



Особенности локального гормонального фона у больных с редкими формами рака эндометрия

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, А. П. Меньшенина, Т. И. Моисеенко,
М. А. Рогозин[✉], Ю. А. Погорелова, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова, И. В. Нескубина,
Н. Д. Черярина, Е. В. Вереникина

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ mark.rogozin@mail.ru

Аннотация

Серозная карцинома эндометрия (СРЭ) и светлоклеточная карцинома эндометрия (СКЭ) относятся ко II патогенетическому типу без признаков гиперэстрогении, часто выявляются на поздних стадиях заболевания и отличаются агрессивным течением. Возрастает интерес к роли местного содержания и метаболизма стероидных гормонов в органах и тканях при различных патологиях, включая развитие злокачественных опухолей.

Цель исследования. Определить локальный уровень половых гормонов у больных СРЭ и СКЭ.

Пациенты и методы. В исследование включены 21 больная СРЭ и 20 больных СКЭ. Группу контроля составили 20 больных, оперированных по поводу миомы матки. Все пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону. У больных СРЭ и СКЭ в 10 % гомогенатах был определен локальный уровень эстрогенов и андрогенов непосредственно в ткани опухоли, перифокальной зоне, неповрежденной опухолевым процессом ткани эндометрия и в ткани маточной трубы. В контрольной группе локальный уровень половых гормонов определяли в 10 % гомогенатах интактной ткани эндометрия.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что опухоли и перифокальные ткани были обеднены эстрадиолом (Е2), насыщены тестероном и гипернасыщены эстриолом (Е3). Результатом подобного дисбаланса явилось преобладание фетального плацентарного эстрогена – Е3, который в высоких концентрациях, превышая содержание в интактном эндометрии более чем в 5 раз, обнаруживался не только в ткани опухоли, но и в отдаленных участках эндометрия и в маточных трубах. При сопоставлении уровней рецепторов эстрогенов (RE) было обнаружено их повышение в образцах опухоли, ее перифокальной зоне, в отдаленных участках эндометрия и в маточных трубах. При этом выявлено преобладание RE α над RE β .

Заключение. Локальный гормональный фон редких форм неэндометриодных карцином эндометрия имеет свои особенности, связанные с замещением влияния классического эстрогена – Е2 на фетальный, плацентарный Е3; Превалирование RE α типа над RE β и гиперандрогенизацией тканей, в результате чего формируется особая низкодифференцированная опухоль, обладающая большой биологической агрессивностью.

Ключевые слова:

серозная карцинома эндометрия, светлоклеточная карцинома эндометрия, эстрадиол, эстриол, тестостерон

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Меньшенина А. П., Моисеенко Т. И., Рогозин М. А., Погорелова Ю. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., Вереникина Е. В. Особенности локального гормонального фона у больных с редкими формами рака эндометрия. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 23-35. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-2> EDN: WKEFXI

Для корреспонденции: Рогозин Марк Андреевич – аспирант отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: mark.rogozin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания №22 от 05.09.2023 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 13.08.2024; одобрена после рецензирования 29.10.2024; принята к публикации 03.12.2024.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Меньшенина А. П., Моисеенко Т. И., Рогозин М. А., Погорелова Ю. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., Вереникина Е. В., 2024

Tumor and peritumoral tissue hormonal background features in patients with rare types of endometrial cancer

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, A. P. Menshenina, T. I. Moiseenko, M. A. Rogozin✉, Yu. A. Pogorelova, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, N. D. Cheryarina, E. V. Verenikina

National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ mark.rogozin@mail.ru

Abstract

Serous endometrial intraepithelial carcinoma (SEIC) and clear cell carcinoma of the endometrium (CCEC) belong to pathogenetic type II without evidence of hyperestrogenism, are often detected late in the course of the disease, and are characterized by an aggressive course. Currently, there is increasing interest in the role of local content and metabolism of steroid hormones in organs and tissues in various pathologies, including the development of malignant tumors.

Purpose of the study. To determine the local level of sex hormones in patients with SEIC and CCEC.

Patients and methods. The study included 21 patients with SEIC and 20 patients with CCEC. The control group consisted of 20 patients who had undergone surgical treatment for uterine myoma. All patients were treated at the National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation Ministry of Health. The local levels of estrogens and androgens were determined in the tumor tissue, the perifocal zone, endometrial tissue unaffected by the tumor process, and the fallopian tube tissue in patients with SEIC and CCEC. In the control group, the local level of sex hormones was determined in intact 10 % homo-genic endometrial tissue.

Results. The data were analyzed, and the results demonstrated that the tumors and peritumoral tissues exhibited a depletion of estradiol (E2), a saturation of testosterone, and an extreme saturation of estriol (E3). The consequence of this imbalance was the predominance of fetal placental estrogen (E3), which was detected not only in the tumor tissue but also in distant parts of the endometrium and uterine tubes. In these regions, the concentration of E3 exceeded that of intact endometrium by a factor of more than five. A comparison of estrogen receptor (ER) levels revealed elevated levels in samples of the tumor, its perifocal zone, distant endometrium, and fallopian tubes. This finding indicated a predominance of ER α over ER β .

Conclusion. The local hormonal background of rare forms of non-endometrioid endometrial carcinomas exhibits distinctive characteristics, including the replacement of the influence of classical estrogen (E2) by fetal, placental E3. Additionally, there is a notable prevalence of the RE α type over RE β , along with hyperandrogenization of tissues, which culminates in the formation of a unique low-differentiated tumor with pronounced biological aggressiveness.

Keywords:

serous endometrial intraepithelial carcinoma, clear cell carcinoma of the endometrium, estradiol, estriol, testosterone

For citation: Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Menshenina A. P., Moiseenko T. I., Rogozin M. A., Pogorelova Yu. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Neskubina I. V., Cheryarina N. D., Verenikina E. V. Tumor and peritumoral tissue hormonal background features in patients with rare types of endometrial cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4):23-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-2> EDN: WKEFXI

For correspondence: Mark A. Rogozin – PhD student, the Department of Tumors of the Reproductive System, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: mark.rogozin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. This study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the National Medical Research Center for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 22 dated 09.05.2023). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 13.08.2024; approved after reviewing 29.10.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак тела матки (РТМ) по-прежнему остается одной из самых распространенных злокачественных опухолей женских половых органов [1]. Анализ динамики и заболеваемости РТМ выявил их неуклонный рост [2]. В 2020 г. в мире было зарегистрировано 417 367 новых случаев этого заболевания и 97 370 смертельных исходов [3]. Рак эндометрия (РЭ) – морфологически неоднородная патология, представленная преимущественно эндометриоидной аденокарциномой (85–90 %). На долю неэндометриоидных форм карциномы эндометрия – серозной и светлоклеточной – приходится 5–10 % и 4 % всех диагностируемых РЭ соответственно [4]. Эндометриоидная аденокарцинома по бинарному клинико-патологическому делению относится к I типу РТМ, характеризующемуся низкой степенью злокачественности, признаками гиперэстрогении, благоприятным прогнозом [5]. В то же время более редкие неэндометриоидные гистотипы РЭ – серозный и светлоклеточный – связаны со II патогенетическим типом карцином эндометрия, без признаков гиперэстрогении, липидемии, метаболических нарушений, но с распространенным исходно опухолевым процессом, отличающимся агрессивностью и низкой выживаемостью [6].

Серозные карциномы эндометрия (СРЭ) занимают ведущее место среди редких форм РТМ неэндометриоидной морфологической природы и имеют много общих гистологических признаков с серозной аденокарциномой яичников, однако без доказанного генетического сходства [4]. Серозный РТМ возникает на фоне атрофического эндометрия, в большинстве случаев демонстрирует тяжелую ядерную атипию и аномальное окрашивание p53, что по классификации TCGA относит эти опухоли в группу с изменениями высокой степени копирования с плохим прогнозом [5–7]. По данным вышеприведенных исследователей, 5-летняя выживаемость больных серозным РТМ не превышает 50 %.

Светлоклеточные карциномы эндометрия (СКЭ) состоят из атипичных клеток с прозрачной цитоплазмой и являются редкой гинекологической злокачественной опухолью, составляющей менее 5 % всех случаев эпителиального РТМ, сходной по морфологическому строению с мезонефроидной карциномой яичника [8, 9]. В этих карциномах обычно наблюдаются дефекты репарации несоответствий (50–75 %) и мутации, связанные с белковым комплексом, ремоделирующим хроматин SWI-SNF [10]. Патогенез СКЭ матки до конца не изучен. Рекомендации по хирургическому лечению также не являются специфическими для этого патологического гистотипа и основаны на рекомендациях, разработанных для эндометрио-

идной карциномы эндометрия и плоскоклеточного рака шейки матки [11]. СКЭ является агрессивной опухолью с неблагоприятным прогнозом и высокой частотой прогрессирования на фоне проводимой химиотерапии [12]. Диагностика СКЭ представляет проблему для патологоанатомов, поскольку существует значительная вариабельность оценок морфологов, которая может достигать 30 % [13].

На данный момент исследования, сравнивающие различия в исходных характеристиках и прогнозе между редкими неэндометриоидными патологическими подтипами и эндометриоидной аденокарциномой одновременно, немногочисленны, что требует дальнейшего изучения. Zhang G. и соавт. (2023) исследовали, могут ли различные гистотипы опухоли служить независимыми прогностическими факторами РЭ. Авторы пришли к выводу, что патологические подтипы СРЭ и СКЭ эндометрия являются неблагоприятными факторами прогноза для общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а смешанный подтип – нет [14].

Биология опухоли играет важную роль во влиянии на диссеминацию по брюшной полости и неблагоприятные исходы у пациентов с редкими формами РЭ [15].

В настоящее время все больше внимания уделяют ранее недооцененной роли локального содержания и метаболизма стероидных гормонов в органах и тканях при различных патологиях, включая рост злокачественных опухолей [16]. В научной литературе не найдены сведения о содержании половых гормонов и их рецепторов в опухоли и окружающих ее тканях при редких формах РЭ.

Цель исследования – определить локальный уровень половых гормонов у больных СРЭ и СКЭ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 41 больная редкими формами РЭ, проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону. СРЭ была выявлена у 21 пациентки, СКЭ – у 20. В контрольную группу были включены пациентки, прооперированные по поводу миомы матки ($n = 20$). Средний возраст пациенток составил: СРЭ – 55 лет, СКЭ – 59 лет, с миомой матки – 55 лет. Возраст менархе во всех группах не отличался. Менопауза у больных СРЭ и СКЭ наступила в 41 и 47 лет соответственно, тогда как у больных миомой матки этот возраст составил 52 года. При анализе коморбидной гинекологической патологии хронический метроэндометрит выявлен у 40 % больных миомой матки, когда у больных СРЭ и СКЭ метроэндометрит встречался в менее чем 10 % случаев. Среднее количество аборт у больных СРЭ, СКЭ и миомой матки суще-

ственно не отличалось и составляло в среднем 3–4. Сопутствующий аденомиоз встречался в 85 % случаев при миоме матки, и лишь в 14 и 15 % при СРЭ и СКЭ соответственно. Ожирением (ИМТ > 30) страдали 14 % больных СРЭ и 20 % больных СКЭ, у больных миомой матки сопутствующее ожирение встречалось в 50 % случаев. Распространенный опухолевый процесс (III и IV стадии) отмечен при СРЭ в 19 %, при СКЭ в 35 %. У большинства больных (85 %) отмечена высокая степень злокачественности опухоли.

В 10 % гомогенатах образцов опухоли, ее перифокальной зоне, непораженной опухолью ткани матки и в маточных трубах определяли уровень половых стероидов: эстрадиола (Е2), эстриола (Е3), тестостерона общего (Тобщ.), тестостерона свободного (Тсв.), прогестерона (Р4), рецепторов эстрогенов (RE) α и β , рецепторов андрогенов (RA) с помощью стандартных наборов иммуноферментного анализа (ИФА) (Cusabio, Китай). Проводили расчет коэффициентов соотношения показателей гормонов и рецепторов. В качестве контроля использовали интактную ткань эндометрия, полученную от пациенток, проходящих хирургическое лечение по поводу миомы матки. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (крите-

рий Шапиро–Уилка). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего. Сравнение количественных данных в независимых выборках проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса, дальнейшие апостериорные сравнения – с использованием критерия Манна–Уитни с коррекцией уровня значимости ($p < 0,0056$ для 5 групп).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования половых стероидов и их рецепторов в образцах тканей при СКЭ выявили значимые отличия их содержания по сравнению с показателями в образцах условно интактного эндометрия, полученного при хирургическом лечении больных без онкологической патологии (табл. 1). Выявлено, что у пациенток со СКЭ в образцах не пораженной опухолью ткани матки уровень Е2 был в 2,2 раза ниже, а Е3, Тобщ. и Тсв. выше в 2,8, 1,9 и 2,1 раза соответственно, на фоне отсутствия изменений в концентрации прогестерона.

Что касается рецепторов стероидных гормонов, то в непораженной опухолью ткани матки по сравнению с контролем был повышен уровень RE α и RE β в 5,6 и в 1,5 раза соответственно, тогда как концентрация RA, напротив, была снижена в 1,5 раза.

В образцах светлоклеточной опухоли эндометрия уровень Е2 был ниже, чем в контроле в 1,9 раза; Р4 – в 1,8 раза. Отмечено повышение уров-

Таблица 1. Содержание половых гормонов и их рецепторов при светлоклеточном раке эндометрия
Table 1. The content of sex hormones and their receptors in clear-cell endometrial carcinoma

Показатели / Parameters	Интактный эндометрий (контроль) / Intact endometrial tissue (control)	Непораженная опухолью зона / Tumor-free tissue zone	Ткань опухоли / Tumor tissue	Перифокальная зона / Perifocal zone	Маточная труба / Fallopian tube
Е2, нг/г тк / E2, ng/g t	0,41 $\pm$ 0,05	0,19 $\pm$ 0,02 ¹	0,22 $\pm$ 0,03 ¹	0,33 $\pm$ 0,04 ³	0,41 $\pm$ 0,04
Е3, нг/г тк / E3, ng/g t	0,5 $\pm$ 0,06	1,4 $\pm$ 0,15 ¹	2,8 $\pm$ 0,32 ^{1,2}	2,6 $\pm$ 0,3 ¹	1,39 $\pm$ 0,14 ¹
Р4, нг/г тк / P4, ng/g t	0,85 $\pm$ 0,1	0,79 $\pm$ 0,09	0,47 $\pm$ 0,05 ^{1,2}	0,57 $\pm$ 0,06 ¹	0,94 $\pm$ 0,09
Т общ., нг/г тк / total T, ng/g t	0,09 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,02 ¹	0,46 $\pm$ 0,05 ^{1,2}	0,75 $\pm$ 0,09 ^{1,3}	0,92 $\pm$ 0,08 ¹
Т св, пг/г тк / free T, pg/g t	0,12 $\pm$ 0,014	0,25 $\pm$ 0,03 ¹	0,36 $\pm$ 0,03 ^{1,2}	0,28 $\pm$ 0,03 ¹	0,35 $\pm$ 0,03 ¹
RE α , нг/г тк / ER α , ng/g t	1,3 $\pm$ 0,17	7,25 $\pm$ 0,83 ¹	9,1 $\pm$ 0,89 ¹	8,9 $\pm$ 0,98 ¹	10,73 $\pm$ 1,0 ¹
RE β , нг/г тк / ER β , ng/g t	1,8 $\pm$ 0,24	2,7 $\pm$ 0,29 ¹	2,9 $\pm$ 0,35 ¹	3,0 $\pm$ 0,32 ¹	4,3 $\pm$ 0,38 ¹
RA, нг/г тк / RA, ng/g t	1,05 $\pm$ 0,11	0,7 $\pm$ 0,08 ¹	2,9 $\pm$ 0,29 ^{1,2}	0,4 $\pm$ 0,05 ^{1,3}	2,6 $\pm$ 0,25 ¹

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к контролю; ² – к показателю в непораженной опухолью зоне; ³ – к показателю в ткани опухоли ($p < 0,0056$).

Note: statistically significant in relation to: ¹ – to the control; ² – to the indicator in the tumor-free tissue zone; ³ – to the parameter in the tumor tissue ($p < 0.0056$)

ней ЕЗ – в 5,6 раз, Тобщ. – в 5,3 раз и Тсв. – в 3 раза. При этом, по сравнению с удаленной от опухоли зоной без признаков злокачественных клеток, концентрация Е2 не имела значимых отличий, а уровень ЕЗ, Тобщ. и Тсв. возрастал в 2, в 2,7 и в 1,4 раза соответственно. Р4, напротив, снижался в 1,7 раза. В образцах светлоклеточной опухоли уровень всех рецепторов был выше, чем в контроле: REα в 7 раз, REβ в 1,6 раза, а RA в 2,8 раза. Значимые отличия, по сравнению с отдаленными от опухоли участками, выявлены только в отношении RA – они были выше в 4,1 раза.

Перифокальная зона светлоклеточной опухоли имела отличия по гормональному фону от образцов опухоли. Так, уровень Е2 превышал показатели в опухоли в 1,5 раза, не имея отличий от нормы, а Тобщ. был повышен в 1,6 раза по сравнению с опухолью и в 8,7 раз по сравнению с нормой. Концентрация Р4, ЕЗ и Тсв. не имела значимых отличий от показателей в опухоли, но отличалась от показателей в интактном эндометрии: содержание Р4 было в 1,5 раза ниже, а ЕЗ и Тсв. выше в 5,2 раза и в 2,3 раза соответственно. Концентрация рецепторов эстрогенов не имела значимых отличий от опухоли, но превышала показатели в интактном эндометрии – REα в 6,8 раз, REβ в 1,7 раза. При этом содержание RA в перифокальной зоне оказалось сниженным не только по сравнению с опухолью в 7,3 раза, но и по сравнению с интактным эндометрием – в 2,6 раза.

В маточных трубах у больных со СКЭ выявлено повышение уровня ЕЗ в 2,8 раза, концентрации Тобщ. в 10,7 раза и Тсв. – в 2,9 раза по сравнению с интактным эндометрием, на фоне отсутствия разницы в уровне Е2 и Р4. Однако в маточных трубах больных СКЭ оказалось повышено содержание рецепторов стероидных гормонов: REα – в 8,3 раз, REβ – в 2,4 раза, RA – в 2,5 раза (по сравнению с интактным эндометрием).

Расчет коэффициентов соотношения гормонов и рецепторов представлен в табл. 2. При расчете суммарного содержания эстрогенов (Е2 и ЕЗ) выявлено, что эстрогенизация исследованных образцов была повышена по сравнению с интактным эндометрием: в непораженной опухолью зоне в 1,7 раза, в ткани маточных труб в 2 раза, а в опухоли и ее перифокальной зоны – в среднем, в 3,3 раза. Коэффициент Е2 + ЕЗ/Тобщ., демонстрирующий эстрогеново-андрогеновый баланс показал, что снижение в 3,2 раза и в 5,9 раза, по сравнению с показателями в интактном эндометрии, выявлено только в перифокальной зоне опухоли и в маточных трубах.

Далее отмечено, что во всех исследованных тканях у больных СКЭ резко, в среднем в 3,7 раза, возросло соотношение REα/REβ, по сравнению с условно интактным эндометрием группы контроля. При этом соотношение RE к Е2 продемонстрировало недостаточность эстрогенов во всех образцах, так как REα/Е2 повысился, по сравнению с показателями в интакт-

Таблица 2. Коэффициенты соотношения половых гормонов и их рецепторов при светлоклеточном раке эндометрия
Table 2. Coefficients of the sex hormones and their receptors ratio in clear-cell endometrial cancer

Показатели, у.е. / Parameters, RU	Интактный эндометрий (контроль)/ Intact endometrial tissue (control)	Непораженная опухолью зона / Tumor-free tissue zone	Ткань опухоли / Tumor tissue	Перифокальная зона / Perifocal zone	Маточная труба / Fallopian tube
Е2 + ЕЗ	0,91 ± 0,08	1,59 ± 0,15 ¹	3,0 ± 0,3 ^{1,2}	2,93 ± 0,33 ¹	1,8 ± 0,12 ¹
Е2 + ЕЗ/Тобщ. / Е2 + ЕЗ / total T	12,4 ± 1,5	10,1 ± 0,91	6,9 ± 0,7 ^{1,2}	3,9 ± 0,06 ^{1,3}	2,1 ± 0,26 ¹
REα/ REβ	0,82 ± 0,14	2,8 ± 0,32 ¹	3,5 ± 0,4 ¹	3,2 ± 0,42 ¹	2,6 ± 0,24 ¹
REα/Е2	3,37 ± 0,44	40,5 ± 4,5 ¹	53,0 ± 12,0 ¹	30,5 ± 4,3 ¹	30,3 ± 5,2 ¹
REβ/Е2	4,72 ± 0,62	15,3 ± 1,9 ¹	15,4 ± 2,5 ¹	10,1 ± 1,1 ¹	12,4 ± 2,2 ¹
REα/ЕЗ	3,1 ± 0,53	6,1 ± 1,0 ¹	3,5 ± 0,44 ²	4,0 ± 0,76	8,2 ± 0,82 ¹
REβ/ЕЗ	4,0 ± 0,64	2,2 ± 0,33 ¹	1,2 ± 0,17 ^{1,2}	1,3 ± 0,22 ¹	3,2 ± 0,21
RA/Т общ. / RA/total T	14,7 ± 2,2	4,6 ± 0,65 ¹	7,2 ± 1,1 ¹	0,66 ± 0,14 ^{1,3}	3,0 ± 0,37 ¹

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к контролю; ² – к показателю в непораженной опухолью зоне; ³ – к показателю в ткани опухоли (p < 0,0056).

Note: statistically significant in relation to: ¹ – to the control; ² – to the indicator in the tumor-free tissue zone; ³ – to the parameter in the tumor tissue (p < 0.0056).

ной ткани эндометрия у неонкологических пациентов: в образцах непораженной ткани в 12 раз; в опухоли в 15,7 раз; в перифокальной зоне в 9,1 раза и в ткани маточной трубы в 9 раз.

Соотношение $RE\beta/E2$ также значимо превышало показатели интактного эндометрия, однако было менее выражено, чем в случае $RE\alpha$: в непораженной ткани – в 3,2 раза; в ткани опухоли – в 3,3 раза; в перифокальной зоне – в 2,1 раза и в маточной трубе в 2,6 раза.

Соотношение $RE\alpha/E3$ в отдаленных от опухоли образцах (непораженной опухолью зоне и в маточных трубах) было выше, чем в группе контроля, в среднем в 2,3 раза, тогда как в опухоли и ее перифокальной зоне не имело достоверных отличий. Коэффициент $RE\beta/E3$ в непораженной опухолью части был снижен в 1,4 раза, тогда как в опухоли и ее перифокальной зоне зафиксировано снижение, в среднем в 3,3 раза по сравнению с интактной тканью. При расчете коэффициента соотношения RA/T также выявлено снижение в исследованных образцах: в непораженной опухолью зоне – в 3,2 раза, в опухоли – в 2 раза, в перифокальной зоне опухоли – в 22,2 раза и в маточной трубе – в 4,9 раза.

Далее мы провели исследование аналогичных образцов при СРЭ (табл. 3).

Уровень $E2$ в непораженной опухолью зоне был ниже, чем в интактном эндометрии в 2,3 раза, в ткани опухоли в 1,9 раза, ее перифокальной зоне в 2,2 раза и в ткани маточных труб в 2,6 раза. Концентрация $E3$ была повышена во всех образцах, по

сравнению с интактным эндометрием: в непораженной опухолью зоне – в 1,9 раза, в опухоли – в 5 раз, в перифокальной зоне и в маточных трубах, в среднем, в 2,8 раза. Содержание $P4$ не имело значимых отличий от показателей контроля в образцах всех исследуемых тканей. Уровень $T_{общ.}$ был выше, чем в контрольных образцах эндометрия в опухоли и ее перифокальной зоне в среднем в 6,1 раза и превышал значения в непораженной опухолью ткани в 2,9 раза, ткани в маточных трубах в 9,5 раза.

Концентрация $T_{св.}$ в непораженной опухолью ростом зоне и самой опухоли СРЭ была выше, чем в контроле в 2,5 раза, в перифокальной зоне – в 3,3 раза, а в маточных трубах – в 5 раз.

Что касается RE , то уровень $ER\alpha$ во всех исследованных образцах был выше, чем в интактном эндометрии в 5,9–7,3 раза. Концентрация $RE\beta$ в исследованных образцах превышала контрольные значения в 1,4–1,7 раза, максимальные отличия были в маточных трубах – в 2,1 раза выше, чем в интактном эндометрии. Содержание RA в непораженной опухолью ткани эндометрия и перифокальной зоне было ниже, чем в интактном эндометрии в 2,1 раза, в опухоли не имело значимых отличий, а в маточных трубах, напротив, повышено в 3,3 раза.

Расчет коэффициентов соотношения гормонов и рецепторов при СРЭ показал повышенные значения суммы $E2$ и $E3$ по сравнению с интактным эндометрием: в среднем в 1,7 раза в перифокальной зоне опухоли и ткани маточных труб и в 3 раза был повышен непосредственно в опухоли (табл. 4). По сравнению

Таблица 3. Содержание половых гормонов и их рецепторов при серозном раке эндометрия
Table 3. The content of sex hormones and their receptors in serous endometrial intraepithelial carcinoma

Показатели / Parameters	Интактный эндометрий (контроль) / Intact endometrial tissue (control)	Непораженная опухолью зона / Tumor-free tissue zone	Ткань опухоли / Tumor tissue	Перифокальная зона / Perifocal zone	Маточная труба / Fallopian tube
$E2$, нг/г тк / $E2$, ng/g t	0,41 ± 0,05	0,18 ± 0,02 ¹	0,22 ± 0,03 ¹	0,19 ± 0,02 ¹	0,16 ± 0,02 ¹
$E3$, нг/г тк / $E3$, ng/g t	0,5 ± 0,06	0,95 ± 0,12 ¹	2,5 ± 0,28 ^{1,2}	1,4 ± 0,16 ^{1,3}	1,4 ± 0,15 ¹
$P4$, нг/г тк / $P4$, ng/g t	0,85 ± 0,1	0,63 ± 0,07	0,82 ± 0,08	0,63 ± 0,07	0,94 ± 0,12
$T_{общ.}$, нг/г тк / total T , ng/g t	0,09 ± 0,01	0,26 ± 0,03 ¹	0,55 ± 0,06 ^{1,2}	0,55 ± 0,05 ¹	0,86 ± 0,1 ¹
$T_{св.}$, нг/г тк / free T , pg/g t	0,12 ± 0,014	0,3 ± 0,03	0,3 ± 0,03 ¹	0,4 ± 0,05 ¹	0,6 ± 0,06 ¹
$RE\alpha$, нг/г тк / $ER\alpha$, ng/g t	1,3 ± 0,17	7,65 ± 0,65 ¹	9,2 ± 0,74 ¹	8,5 ± 0,7 ¹	9,5 ± 0,82 ¹
$RE\beta$, нг/г тк / $ER\beta$, ng/g t	1,8 ± 0,24	2,5 ± 0,24	3,1 ± 0,29 ¹	2,9 ± 0,3 ¹	3,7 ± 0,35 ¹
RA , нг/г тк / RA , ng/g t	1,05 ± 0,11	0,5 ± 0,05 ¹	1,0 ± 0,12 ²	0,5 ± 0,06 ^{1,3}	3,5 ± 0,53 ¹

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к контролю; ² – к показателю в непораженной опухолью зоне; ³ – к показателю в ткани опухоли ($p < 0,0056$).

Note: statistically significant in relation to ¹ – to the control; ² – to the indicator in the tumor-free tissue zone; ³ – to the parameter in the tumor tissue ($p < 0.0056$).

с интактным эндометрием коэффициент соотношения суммы эстрогенов к Тобщ. продемонстрировал снижение в непораженной ткани в 2,5 раза, в опухоли – в 2,4 раза, в перифокальной зоне – в 3,9 раза, в ткани маточных труб – в 5,6 раза.

Соотношение $RE\alpha/RE\beta$ показало превалирование рецептора $RE\alpha$ во всех образцах в среднем в 4 раза.

Расчет коэффициентов соотношения рецепторов эстрогенов к самим гормонам показал возрастание $RE\alpha/E2$ в 15,1 раза в непораженной опухоли ткани, в 17 раз в опухоли, в 14 в перифокальной зоне и в 20,1 раза в ткани маточных труб. Соотношение $RE\alpha/E3$ превышало показатели в ткани интактного эндометрия в 3,1 раза в образцах непораженного опухоли эндометрия, в 2,3 раза в перифокальной зоне, в 2,6 раза в ткани маточных труб, тогда как в ткани опухоли коэффициент не был изменен.

Соотношение $RE\beta/E2$ также значимо превышало показатели в интактном эндометрии, в среднем в 3,3–3,9 раза в непораженной ткани, опухоли и перифокальной зоне и в 5,7 раз в ткани маточных труб. Коэффициент $RE\beta/E3$ в отдаленных от опухоли участках: в непораженной зоне и маточных трубах – не имел значимых отличий от показателей контроля, тогда как в самой опухоли и перифокальной зоне был снижен в 2,9 раза и в 1,7 раза соответственно.

При расчете коэффициента соотношения RA/T также выявлено снижение, по сравнению с показателями контроля в исследованных образцах: в опу-

холи и перифокальной зоне – в 7 и в 15,5 раз соответственно, в непораженной ткани – в 6,7 раза и в ткани маточных труб – в 3 раза.

Сравнение образцов опухоли в зависимости от гистотипа при редких формах РЭ показало, что в образцах опухоли СРЭ по сравнению со СКЭ был выше в 1,7 раз уровень $P4$ ($p < 0,05$), но ниже в 2,9 раза уровень рецепторов андрогенов ($p < 0,002$). В перифокальной зоне СРЭ по сравнению с соответствующей зоной СКЭ было значимо ниже содержание $E2$, $E3$ и Тобщ. в 1,7 ($p < 0,05$), в 1,9 ($p < 0,05$) и в 1,4 раза ($pp < 0,05$) соответственно, но выше в 1,4 раза ($p < 0,05$) уровень Тсв. Имели значимые отличия и показатели гормонов в непораженном опухоли эндометрии: при СРЭ уровень Тобщ. был выше в 1,5 раза соответственно, а концентрация $E3$ и рецепторов андрогенов, напротив, ниже (в среднем в 1,5 раза) по сравнению с СКЭ. Имели отличия по гормональной насыщенности и маточные трубы: при СРЭ уровень $E2$ был в 2,5 раза ниже, а Тсв. в 1,7 раза выше, чем при СКЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования локального гормонального статуса при редких формах РЭ выявили интересную закономерность. Оказалось, что опухоли и, зачастую, окружающие их ткани были обеднены $E2$, но насыщены тестостероном и гипернасыщены $E3$. Согласно теории Я. В. Бохмана (1973) РТМ протека-

Таблица 4. Коэффициенты соотношения половых гормонов и их рецепторов при серозном раке эндометрия
Table 4. Ratios of sex hormones and their receptors in serous endometrial intraepithelial carcinoma

Показатели (y.e.) / Parameters, RU	Интактный эндометрий (контроль) / Intact endometrial tissue (control)	Непораженная опухолью зона / Tumor-free tissue zone	Ткань опухоли / Tumor tissue	Перифокальная зона / Perifocal zone	Маточная труба / Fallopian tube
$E2 + E3$	$0,91 \pm 0,08$	$1,13 \pm 0,12$	$2,72 \pm 0,28^{1,2}$	$1,59 \pm 0,18^{1,3}$	$1,57 \pm 0,15^1$
$E2 + E3/\text{Тобщ.} /$ $E2 + E3/\text{total T}$	$12,4 \pm 1,5$	$5,0 \pm 0,99^1$	$5,24 \pm 0,61^1$	$3,19 \pm 0,55^{1,3}$	$2,2 \pm 0,46^1$
$RE\alpha/RE\beta$	$0,82 \pm 0,14$	$3,5 \pm 0,63^1$	$3,0 \pm 0,13^1$	$3,1 \pm 0,25^1$	$2,6 \pm 0,07^1$
$RE\alpha/E2$	$3,37 \pm 0,44$	$51,0 \pm 9,9^1$	$57,2 \pm 14,5^1$	$47,3 \pm 9,27^{1,3}$	$67,8 \pm 9,4^1$
$RE\beta/E2$	$4,72 \pm 0,62$	$15,4 \pm 2,2^1$	$19,1 \pm 4,9^1$	$16,1 \pm 1,8^1$	$26,8 \pm 4,1^1$
$RE\alpha/E3$	$3,1 \pm 0,53$	$9,5 \pm 1,8^1$	$4,3 \pm 0,68^2$	$7,2 \pm 1,25^1$	$8,2 \pm 1,6^1$
$RE\beta/E3$	$4,0 \pm 0,64$	$3,2 \pm 0,64$	$1,4 \pm 0,18^{1,2}$	$2,4 \pm 0,4^{1,3}$	$3,2 \pm 0,62$
$RA/\text{Тобщ.} /$ $RA/\text{total T}$	$14,7 \pm 2,2$	$2,21 \pm 0,35^1$	$2,1 \pm 0,43^1$	$0,95 \pm 0,1^{1,3}$	$4,85 \pm 1,0^1$

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к контролю; ² – к показателю в непораженной опухоли зоне; ³ – к показателю в ткани опухоли ($p < 0,0056$).

Note: statistically significant in relation to ¹ – to the control; ² – to the indicator in the tumor-free tissue zone; ³ – to the parameter in the tumor tissue ($p < 0.0056$).

ет по двум различным типам. Развитие РЭ I патогенетического варианта тесно связано с аномальной активацией сигнального пути эстрогена [17]. Редкие формы РЭ развиваются по II патогенетическому варианту, который связан с атрофией эндометрия, возникает у женщин без ожирения и не зависит от метаболических или эндокринных нарушений. Этот вариант РТМ состоит преимущественно из низкодифференцированных опухолей, характеризующихся неблагоприятным прогнозом [18]. По мнению Wilczyński M. и соавт., концепция Я. В. Бохмана представляется слишком упрощенной, клинические, эпидемиологические и молекулярные данные свидетельствуют о том, что такое разделение не отражает истинную природу злокачественной патологии эндометрия [19].

Согласно результатам нашего исследования, не верно говорить о гормональной независимости редких форм РЭ, однако можно отметить, что у больных светлоклеточным и серозным раком эндометрия выявлены нарушения локального гормонального равновесия, в результате чего на фоне существенно сниженного Е2 основным эстрогеном оказался фетальный, плацентарный гормон – ЕЗ, который в высоких концентрациях, превышая показатели интактного эндометрия в 5 и более раз, обнаруживался как в образцах опухоли, так и в отдаленных участках матки и маточных трубах. Известно, что ЕЗ–16 α -гидроксилированный метаболит Е2 и эстрона (Е1) – у небеременных женщин присутствует в очень низких концентрациях и считается гораздо менее биологически активным гормоном [20]. Считают, что ЕЗ не может ферментативно метаболизироваться «обратно» в Е2, Е1, тестостерон и Р4, поскольку в настоящее время не существует известного физиологического пути его превращения в другие типы стероидов [21]. Во время беременности ЕЗ вырабатывается в огромных количествах уникальным и сложным путем, в котором участвуют три органа фетоплацентарной единицы: надпочечники, печень и плацента [22]. Если роль Е2 хорошо определена, физиологическая роль ЕЗ неизвестна [23]. Полагают, что в физиологических условиях ЕЗ проявляет преимущественное сродство к RE β (мочеполовым), а не к RE α (молочной железы) [24]. Существуют научные исследования рассеянного склероза, свидетельствующие о том, что ЕЗ способен регулировать функции лейкоцитов и продукцию цитокинов через ER α [25].

Результаты исследования показали повышение уровня рецепторов эстрогенов обоих типов как в образцах опухоли и ее перифокальной зоне, так и в отдаленных участках эндометрия и в маточных трубах, однако максимальные концентрации приходились на RE α . На сегодняшний день показано,

что RE играет роль в развитии характеристик злокачественности опухолей при различных видах рака [26, 27]. Считают, что при развитии РЭ с эстрогензависимыми свойствами эпителий эндометрия подвергается воздействию эстрогенов в отсутствии прогестероновой защиты и запускает пролиферацию, что, в свою очередь, способствует инверсии нормального эндометрия в атипическую гиперплазию эндометрия и, в конечном итоге, в эндометриоидную аденокарциному матки [28].

Известно, что несмотря на структурное сходство в ДНК-связывающем домене, RE α и RE β могут влиять на транскрипцию различных наборов генов и даже могут действовать антагонистически. Высокая экспрессия RE α коррелирует с высокой экспрессией генов, связанных с пролиферацией, в то время как RE β способствует прогрессированию клеточного цикла и экспрессии генов апоптоза. Кроме того, RE β может ингибировать 70 % генов, регулируемых RE α [29, 30].

Неожиданным в нашем исследовании оказалось, что изменение коэффициента соотношения RE α /RE β демонстрировало его повышение более чем в 4 раза во всех исследуемых образцах у больных редкими формами РЭ по сравнению с показателями в группе контроля. Narangama D. и соавт. (2015) пришли к выводу, что RE β играет важную роль в физиологических функциях эндометрия. RE α и RE β могут действовать антагонистично: RE α способствует росту клеток, в то время как RE β стимулирует прогрессирование клеточного цикла и экспрессию генов апоптоза [29, 31]. Результаты нашего исследования подтверждают данное предположение.

В то же время расчет коэффициента соотношения рецептора к возможному лиганду – ЕЗ или Е2 демонстрировал избыток RE α , тогда как, несмотря на повышение уровня и RE β в изученных образцах, расчет соотношения данного рецептора к ЕЗ, напротив, показывал недостаточность рецептора.

В нашем исследовании показано, что, несмотря на локальное повышение уровня тестостерона в исследованных образцах, рост уровня рецепторов андрогенов в опухоли был выявлен только при СКЭ. Известно, что RA связывают андрогены, в результате чего регулируется транскрипция гена-мишени зависящим от ДНК способом или негеномным путем инициируются быстрые клеточные события, такие как фосфорилирование сигнальных каскадов вторичных мессенджеров [32, 33]. Можно предположить, что различия в клиническом течении светлоклеточного и серозного рака эндометрия могут быть связаны именно с этой особенностью.

Проведенное нами исследование показало, что если учитывать классическое действие стероидных гормонов, то за счет резкого снижения уровня Е2

и повышения концентраций как Тобщ., так и Тсв. изученные образцы опухоли, перифокальной зоны и отдаленные участки эндометрия характеризовались эстрогеновой недостаточностью и гиперандрогенизацией, что соответствует II патогенетическому варианту РЭ, согласно классификации Я. В. Бохмана. В то же время сложность и неоднозначность интерпретации светлоклеточного и серозного типов рака как «эстроген независимых» заключается в том, что подсчет суммарных эстрогенов (Е2 + Е3) и соотношение суммы эстрогенов к тестостерону продемонстрировало наличие гиперэстрогении за счет Е3. Кроме того, в пользу влияния эстрогенов на патогенез редких форм РЭ свидетельствует резкий подъем уровня рецепторов эстрогенов α -типа. Можно предположить, что фетальный, плацентарный эстроген – Е3, вероятно, играл существенную роль в росте злокачественной опухоли,

стимулируя кровоток и пролиферацию клеток, но не влияя на дифференцировку, способствуя формированию биологически агрессивных, низкодифференцированных эндометриоидных карцином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Локальный гормональный фон редких форм неэндометриоидных карцином эндометрия имеет свои особенности, связанные с замещением влияния классического эстрогена – Е2 на фетальный, плацентарный Е3, превалированием $RE\alpha$ типа над $RE\beta$ и гиперандрогенизацией тканей, подкрепленной повышением уровня рецепторов только в опухоли СКЭ, в результате чего формируется особая низкодифференцированная опухоль, обладающая большой биологической агрессивностью.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024, 276 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Дата обращения: 19.11.2024
2. Зыкова Т. А., Неродо Г. А., Богомолова О. А., Дурицкий М. Н., Сустретов В. А., Никитина В. П. и др. Распространенность, вирусная нагрузка и типовое разнообразие ВПЧ высокого онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями. Медицинский вестник Юга России. 2018;9(1):42–50. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Ульрих Е. А., Урманчеева А. Ф., Артемьева А. С., Вербитская Е. А., Дикарева Е. Л., Комличенко Э. В. и др. Редкие злокачественные гинекологические опухоли. СПб.: ООО «Эко-Вектор»; 2022, 247 с.
5. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial cancer. N Engl J Med. 2020. Nov 19; 383(21):2053–2064. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514010>
6. Monk BJ, Smith G, Lima J, Long GH, Alam N, Nakamura H, Meulendijks D, et al. Real-world outcomes in patients with advanced endometrial cancer: A retrospective cohort study of US electronic health records. Gynecol Oncol. 2022 Feb;164(2):325–332. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.008>
7. Simon MS, Hastert TA, Barac A, Banack HR, Caan BJ, Chlebowski RT, et al. Cardiometabolic risk factors and survival after cancer in the Women's Health Initiative. Cancer. 2021 Feb 15;127(4):598–608. <https://doi.org/10.1002/cncr.33295>
8. Zhang Z, Gao P, Bao Z, Zeng L, Yao J, Chai D, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium: evaluation of prognostic parameters in 27 cases. Front Oncol. 2021;11:732782. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.732782>
9. Bogani G, Ray-Coquard I, Concin N, Ngoi NYL, Morice P, Enomoto T, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol. 2022;164:658–666. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.01.012>
10. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. Lancet. 2022 Apr 9;399(10333):1412–1428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00323-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00323-3)
11. Nigon E, Lefebvre-Pless C, Martinez A, Scholer C, Lortholary A, Favier L, et al. Clinical, pathological and comprehensive molecular analysis of clear cell uterine cancer: a retrospective national study of the TMRG and GINECO network. J Clin Oncol. 2023;41:408. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04264-7>
12. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A. Molecular subtypes of clear cell endometrial cancer: possibilities for prognostic and predictive stratification Gynecol. Oncol. 2020;15:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.043>
13. Spoor E., Cross P. Audit of Endometrial Cancer Pathology for a Regional Gynecological Oncology Multidisciplinary Meeting. Int J Gynecol Pathol. 2019;38(6):514–519. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000547>
14. Zhang G, Nie F, Zhao W, Han P, Wen J, Cheng X, et al. Comparison of clinical characteristics and prognosis in endometrial carcinoma with different pathological types: a retrospective population-based study. World J Surg Oncol. 2023 Nov 21;21(1):357. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03241-0>

15. Li S, Yi Z, Li M, Zhu Z. An analysis of adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy on the survival rates for patients with stage IB-III uterine serous carcinoma. *Sci Rep.* 2024 Mar 11;14(1):5884. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53172-3>
16. Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Шейко Е. А., Бандовкина В. А., Адамян М. Л. Рак эндометрия и стероидные гормоны (обзор литературы). *Онкогинекология.* 2019;4(32):70–79.
17. Dong C, Zhao L, Liu X, Dang L, Zhang X. Single-cell analysis reveals landscape of endometrial cancer response to estrogen and identification of early diagnostic markers. *PLoS One.* 2024 Mar 22;19(3):e0301128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301128>
18. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol.* 2017 Feb;144(2):243–249. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.010>
19. Wilczyński M, Danielska J, Wilczyński J. An update of the classical Bokhman's dualistic model of endometrial cancer. *Prz Menopauzalny.* 2016 Jun;15(2):63–68. <https://doi.org/10.5114/pm.2016.61186>
20. Kuijper EA, Ket JC, Caanen MR, Lambalk CB. Reproductive hormone concentrations in pregnancy and neonates: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2013 Jul;27(1):33–63. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.03.009> Erratum in: *Reprod Biomed Online.* 2013 Oct;27(4):448–449.
21. Kolokythas A, Betschart C, Wunder D, Janka H, Stute P. Impact of vaginal estriol on serum hormone levels: a systematic review. *Climacteric.* 2024 Apr;27(2):137–153. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2287624>
22. Mezano S. Endocrinology of human pregnancy and fetal-placental neuroendocrine development. Editor(s): Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, Iain and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition), Elsevier. 2019: 256–284.e9. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-47912-7.00011-1>
23. Zhou Y, Gu B, Brichant G, Singh JP, Yang H, Chang H, et al. The steroid hormone estriol (E3) regulates epigenetic programming of fetal mouse brain and reproductive tract. *BMC Biol.* 2022 May 2;20(1):93. <https://doi.org/10.1186/s12915-022-01293-4>
24. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist.* 2020 Dec;25(12):e1846–1854. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0417>
25. Nekrasova I, Glebezdina N, Maslennikova I, Danchenko I, Shirshov S. Estriol and commensal microflora strains regulate innate lymphoid cells functional activity in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Mar;83:105453. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105453>
26. Zhu D, Yang J, Xu J. G-Protein-Coupled Estrogen Receptor Enhances the Stemness of Triple-Negative Breast Cancer Cells and Promotes Malignant Characteristics. *Oncologie.* 2022;24(3):471–482. <https://doi.org/10.32604/oncologie.2022.024062>
27. Cui J, Li M, Pang R, Liu Y. Research on Clinical Effectiveness of Aspirin for Treating Breast Cancer and Cell Protein Biomarkers on Aspirin Treatment in Drug-Resistant Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Cells. *Oncologie.* 2022;24(4):743–768. <https://doi.org/10.32604/oncologie.2022.025419>
28. Hu G, Zhang J, Zhou X, Liu J, Wang Q, Zhang B. Roles of estrogen receptor α and β in the regulation of proliferation in endometrial carcinoma. *Pathology, research and practice.* 2020;216(10):153149. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153149>
29. Pinton G, Manzotti B, Balzano C, Moro L. Expression and clinical implications of estrogen receptors in thoracic malignancies: A narrative review. *J. Thorac. Dis.* 2021;13:1851–1863. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2277>
30. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 28;13:827724. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.827724>
31. Przewoźny S, Rogaliński J, de Mezer M, Markowska A, Markowska J, Żurawski J. Estrogen Receptor (ER) and Progesterone Receptor (PgR) Expression in Endometrial Cancer-An Immunohistochemical Assessment. *Diagnostics (Basel).* 2024 Feb 1;14(3):322. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030322>
32. Eder IE, Kulig Z, Putz T, Nessler-Menardi K, Bartsch G, Klocker H. Molecular biology of androgen receptors: from molecular understanding to the clinic. *Euro Urol.* 2001;40:241–251. <https://doi.org/10.1159/000049782>
33. Viehweger F, Hoop J, Tinger LM, Bernreuther C, Büschel F, Clauditz TS. Frequency of Androgen Receptor Positivity in Tumors: A Study Evaluating More Than 18,000 Tumors. *Biomedicines.* 2024 Apr 25;12(5):957. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12050957>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 2024, 276 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Accessed: 19.11.2024.
2. Zykova TA, Nerodo GA, Bogomolova OA, Duritskiy MN, Sustretov VA, Nikitina VP, et al. Prevalens, viral load and types diversity of high-risk hpv in patients with inflammatory and tumor diseases. *Medical Herald of the South of Russia.* 2018;9(1):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50>

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Ulrikh EA, Urmancheeva AF, Artemeva AS, Verbitskaya EA, Dikareva EL, Komlichenko EV, et al. Rare malignant gynecological tumors. St. Petersburg: "Eko-Vektor" Publ.; 2022, 247 p. (In Russ.)
5. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2020. Nov 19; 383(21):2053–2064. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514010>
6. Monk BJ, Smith G, Lima J, Long GH, Alam N, Nakamura H, Meulendijks D, et al. Real-world outcomes in patients with advanced endometrial cancer: A retrospective cohort study of US electronic health records. *Gynecol Oncol*. 2022 Feb;164(2):325–332. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.008>
7. Simon MS, Hastert TA, Barac A, Banack HR, Caan BJ, Chlebowski RT, et al. Cardiometabolic risk factors and survival after cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer*. 2021 Feb 15;127(4):598–608. <https://doi.org/10.1002/cncr.33295>
8. Zhang Z, Gao P, Bao Z, Zeng L, Yao J, Chai D, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium: evaluation of prognostic parameters in 27 cases. *Front Oncol*. 2021;11:732782. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.732782>
9. Bogani G, Ray-Coquard I, Concin N, Ngoi NYL, Morice P, Enomoto T, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*. 2022;164:658–666. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.01.012>
10. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1412–1428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00323-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00323-3)
11. Nigon E, Lefebvre-Pless C, Martinez A, Scholer C, Lortholary A, Favier L, et al. Clinical, pathological and comprehensive molecular analysis of clear cell uterine cancer: a retrospective national study of the TMRG and GINECO network. *Jay Transl Med*. 2023;21:408. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04264-7>
12. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A. Molecular subtypes of clear cell endometrial cancer: possibilities for prognostic and predictive stratification *Gynecol. Oncol*. 2020;15:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.043>
13. Spoor E., Cross P. Audit of Endometrial Cancer Pathology for a Regional Gynecological Oncology Multidisciplinary Meeting. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(6):514–519. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000547>
14. Zhang G, Nie F, Zhao W, Han P, Wen J, Cheng X, et al. Comparison of clinical characteristics and prognosis in endometrial carcinoma with different pathological types: a retrospective population-based study. *World J Surg Oncol*. 2023 Nov 21;21(1):357. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03241-0>
15. Li S, Yi Z, Li M, Zhu Z. An analysis of adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy on the survival rates for patients with stage IB-III uterine serous carcinoma. *Sci Rep*. 2024 Mar 11;14(1):5884. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53172-3>
16. Frantsiyants EM, Moiseenko TI, Sheyko EA, Bandovkina VA, Adamyan ML. Endometrial cancer and steroid hormones (literature review). *Oncogynecology*. 2019;4(32):70–79. (In Russ.)
17. Dong C, Zhao L, Liu X, Dang L, Zhang X. Single-cell analysis reveals landscape of endometrial cancer response to estrogen and identification of early diagnostic markers. *PLoS One*. 2024 Mar 22;19(3):e0301128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301128>
18. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol*. 2017 Feb;144(2):243–249. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.010>
19. Wilczyński M, Danielska J, Wilczyński J. An update of the classical Bokhman's dualistic model of endometrial cancer. *Prz Menopauzalny*. 2016 Jun;15(2):63–68. <https://doi.org/10.5114/pm.2016.61186>
20. Kuijper EA, Ket JC, Caanen MR, Lambalk CB. Reproductive hormone concentrations in pregnancy and neonates: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2013 Jul;27(1):33–63. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.03.009> Erratum in: *Reprod Biomed Online*. 2013 Oct;27(4):448–449.
21. Kolokythas A, Betschart C, Wunder D, Janka H, Stute P. Impact of vaginal estriol on serum hormone levels: a systematic review. *Climacteric*. 2024 Apr;27(2):137–153. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2287624>
22. Meziano S. Endocrinology of human pregnancy and fetal-placental neuroendocrine development. Editor(s): Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, Iain and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition), Elsevier. 2019: 256–284.e9. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-47912-7.00011-1>
23. Zhou Y, Gu B, Brichant G, Singh JP, Yang H, Chang H, et al. The steroid hormone estriol (E3) regulates epigenetic programming of fetal mouse brain and reproductive tract. *BMC Biol*. 2022 May 2;20(1):93. <https://doi.org/10.1186/s12915-022-01293-4>
24. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist*. 2020 Dec;25(12):e1846–1854. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0417>
25. Nekrasova I, Glebezdina N, Maslennikova I, Danchenko I, Shirshov S. Estriol and commensal microflora strains regulate innate lymphoid cells functional activity in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Mar;83:105453. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105453>

26. Zhu D, Yang J, Xu J. G-Protein-Coupled Estrogen Receptor Enhances the Stemness of Triple-Negative Breast Cancer Cells and Promotes Malignant Characteristics. *Oncologie*. 2022;24(3):471–482. <https://doi.org/10.32604/oncologie.2022.024062>
27. Cui J, Li M, Pang R, Liu Y. Research on Clinical Effectiveness of Aspirin for Treating Breast Cancer and Cell Protein Biomarkers on Aspirin Treatment in Drug-Resistant Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Cells. *Oncologie*. 2022;24(4):743–768. <https://doi.org/10.32604/oncologie.2022.025419>
28. Hu G, Zhang J, Zhou X, Liu J, Wang Q, Zhang B. Roles of estrogen receptor α and β in the regulation of proliferation in endometrial carcinoma. *Pathology, research and practice*. 2020;216(10):153149. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153149>
29. Pinton G, Manzotti B, Balzano C, Moro L. Expression and clinical implications of estrogen receptors in thoracic malignancies: A narrative review. *J. Thorac. Dis*. 2021;13:1851–1863. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2277>
30. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 28;13:827724. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.827724>
31. Przewoźny S, Rogaliński J, de Mezer M, Markowska A, Markowska J, Żurawski J. Estrogen Receptor (ER) and Progesterone Receptor (PgR) Expression in Endometrial Cancer-An Immunohistochemical Assessment. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Feb 1;14(3):322. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030322>
32. Eder IE, Kulig Z, Putz T, Nessler-Menardi K, Bartsch G, Klocker H. Molecular biology of androgen receptors: from molecular understanding to the clinic. *Euro Urol*. 2001;40:241–251. <https://doi.org/10.1159/000049782>
33. Viehweger F, Hoop J, Tinger LM, Bernreuther C, Büschek F, Clauditz TS. Frequency of Androgen Receptor Positivity in Tumors: A Study Evaluating More Than 18,000 Tumors. *Biomedicines*. 2024 Apr 25;12(5):957. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12050957>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Меньшенина Анна Петровна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Рогозин Марк Андреевич – аспирант отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Researcher ID WoS: AAE-4168-2022

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Вереникина Екатерина Владимировна – д.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Anna P. Menshenina – Dr. Sci. (Medicine), MD, Leading researcher at the Department of Tumors of the Reproductive System, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Tatiana I. Moiseenko – Dr. Sci. (Medicine), MD, Professor, Chief Researcher at the Department of Tumors of the Reproductive System, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Mark A. Rogozin ✉ – PhD student at the Department of Tumors of the Reproductive System, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Researcher ID: AAE-4168-2022

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Nataliya D. Cheryarina – MD, laboratory assistant at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Ekaterina V. Verenikina – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Department of Oncogynecology National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Участие авторов:

Франциянц Е. М. – научное руководство, концепция исследования;
Бандовкина В. А. – концепция исследования;
Меньшенина А. П. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста;
Моисеенко Т. И. – научное руководство, концепция исследования;
Рогозин М. А. – написание исходного текста, сбор и интерпретация данных;
Погорелова Ю. А. – сбор и интерпретация данных;
Каплиева И. В. – научная редакция текста, заключительные выводы;
Сурикова Е. И. – редакция текста, сбор и интерпретация данных;
Нескубина И. В. – редакция текста, сбор и интерпретация данных, итоговые выводы;
Черярина Н. Д. – редакция текста, сбор и интерпретация данных;
Вереникина Е. В. – научная редакция текста, итоговые выводы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – scientific guidance, research concept;
Bandovkina V. A. – research concept;
Menshenina A. P. – scientific guidance, research concept, writing the initial draft;
Moiseenko T. I. – scientific guidance, research concept;
Rogozin M. A. – writing the initial draft, data collection and interpretation;
Pogorelova Yu. A. – data collection and interpretation;
Kaplieva I. V. – scientific editing of the text, final conclusions;
Surikova E. I. – text editing, data collection and interpretation;
Neskubina I. V. – text editing, data collection and interpretation, final conclusions;
Cheryarina N. D. – text editing, data collection and interpretation;
Verenikina E. V. – scientific editing of the text, final conclusions.
All authors have made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.