям.

При объеме простаты более 50 см<sup>3</sup> независимо от сроков после лечения в 89% случаев выявлен рецидив аденокарциномы. В данной группе сохранялась, а в некоторых случаях увеличивалась пролиферативная активность опухоли и экспрессия онкомаркера (Amacr). Следует отметить, что экспрессия иммуногистохимических маркеров во многом зависела от морфологической формы рака. Крибозную (протоковую) форму некоторые авторы относят к 3-й степени дифференцировки по Глисон [4], другие [5] указывают на агрессивное течение и гормонорезистентность данной формы и присваивают ей 8–10 баллов по шкале Глисона. В нашей работе экспрессия иммуногистохимических маркеров у всех пациентов с данной формой была примерно одинакова и указывала на умеренную пролиферативную активность опухоли и умеренную экспрессию онкомаркера как до, так и после лечения, увеличение экспрессии маркера супрессии апоптоза (Bcl<sup>2</sup>).

При недифференцированной форме аденокарциномы после ультразвуковой абляции статистически значимо нарастала экспрессия маркеров пролиферации.

При ацинарной форме рака экспрессия иммуногистохимических маркеров колебалась в больших пределах в зависимости от степени риска по Д'Амико и наличия инвазии. У пациентов в тканях простаты с низкой степенью риска Д'Амико после лечения достоверно значимо снижалась экспрессия маркеров пролиферации, ангиогенеза и онкомаркера АМАКР. По данным Г.Д. Ефремова [3], снижением экспрессии маркера ангиогенеза является благоприятным признаком. При высокой степени риска по Д'Амико отмечается увеличение экспрессии мутатного гена супрессора опухолевого роста (P53) и увеличение экспрессии антиапоптозного протеина (Bcl<sup>2</sup>), что является неблагоприятным прогностическим фактором [6].

При наличии у пациентов умеренной и высокой степени онкориска прогноз во многом зависит от наличия или отсутствия периваскулярной и периневральной инвазии [7]. По нашим данным, у пациентов с умеренной и высокой степенью онкориска, но отсутствием периваскулярной и периневральной инвазии после HIFU терапии достоверно значимо снижалась пролиферативная активность, экспрессия маркера ангиогенеза и онкомаркера. При наличии у пациентов периневральной и периваскулярной инвазии во всех случаях отмечалось снижение экспрессии андрогенов, E кадгерина и увеличение экспрессии эстрогенов. Снижение экспрессии E кадгерина является показателем высокого инвазивного и метастатического потенциала. Однако в случаях, когда на фоне высокой степени риска по Д'Амико и инвазии пациенты получали комбинированную терапию (МАБ+HIFU терапия) мы отмечали заметное снижение пролиферативной активности опухоли и экспрессии онкомаркера АМАКР, но в этих случаях увеличивалась экспрессия Bcl<sup>2</sup>, что не исключает возможности формирования андрогенрезистентного рака [8, 9, 10, 11, 12, 13].

**Заключение.** Пациенты с исходным объемом простаты менее 50 см<sup>3</sup>, низкой степенью риска по Д'Амико, отсутствием периневральной и периваску-

лярной инвазии имеют низкий риск рецидива после HIFU терапии. Пациенты с высокой степенью риска по Д'Амико, наличием периневральной и периваскулярной инвазии, исходным объемом простаты более 50 см<sup>3</sup>, низкодифференцированной и крибозной (протоковой) формой аденокарциномы имеют высокий риск развития рецидива аденокарциномы. Рецидив аденокарциномы развивается независимо от сроков после HIFU терапии, поэтому пациентов с высоким риском целесообразно обследовать в ранние сроки после HIFU терапии. Для комплексной морфологической оценки риска развития у пациентов рецидива аденокарциномы простаты рекомендуем использовать следующие маркеры: PCNA, Amacr, E кадгерин, Bcl<sup>2</sup>, VEGF.

**Конфликт интересов** не заявляется.

### References (Литература)

1. Fomkin RN, Voronina EC, Popkov VM, et al. Prognostic role of the biomolecular, morphological and clinical markers in the assessment of the efficacy of the treatment for localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. *Journal of experimental and clinical urology* 2013; 4: 29–33. Russian (Фомкин Р.Н., Воронина Е.С., Попков В.М. и др. Прогностическое значение молекулярно-биологических, морфологических и клинических маркеров в оценке эффективности лечения локализованного рака предстательной железы высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013; 4: 29–33).
2. Rakul SA. Prostate cancer: diagnosis, surgical treatment results and quality of life: PhD abstract. St. Petersburg, 2009; 36 p. Russian (Ракул С. А. Рак предстательной железы: диагностика, результаты хирургического лечения и качество жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009; 36 с.)
3. Efreimov GD. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of prostate cancer. *Experimental and clinical urology* 2011; 1: 50–56. Russian (Ефремов Г.Д. Роль иммуногистохимии в диагностике рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011; 1: 50–56).
4. Palcev MA, Kiselev VI, Muzyhnek EL. Molecular targets for prevention and treatment of hyperplasia and prostate cancer. Moscow: Dimitreyd Grafik Group, 2009; 484 p. Russian (Пальцев М.А., Киселев В.И., Музыжнек Е.Л. Молекулярные мишени в профилактике и лечении гиперплазии и рака предстательной железы. М.: Димитрейд График Групп 2009; 484 с.)
5. Frank GA. The morphology of prostate cancer. *Practical Oncology* 2008; 9 (2): 65–70. Russian (Франк Г.А. Морфология рака предстательной железы. *Практическая онкология* 2008; 9 (2): 65–70).
6. Grignon J, Caplan R, Sarkar H. P53 status and prognosis of locally advanced prostatic adenocarcinoma: a study based on RTOG 8610. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 (2): 158–165.
7. Pisarev VB, Golub BV, Snigur GL. Prostate cancer: a study of biopsy material. Volgograd: Volgograd State Medical University, 2007; 96 p. Russian (Писарев В.В., Голуб Б.В., Снигур Г.Л. Рак предстательной железы: исследование биопсийного материала. Волгоград: Волгоградский ГМУ, 2007; 96 с.)
8. Fomkin RN, Voronina EC, Popkov VM, et al. Pathomorphosis treating prostate cancer in high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Oncourology* 2013; 1: 48–54. (Фомкин Р.Н., Воронина Е.С., Попков В.М. и др. Патоморфоз рака простаты при лечении высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). *Онкоурология* 2013; 1: 48–54.)
9. Tarasova MV, Pozharissky KM, Ten VP, et al. Proliferative properties and phases of the mitotic cycle regulators prostate adenocarcinoma. *Archives of Pathology* 2009; 71 (6): 20–23. (Тарасова М.В., Пожарисский К.М., Тен В.П. и др. Проллиферативные свойства и регуляторы фаз митотического цикла аденокарциномы предстательной железы. *Архив патологии* 2009; 71 (6): 20–23.)
10. Popkov VM, Fomkin RN, Blumberg BI. Prognostic factors in the estimation of efficiency of results treatments sick of the localized cancer of the prostate by means of HIFU. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2013; (1): 116–121. Russian

(Попков В. М., Фомкин Р. Н., Блюмберг Б. И. Прогностические факторы в оценке эффективности результатов лечения больных локализованным раком простаты с помощью HIFU абляции. Саратовский научно — медицинский журнал 2013; (1): 116–121.)

11. Popkov VM, Fomkin RN, Blumberg BI. Postoperative monitoring of prostate-specific antigen (PSA) after treatment by the high-intensive focused ultrasound (HIFU). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2012; (4): 1001–1007. Russian (Попков В. М., Фомкин Р. Н., Блюмберг Б. И. Постоперационный мониторинг простатоспецифического антигена (PSA) после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). *Саратовский научно — медицинский журнал* 2012; (4): 1001–1007.)

12. Popkov VM, Fomkin RN, Blumberg BI. Possibilities of forecasting of relapse of the cancer prostate after HIFU ablation by means of mathematical modelling. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2013; (9): 314–320. Russian (Попков В. М., Фомкин Р. Н., Блюмберг Б. И. Возможности прогнозирования рецидива рака простаты после HIFU-абляции с помощью математического моделирования. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2013; (9): 314–320.)

13. Glybochko PV, Fomkin RN, Blumberg BI. High-intensity focused ultrasound in treatment of elderly and senile patients with prostate cancer. *Clinical gerontology* 2011; (9): 27–33. Russian (Фомкин Р. Н., Глыбочко П. В., Блюмберг Б. И. Лечение рака простаты у больных пожилого и старческого возраста высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. *Клиническая геронтология*. 2011; (9): 27–33.)