



Изменение гистологической структуры карциномы Герена в модели развития опухоли на фоне сахарного диабета

Е. М. Франциянц¹, А. И. Шихлярова¹, И. В. Каплиева¹, Е. И. Сурикова¹, В. А. Бандовкина¹, Ю. А. Петрова¹, И. В. Нескубина¹✉, Л. К. Трепитаки¹, Н. Д. Черярина¹, В. М. Котиева², А. А. Верескунова², А. А. Черкасова¹, О. Г. Селезнева¹, О. Е. Женило¹, О. Г. Ишонина^{1,2}, Е. И. Агаркова¹, М. Г. Ильченко¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Создание модели роста опухоли в матке, развивающейся на фоне сахарного диабета (СД), и изучение ее морфологических особенностей.

Материалы и методы. Модель создавали, используя самок нелинейных белых крыс массой 180–220 г ($n = 15$). Предварительно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг массы внутривенно однократно (создание СД). Через 24 ч после инъекции крысам при ксилазин-золетилево наркозе трансплантировали суспензию клеток карциномы Герена в рог матки. В течение 2 нед. измеряли уровень глюкозы в крови, массу тела, окружность туловища. Через 14 сут после трансплантации производили эвтаназию (ингаляция CO₂), иссекали пораженные опухолью органы брюшной полости, матку, из которых изготавливали гистологические срезы (5–7 мкм), окраска гематоксилин-эозином, осуществляли микроскопию.

Результаты. На момент трансплантации опухоли средний уровень глюкозы составил $4,6 \pm 0,4$ ммоль/л, через 24 ч – $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л, оставшаяся на этом уровне до эвтаназии. В брюшной полости макроскопически определялось массивное многоузловое ослизненное опухолевое поражение матки, брыжейки и внутренних органов. Микроскопически отмечено множество плотно расположенных клеток с полиморфными гиперхромными ядрами с фигурами патологического митоза, нехарактерная для карциномы Герена значительная вакуолизация клеток, окаймление по границам узлов массой слизистых элементов. В овидукте, спаянном с опухолевыми узлами, отмечены избыточная секреция слизи, разрушение эпителия, расширение межклеточного пространства.

Заключение. На созданной модели ортотопического роста карциномы Герена в матке крыс после индукции СД аллоксаном показано, что в гипергликемической среде происходят морфологические изменения как в опухоли, отражая ее переход к более агрессивной муцинозной низкодифференцированной форме, так и в матке с глубоким повреждением овидукта. Эти изменения могут усугублять агрессивность опухолевого процесса в матке, усиливая злокачественный потенциал рака эндометрия, протекающего в условиях СД.

Ключевые слова:

рак эндометрия, сахарный диабет, экспериментальная модель, карцинома Герена, гистологические исследования, изменение дифференцировки, муцинозная форма

Для цитирования: Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Петрова Ю. А., Нескубина И. В., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Котиева В. М., Верескунова А. А., Черкасова А. А., Селезнева О. Г., Женило О. Е., Ишонина О. Г., Агаркова Е. И., Ильченко М. Г. Изменение гистологической структуры карциномы Герена в модели развития опухоли на фоне сахарного диабета. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(1): 52–64. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-4> EDN: ICGIFS

Для корреспонденции: 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

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Соблюдение этических стандартов: работа с животными проводилась в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 27.01.2023 был одобрен протокол исследования № 1/211 и от 06.02.2024 протокол № 1/219.

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 02.09.2024; одобрена после рецензирования 13.02.2025; принята к публикации 04.03.2025.

© Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Петрова Ю. А., Нескубина И. В., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Котиева В. М., Верескунова А. А., Черкасова А. А., Селезнева О. Г., Женило О. Е., Ишонина О. Г., Агаркова Е. И., Ильченко М. Г., 2025

Changes in the histological structure of Guerin's carcinoma in the model of tumor development on the background of diabetes mellitus

E. M. Frantsiyants¹, A. I. Shikhlyarova¹, I. V. Kaplieva¹, E. I. Surikova¹, V. A. Bandovkina¹, Yu. A. Petrova¹, I. V. Neskubina¹✉, L. K. Trepitaki¹, N. D. Cheryarina¹, V. M. Kotieva², A. A. Vereskunova², A. A. Cherkasova¹, O. G. Selezneva¹, O. E. Zhenilo¹, O. G. Ishonina^{1,2}, E. I. Agarkova¹, M. G. Ilchenko¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To create a model of tumor growth in the uterus in the context of diabetes mellitus (DM) and to study its morphological features.

Materials and methods. The model was created using female non-linear white rats weighing 180–220 g ($n = 15$). Alloxan was preliminarily injected at a dose of 150 mg/kg of weight intraperitoneally once (inducing DM). Twenty-four hours after injection, rats were anesthetized with xylazine-zolazepam, and a suspension of Guerin's carcinoma cells was transplanted into the uterine horn. Blood glucose levels, body weight, and trunk circumference were measured for two weeks. Fourteen days after transplantation, the rats were euthanized via CO₂ inhalation. The tumor-affected abdominal cavity organs and uterus were then dissected, and histological sections (5–7 μm) were prepared and stained with hematoxylin and eosin staining, with a following microscopic examination.

Results. At the time of tumor transplantation, the mean glucose level was 4.6 ± 0.4 mMol/L, 24 hours later it had increased to 25.4 ± 1.2 mMol/L, and it remained at this level until euthanasia. In the abdominal cavity, macroscopically, massive multinodular osseous tumor lesions of the uterus, mesentery, and internal organs were observed. Microscopically, numerous densely located cells with polymorphic hyperchromic nuclei and figures of pathological mitosis were observed, accompanied by significant vacuolization of cells that deviated from the typical characteristics of Guerin's carcinoma. Additionally, a mass of mucous elements was observed along the borders of nodules, suggestive of fringing. In the uterine tubes fused with tumor nodules, excessive mucus secretion, destruction of epithelium, and expansion of the interclavicular space were noted.

Conclusion. The constructed model of orthotopic growth of Guerin's carcinoma in the rat uterus following the induction of DM by alloxan demonstrated that in a hyperglycemic environment, morphological alterations occur in both the tumor, reflecting its transition to a more aggressive mucinous low-differentiated form, and in the uterus with substantial damage to the uterine tube. Such alterations may intensify the proclivity of tumorigenesis in the uterus in the context of DM.

Keywords:

endometrial cancer, diabetes mellitus, experimental model, Guerin's carcinoma, histologic testing, change in differentiation, mucinous form

For citation: Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Bandovkina V. A., Petrova Yu. A., Neskubina I. V., Trepitaki L. K., Cheryarina N. D., Kotieva V. M., Vereskunova A. A., Cherkasova A. A., Selezneva O. G., Zhenilo O. E., Ishonina O. G., Agarkova E. I., Ilchenko M. G. Changes in the histological structure of Guerin's carcinoma in the model of tumor development on the background of diabetes mellitus. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2025; 12(1): 52–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-4> EDN: ICGIFS

For correspondence: 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

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

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Compliance with ethical standards: the experiment involving laboratory animals was carried out in accordance with the rules of the The European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Directive 86/609/EEC) and the Helsinki Declaration, as well as in compliance with International Recommendations for Conducting Biomedical Research using Animals and Order No. 267 of the Russian Federation Ministry of Health dated by June 19, 2003 «On Approval of Laboratory Practice Rules». The Bioethics Commission of the National Medical Research Centre for Oncology, the Russian Federation Ministry of Health, approved study Protocol No. 1/211 dated 27.01.2023 and Protocol No. 1/219 dated 06.02.2024.

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 02.09.2024; approved after reviewing 13.02.2025; accepted for publication 04.03.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак эндометрия является одним из наиболее распространенных гинекологических злокачественных новообразований и шестым по распространенности видом рака у женщин во всем мире. Его заболеваемость заметно возросла за последние два десятилетия, демонстрируя самые высокие показатели в Северной Америке и Европе [1]. В России ежегодно регистрируется более 20–25 тыс. новых случаев рака эндометрия, и заболеваемость повторяет общемировую тенденцию к росту [2]. Большинство больных раком эндометрия имеют характерный клинический профиль, включающий высокий индекс массы тела и метаболический синдром, сопровождающийся нарушением обмена липидов и углеводов. Наличие у женщины сахарного диабета (СД) повышает риск развития рака эндометрия [3–5], причем как показано в исследовании Zabulienė L. и соавт. (2021), риск возростал с увеличением длительности диабета и был самым высоким через более чем 10 лет после постановки диагноза СД [6]. Ряд эпидемиологических данных предполагает даже корреляционную зависимость между распространенностью СД и увеличением случаев рака эндометрия [7], а гипергликемия, по-видимому, связана с более высокой вероятностью развития рака эндометрия независимо от ожирения и может быть модификатором роста опухоли [5]. В ранее проведенных исследованиях была показана более высокая смертность больных раком эндометрия с СД по сравнению с больными без диабета [8, 9]. Зачастую плохой контроль уровня глюкозы в крови может быть важным фактором, способствующим росту опухоли у женщин с раком эндометрия [3]. Тем не менее, в современной клинической практике не существует стандартов специального лечения для больных раком эндометрия с СД, хотя контроль уровня глюкозы в крови, а также воздействие на молекулярные сигнальные пути, участвующие в метаболизме глюкозы, могут быть новой перспективой для лечения больных раком эндометрия с СД [8].

Экспериментальные модели онкологических заболеваний позволяют изучать многие патогенетические аспекты опухолевого роста и его модификацию, в частности, коморбидными заболеваниями, что невозможно исследовать в клинике [10]. Для изучения рака эндометрия доступны пять основных классов экспериментальных моделей *in vivo*, *in vitro*, которые возможно комбинировать для оценки большинства аспектов, связанных с воздействием эстрогенных и гестагенных веществ [11]. Однако нет моделей рака эндометрия, развивающегося на фоне СД. При создании экспериментальной моде-

ли онкологического заболевания человека перевиваемые опухоли могут обеспечить постановку массового эксперимента, при этом важная их особенность – относительное постоянство строения и биологических свойств штаммов перевиваемых опухолей. Востребованной в экспериментальной онкологии опухолью, поддерживаемой на крысах, является карцинома Герена, выделенная из матки беспородной белой крысы, впоследствии используемая в моделях подкожного роста. Гистологически это малодифференцированный рак, редко образующий железистоподобные структуры. Прививаемость опухоли до 90 %, в среднем 75 %. Средняя продолжительность жизни крыс-опухоленосителей – 30–40 дней. Спонтанного рассасывания опухоли не наблюдается. Карцинома Герена по своей морфологии и биологическим свойствам в значительной мере сохранила эпителиальный характер [12]. Известно, что ортотопические модели лучше моделируют клинический рак, особенно в отношении микроокружения опухоли, по сравнению с гетеротопическими подкожными моделями [13].

Цель исследования – создание модели роста опухоли в матке крыс, развивающейся на фоне сахарного диабета (СД), и изучение ее морфологических особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для создания экспериментальной модели использовали самок нелинейных белых крыс массой 180–220 г ($n = 15$), полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Работа с животными проводилась в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 2010/63/EU), с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Животных содержали в конвенциональной зоне вивария в стандартных клетках по 5 особей при температуре воздуха 22–26 °С, естественном освещении, со свободным доступом к воде и пище. Ежедневно животные получали стандартный кормовой рацион и воду. Для моделирования роста карциномы Герена в условиях СД сначала самкам крыс вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг массы внутрибрюшинно однократно (создание СД). Через 24 ч после инъекции крысам проводили операцию по трансплантации суспензии опухолевых клеток карциномы Герена в рог матки.

Процедура ортотопической трансплантации карциномы Герена в матку самок крыс

Сначала непосредственно перед операцией подготавливали суспензию опухолевых клеток: после эвтаназии самок крыс с растущей подкожно карциномой Герена в асептических условиях выделяли подкожный опухолевый узел, промывали его стерильным физиологическим раствором, иссекали кусочки жизнеспособной опухолевой ткани, имеющей серовато-розовый цвет, очищали их от оставшихся мелких участков некроза, прослойки соединительной ткани, сгустков крови. Затем полученные мелкие кусочки опухоли измельчали механическим гомогенизатором и разводили стерильным физиологическим раствором, получая суспензию клеток с концентрацией 2,5–3,5 млн клеток в 0,5 мл раствора. Подсчет опухолевых клеток производили на клеточном анализаторе ADAM II LS (Nano Entek, Korea).

После получения материала для трансплантации самкам крыс проводили оперативное вмешательство с использованием ксилазин-золетилового наркоза – вводили внутримышечно ксиланит (ЗАО «НИТА-ФАРМ, Россия) в дозе 0,1 мл/100 г массы крысы, далее через 10–15 мин вводили золетил («Virbac», Франция) в дозе 5 мг/100 г массы крысы [14]. Через 5–7 мин после инъекции золетила, когда достигался максимальный эффект наркотизации, самкам крыс в асептических условиях проводили срединную лапаротомию – длина разреза 2 см. Операцию проводили в соответствии со способом, описанным в работе Ю. И. Бородина и соавт. [15]. Мочевой пузырь, как правило, наполненный, выводили в рану и отклоняли кпереди. Далее в рану выводили рога матки, осторожно потягивая за дольки сальника. Для предотвращения излития взвеси в брюшную полость рог матки перевязывали кетгутом. Мягким пинцетом фиксировали правый маточный рог, и в его просвет с помощью внутривенного катетера с инъекционным портом 22G (0,9 × 25 мм) вводили 0,5 мл предварительно подготовленной опухолевой взвеси.

После этого рану три раза промывали антисептическим раствором (фурациллин 1: 5000). Матку с ее рогами, мочевой пузырь, доли сальника возвращали в брюшную полость, ушивали дефект брюшины кетгутом 4/0 на атравматической игле тремя одиночными узловыми швами, таким же способом ушивали кожу. Операционный шов обрабатывали 2 % раствором H₂O₂. Повязку на рану не накладывали в связи со сложностью ее фиксации и низким риском нагноения раны в результате строгого соблюдения всех условий асептики и антисептики.

Далее в течение 2 нед. у животных измеряли содержание глюкозы в сыворотке крови. Ее высокий уровень в пределах 15–30 нМоль/л у 100 % животных свидетельствовал о развитии СД. Наблюдение за животными – измерение уровня глюкозы в крови, массы крыс, окружности туловища в области нижнего края ребер, объем потребленной пищи и воды – осуществляли в течение 14 сут после перевивки опухоли, после чего проводили эвтаназию (ингаляция CO₂). Данные по массе животных и окружности туловища представлены в таблице 1.

Производили некропсию, иссекали пораженные опухолевым ростом внутренние органы. По стандартной методике из выделенного опухолевого узла были изготовлены срединные продольные гистологические срезы толщиной 5–7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином. Микроскопию полученных гистологических препаратов осуществляли на микроскопе Leica DM LS2 (Германия), микрофотографии делали камерой Olimpus (Япония) с использованием компьютерной программы Морфотест.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 24 ч после инъекции аллоксана, т.е. на момент перевивки карциномы Герена в рог матки, у самок крыс средняя концентрация глюкозы в крови была 4,6 ± 0,4 мМоль/л, через 48 ч – 25,4 ± 1,2 мМоль/л и оставалась на этом уровне на

Таблица 1. Некоторые антропометрические показатели крыс-самок на этапах внутриматочного роста карциномы Герена
Table 1. Some anthropometric parameters of female rats at the stages of intrauterine growth of Guerin's carcinoma

Параметры / Parameters	Исходные параметры / Initial parameters	7-е сутки после внутриматочной трансплантации карциномы Герена / 7 th day after intrauterine transplantation of Guerin's carcinoma	14-е сутки после внутриматочной трансплантации карциномы Герена / 14 th day after intrauterine transplantation of Guerin's carcinoma
Масса животного, г / The animal body mass, g	224,33 ± 1,764	215,333 ± 3,712	216,5 ± 1,332
Окружность туловища, см / Trunk circumference, cm	13,5 ± 0,033	14,66 ± 0,405 <i>p</i> = 0,0420	18,1 ± 0,674 <i>p</i> = 0,0020

Примечание: *p* – статистически значимые различия по сравнению со значениями на предыдущем сроке исследования.
 Note: *p* is a statistically significant difference compared to the values at the previous study period.

протяжении всего срока наблюдения, что свидетельствует о развитии у крыс СД, на фоне которого развивалась трансплантированная в матку опухоль. В течение 14 сут после операции у самок крыс отме-

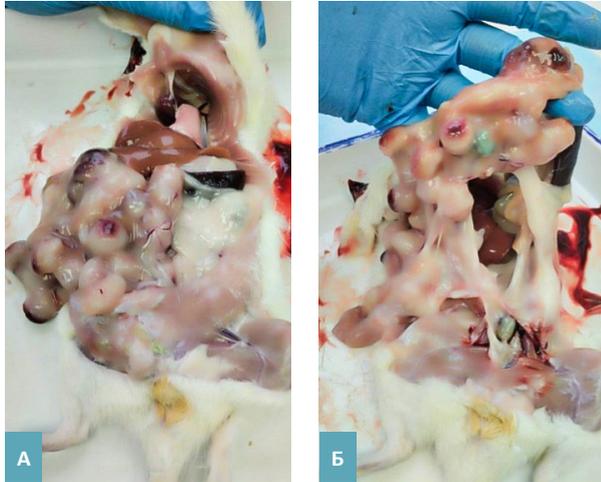


Рис. 1. Вид многоузлового опухолевого поражения с озлизиением брюшной полости крысы

Fig. 1. A type of multi-nodular tumor lesion with mucus in the abdominal cavity of the rodent

чалось увеличение окружности туловища. У крыс с перевитой после инъекции аллоксана опухолью при вскрытии брюшной полости макроскопически определялось массивное многоузловое опухолевое поражение матки, брыжейки и внутренних органов с обильным слизистым компонентом. Формирование в брюшной полости множества тесно прилегающих друг к другу узлов, исходящих из матки, представляло нетипичный локус для подкожно перевиваемой карциномы Герена (рис. 1) и свидетельствовало об агрессивном росте опухоли.

Микроскопическое исследование гистологических препаратов опухоли

Цитогистологическое исследование микропрепаратов выявило некоторые специфические особенности роста карциномы Герена в матке на фоне СД, индуцированного введением аллоксана. На микрофотографиях (рис. 2) отражена бурная злокачественная прогрессия, охватившая не только всю полость матки, но и распространившаяся на параовариальную клетчатку, органы брюшной полости, лимфоузлы.

Было отмечено значительное накопление в брюшной полости слизистого компонента, исходящего из внутриматочной конгломерации опухолевых узлов.

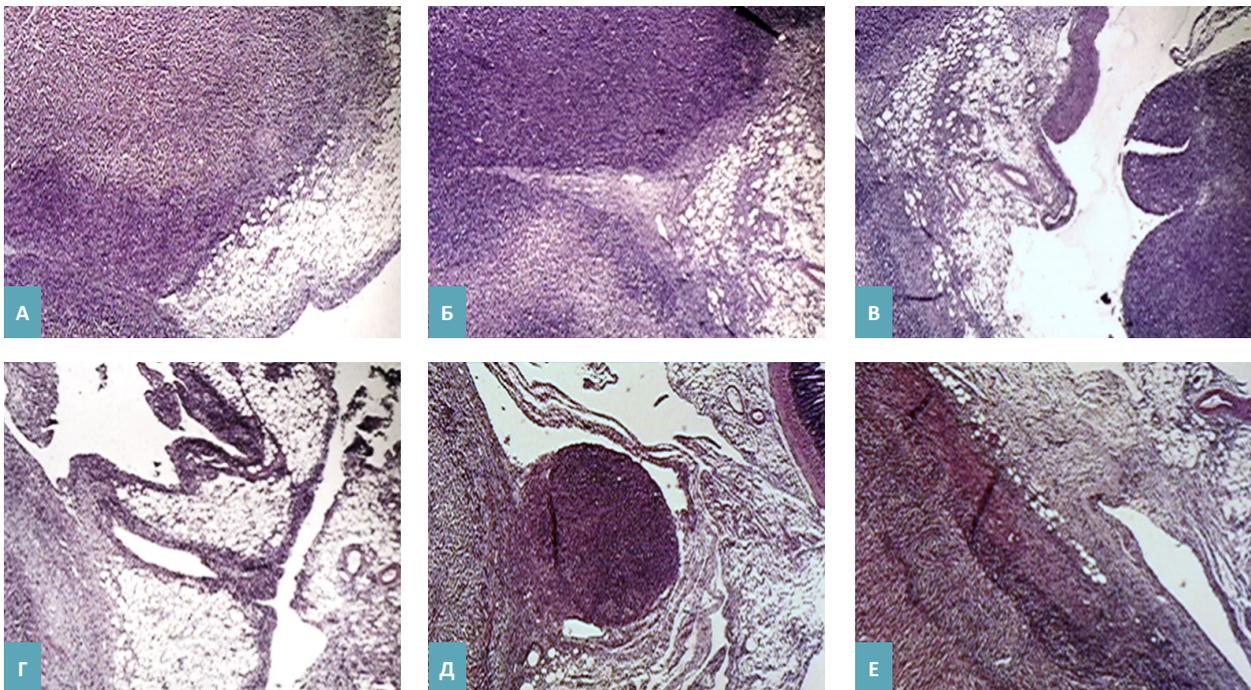


Рис. 2. Морфологическая картина опухолевых узлов карциномы Герена: А, Б – множественные тесно прилегающие узлы опухоли; В, Г – параовариальная клетчатка, окаймленная слоями злокачественных клеток; Д, Е – наполнение муцинозным содержимым соединительной ткани вокруг опухолевых узлов. Ув. $\times 100$.

Fig. 2. Morphological picture of the tumor nodes of Guerin's carcinoma: А, Б – multiple closely adjacent tumor nodes; В, Г – periovarian tissue bordered by layers of malignant cells; Д, Е – filling of connective tissue with mucinous contents around the tumor nodes. Magnification $\times 100$.

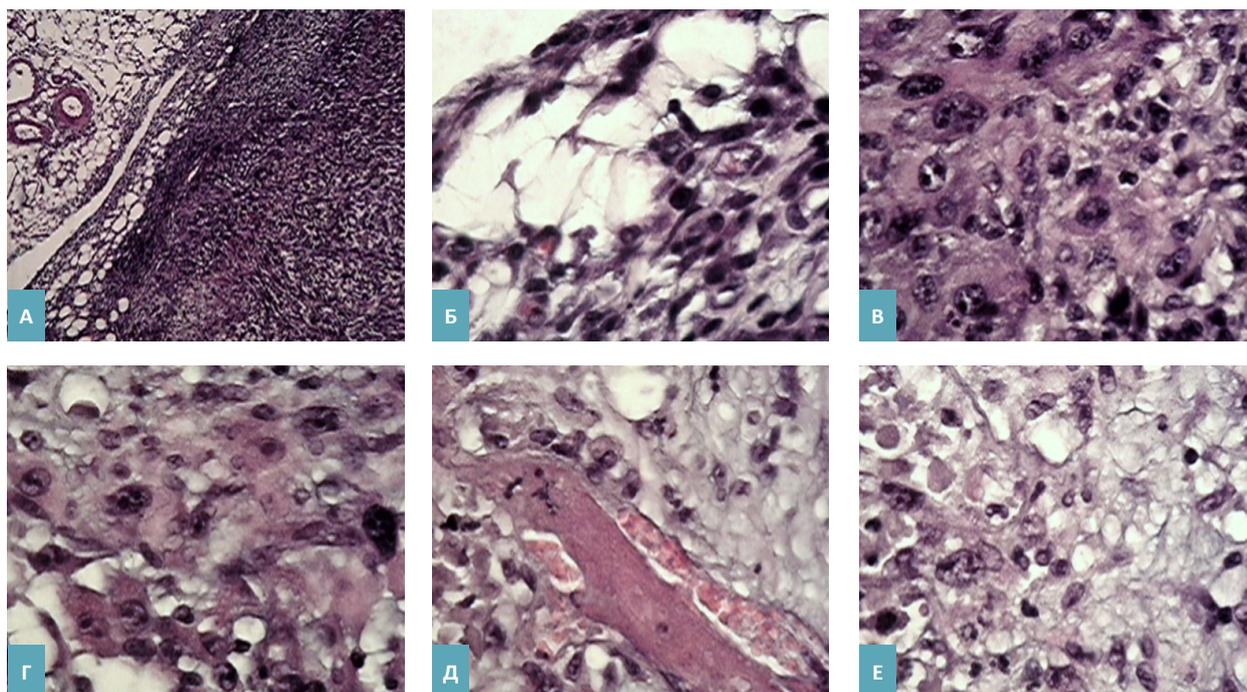


Рис. 3. Слизиобразование в узлах карциномы Герена: А – слизистое содержимое в параовариальной клетчатке; Б – краевая зона опухолевого узла с множеством слизистых клеток; В, Г – плотный рост клеток карциномы Герена с набуханием и вакуолизацией цитоплазмы, полиморфные гиперхромные ядра с фигурами патологического митоза; Д – кровеносные сосуды и кровоизлияния в паренхиме опухоли; Е – участки карциномы с доминированием слизистых клеток. Ув. $\times 1000$.

Fig. 3. Mucus formation in the nodes of Guerin's carcinoma: A – mucous contents in the paraovarian tissue; Б – marginal zone of the tumor node with many mucous cells; В, Г – dense growth of Guerin's carcinoma cells with swelling and vacuolization of the cytoplasm, polymorphic hyperchromatic nuclei with figures of pathological mitosis; Д – blood vessels and hemorrhages in the parenchyma of the tumor; Е – areas of carcinoma dominated by mucous cells. Magnification $\times 1000$.

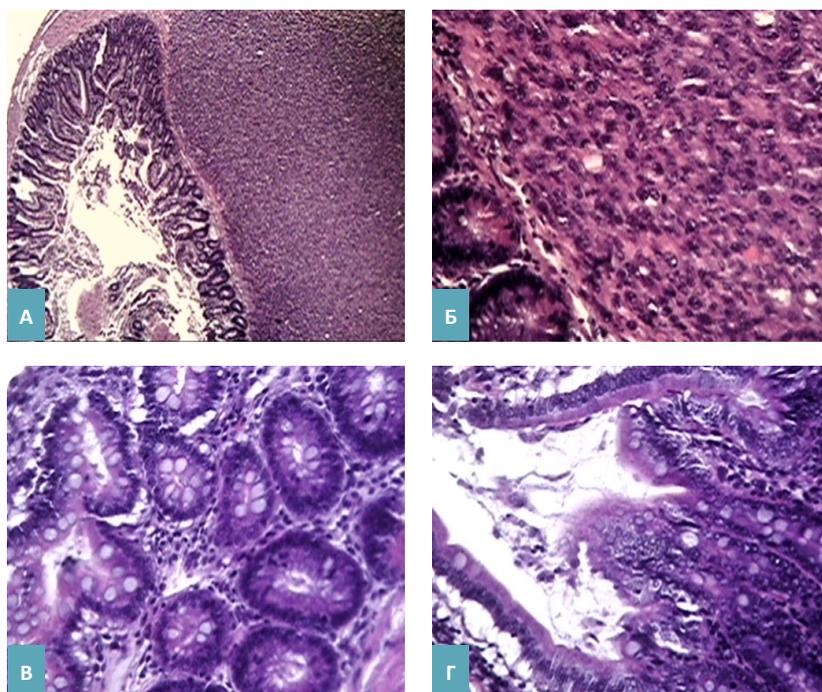


Рис. 4. Овидукт, пораженный опухолью: А, Б – овидукт, плотно спаянный с опухолевым узлом; В – образование в эпителии овидукта крупных округлых капсул с секретом; Г – освобождение слизистого компонента в просвет складок овидукта с разрушением эпителиа. Ув. $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$.

Fig. 4. Uterine tube affected by a tumor: A, Б – uterine tube tightly fused to the tumor node; В – formation of large rounded capsules with secretions in the oviduct epithelium; Г – release of the mucous component into the lumen of the folds of the oviduct with destruction of the epithelium. Magnification $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$.

На препаратах четко просматривалось окаймление опухолевых узлов широким слоем слизистых элементов в виде аморфной массы, контурированной слоями опухолевых клеток в параовариальной клетчатке (рис. 2 В–Е). По периферии самих опухолевых узлов была отмечена структурно не характерная для карциномы Герена краевая зона, сформированная бледными вакуолизированными слизистыми клетками с ядрами, прижатыми к основанию мембран секреторных единиц (рис. 3 А, Б).

В центральной зоне опухолевого узла были видны скопления плотно расположенных клеток карциномы Герена, напоминающих железистые структуры (рис. 3 В, Г). Эти клетки имели разный размер с неправильной округлой или овоидной формой ядра с крупными глыбками хроматина и многочисленными фигурами патологического митоза, отмеченного в 7–8 из 10 полей зрения. Обращало на себя внимание набухание цитоплазмы из-за избытка вакуолей с более светлым, чем цитоплазма, содержимым (рис. 3). Усилению секреторной активности карциномы Герена, растущей в матке после введения аллоксана, способствовала и развитая сеть кровеносных сосудов с участками застоя крови, внутри которых просматривались фрагменты ядер опухолевых клеток и вакуолизированные участки цитоплазмы (рис. 3 Е). Множество секреторирующих слизистых клеток имели характерные выводящие полости с базально расположенными ядрами (рис. 3 Е). Все эти признаки (особенно формирование клеток с муцинозным содержимым) характерны для более низкодифференцированного типа опухоли и указывают на изменение гистоструктуры карциномы Герена, растущей в матке на фоне СД.

Кроме морфологических преобразований самой опухоли, растущей в матке на фоне СД, были выявлены патологические изменения в овидукте. Как видно на рис. 4, овидукт (яйцевод, фаллопиева труба), плотно спаянный с опухолевым узлом (рис. 4 А, Б), отличался расширением внутреннего пространства и признаками избыточной секреции в эпителии складок собственной пластинки слизистой оболочки. Об этом свидетельствовало образование в эпителии крупных округлых капсул с обильным содержанием секрета и его выделением в расширенное межскладочное пространство (рис. 4 В, Г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показывают многочисленные эпидемиологические исследования, СД, особенно СД 2-го типа, является фактором риска развития рака эндометрия. Это связано с повышенным уровнем глюкозы (гипергликемия), инсулина (гиперинсулинемии), что

является ведущим звеном в патогенезе рака эндометрия наряду с гиперэстрогенемией. Результаты длительного изучения рака эндометрия, представленные в ряде обзорных статей, показали, что в его клетках существенно повышена экспрессия различных переносчиков глюкозы, а рецепторы взаимодействуют с высокой аффинностью с инсулином [4, 16, 17]. В результате многочисленных исследований клеточных линий рака эндометрия и экспериментов на животных обнаружена связь между гипергликемической средой и прогрессированием опухоли: опухолевые клетки изменяют метаболизм глюкозы по сравнению с нормальными клетками эндометрия, усиливая гликолитико-липогенный метаболизм, и это способствует пролиферации и инвазии, т.к. полученный из глюкозы углерод используется раковыми клетками преимущественно для синтеза макромолекул, участвующих в клеточной пролиферации [18]. До 93 % опухолей эндометриоидного типа не имеют гомолога фосфатазы и тензина (PTEN) или имеют мутации в путях PI3K/Akt/mTOR, которые он регулирует, а эти пути поддерживают поглощение глюкозы и метаболизм, обеспечивая необходимый углерод для пролиферации клеток [5, 19].

Представленные данные сопоставимы с макроскопической картиной массивного многоузлового опухолевого поражения матки и органов брюшной полости крыс. Об этом же и свидетельствует микрокартина множества плотно располагающихся аномальных клеток с полиморфными гиперхромными ядрами с фигурами патологического митоза на созданной нами модели роста опухоли в матке на фоне гипергликемии. Усиление пролиферативной активности опухолевых клеток сопровождалось развитием сети кровеносных сосудов с участками застоя крови, внутри которых просматривались фрагменты ядер опухолевых клеток и вакуолизированные участки цитоплазмы.

Этот факт подтверждается и клиническими наблюдениями, когда при исследовании тканей рака эндометрия пациенток с СД отмечена значительная экспрессия белков, связанных с неблагоприятным прогнозом – обнаружены изменения белков, сопряженные не только с пролиферацией, но и с ангиогенезом, инвазивностью, метастазированием [20].

Неожиданной находкой, полученной на нашей экспериментальной модели, оказались морфологические признаки усиленной продукции опухолевыми клетками слизи, особенно в краевой и центральной зонах опухолевых узлов. Такая особенность не характерна для длительно перевиваемой подкожно карциномы Герена, которая в значительной мере сохранила свой исходно эпителиальный характер и крайне редко образует железистоподобные структуры.

На модели традиционного подкожного роста карциномы Герена на фоне индуцированного СД ранее нами был показан мощный проонкогенный эффект коморбидной патологии, проявившийся в ускорении прогрессирования опухолевого процесса, усилении метастазирования, изменениях гистологической структуры ряда внутренних органов (почек, яичников, брюшины), но при этом не было отмечено усиления глиеобразования [21]. Однако в ортотопической модели развития карциномы Герена в матке в условиях гипергликемии на микропрепаратах опухоли наблюдалось формирование множества клеток с муцинозным содержимым, окаймление слизистыми элементами границ узлов, что проявлялось макроскопически ослизнением пораженных органов. Клинические данные подтверждают возможность муцинозной дифференцировки карциномы эндометрия [22–24]. Некоторые исследователи этих редких форм неоплазии предполагают, что муцинозная карцинома эндометрия имеет хорошие прогностические факторы [22] и исходы муцинозного и эндометриоидного РЭ схожи [25], но признают необходимость дальнейшего изучения течения и лечения муцинозного рака эндометрия. Однако результаты других исследований доказывают, что процессы глиеобразования характеризуют снижение дифференцировки опухоли [26]. В связи с этим, вакуолизация клеток опухоли и секреция муцина, обнаруженные нами, указывают на изменение гистологической структуры карциномы Герена, растущей в матке на фоне СД, в сторону сниже-

ния дифференцировки опухоли. Интересно отметить, что изменения микроstructures отмечались не только в опухоли, но и в овидукте, спаянном с опухолевым узлом. Вероятно, в совокупности эти изменения гистологического строения обусловили такое массивное опухолевое поражение в брюшной полости самок крыс, которое мы наблюдали макроскопически.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на созданной модели ортотопического роста карциномы Герена в матке крыс после применения индуктора сахарного диабета – аллоксана – удалось показать, что в условиях гипергликемической биохимической среды происходят морфологические изменения не только в самой опухоли, отражая ее переход к более агрессивной муцинозной низкодифференцированной форме, но и в органе-опухоленосителе – стирание макро и микроstructures матки и придатков с глубоким повреждением овидукта. Выявленные изменения могут значительно усугублять агрессивность злокачественного опухолевого процесса в матке, усиливая злокачественный потенциал рака эндометрия, протекающего в условиях гипергликемии и СД. Представленная модель дает возможность изучать патогенез злокачественного опухолевого процесса и влияния на него коморбидной патологии, а также проводить поиск мишеней для таргетной терапии.

Список источников

1. 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>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024, 262 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Дата обращения: 13.02.2025.
3. Zhang ZH, Su PY, Hao JH, Sun YH. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Feb;23(2):294–303. <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e31827b8430>
4. Lai Y, Sun C. Association of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical and typical endometrial cancer. *Oncol Lett.* 2018 Feb;15(2):2173–2178. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7590>
5. Byrne FL, Martin AR, Kosasih M, Caruana BT, Farrell R. The Role of Hyperglycemia in Endometrial Cancer Pathogenesis. *Cancers (Basel).* 2020 May 8;12(5):1191. <https://doi.org/10.3390/cancers12051191>
6. Zabuliene L, Kaceniene A, Steponaviciene L, Linkeviciute-Ulinskiene D, Stukas R, Arlauskas R, et al. Risk of Endometrial Cancer in Women with Diabetes: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021 Aug 4;10(16):3453. <https://doi.org/10.3390/jcm10163453>
7. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health (Larchmt).* 2019 Feb;28(2):237–243. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.6956>
8. Wu D, Hu D, Chen H, Shi G, Fetahu IS, Wu F, et al. Glucose-regulated phosphorylation of TET2 by AMPK reveals a pathway linking diabetes to cancer. *Nature.* 2018 Jul;559(7715):637–641. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0350-5>

9. McVicker L, Cardwell CR, Edge L, McCluggage WG, Quinn D, Wylie J, McMenamin Ú. Survival outcomes in endometrial cancer patients according to diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022 Apr 20;22(1):427. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09510-7>
10. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А. и др. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у крыс обоего пола с карциномой Герена на фоне гипотиреоза. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(4):26–39. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>
11. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Mar;10(1):23–42. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100023>
12. Черкашина Д. В., Лебединский А. С., Петренко Ю. А., Штеменко Н. И., Петренко А. Ю. Торможение роста карциномы Герена у крыс после ведения мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека и биорегуляторов стволовых и прогениторных клеток. *Журнал АМН України*. 2010;16(3):492–506.
13. Zhang W, Fan W, Rachagani S, Zhou Z, Lele SM, Batra SK, Garrison JC. Comparative Study of Subcutaneous and Orthotopic Mouse Models of Prostate Cancer: Vascular Perfusion, Vasculature Density, Hypoxic Burden and BB2r-Targeting Efficacy. *Sci Rep*. 2019 Jul 31;9(1):11117. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47308-z>
14. Кадомцев Д. В., Пасечникова Е. А., Голубев В. Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;5-1:56–57.
15. Бородин Ю. И., Малыгин М. В., Асташов В. В., Маринкин И. О., Ларионов П. М., Мичурин И. Е. и др. Способ моделирования опухоли тела матки для исследования ее регионарного лимфатического русла. Патент Российской Федерации RU 2220459C1, 27.12.2003.
16. Sidorkiewicz I, Józwiak M, Niemira M, Krętowski A. Insulin Resistance and Endometrial Cancer: Emerging Role for microRNA. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 8;12(9):2559. <https://doi.org/10.3390/cancers12092559>
17. Ma J, Yao Z, Ma L, Zhu Q, Zhang J, Li L, Liu C. Glucose metabolism reprogramming in gynecologic malignant tumors. *J Cancer*. 2024 Mar 17;15(9):2627–2645. <https://doi.org/10.7150/jca.91131>
18. Byrne FL, Poon IK, Modesitt SC, Tomsig JL, Chow JD, Healy ME, et al. Metabolic vulnerabilities in endometrial cancer. *Cancer Res*. 2014 Oct 15;74(20):5832–5845. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-0254>
19. Levin DA, The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>
20. Mujammami M, Rafiullah M, Alfadda AA, Akkour K, Alanazi IO, Masood A, et al. Proteomic Analysis of Endometrial Cancer Tissues from Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Life (Basel)*. 2022 Mar 28;12(4):491. <https://doi.org/10.3390/life12040491>
21. Shikhlyarova AI, Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Zhukova GV, Neskubina IV, et al. Relationship between comorbid pathology and tumor progression. Morphological portrayal of internal organs in modeling the growth of Guerin's carcinoma under diabetic conditions. *Cardiometry*. 2022;21:18–26. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.21.1826>
22. Duzguner S, Turkmen O, Kimyon G, Duzguner IN, Karalok A, Basaran D, et al. Mucinous endometrial cancer: Clinical study of the eleven cases. *North Clin Istanbul*. 2019 Jul 3;7(1):60–64. <https://doi.org/10.14744/nci.2019.17048>
23. Ohira S, Tachibana R, Yasaki S, Tsunemi K, Uchiyama N, Ikeda E, Sano K. Mucinous carcinoma originating from uterine adenomyosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2023 Feb 6;17(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13256-023-03772-w>
24. Bragantini E, Angelico G, Disanto MG, Magri E, Maccio L, Barbareschi M. Gastric (gastrointestinal)-type endometrial adenocarcinoma presenting as a solitary endometrial polyp: a case report and literature review on a novel and potentially aggressive endometrial cancer histotype. *Pathologica*. 2023 Aug;115(4):227–231. <https://doi.org/10.32074/1591-951x-870>
25. Galic V, Schiavone MB, Herzog TJ, Holcomb K, Lewin SN, Lu YS, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. Prognostic significance of mucinous differentiation of endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Invest*. 2013 Aug;31(7):500–504. <https://doi.org/10.3109/07357907.2013.820321>
26. Wong RW, Ralte A, Grondin K, Talia KL, McCluggage WG. Endometrial Gastric (Gastrointestinal)-type Mucinous Lesions: Report of a Series Illustrating the Spectrum of Benign and Malignant Lesions. *Am J Surg Pathol*. 2020 Mar;44(3):406–419. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001381>

References

1. 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>
2. The state of oncological care for the Russian population in 2023. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health

- of the Russian Federation; 2024, 262 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Accessed: 13.02.2025.
3. Zhang ZH, Su PY, Hao JH, Sun YH. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Feb;23(2):294–303. <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e31827b8430>
 4. Lai Y, Sun C. Association of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical and typical endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2018 Feb;15(2):2173–2178. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7590>
 5. Byrne FL, Martin AR, Kosasih M, Caruana BT, Farrell R. The Role of Hyperglycemia in Endometrial Cancer Pathogenesis. *Cancers (Basel)*. 2020 May 8;12(5):1191. <https://doi.org/10.3390/cancers12051191>
 6. Zabuliene L, Kaceniene A, Steponaviciene L, Linkeviciute-Ulinskiene D, Stukas R, Arlauskas R, et al. Risk of Endometrial Cancer in Women with Diabetes: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2021 Aug 4;10(16):3453. <https://doi.org/10.3390/jcm10163453>
 7. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Feb;28(2):237–243. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.6956>
 8. Wu D, Hu D, Chen H, Shi G, Fetahu IS, Wu F, et al. Glucose-regulated phosphorylation of TET2 by AMPK reveals a pathway linking diabetes to cancer. *Nature*. 2018 Jul;559(7715):637–641. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0350-5>
 9. McVicker L, Cardwell CR, Edge L, McCluggage WG, Quinn D, Wylie J, McMenamin ÚC. Survival outcomes in endometrial cancer patients according to diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022 Apr 20;22(1):427. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09510-7>
 10. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Pogorelova YuA, et al. Changes in pathophysiology of tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats of both sexes with the development of Guerin's carcinoma on the background of hypothyroidism. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(4):26–39. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>
 11. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Mar;10(1):23–42. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100023>
 12. Cherkashina DV, Lebedinskij AS, Petrenko JuA, Shtemenko NI, Petrenko AYU. Inhibition of the growth of Guerin's carcinoma in rats after management of human adipose tissue mesenchymal stromal cells and bioregulators of stem and progenitor cells. *Journal Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2010;16(3):492–506. (In Russ.).
 13. Zhang W, Fan W, Rachagani S, Zhou Z, Lele SM, Batra SK, Garrison JC. Comparative Study of Subcutaneous and Orthotopic Mouse Models of Prostate Cancer: Vascular Perfusion, Vasculature Density, Hypoxic Burden and BB2r-Targeting Efficacy. *Sci Rep*. 2019 Jul 31;9(1):11117. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47308-z>
 14. Kadomcev DV, Pasechnikova EA, Golubev VG. Zoletyl-xylazine anesthesia in experiments in rats. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;5-1:56–57. (In Russ.).
 15. Borodin Yul, Malygin MV, Astashov VV, Marinkin IO, Larionov PM, Michurin IE, et al. A method for modeling a tumor of the uterine body to study its regional lymphatic bed. Russian Federation Patent RU 2220459C1. 2003 Dec 27. (In Russ.).
 16. Sidorkiewicz I, Józwiak M, Niemira M, Krętowski A. Insulin Resistance and Endometrial Cancer: Emerging Role for microRNA. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 8;12(9):2559. <https://doi.org/10.3390/cancers12092559>
 17. Ma J, Yao Z, Ma L, Zhu Q, Zhang J, Li L, Liu C. Glucose metabolism reprogramming in gynecologic malignant tumors. *J Cancer*. 2024 Mar 17;15(9):2627–2645. <https://doi.org/10.7150/jca.91131>
 18. Byrne FL, Poon IK, Modesitt SC, Tomsig JL, Chow JD, Healy ME, et al. Metabolic vulnerabilities in endometrial cancer. *Cancer Res*. 2014 Oct 15;74(20):5832–5845. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-0254>
 19. Levin DA, The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>
 20. Mujammami M, Rafiullah M, Alfadda AA, Akkour K, Alanazi IO, Masood A, et al. Proteomic Analysis of Endometrial Cancer Tissues from Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Life (Basel)*. 2022 Mar 28;12(4):491. <https://doi.org/10.3390/life12040491>
 21. Shikhlyarova AI, Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Zhukova GV, Neskubina IV, et al. Relationship between comorbid pathology and tumor progression. Morphological portrayal of internal organs in modeling the growth of Guerin's carcinoma under diabetic conditions. *Cardiometry*. 2022;21:18–26. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.21.1826>
 22. Duzguner S, Turkmen O, Kimyon G, Duzguner IN, Karalok A, Basaran D, et al. Mucinous endometrial cancer: Clinical study of the eleven cases. *North Clin Istanbul*. 2019 Jul 3;7(1):60–64. <https://doi.org/10.14744/nci.2019.17048>
 23. Ohira S, Tachibana R, Yasaki S, Tsunemi K, Uchiyama N, Ikeda E, Sano K. Mucinous carcinoma originating from uterine adenomyosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2023 Feb 6;17(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13256-023-03772-w>
 24. Bragantini E, Angelico G, Disanto MG, Magri E, Maccio L, Barbareschi M. Gastric (gastrointestinal)-type endometrial adenocarcinoma presenting as a solitary endometrial polyp: a case report and literature review on a novel and potentially aggressive endometrial cancer histotype. *Pathologica*. 2023 Aug;115(4):227–231. <https://doi.org/10.32074/1591-951x-870>

25. Galic V, Schiavone MB, Herzog TJ, Holcomb K, Lewin SN, Lu YS, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. Prognostic significance of mucinous differentiation of endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Invest.* 2013 Aug;31(7):500–504. <https://doi.org/10.3109/07357907.2013.820321>
26. Wong RW, Ralte A, Grondin K, Talia KL, McCluggage WG. Endometrial Gastric (Gastrointestinal)-type Mucinous Lesions: Report of a Series Illustrating the Spectrum of Benign and Malignant Lesions. *Am J Surg Pathol.* 2020 Mar;44(3):406–419. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001381>

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: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, 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: <http://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

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: <http://orcid.org/0000-0000-0002-3972-2452>, 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

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

Петрова 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

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

Трептаки Лидия Константиновна – к.б.н., 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/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

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

Котиева Виолетта Михайловна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1783-1073>, SPIN: 8516-7156, AuthorID: 1153072

Верескунова Александра Алексеевна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Черкасова Анна Анатольевна – к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9175-9172>, SPIN: 6038-4815, Author ID: 960839

Селезнева Ольга Григорьевна – к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-0257>, SPIN: 3855-8046, AuthorID: 432125

Женило Оксана Евгеньевна – к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9833-8530>, SPIN: 4078-7080, AuthorID: 732220

Ишонина Оксана Георгиевна – к.б.н., заведующий отделом подготовки и переподготовки специалистов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; доцент кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5300-1213>, SPIN: 4051-5165, Author ID: 612417, Scopus Author ID: 37115461900

Агаркова Елена Игоревна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9243-1665>, SPIN: 3467-4388, AuthorID: 734058

Ильченко Мария Геннадьевна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-0646>, SPIN: 2856-7946, AuthorID: 734046

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Centre 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

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre 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

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

Yulia A. Petrova – 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 WoS: AAE-4168-2022

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

Lidia K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biology), Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

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

Violetta M. Kotieva – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1783-1073>, SPIN: 8516-7156, AuthorID: 1153072

Aleksandra A. Vereskunova – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Anna A. Cherkasova – Cand. Sci. (Medicine), MD, oncologist at the Oncogynecology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9175-9172>, SPIN: 6038-4815, Author ID: 960839

Olga G. Selezneva – Cand. Sci. (Medicine), MD, oncologist at the Oncogynecology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-0257>, SPIN: 3855-8046, AuthorID: 432125

Oksana E. Zhenilo – Cand. Sci. (Medicine), MD, oncologist at the Oncogynecology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9833-8530>, SPIN: 4078-7080, AuthorID: 732220

Oksana G. Ishonina – Cand. Sci. (Biology), Head of the Department of Training and Retraining of Specialists, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5300-1213>, SPIN: 4051-5165, Author ID: 612417, Scopus Author ID: 37115461900

Elena I. Agarkova – Cand. Sci. (Medicine), MD, Radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9243-1665>, SPIN: 3467-4388, AuthorID: 734058

Maria G. Ilchenko – Cand. Sci. (Medicine), MD, Radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-0646>, SPIN: 2856-7946, AuthorID: 734046

Участие авторов:

Франциянц Е. М. – научная идея исследования, написание текста, концепция и дизайн эксперимента;
Шихлярова А. И. – проведение морфологических исследований, научная идея исследования, концепция и дизайн эксперимента;
Каплиева И. В. – проверка критически важного интеллектуального содержания;
Сурикова Е. И. – написание текста, подготовка и техническое редактирование, анализ данных литературы;
Бандовкина В. А. – написание текста, подготовка и техническое редактирование, анализ данных литературы;
Петрова Ю. А. – проведение морфологических исследований, анализ и интерпретация результатов;
Нескубина И. В. – техническое редактирование, оформление библиографии;
Трепитакки Л. К. – получение экспериментальных данных, подготовка гистологических препаратов;
Черярина Н. Д. – получение экспериментальных данных, подготовка гистологических препаратов;
Котиева В. М. – получение экспериментальных данных, подготовка гистологических препаратов;
Верескунова А. А. – получение экспериментальных данных, подготовка гистологических препаратов;
Черкасова А. А. – идея исследования, анализ данных литературы;
Селезнева О. Г. – идея исследования, анализ данных литературы;
Женило О. Е. – идея исследования, анализ данных литературы;
Ишонина О. Г. – идея исследования, анализ данных литературы;
Агаркова Е. И. – составление черновика рукописи;
Ильченко М. Г. – составление черновика рукописи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – scientific idea of research, writing of text, concept and design of experiment;
Shikhlyarova A. I. – conducting morphological research, development of the scientific idea of the study, concept and design of the experiment;
Kaplieva I. V. – verification of critical intellectual content;
Surikova E. I. – text writing, preparation and technical editing, analysis of literature data;
Bandovkina V. A. – text writing, preparation and technical editing, analysis of literature data;
Petrova Yu. A. – conducting morphological studies, analyzing and interpreting the results;
Nesklubina I. V. – technical editing, bibliography design;
Trepitaki L. K. – obtaining experimental data, preparation of histological preparations;
Cheryarina N. D. – obtaining experimental data, preparation of histological specimens;
Kotieva V. M. – obtaining experimental data, preparation of histological specimens;
Vereskunova A. A. – obtaining experimental data, preparation of histological specimens;
Cherkasova A. A. – the idea of research, analysis of literature data;
Selezneva O. G. – the idea of research, analysis of literature data;
Zhenilo O. E. – the idea of research, analysis of literature data;
Ishonina O. G. – the idea of research, analysis of literature data;
Agarkova E. I. – drafting the manuscript;
Ilchenko M. G. – drafting the manuscript.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.