



Концентрации ионов кальция, про- и антиапоптотических белков в митохондриях клеток эндометриоидной аденокарциномы в зависимости от степени дифференцировки злокачественных клеток

Е. М. Франциянц¹, И. В. Каплиева¹, И. В. Нескубина^{1✉}, Ю. А. Петрова¹, А. П. Меньшенина¹, Л. К. Трепитаки¹, Н. С. Лесовая¹, В. А. Бандовкина¹, Е. И. Сурикова¹, М. Л. Адамян¹, О. Е. Женило¹, М. А. Рогозин¹, А. О. Адамян², Е. А. Озеркова¹, А. А. Верескунова²

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. Изучение концентрации ионов кальция, про- и антиапоптотических белков (цитохром С, AIF-1 и Bcl-2) в митохондриях клеток эндометриоидной аденокарциномы (ЭА) у онкогинекологических больных в зависимости от степени дифференцировки злокачественных клеток.

Пациенты и методы. В исследование были включены пациенты, получившие хирургическое лечение по поводу ЭА ($n = 42$) и миомы матки ($n = 14$). У 16 больных была высокодифференцированная (G1) ЭА, у 12 – умеренно дифференцированная (G2) ЭА, и у 14 – низкодифференцированная (G3) ЭА. Средний возраст больных при ЭА – $60,8 \pm 2,9$ лет, миомы – $49,4 \pm 2,5$ лет. Неоадьювантного лечения пациенты не получали. В митохондриях клеток ЭА, миомы и интактной матки методом ИФА определяли концентрацию цитохрома С (нг/мг белка), AIF (пг/мг белка), Bcl-2 (пг/мг белка) и кальция (мМ/мг белка). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. При снижении степени дифференцировки опухолевых клеток уменьшался уровень кальция в митохондриях – при G2 и G3 он был в среднем в 2,0 раза ниже, чем в митохондриях интактной матки. Содержание Bcl-2 при G3 в митохондриях опухоли было выше по сравнению со значениями при G1 и G2 в среднем в 1,9 раза ($p < 0,05$). Уровень цитохрома С при G1 был в 2,2 раза выше, чем при G2, и в 1,9 раза ($p < 0,05$), чем при G3. В митохондриях клеток с G3 дифференцировкой определили самые высокие величины AIF-1, которые были в 2,1 раза выше интактных и в 1,9 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению со значениями в митохондриях клеток миомы.

Выводы. Полагаем, что в митохондриях клеток ЭА подавлен процесс апоптоза через усиленное накопление Bcl-2 и снижение кальция с активацией энергетических процессов посредством аккумуляции цитохрома С и AIF-1. Выраженность выявленных биохимических событий в митохондриях ЭА усиливается со степенью злокачественности клеток опухоли, что, по всей видимости, приводит к нарастанию агрессивности опухоли.

Ключевые слова:

рак эндометрия, миома матки, эндометриоидная аденокарцинома, степень дифференцировки, митохондрии, кальций, цитохром С, AIF, Bcl-2

Для цитирования: Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Петрова Ю. А., Меньшенина А. П., Трепитаки Л. К., Лесовая Н. С., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Адамян М. Л., Женило О. Е., Рогозин М. А., Адамян А. О., Озеркова Е. А., Верескунова А. А. Концентрации ионов кальция, про- и антиапоптотических белков в митохондриях клеток эндометриоидной аденокарциномы в зависимости от степени дифференцировки злокачественных клеток. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(2): 35-45. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-3> EDN: EAAXMO

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-я линия, д. 63

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

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

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От всех пациентов получено подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально-полезных целях. Протокол этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России № 22 утвержден 05.09.2023.

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 05.03.2025; одобрена после рецензирования 03.06.2025; принята к публикации 06.06.2025.

© Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Петрова Ю. А., Меньшенина А. П., Трепитаки Л. К., Лесовая Н. С., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Адамян М. Л., Женило О. Е., Рогозин М. А., Адамян А. О., Озеркова Е. А., Верескунова А. А., 2025

Concentrations of pro- and anti-apoptotic proteins, as well as calcium ions in mitochondria of endometrioid adenocarcinoma cells depending on the degree of its differentiation

E. M. Frantsiyants¹, I. V. Kaplieva¹, I. V. Neskubina^{1✉}, Yu. A. Petrova¹, A. P. Menshenina¹, L. K. Trepitaki¹, N. S. Lesovaya¹, V. A. Bandovkina¹, E. I. Surikova¹, M. L. Adamyan¹, O. E. Zhenilo¹, M. A. Rogozin¹, A. O. Adamyan¹, E. A. Ozerkova¹, A. A. Vereskunova¹

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 study the concentration of calcium ions, pro- and antiapoptotic proteins (cytochrome C, AIF-1, and Bcl-2) in the mitochondria of endometrioid adenocarcinoma (EA) cells in oncogynecological patients, depending on the degree of differentiation of malignant cells.

Patients and methods. The study included patients who had undergone surgical treatment for endometrial adenocarcinoma ($n = 42$) and uterine fibroids ($n = 14$). The patients with endometrial adenocarcinoma were further classified as having highly differentiated (G1) disease, moderately differentiated (G2) disease, or poorly differentiated (G3) disease. The average age of patients with endometrial adenocarcinoma was 60.8 ± 2.9 years, and the average age of patients with fibroids was 49.4 ± 2.5 years. It is noteworthy that the patients in this study did not receive any neoadjuvant treatment. The concentration of cytochrome C (ng/mg protein), AIF (pg/mg protein), Bcl-2 (pg/mg protein), and calcium (mM/mg protein) was determined in the mitochondria of EA, fibroids, and intact uterus cells by ELISA. The statistical analysis of the results was performed using the Statistica 10.0 software package.

Results. A decline in the degree of tumor cell differentiation was accompanied by a decrease in calcium levels within the mitochondria, with G2 and G3 exhibiting an average reduction of 2.0 times compared to the intact uterus. Furthermore, the Bcl-2 content in the tumor mitochondria at G3 demonstrated an average increase of 1.9 times compared to G1 and G2 ($p < 0.05$). Furthermore, the cytochrome C level at G1 was found to be 2.2 times higher than at G2 and 1.9 times higher ($p < 0.05$) than at G3. In the mitochondria of cells with G3 differentiation, the highest AIF-1 values were observed, which were 2.1 times higher than in intact cells and 1.9 times higher ($p < 0.05$) compared to the values in the mitochondria of myoma cells.

Conclusions. It is hypothesized that the process of apoptosis is suppressed in the mitochondria of endometrioid adenocarcinoma cells due to an accumulation of Bcl-2 and a decrease in calcium. This accumulation of Bcl-2 and decrease in calcium activates energy processes, leading to the accumulation of cytochrome C and AIF-1. The severity of the biochemical events identified in the mitochondria of endometrioid adenocarcinoma increases with the degree of malignancy of the tumor cells. This increase in severity appears to contribute to an escalation in the aggressiveness of the tumor.

Keywords:

endometrial cancer, uterine fibroids, endometrioid adenocarcinoma, differentiation grade, mitochondria, calcium, cytochrome C, AIF, Bcl-2

For citation: Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Petrova Yu. A., Menshenina A. P., Trepitaki L. K., Lesovaya N. S., Bandovkina V. A., Surikova E. I., Adamyan M. L., Zhenilo O. E., Rogozin M. A., Adamyan A. O., Ozerkova E. A., Vereskunova A. A. Concentrations of pro- and anti-apoptotic proteins, as well as calcium ions in mitochondria of endometrioid adenocarcinoma cells depending on the degree of its differentiation. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(2): 35-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-3> EDN: EAAXMO

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>, eLibrary SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID: AAG-8731-2019

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Signed informed consent was received from all patients for the removal and transfer of biological material in terms of scientific research and government assignments for socially and socially useful purposes. The Protocol of the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology, the Russian Federation Ministry of Health, was approved on 05.09.2023, №22.

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 05.03.2025; approved after reviewing 03.06.2025; accepted for publication 06.06.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак тела матки является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин и представляет значительные трудности в клинической практике как вследствие высокой распространенности и связанных с ним факторов риска, так и из-за сложности повышения эффективности лечения для пациентов [1, 2]. По оценкам, ежегодно диагностируется более 300 000 новых случаев заболевания раком матки, и к 2040 г. заболеваемость раком матки во всем мире увеличится более чем на 50 % [3]. В России частота случаев рака эндометрия неуклонно растет (около 1 % каждый год) и в динамике наблюдается рост уровня распространенности данной патологии [4].

Эндометриальный рак по шкале Grade делится на 3 степени в соответствии с гистологической дифференциацией: степень 1 (G1) – хорошо дифференцированная, степень 2 (G2) – умеренно дифференцированная и степень 3 (G3) – низко дифференцированная. Гистологическая степень дифференцировки определяет прогноз течения заболевания. По сравнению с пациентами с эндометриальной аденокарциномой (ЭА) G1 и G2, пациенты с ЭА G3 имеют значительно худший прогноз. Дифференциация G3 считается одним из самых сильных предикторов рецидива и прогрессирования ЭА. Пациентам с ЭА G3 рекомендуется более агрессивная противоопухолевая терапия [5].

Развитие и прогрессирование ЭА в значительной степени зависят от антиапоптотических маркеров [6]. Апоптоз является запрограммированной гибелью клеток, используемый как нормальными, так и злокачественными клетками, наряду с некроптозом, ферроптозом, аутофагией и т.д. с целью поддержания собственного клеточного гомеостаза [7]. В то же время, в организме для обеспечения гомеостаза и защиты от патологических состояний сложно найти тонкий баланс между запуском эффективного апоптоза и неэффективной активацией апоптотического пути, что может способствовать злокачественной прогрессии. Путь апоптоза также пересекается со многими факторами роста и другими молекулярными путями, опосредующими рост опухоли, поэтому нарушение регуляции апоптоза может способствовать росту и прогрессированию злокачественного новообразования [7]. Одним из новых отличительных признаков раковых клеток является метаболическое перепрограммирование [8]. Злокачественные клетки «предъявляют» уникальные требования к своим митохондриям для обеспечения ресурсами и питанием неопластического процесса [9]. Внутренний или митохондриальный апоптоз – это эволюционно консервативный запрограммированный механизм

клеточной смерти, который является основополагающим для гомеостаза тканей [10]. Этот путь контролируется в основном семейством белков В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2), многочисленные члены которого взаимодействуют и противостоят друг другу, в конечном итоге определяя целостность митохондриальной наружной мембраны, что имеет ключевое значение не только для сохранения функции митохондрий для генерации АТФ посредством окислительного фосфорилирования и поддержания гомеостаза кальция, но и для ограничения высвобождения апоптогенных белков, таких как цитохром С. После высвобождения в цитозоль цитохром С может способствовать активации цистеин-аспартиловых протеаз (каспаз), которые в конечном итоге разбирают клетку для ее эффективного и невоспалительного удаления. Митохондрии также высвобождают другие факторы, способные либо усиливать апоптотическую сигнализацию путем подавления активности каспазы, либо служить молекулярными паттернами, связанными с повреждением, которые могут вызывать воспаление [10].

Однако апоптоз может не только служить механизмом подавления опухолей, но и иметь проонкогенные функции, способствуя возникновению и поддержанию агрессивных опухолей. Все большую популярность приобретает концепция, согласно которой апоптоз может оказывать онкогенное действие, а сублетальные апоптотические стрессы могут приводить к развитию агрессивных опухолей. Как это ни парадоксально, но исследования показывают, что апоптоз злокачественных клеток может инициировать пролиферацию соседних раковых клеток – «коварное» взаимодействие, которое в настоящее время не принимается во внимание при разработке методов лечения рака [11]. Две наиболее характерные функции митохондрий, «дыхание» и апоптоз, находятся в постоянном конфликте в злокачественных клетках, но они остаются сложно переплетенными друг с другом [9].

В настоящее время в литературе имеются публикации, в которых описаны исследования митохондриального пути апоптоза с использованием клеточных линий рака человека, в то же время крайне мало научных работ, где бы аналогичные изыскания проводились в митохондриях, выделенных из тканей опухолей пациентов [12–14]. Полагаем, что изучение митохондриального гомеостаза на клиническом материале больных может способствовать расширению представлений о патогенезе неоплазий и формированию новых подходов к лекарственной терапии заболевания.

Цель исследования – изучение концентрации ионов кальция, про- и антиапоптотических белков (цитохром С, AIF-1 и Bcl-2) в митохондриях клеток ЭА у онкогинекологических больных в зависимости от степени дифференцировки злокачественных клеток.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование был включен биологический материал (митохондрии), полученный от 42 больных ЭА (средний возраст $60,8 \pm 2,9$ лет) и 14 больных с миомой матки (средний возраст $49,4 \pm 2,5$ лет), проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. У пациентов, больных раком эндометрия, средний индекс массы тела был $39,8 \text{ кг/м}^2$ (от 24,3 до 49,7), для его расчета использовалась формула индекса Кетле, у 12 женщин присутствовал сахарный диабет 2-го типа, у 10 – нарушение толерантности к глюкозе. У пациентов с миомой матки средний индекс массы тела составил $31,4 \text{ кг/м}^2$ (от 21,9 до 38,4). Сахарный диабет 2-го типа был у 2 пациенток с миомой матки, у 2 отмечалось нарушение толерантности к глюкозе. У 9 женщин миома матки сочеталась с генитальным эндометриозом.

Распространенность опухолевого процесса у пациенток, больных раком эндометрия, была в пределах Ia и Ib стадии. По степени дифференцировки ЭА распределение биологического материала от пациенток по группам было следующее: в группе с G1 ЭА – 16 пациенток, из которых 14 с стадией Ia и 2 с стадией Ib; в группе с G2 ЭА – 12 пациенток, из них 7 с стадией Ia и 5 с стадией Ib; в группе с G3 ЭА – 14 пациенток: 5 женщин с стадией Ia и 9 – с стадией Ib. Неоадьювантное лечение им не проводили.

В результате анализа клинических характеристик пациенток был взят биоматериал для дальнейшего биохимического исследования: интактная ткань матки, миома и опухоли, распределенные по степени дифференцировки – G1, G2, G3. Из всех тканей, полученных во время хирургического этапа, были выделены митохондрии. Для этого часть опухоли быстро помещали в стерильный холодный раствор, содержащий 0,22 М маннитол, 0,3 М сахароза, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4. Митохондрии выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, Beckman Coulter, USA по методу Егоровой М. В., Афанасьева С. А. (2011) [15] и Гуреева А. П. и соавт. (2015) [16]. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей ножницами и гомогенизацией. Полученные митохондриальные образцы (концентрация белка 4–6 г/л) до анализа хранили при -80°C в среде выделения. В митохондриальных образцах с помощью тест-систем на ИФА-анализаторе (Infinite F50 Tecan, Austria) определяли концентрацию: цитохрома С (нг/мг белка) (Bioscience, Austria), AIF (нг/мг белка), Bcl-2 (нг/мг белка) (Cloud-Clone Corp., China) и каль-

ция (мМ/мг белка) (Абрис, Россия), белка (г/л) – биуретовым методом (Ольвекс Диагностикум, Россия) на спектрофотометре (Hitachi U-2900 Japan).

Статистический анализ

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием критериев Стьюдента. Значение $p < 0,05$ было сохранено в качестве предела статистической значимости. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего. Полученные результаты статистически обрабатывали с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении компонентов системы апоптоза в митохондриях клеток в зависимости от исследуемой ткани были зафиксированы определенные закономерности (табл. 1).

Так, уровень кальция в митохондриях клеток миомы был статистически значимо снижен в 1,3 раза по сравнению со значениями в митохондриях клеток интактной матки. В митохондриях клеток аденокарциномы G1 уровень кальция был на уровне, фиксируемом в митохондриях миомы. Со снижением степени дифференцировки опухолевых клеток снижался и уровень кальция в их митохондриях – при G2 и G3 был в среднем в 2,0 раза ниже, чем в митохондриях интактной матки.

Уровень Bcl-2 в митохондриях клеток миомы находился в пределах значений в митохондриях клеток интактной матки. При этом в зависимости от степени дифференцировки клеток опухоли содержание Bcl-2 в митохондриях нарастало. Уровень Bcl-2 в митохондриях клеток аденокарциномы G1 и G2 был выше значений в интактных митохондриях в среднем в 1,6 раза, а при G3 в 3,3 раза. Оценивая изменения уровня Bcl-2 в митохондриях в зависимости от ткани, из которой были получены органеллы, зафиксировали еще один факт: содержание Bcl-2 в митохондриях опухоли при G1 и G2 не отличалось от величин в митохондриях клеток миомы, но при G3 его уровень был статистически значимо больше в 2,4 раза. Следует отметить, что в митохондриях клеток опухоли G3 содержание Bcl-2 было выше по сравнению со значениями в опухолях G1 и G2 в среднем в 1,9 раза.

В ходе анализа содержания цитохрома С в митохондриях исследуемых тканей был определен единый диапазон значений показателя в интактной матке и миоме. При повышении степени дифференцировки опухолей уровень цитохрома С в митохондриях снижался. Так, если при G1 содержание данного показателя превышало интактные величины в 5,2 раза, то при G2 и G3 – только в 2,4 и 2,7 раза соответственно. Аналогичные отличия в уровне цитохрома С в митохондриях прослеживались и при сравнении этого показателя в миомах и опухолевой ткани разной степени дифференцировки. Установлено, что в митохондриях клеток G1 показатель был увеличен в 3,8 раза, а при G2 и G3 увеличение было не столь значительным и превышало значения в митохондриях миомы в 1,7 и 1,9 раза соответственно. Вместе с тем зафиксированы различия в содержании цитохрома С в митохондриях опухоли в зависимости от степени дифференцировки клеток, в результате уровень данного показателя был при G1 в 2,2 раза выше, чем при G2, и в 1,9 раза, чем при G3.

Содержание AIF-1 в митохондриях клеток миомы было на уровне значений в митохондриях интактной матки. При этом в митохондриях аденокарциномы при всех G уровень AIF-1 статистически значимо превосходил значения как интактные, так и характерные для миомы. Установлен высокий уровень AIF-1 в митохондриях опухоли G1, превосходящий интакт-

ные значения в 1,6 раза и в 1,5 раза в митохондриях клеток миомы, в этом же диапазоне величин фиксировали колебания показателя и при G2. В митохондриях опухолевых клеток с дифференцировкой G3 величины AIF-1 были выше интактных – в 2,1 раза и значений показателя в митохондриях клеток миомы – в 1,9 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведя изучение концентраций про- и антиапоптотических белков и кальция в митохондриях клеток опухолевых тканей, считаем необходимым охарактеризовать апоптотический потенциал митохондрии клеток каждой исследуемой ткани в зависимости от степени злокачественности. Было определено, что величины большинства факторов апоптоза (Bcl-2, цитохрома С, AIF-1) в митохондриях клеток миомы находились в пределах интактных значений и только уровень кальция оказался ниже, т.е. концентрации про- и антиапоптотических белков в митохондриях клеток миомы были достаточно константны и не подвергались активным колебаниям, следовательно можно предположить, что система апоптоза не активирована. Известно, что в покоящихся клетках внутриклеточная концентрация свободного кальция поддерживается на более низком уровне, чем во внеклеточной жидкости [17]. Более того, в митохондриях

Таблица 1. Некоторые показатели апоптоза в митохондриях матки
Table 1. Some indicators of apoptosis in uterine mitochondria

Ткань / Tissue	Кальций, мМ/мг белка / Calcium, mM/mg of protein	Bcl-2, пг/мг белка / Bcl-2, pg/mg of protein	Цитохром С, пг/мг белка / Cytochrome C pg/mg of protein	AIF-1, пг/мг белка / AIF-1 g/mg of protein
Интактная / Intact, n=12	0,742 ± 0,032	26,1 ± 1,22	1,5 ± 0,278	463,7 ± 64,69
Миома / Fibroids, n = 14	0,588 ± 0,056 p = 0,0414	35,2 ± 2,84	2,1 ± 0,145	494,9 ± 43,79
Аденокарцинома G1 / Adenocarcinoma G1, n = 16	0,533 ± 0,035 p = 0,0060	42,8 ± 2,90 p = 0,0007	7,9 ± 0,702 p = 0,0002 p ¹ = 0,0012	751,6 ± 70,43 p = 0,0285 p ¹ = 0,0221
Аденокарцинома G2 / Adenocarcinoma G2, n = 12	0,364 ± 0,027 p = 0,000 p ¹ = 0,0123	43,7 ± 4,12 p = 0,0027	3,6 ± 0,415 p = 0,0050 p ¹ = 0,0274 p ² = 0,0025	708,5 ± 45,66 p = 0,0381 p ¹ = 0,0210
Аденокарцинома G3 / Adenocarcinoma G3, n = 14	0,41 ± 0,030 p = 0,0020	85,2 ± 4,05 p = 0,0000 p ¹ = 0,0018 p ² = 0,0168 p ³ = 0,0267	4,1 ± 0,600 p = 0,0080 p ¹ = 0,0217 p ² = 0,0352	951,6 ± 164,30 p = 0,0170 p ¹ = 0,0190

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с интактными значениями; p¹ – статистически значимые различия по сравнению со значениями в миоме; p² – по сравнению с G1; p³ – по сравнению с G2.

Note: p – statistically significant differences compared with intact values; p¹ – statistically significant differences compared with values in fibroids; p² – compared with G1; p³ – compared with G2.

и ядре концентрации кальция аналогичны концентрациям в цитоплазме. Внутри клетки существует сложная система транспортеров кальция, каналов, обменников, связывающих/буферных белков и насосов, которые тонко регулируют поток кальция внутри и снаружи клеток и между внутриклеточными органеллами. Эта сеть позволяет сохранять низкий уровень «покоя» кальция и регулирует распространение изменений внутриклеточного кальция, которые являются основополагающими для внутриклеточно передаваемой биологической информации и важных физиологических процессов, включая метаболизм, пролиферацию и смерть клеток, фосфорилирование белков, транскрипцию генов, нейротрансмиссию, сокращение и секрецию [17].

Переходя к описанию концентраций про и анти-апоптотических белков в митохондриях клеток ЭА с учетом степени дифференцировки ее злокачественных клеток по шкале Grade, хотелось бы указать на ряд закономерностей, которые, по всей видимости, могут способствовать более агрессивному течению заболевания. Общей характерной особенностью для компонентов системы апоптоза в митохондриях клеток ЭА вне зависимости от степени дифференцировки клеток было активное накопление Bcl-2, цитохрома C и AIF-1 с истощением кальция. Вместе с тем в митохондриях злокачественных клеток в случае G1 самую высокую позицию занимал цитохром C, содержание которого далее в митохондриях со снижением степени дифференцировки клеток истощалось, но все же статистически значимо превышало интактные величины, а также соответствующие значения в митохондриях клеток миомы. Уровни Bcl-2 и AIF-1 со снижением степени дифференцировки клеток от G1 до G3 увеличивались в митохондриях клеток аденокарциномы и в случае G3 достигли максимальных величин. Колебания уровня кальция в зависимости от степени дифференцировки опухолевых клеток были незначительны, но при этом всегда в низком диапазоне величин по сравнению с интактными показателями.

На данный момент существующая широко распространенная догма заключается в том, что апоптоз является препятствием для развития рака [18]. Однако это предположение не совместимо с растущим количеством доказательств, подразумевающих, что белки, участвующие в «выполнении» апоптоза, на самом деле, могут управлять онкогенезом. Действительно, при нескольких видах рака существует сильная корреляция между высокими уровнями антиапоптотического Bcl-2 и благоприятным прогнозом, тогда как высокая экспрессия проапоптотического BAX коррелирует с плохим исходом [11]. Учеными определено, что Bcl-2 сверхэкспрессируется в злокачественных

клетках, он может подавлять проапоптотические сигналы, позволяя раковой клетке выживать в условиях стресса [18]. В представленном исследовании показаны высокие уровни Bcl-2 в митохондриях клеток ЭА, интенсивность нарастания показателя зависела от степени злокачественности опухоли, что возможно способствует активному росту опухоли.

Многие исследования показали, что присутствие кальция в митохондриях способствует выработке АТФ внутри этих органелл, в то время как его избыток в них увеличивает выработку активных форм кислорода (ROS) [8]. Поскольку злокачественные клетки способны «уклоняться» от внутреннего митохондриального апоптотического пути, уменьшая либо поглощение, либо высвобождение кальция, они вызывают аутофагию для обеспечения своих метаболических потребностей. Для злокачественной клетки, увеличение аутофагии важно, поскольку позволяет клетке «обойти» апоптотический путь, обычно запускаемый повышенным переносом кальция из эндоплазматического ретикулума (ЭР) в митохондрии [8]. Было также обнаружено, что семейство белков Bcl-2 влияет на поток кальция в митохондрии через ЭР-опосредованный способ. Фактически, один из механизмов, посредством которого белки Bcl-2 могут влиять на выживаемость злокачественных клеток, заключается в снижении концентрации кальция в ЭР и предотвращении излишнего его накопления митохондриями. Вместе с тем, Bcl-2 ингибирует кальциевую АТФазу сарко/эндоплазматического ретикулума (SERCA), снижая уровень кальция в ЭР и, таким образом, защищая митохондрии от перегрузки кальцием. Кроме того, существуют и другие пути влияния Bcl-2 на процесс поглощения митохондриального кальция, такие как потенциал Bcl-2, существующего как сенситизатор IP3R – рецептора инозитолтрифосфата (InsP3R), локализованного в ЭР, для снижения уровня кальция в нем. Вместе с тем, считается, что Bcl-2 способен напрямую связываться с IP3R и ингибировать его функцию, в результате чего ограничивается высвобождение кальция из ЭР. Экспериментальными исследованиями было показано, что в клетках, сверхэкспрессирующих Bcl-2, происходит повышенная «утечка» кальция из ЭР, а это ограничивает его уровень, доступный для высвобождения и поглощения митохондриями. Хотя Bcl-2 способен влиять на внутриклеточный кальций различными способами, общей целью является защита раковой клетки от гибели, вызванной участием митохондрий [7, 19]. Описанные литературные данные обосновывают установленные в представленной работе низкие концентрации кальция и высокое содержание Bcl-2 в митохондриях клеток ЭА и, по всей видимости, то количественное соотношение кальция и Bcl-2, кото-

рое удалось зафиксировать, является тем необходимым балансом, позволяющим злокачественным клеткам уклоняться от апоптоза.

В последние годы стало ясно, что в дополнение к их хорошо изученным функциям многие проапоптотические белки также обладают дополнительными неапоптотическими функциями и, как это ни парадоксально, большинство из них сверхэкспрессируются при различных видах злокачественных опухолей [18].

Было показано, что многие проапоптотические белки, в том числе AIF, семейство Bcl-2 и цитохром С, обладают дополнительными функциями, не связанными с апоптозом [18]. Так известно, что AIF как апоптотический белок высвобождается из митохондриального межмембранного пространства в ответ на апоптотические сигналы, затем перемещается в ядро и активирует фрагментацию ДНК и конденсацию хроматина, чтобы инициировать каспазо-независимый апоптоз. В то же время обладает и другими функциями, участвуя в передаче сигналов, вызванных повреждением ДНК, контролируя как дифференциацию адипоцитов, так и метаболизм митохондрий. Уровни AIF повышены при хроническом лимфоцитарном лейкозе и раке простаты, где белок поддерживает рост и выживание агрессивных клеток рака простаты. Уровни также повышены при колоректальном раке, где AIF защищает клетки от апоптоза, вызванного стрессом. Таким образом, повышенные уровни белка AIF способствуют опухолеобразованию [18]. В случае цитохрома С апоптотическая функция заключается в следующем, а именно: после высвобождения из митохондрий он входит в состав апоптосомы, что приводит к активации каспазы-9 и индукции апоптоза. Вместе с тем цитохром С является белком переноса электронов – функция в дыхательной цепи. Влияет на дифференциацию клеток и локализуется в ядре в неапоптотических условиях. При раке повышенные уровни цитохрома С были зарегистрированы у пациентов с гепатоцеллюлярным раком, с пониженной регуляцией в тканях почечно-клеточной карциномы [18]. В настоящей работе также были установлены высокие концентрации цитохрома С и AIF в митохондриях клеток ЭА. Опираясь на выявленные закономерности в содержании кальция и Bcl-2 в митохондриях клеток ЭА, полагаем, что в данном случае роль цитохрома С и AIF заключается в поддержании высокого энергетического потенциала митохондрий клеток опухоли, а не стимуляции апоптоза.

Бесспорно, сложно установить лидирующий биохимический путь при патологическом процессе, когда биологические факторы обладают множеством перекрестных функций [20]. Главный вопрос заключается в том, как, когда и где инициируется и регулируется

трансформация проапоптотического белка в неапоптотический? Сигнал или условие(я), которые определяют про- или неапоптотические результаты, неясны, хотя было постулировано несколько механизмов. Один механизм предполагает, что выполнение каспазами апоптотических или неапоптотических функций зависит от активации субстратов или кофакторов, которые уникальны для каждого события, или на которые влияют время и интенсивность сигнального пути. Другой предложенный механизм предполагает, что каспазы вызывают экспрессию специфических генов. Результат проапоптотической и неапоптотической активности может также зависеть от субклеточной локализации белка. Действительно, каспазы, AIF и цитохром С могут быть обнаружены либо в ядре, либо в цитозоле, но в опухолях с истощением митохондриального белка – VDAC1 цитохром С, AIF, каспаза-8 и –9 и SMAC (митохондриальный активатор) присутствуют в ядре. Однако молекулярная основа субклеточной локализации белка остается неизвестной. Еще один вариант заключается в том, что другие апоптотические регуляторные белки модулируют активность проапоптотических белков. Наконец, дополнительные предполагаемые механизмы контроля про- или неапоптотической функции белка учитывают пространственное ограничение. Механизмы, управляющие трансформацией проапоптотического в неапоптотический белок, не ясны. Они могут включать время и интенсивность сигнального пути, специфичность субстрата или кофактора, перекрестные помехи метаболизма и эпигенетики и субклеточную локализацию [18]. Полагаем, что дальнейшее раскрытие более точных апоптотических взаимодействий и перекрестных молекулярных событий на субклеточном уровне будут способствовать разработке новых противоопухолевых средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На митохондриальном клиническом материале, полученном от больных ЭА, а также пациенток с миомой впервые проведено исследование про- и антиапоптотических белков на субклеточном уровне в доброкачественных и злокачественных клетках. Выявлены отличающиеся закономерности в соотношении про- и антиапоптотических белков в митохондриях клеток миомы и ЭА. Основываясь на полученных результатах, полагаем, что в митохондриях клеток ЭА подавлен процесс апоптоза и возможными причинами, влияющими на данный процесс, может быть усиленное накопление Bcl-2 и снижение кальция с активацией энергетических процессов посредством аккумуляции цитохрома С и AIF-1. Выраженность выявленных биохимиче-

ских событий в митохондриях ЭА усиливается со степенью злокачественности клеток опухоли, что, по всей видимости, приводит к нарастанию агрессивности опухоли. Установленные биохимические взаимосвязи колебаний концентраций про- и антиапоптотических белков, а также ионов кальция,

участвующих в митохондриальном пути апоптоза в доброкачественной и злокачественной гинекологических опухолях, которые могут расширить теоретические представления о патогенезе неоплазий и сформировать новые подходы к лекарственной терапии заболевания.

Список источников

1. Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Moiseenko TI, Chernikova NV, Adamyan ML, et al. Modifying effect of obesity on the content of sex hormones and their receptors in endometrial adenocarcinoma and its surrounding tissue. *Cardiometry*. 2022;2:34–40. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.21.3440>
2. Филиппова С. Ю., Межевова И. В., Чембарова Т. В., Новикова И. А., Вереникина Е. В., Женило О. Е., и др. Опыт создания первичных культур рака эндометрия и исследования в них клеток, обладающих фенотипом опухолевых стволовых клеток. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2024;5(3):16–30. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-3-2> EDN: EYIRUH
3. Drocaș I, Crăitoiu Ș, Stepan AE, Drocaș IA, Stepan MD. Clinicopathological Prognostic Parameters of Endometrioid Endometrial Carcinomas. *Curr Health Sci J*. 2022 Apr-Jun;48(2):187–195.
4. Кит О. И., Коваленко Н. В., Максимов А. Ю., Вереникина Е. В. Биоинформационные и клинические аспекты идентификации дифференциально экспрессируемых генов опухолевыми клетками при эндометриальной карциноме и редких формах рака тела матки. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(1):37–41. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18009>
5. Mang C, Birkenmaier A, Cathomas G, Humburg J. Endometrioid endometrial adenocarcinoma: an increase of G3 cancers? *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Jun;295(6):1435–1440. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4370-4>
6. Krishna Kumar K, Upadhyaya K, Cn RT. Bcl-2 May Contribute to Evolution of Endometrial Hyperplasia, but It Isn't a Factor in Subsequent Carcinogenesis. *Arch Razi Inst*. 2024 Aug 1;79(4):827–832. <https://doi.org/10.32592/ari.2024.79.4.827>
7. Singh P, Lim B. Targeting Apoptosis in Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2022 Mar;24(3):273–284. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01199-y>
8. Sterea AM, El Hiani Y. The Role of Mitochondrial Calcium Signaling in the Pathophysiology of Cancer Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1131:747–770. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12457-1_30
9. Winter JM, Yadav T, Rutter J. Stressed to death: Mitochondrial stress responses connect respiration and apoptosis in cancer. *Mol Cell*. 2022 Sep 15;82(18):3321–3332. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.07.012>
10. Glover HL, Schreiner A, Dewson G, Tait SWG. Mitochondria and cell death. *Nat Cell Biol*. 2024 Sep;26(9):1434–1446. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01429-4>
11. Castillo Ferrer C, Berthenet K, Ichim G. Apoptosis - Fueling the oncogenic fire. *FEBS J*. 2021 Aug;288(15):4445–4463. <https://doi.org/10.1111/febs.15624>
12. Zhao F, Chen DY, Jing B, Jiang Y, Liu LY, Song H. Effect of Flammulina velutipes polysaccharide on mitochondrial apoptosis in lung adenocarcinoma A549 cells. *Sci Rep*. 2024 Jul 12;14(1):16102. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57211-x>
13. Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., и др. Исследование факторов апоптоза в митохондриях ткани колоректального рака. *Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине)*. 2025;12(1):26–39. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-2>
14. Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Петрова Ю. А. Особенности распределения митохондриального цитохрома С у больных колоректальным раком. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2024;4:112–121. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2024-4-112-121>
15. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(1–1):22–28.
16. Гуреев А. П., Кокина А. В., Сыромятникова М. Ю., Попов В. Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мыши. *Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация*. 2015;4:6165.
17. Patergnani S, Danese A, Bouhamida E, Aguiari G, Prevati M, Pinton P, et al. Various Aspects of Calcium Signaling in the Regulation of Apoptosis, Autophagy, Cell Proliferation, and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 6;21(21):8323. <https://doi.org/10.3390/ijms21218323>
18. Shoshan-Barmatz V, Arif T, Shteinfer-Kuzmine A. Apoptotic proteins with non-apoptotic activity: expression and function in cancer. *Apoptosis*. 2023 Jun;28(5-6):730–753. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01835-3>
19. Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Сурикова Е. И., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Немашкалова Л. А. и др. Состояние системы факторов апоптоза в митохондриях клеток кожи и опухоли при стандартном и стимулированном росте меланомы B16/F10 у самок мышей C57BL/6. *Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине)*. 2021;8(1):8–19. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-1>

20. Додохова М. А., Сафроненко А. В., Котиева И. М., Милаева Е. Р., Шпаковский Д. Б., Тrepель В. Г. и др. Вторичная митохондриальная дисфункция как механизм противоопухолевого и антиметастатического действия гибридных оловоорганических соединений. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(11):28–33. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-11-05>

References

1. Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Moiseenko TI, Chernikova NV, Adamyan ML, et al. Modifying effect of obesity on the content of sex hormones and their receptors in endometrial adenocarcinoma and its surrounding tissue. *Cardiometry*. 2022;2:34–40. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.21.3440>
2. Filippova SYu, Mezheva IV, Chembarova TV, Novikova IA, Verenikina EV, Zhenilo OE, et al. Experience in creating primary cultures of endometrial cancer and studying cells carrying phenotype of cancer stem cells. *South Russian Journal of Cancer*. 2024;5(3):16–30. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-3-2> EDN: EYIRUH
3. Drocaş I, Crăţoiu Ş, Stepan AE, Drocaş IA, Stepan MD. Clinicopathological Prognostic Parameters of Endometrioid Endometrial Carcinomas. *Curr Health Sci J*. 2022 Apr-Jun;48(2):187–195.
4. Kit OI, Kovalenko NV, Maksimov AYU, Verenikina EV. Bioinformational and clinical aspects of identification of differentially expressed genes by tumor cells in endometrial carcinoma and rare forms of uterine body cancer. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(1):37–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18009>
5. Mang C, Birkenmaier A, Cathomas G, Humburg J. Endometrioid endometrial adenocarcinoma: an increase of G3 cancers? *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Jun;295(6):1435–1440. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4370-4>
6. Krishna Kumar K, Upadhyaya K, Cn RT. Bcl-2 May Contribute to Evolution of Endometrial Hyperplasia, but It Isn't a Factor in Subsequent Carcinogenesis. *Arch Razi Inst*. 2024 Aug 1;79(4):827–832. <https://doi.org/10.32592/ari.2024.79.4.827>
7. Singh P, Lim B. Targeting Apoptosis in Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2022 Mar;24(3):273–284. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01199-y>
8. Sterea AM, El Hiani Y. The Role of Mitochondrial Calcium Signaling in the Pathophysiology of Cancer Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1131:747–770. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12457-1_30
9. Winter JM, Yadav T, Rutter J. Stressed to death: Mitochondrial stress responses connect respiration and apoptosis in cancer. *Mol Cell*. 2022 Sep 15;82(18):3321–3332. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.07.012>
10. Glover HL, Schreiner A, Dewson G, Tait SWG. Mitochondria and cell death. *Nat Cell Biol*. 2024 Sep;26(9):1434–1446. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01429-4>
11. Castillo Ferrer C, Berthenet K, Ichim G. Apoptosis - Fueling the oncogenic fire. *FEBS J*. 2021 Aug;288(15):4445–4463. <https://doi.org/10.1111/febs.15624>
12. Zhao F, Chen DY, Jing B, Jiang Y, Liu LY, Song H. Effect of Flammulina velutipes polysaccharide on mitochondrial apoptosis in lung adenocarcinoma A549 cells. *Sci Rep*. 2024 Jul 12;14(1):16102. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57211-x>
13. Kit OI, Frantsiyants EM, Ilchenko SA, Bandovkina VA, Neskubina IV, Shikhlyarova AI, et al. Mitochondrial apoptosis factors in colorectal cancer tissue. *Research and Practical Medicine Journal*. 2025;12(1):26–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-2>
14. Kit OI, Frantsiyants EM, Ilchenko SA, Bandovkina VA, Neskubina IV, Petrova YuA. Characteristics of mitochondrial cytochrome C distribution in patients with colorectal cancer. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2024;4:112–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2024-4-112-121>
15. Egorova MV, Afanasyev SA. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *Siberian Medical Journal*. 2011;26(1–1):22–28. (In Russ.).
16. Gureev AP, Kokina AV, Syromyatnikov MYu, Popov VN. Optimization of methods for the mitochondria isolation from different mice tissues. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy* 2015;4:6165. (In Russ.).
17. Patergnani S, Danese A, Bouhamida E, Aguiari G, Previati M, Pinton P, et al. Various Aspects of Calcium Signaling in the Regulation of Apoptosis, Autophagy, Cell Proliferation, and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 6;21(21):8323. <https://doi.org/10.3390/ijms21218323>
18. Shoshan-Barmatz V, Arif T, Shteiinfer-Kuzmine A. Apoptotic proteins with non-apoptotic activity: expression and function in cancer. *Apoptosis*. 2023 Jun;28(5-6):730–753. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01835-3>
19. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Surikova EI, Shikhlyarova AI, Kaplieva IV, Nemashkalova LA, Trepitaki LK. The state of apoptosis factor system in mitochondria of skin and tumor cells in standard and stimulated growth of B16/F10 melanoma in female C57BL/6 mice. *Research and Practical Medicine Journal*. 2021;8(1):8–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-1>
20. Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM, Milaeva ER, Shpakovsky DB, Trepel VG, et al. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of antitumor and antimetastatic action of hybrid organotin compounds. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2021;24(11):28–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-11-05>

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>, eLibrary SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID: Y-1491-2018

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: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, eLibrary SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800

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>, eLibrary SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID: AAG-8731-2019

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: <http://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, eLibrary SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400

Меньшенина Анна Петровна – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-8659>, eLibrary SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

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>, eLibrary SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Researcher ID: AAG-9218-2019

Лесовая Наталья Сергеевна – младший 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/0000-0001-5686-8659>, eLibrary SPIN: 6995-9917, AuthorID: 706102, Scopus Author ID: 57218210795

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: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID: AAG-8708-2019

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>, eLibrary SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816

Адамян Мери Людвиговна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3746>, eLibrary SPIN: 9929-3414, AuthorID: 710702, Scopus Author ID: 58579808700

Женило Оксана Евгеньевна – к.м.н., научный сотрудник 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>, eLibrary SPIN: 4078-7080, AuthorID: 732220

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>, eLibrary SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Адамян Алла Оганесовна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-5101-7509>

Озеркова Елена Александровна – врач-онколог клинко-диагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0009-0005-8658-8902>, eLibrary SPIN: 8708-7013, AuthorID: 1277468

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>, eLibrary SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Information about authors:

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

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), 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>, eLibrary SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800

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>, eLibrary SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID: AAG-8731-2019

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: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, eLibrary SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400

Anna P. Menshenina – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher at the Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, eLibrary SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

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

Natalia S. Lesovaya – Junior Researcher at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>, eLibrary SPIN: 6995-9917, AuthorID: 706102, Scopus Author ID: 57218210795

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: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID: AAG-8708-2019

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>, eLibrary SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816

Meri L. Adamyan – Cand. Sci. (Medicine), researcher, Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3746>, eLibrary SPIN: 9929-3414, AuthorID: 710702, Scopus Author ID: 58579808700

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

Mark A. Rogozin – graduate student, Section of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, eLibrary SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Alla O. Adamyan – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-5101-7509>

Elena A. Ozerkova – oncologist of the clinical diagnostic Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0009-0005-8658-8902>, eLibrary SPIN: 8708-7013, AuthorID: 1277468

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

Участие авторов:

Франциянц Е. М. – написание текста статьи, концепция и дизайн исследования;
Каплиева И. В. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;
Нескубина И. В. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;
Петрова Ю. А. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;
Меньшенина А. П. – сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи;
Трепитак Л. К. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;
Лесовая Н. С. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;
Бандовкина В. А. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;
Сурикова Е. И. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;
Адамян М. Л. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;
Женило О. Е. – сбор и обработка материалов, концепция и дизайн исследования;
Рогозин М. А. – сбор и обработка материалов, концепция и дизайн исследования;
Адамян А. О. – сбор и обработка материалов, концепция и дизайн исследования;
Озеркова Е. А. – сбор и обработка материалов, концепция и дизайн исследования;
Верескунова А. А. – сбор и обработка материалов, оформление библиографии.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – writing the article, concept and design of the study;
Kaplieva I. V. – editing the text of the article, concept and design of the study;
Neskubina I. V. – editing the text of the article, concept and design of the study;
Petrova Yu. A. – collection and processing of materials, statistical processing;
Menshenina A. P. – collection and processing of materials, editing the text of the article;
Trepitaki L. K. – collection and processing of materials, statistical processing;
Lesovaya N. S. – collection and processing of materials, statistical processing;
Bandovkina V. A. – editing the text of the article, concept and design of the study;
Surikova E. I. – editing the text of the article, concept and design of the study;
Adamyan M. L. – editing the text of the article, concept and design of the study;
Zhenilo O. E. – collection and processing of materials, concept and design of the study;
Rogozin M. A. – collection and processing of materials, concept and design of the study;
Adamyan A. O. – collection and processing of materials, concept and design of the study;
Ozerkova E. A. – collection and processing of materials, concept and design of the study;
Vereskunova A. A. – collection and processing of materials, preparation of bibliography.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.