



3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Морфологическая характеристика эндометриоидной карциномы An3Ca и внутренних органов у мышей-самок Nude на фоне экспериментального сахарного диабета

А. И. Шихлярова, Е. М. Франциянц, И. В. Нескубина✉, В. А. Бандовкина,
Л. К. Трепитаки, П. С. Качесова, Е. А. Озеркова, А. П. Меньшенина, М. Л. Адамян,
О. Е. Женило, В. Л. Волкова, М. А. Гусарева, Н. Д. Ушакова

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

✉ neskubina.irina@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучение морфологических особенностей индуцированной эндометриоидной карциномы An3Ca и внутренних органов у мышей Balb/c Nude в условиях сахарного диабета.

Материалы и методы. В качестве объекта для моделирования опухоли матки в условиях сахарного диабета использовали самок мышей Balb/c Nude массой $25 \pm 2,5$ г. Экспериментальные группы: 1-я (контроль) – внутриматочный рост эндометриоидной карциномы ($n = 5$); 2-я (основная) – внутриматочный рост эндометриоидной карциномы на фоне сахарного диабета ($n = 5$). Микроскопию срезов опухолевого узла и органов (матка, яичники, печень, легкие, щитовидная железа, надпочечники, поджелудочная железа) осуществляли на микроскопе путем захвата фотоизображения цифровой камерой.

Результаты. Установлено, что рост опухоли без аллоксана приводил к образованию единственного опухолевого узла по правому рогу матки с сохранением основных морфологических признаков его архитектоники, в то время как на фоне введения аллоксана наблюдалось опухолевое образование, состоящее из нескольких отдельных узлов с полным стиранием структуры правого яичника и замещением опухолевой тканью. Отмечено метастатическое поражение печени с кровенаполнением сосудов паренхимы. В легких наблюдалась деструкция альвеолярно-бронхиального аппарата на фоне кровенаполнения сосудов, очагов кровоизлияния, накопления в просветах дыхательных путей слизи с обнаружением опухолевых клеток. Была зафиксирована картина тотального сгущения коллоида в фолликулах щитовидной железы. Отмечались инволютивные процессы в Х-зоне и клубочковой зоне коры надпочечников с очаговым расширением пучковой зоны. Моделирование диабета реализовалось в практически полном стирании экзокринной паренхимы поджелудочной железы с обнажением стромального цитоскелета органа, морфологическую идентичность которого удалось установить лишь по единичным мелким участкам дегенеративно измененных ацинусов и редким остаткам островков Лангерганса.

Заключение. При создании экспериментальной бимодельной системы патологических процессов – рак и диабет – отмечали морфологические признаки взаимного усиления механизмов негативного многовекторного системного влияния. Такой выраженный синергизм подтверждался стимуляцией опухолевого процесса и патологическими изменениями висцеральных органов, это позволяет расширить представления о патогенезе рака в условиях коморбидной патологии.

Ключевые слова: морфологические исследования, рост опухоли, коморбидная патология, карцинома матки, сахарный диабет, мыши-самки

Для цитирования: Шихлярова А. И., Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Бандовкина В. А., Трепитаки Л. К., Качесова П. С., Озеркова Е. А., Меньшенина А. П., Адамян М. Л., Женило О. Е., Волкова В. Л., Гусарева М. А., Ушакова Н. Д. Морфологическая характеристика эндометриоидной карциномы An3Ca и внутренних органов у мышей-самок Nude на фоне экспериментального сахарного диабета. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(3): 49-66. DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-3-3> EDN: VJDHXXG

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, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, WoS ResearcherID: AAG-8731-2019

Morphological characteristics of An3Ca endometrioid carcinoma and visceral organs in female nude mice with experimental diabetes mellitus

A. I. Shikhlyarova, E. M. Frantsiyants, I. V. Neskubina✉, V. A. Bandovkina, L. K. Trepitaki, P. S. Kachesova, E. A. Ozerkova, A. P. Menshenina, M. L. Adamyan, O. E. Zhenilo, V. L. Volkova, M. A. Gusareva, N. D. Ushakova

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

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To investigate the morphological features of induced An3Ca endometrioid carcinoma and visceral organs in BALB/c nude mice under conditions of diabetes mellitus.

Materials and methods. Female BALB/c nude mice weighing 25 ± 2.5 g were used to model uterine tumor growth under conditions of diabetes mellitus. The animals were divided into two experimental groups: group 1 (control) – intrauterine growth of endometrioid carcinoma ($n = 5$); group 2 (study group) – intrauterine growth of endometrioid carcinoma in the presence of diabetes mellitus ($n = 5$). Sections of the tumor nodules and organs (uterus, ovaries, liver, lungs, thyroid gland, adrenal glands, and pancreas) were examined microscopically, with images captured using a digital camera.

Results. Tumor growth without alloxan administration resulted in the formation of a single tumor nodule in the right uterine horn, with preservation of the main morphological features of its architecture. In contrast, alloxan administration was associated with the formation of a tumor consisting of several separate nodules that completely obliterated the structure of the right ovary and replaced it with tumor tissue. Metastatic involvement of the liver accompanied by vascular congestion of the parenchyma was observed. In the lungs, destruction of the alveolar and bronchial structures was accompanied by vascular congestion, foci of hemorrhage, mucus accumulation in the airway lumens, and the presence of tumor cells. Marked thickening of the colloid was observed throughout the thyroid follicles. Involutional changes were noted in the X-zone and zona glomerulosa of the adrenal cortex, with focal expansion of the zona fasciculata. Diabetes modeling resulted in almost complete loss of the exocrine pancreatic parenchyma, exposing the stromal framework of the organ. Its morphological identity could be established only from isolated small areas of degeneratively altered acini and rare remnants of the islets of Langerhans.

Conclusion. In the experimental bimodal model combining two pathological processes, cancer and diabetes mellitus, morphological evidence of mutually reinforcing mechanisms of adverse systemic effects involving multiple organs was observed. This pronounced synergistic effect was manifested by stimulation of tumor progression and pathological changes in visceral organs, expanding our understanding of cancer pathogenesis in the presence of comorbid disease.

Keywords: morphological studies, tumor growth, comorbid pathology, uterine carcinoma, diabetes mellitus, female mice

For citation: Shikhlyarova A. I., Frantsiyants E. M., Neskubina I. V., Bandovkina V. A., Trepitaki L. K., Kachesova P. S., Ozerkova E. A., Menshenina A. P., Adamyan M. L., Zhenilo O. E., Volkova V. L., Gusareva M. A., Ushakova N. D. Morphological characteristics of An3Ca endometrioid carcinoma and visceral organs in female nude mice with experimental diabetes mellitus. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(3): 49-66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-3-3> EDN: VJDHXG

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, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, WoS ResearcherID: AAG-8731-2019

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сахарный диабет и рак – это два сложных, многофакторных, разнородных хронических заболевания, сочетанное воздействие которых оказывает значительное влияние на качество и продолжительность жизни. В настоящее время диабет занимает пятое место в мире по распространенности среди причин смертности. К 2035 г. прогнозируется увеличение распространенности заболевания до 592 миллионов случаев. Рак является второй по распространенности причиной смертности в мире, и динамика показателей свидетельствует о дальнейшем росте заболеваемости [1].

Хотя лежащие в основе метаболические нарушения при развитии диабета до конца не изучены, исследования подтвердили, что фрагмент оси инсулин / инсулиноподобный фактор роста (IGF) (включая инсулинорезистентность, гиперинсулинемию и IGF), гипергликемия, воспалительные цитокины и половые гормоны создают благоприятные условия для пролиферации и инвазии раковых клеток. Ось инсулин/IGF активирует несколько метаболических и митогенных сигнальных путей; гипергликемия обеспечивает энергией рост раковых клеток; воспалительные цитокины влияют на апоптоз раковых клеток. Таким образом, эти три фактора влияют на все виды рака, в то время как половые гормоны играют важную роль только при раке молочной железы, раке эндометрия и простаты [2]. По данным метаанализа Ling S. и соавт., охватившего 151 когортное исследование с участием 32 миллионов человек, диабет ассоциирован с повышенным риском развития рака печени, поджелудочной железы и эндометрия, причем для рака эндометрия эта связь признана наиболее убедительной и устойчивой к влиянию неучтенных смешивающихся факторов [3]. Судя по популяционным данным, стандартизованный коэффициент заболеваемости раком эндометрия у женщин с диабетом достигает 1,69 по сравнению с общей популяцией [4].

Среди злокачественных опухолей, диагностируемых у женщин, эндометриоидная карцинома занимает шестое место по распространенности в мире [5]. По гистопатологической классификации эндометриоидную карциному подразделяют на два типа, которые существенно различаются по этиологии и прогнозу заболевания. Тип I является наиболее распространенным типом

рака эндометрия (80–90 %) и связан с высоким уровнем циркулирующих эстрогенов (эстроген-зависимый). Напротив, эндометриоидная карцинома типа II (10–20 %) – эстроген-независимая, и она имеет более сложную этиологию, которая еще полностью не изучена. Опухоли типа II характеризуются более агрессивным течением, что обуславливает необходимость применения иных терапевтических подходов. Так, для лечения опухоли типа I, часто диагностируемой на ранней стадии, применяют гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию. Для терапии опухоли типа II необходимо более обширное хирургическое вмешательство и адъювантная химиотерапия и/или лучевая терапия [6]. На развитие эндометриоидной карциномы влияют различные факторы риска, в том числе нарушение функции эндокриноцитов, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, также установлено влияние окислительного стресса и хронического воспаления [7].

Хотя диабет признан фактором риска развития эндометриоидной карциномы, его влияние на исходы лечения пациентов до сих пор обсуждается. Наличие диабета ассоциировано с неблагоприятными результатами терапии: у пациенток с эндометриоидной карциномой выявлено уменьшение показателей общей выживаемости [8].

Молекулярные изменения, связанные с диабетическим фенотипом, такие как нарушения передачи сигналов инсулина, которые приводят к нечувствительности к инсулину и последующей гиперинсулинемии, могут способствовать развитию опухоли за счет регуляции HIF-1 α , увеличения поглощения глюкозы и ее использования [9]. Для изучения патогенеза заболеваний и понимания влияния коморбидности целесообразно использование экспериментальных моделей [10–13]. Наиболее осуществимым методическим подходом при разработке лекарств являются исследования на линии раковых клеток – культуры клеток, но они представляют собой монослой клеток и не отражают всю сложность живого организма [14]. Преодолеть ограничения по использованию культур клеток позволяют модели рака, полученные от пациента. К ним относятся 3D-сфероиды/органоиды и модели ксенографтов – PDX [15]. Такие модели обеспечивают множество преимуществ: сохранение экспрессии генов и мутационного статуса, сохранение архитектуры ткани за счет

сохранения молекулярных и гистологических особенностей опухоли, а также возможность создания «идентичной» когорты мышей с опухолями, которая может быть использована для проведения доклинических исследований, тестирования и прогнозирования специфического ответа пациента на противоопухолевые препараты [16, 17].

Известны пять основных классов экспериментальных моделей рака эндометрия: спонтанного онкогенеза эндометрия у инбредных животных (крысы Donryu, крысы DA/Han, крысы BDII/Han); из фрагментов опухолей (эндопухоль крысы, опухоль EnCa 101 человека) или из инокулированных линий опухолевых клеток (Клетки RUCa-I, клетки Ишикавы и ECC-1 человека); эстрогенное воздействие или воздействие химического канцерогена на мышей CD-1 и ICR; трансгенные подходы – мыши, гетерозиготные по гену-супрессору опухоли PTEN (pten (+/-)-мыши) и линии опухолевых клеток эндометрия, культивируемые в условиях, способствующих морфологии и функциям, подобным *in vivo*, например, культура клеток на восстановленной базальной мембране [18]. Однако эти модели непригодны для изучения развития опухоли на фоне коморбидной патологии. Ортоотопические модели лучше моделируют клинический рак, особенно в отношении микроокружения опухоли, по сравнению с подкожными моделями [19].

Франциянц Е. М. и соавт. разработан способ создания ортоотопической модели рака эндометрия на фоне сахарного диабета. Самкам белых беспородных крыс внутрибрюшинно вводят аллоксан в дозе 15 мг/100 г массы тела, на следующий день (через 24 ч) животным в просвет правого маточного рога с помощью внутривенного катетера с инъекционным портом 22G, 0,9 × 25 mm вводят 0,5 мл опухолевой взвеси карциномы Герена в количестве $2,5\text{--}3,5 \times 10^6$ клеток [20].

Однако наиболее приближенным к реальным процессам стало использование трансплантированной опухоли человека – эндометриоидной карциномы человека An3Ca в матке самок мышей. Культуру клеток An3Ca в количестве 10 млн перевивают в мышцу задней ноги мыши Balb/c Nude, и после того, как вырастает опухоль, ее фрагмент трансплантируют в рог матки самок мышей Balb/c Nude, где она растет и развивается. В такой модели получения карциномы эндометрия в условиях смодели-

рованного сахарного диабета представляется возможность детального морфологического контроля как самой опухоли, так и других органов, подвергшихся одновременному патогенному влиянию, что может способствовать раскрытию особенностей патогенеза рака в сочетании с данным коморбидным процессом.

Цель исследования: изучение морфологических особенностей индуцированной эндометриоидной карциномы An3Ca и внутренних органов у мышей Balb/c Nude в условиях сахарного диабета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводили на мышах-самках линии Balb/c Nude ($n = 10$) с начальной массой $25 \pm 2,5$ г. Экспериментальные группы: внутриматочный рост эндометриоидной карциномы – контрольная группа ($n = 5$); внутриматочный рост эндометриоидной карциномы на фоне сахарного диабета – основная группа ($n = 5$), что обеспечивало получение 70 морфологических препаратов для исследования (по 7 органов от 10 животных). Данная группа позволяла провести сравнительное исследование влияния сахарного диабета на характер опухолевого роста и морфологию внутренних органов. Животные были получены из ФГБУН Государственный научный центр РФ «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» РАН, филиал ИБХ РАН (питомник) (г. Пущино, Московская область).

Мышам-самкам Balb/c Nude воспроизводили независимые модели сахарного диабета, а затем внутриматочного роста эндометриоидной карциномы. Для этого использовали клеточную линию эндометриоидной карциномы An3Ca, которая была получена из коллекции Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург). Клеточную линию аденокарциномы эндометрия человека An3Ca культивировали в полной питательной среде на основе DMEM (ServiceBio, Китай) с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки (HyClone, США), 1 % незаменимых аминокислот (Gibco, США), 1 % глутамина (Биолот, Россия) и 1 % гентамицина (Биолот, Россия) во влажной атмосфере с 5,0 % CO₂ при температуре 37 °C. Для получения перевивного материала и поддержания штамма мышам-донорам опухолевого материала Balb/c Nude ($n = 3$) трансплантировали 0,3 мл взвеси жизнеспособных клеток An3Ca

в стерильном фосфатно-солевом буфере PBS (pH 7,4) в количестве $12,0 \times 10^6$, клетки инокулировали внутримышечно в заднюю правую конечность. Подсчет опухолевых клеток производился на клеточном анализаторе ADAMIILS (Nano Entek, Korea). После достижения опухолью объема $\sim 2,0 \text{ см}^3$, при котором не наблюдалось обратного развития опухоли, животных подвергали эвтаназии, опухоль извлекали и гомогенизировали в стерильном PBS для последующей трансплантации в матку мыши.

У мышей Balb/c Nude моделировали аллоксановый диабет: водный раствор аллоксана моногидрата (Sigma-Aldrich, Cat A7413, США) вводили однократно подкожно в дозе 20 мг/100 г массы животного. За 8 ч до введения аллоксана у животных изымали корм, доступ к воде сохранялся *ad libitum*. Диабет моделировали в день внутриматочной трансплантации An3Ca.

Измерение глюкозы крови проводили в утренние часы (8:00–9:00 часов). Животное фиксировали в вертикальном положении, внутреннюю поверхность бедра обрабатывали 70 % этиловым спиртом, медиальную подкожную вену бедра визуализировали и пунктировали одноразовым стерильным ланцетом-скарификатором iCheck (DIAMEDICAL LTD, Великобритания). Первую каплю убирали сухим ватным тампоном и далее проводили измерение глюкозы с помощью глюкометра iCheck (DIAMEDICAL LTD, Великобритания).

Через час после введения аллоксана животных наркотизировали. Глубокая наркотизация мышей Balb/c Nude достигалась комбинацией ксилазина гидрохлорида («Ксила», Interchemie werken «De Adelaar» Eesti AS, Эстония) и тилетамина гидрохлорида в сочетании с золазепамом гидрохлоридом («Золетил 100», Virbac, Франция). Препарат «Ксила» (концентрация 20 мг/кг) вводили внутримышечно в дозе 30 мг/кг массы животного, через 10 мин внутримышечно вводили препарат «Золетил 100» в виде водного раствора (концентрация 15 мг/мл) в дозе 6 мг/100 г массы животного. Хирургическая стадия наркоза наступала через 10 мин.

Самкам мышей Balb/c Nude в условиях наркоза в асептических условиях скальпелем проводилась срединная лапаротомия. Длина разреза 1 см. Наполненный мочевой пузырь выводился в рану и отклонялся кпереди. В рану выводились маточные рога. Правый или левый маточный рог фиксировался мягким пинцетом. В просвет правого маточного рога с помощью инсулинового шприца вводили $0,1 \text{ мл}$ опухолевой взвеси, т.е. вводилось $1,5\text{--}2,5 \times 10^6$ клеток. Рог матки перевязывался кетгутом для предотвращения излития взвеси в брюшную полость. После этого рана трижды обрабатывалась антисептическим раствором (фурациллин 1 : 5000).

Использовали синтетический рассасывающийся хирургический шовный материал Polysorb (Covidien) SL-634, размер нити USP 5/0,

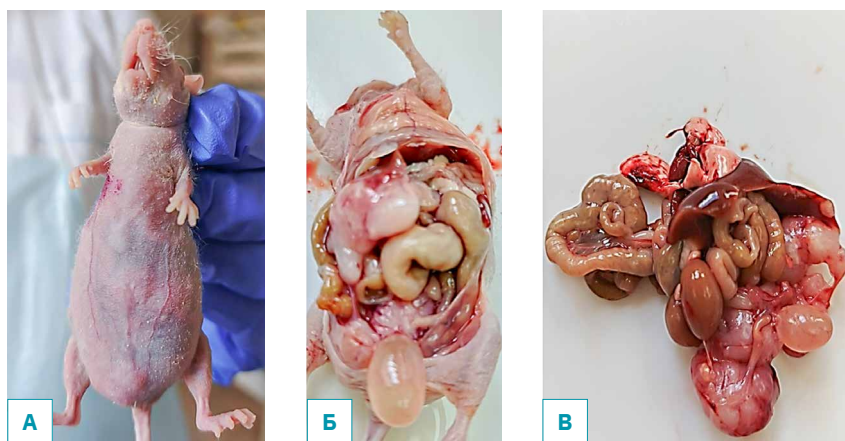


Рис. 1. Патологические изменения у мыши Balb/c Nude: клиническая и макроскопическая картина опухолевых узлов. А – увеличение живота в объеме у мыши Balb/c Nude; Б – макроскопическая картина после вскрытия брюшной полости; В – матка и рога матки с опухолевыми узлами.

Figure 1. Pathological changes in a BALB/c nude mouse: clinical and macroscopic appearance of tumor nodules. А – abdominal distension in a BALB/c nude mouse; Б – macroscopic appearance after opening the abdominal cavity; В – uterus and uterine horns with tumor nodules.

игла 19 мм 3/8 круга обратно-режущая тонкая (Medtronic plc, Ирландия). Шовным материалом на атравматической игле двумя одиночными узловыми швами ушивался дефект кожи, операционная рана обрабатывалась 2 % раствором H_2O_2 . Повязка на рану не накладывалась в связи со сложностью ее фиксации и низким риском нагноения раны. Аналогичным способом воспроизводили модель внутриматочного роста эндометриодной карциномы мышам-самкам Balb/c Nude без сахарного диабета. По истечении 36 сут., когда у животных диагностировали увеличение живота в объеме (рис. 1), их умерщвляли.

После выведения животных из эксперимента извлеченный материал опухоли и органов (матка, яичники, печень, легкие, щитовидная железа, надпочечники, поджелудочная железа) фиксировали в 10 % забуференном формалине (Biovitrum) и подвергали парафиновой проводке в автоматическом гистологическом процессоре Tissue-TekXpress X120 (SakuraFinetek, Япония). Заливку тканей в парафин осуществляли на станции HistoCoreArcadia (Leica, Германия). Далее при помощи ротационного микротомы HistoCoreAutoCut (Leica, Германия) изготавливали серию срезов толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином в аппарате для окрашивания Tissue-TekPrisma (SakuraFinetek, Япония). Микропрепараты анализировали на микроскопе Leica DM LS2 путем захвата фотоизображения цифровой камерой «OLYMPUS Camedia C-5050» (Germany) и устройства для ввода изображения в компьютер «OLYMPUS C-3040 ADU» (Japan).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Трансплантация клеток опухоли An3CA мышам Nude в правый рог матки приводила к развитию опухоли как при самостоятельном росте, так и на фоне сахарного диабета. При изучении морфологической картины опухоли мышей Nude контрольной группы – без сахарного диабета в правом роге матки выявлена характерная для злокачественного образования крупная конгломерация атипичных клеток, окруженных рыхлой соединительнотканной оболочкой (рис. 2А). Паренхима опухоли была представлена участками плотно упакованных клеток карциномы, разделенных множественными хорошо выраженными стромальными тяжами и развитой сосудистой сетью, крупные и мелкие сосуды которой

были заполнены эритроцитами и лейкоцитами, а также встречались клетки опухоли, что указывало на гематогенный путь метастазирования (рис. 2Б, В). Клетки метастаза опухоли, размер которых варьировал в широких пределах, имели неправильную округлую или вытянутую форму без четко выраженной наружной клеточной мембраны. Ядра были крупного размера и имели разнообразную форму сегментарного, серповидного, полигонального характера с выраженной инвагинацией ядерной оболочки (рис. 2Г). В них определялись ядрышки и крупные зерна ядерного хроматина. Выявлялись множественные фигуры патологического митоза. Помимо пролиферативной активности в клетках и межклеточном пространстве можно было отметить наличие характерной для карциномы эндометрия секреторной функции, о которой свидетельствовало значительное количество вакуолей разного размера, что особенно проявилось при прорастании опухоли в яичник, сохранявший свою архитектуру (рис. 2Д, Е).

При морфологическом исследовании ткани матки и правого яичника мышей-самок Nude основной группы с введением An3CA в матку в сочетании с применением аллоксана было выявлено более агрессивное поведение опухоли. Во-первых, опухоль имела многоузловой вид и наблюдалось прорастание опухоли с расслоением мышечных волокон матки (рис. 3А). Во-вторых, при росте опухолевых узлов по правому рогу матки полное стирание структуры наблюдалась и в правом яичнике (рис. 3Б, В). Оставшиеся единичные примордиальные фолликулы были окружены аморфным веществом и опухолевыми клетками в виде скоплений и тяжей. Определялись крупные конгломерации опухолевых клеток карциномы, плотно прилегающих друг к другу, выявлялись крупные и мелкие очаги спонтанного некроза, а также участки кровоизлияния (рис. 3Г). Обращало внимание наличие множества внутри- и межклеточных вакуолей, указывающих на обильную секреторную активность опухолевых клеток. На препаратах можно было видеть скопление вакуолей по периферии опухолевых узлов (рис. 3Д), а также в окружающих тканях, заполнявших промежутки между расслоенными волокнами (рис. 3Е). Это свидетельствовало о муцинозном характере опухоли, что было наглядно продемонстрировано при микроскопировании с высоким разрешением микроскопа (рис. 3Ж, З). На снимках представ-

лена плотная конгломерация клеток, образующих характерное для карциномы эндометрия подобие железистых сосочков с наполнением цитоплазмы мелких и укрупненных секреторных вакуолей, содержимое которых проникало из опухолевой ткани на периферию опухоли по ходу стромальных тяжей и через ее сосуды.

Сравнительная морфологическая картина левого яичника, визуально не затронутого ростом опухоли, свидетельствовала об относительной сохранности общей архитектоники органа. На рис. 4А четко определяется корковая зона яичника с герминальным эпителием и стромальной тканью. В этой зоне расположены фолликулы на разных этапах созревания. Наиболее мелкие представляют собой функционирующие примордиальные фолликулы, а также можно видеть первичный униламнарный фолликул (рис. 4Б со стрелкой) и вторичный униламнарный фолликул (рис. 4В со стрелкой). Этот функциональ-

ный ряд замыкают представленные на снимке гибнущие овоциты (рис. 4Г со стрелками). Всю центральную часть яичника заполняют желтые тела.

Стало очевидным, что воспроизведение модели рака эндометрия, развивающегося на фоне сахарного диабета, демонстрирует морфологические признаки усиления злокачественного потенциала самой опухоли.

В контрольной группе (без диабета) морфологическая картина печени, легких, щитовидной железы, надпочечников и поджелудочной железы соответствовала гистологической норме для мышей линии Balb/c Nude.

Представляло интерес провести морфологический контроль влияния на некоторые висцеральные органы и системы, чтобы расширить представление о патогенезе опухолевого процесса в сочетании с данной коморбидной патологией. В первую очередь была изучена

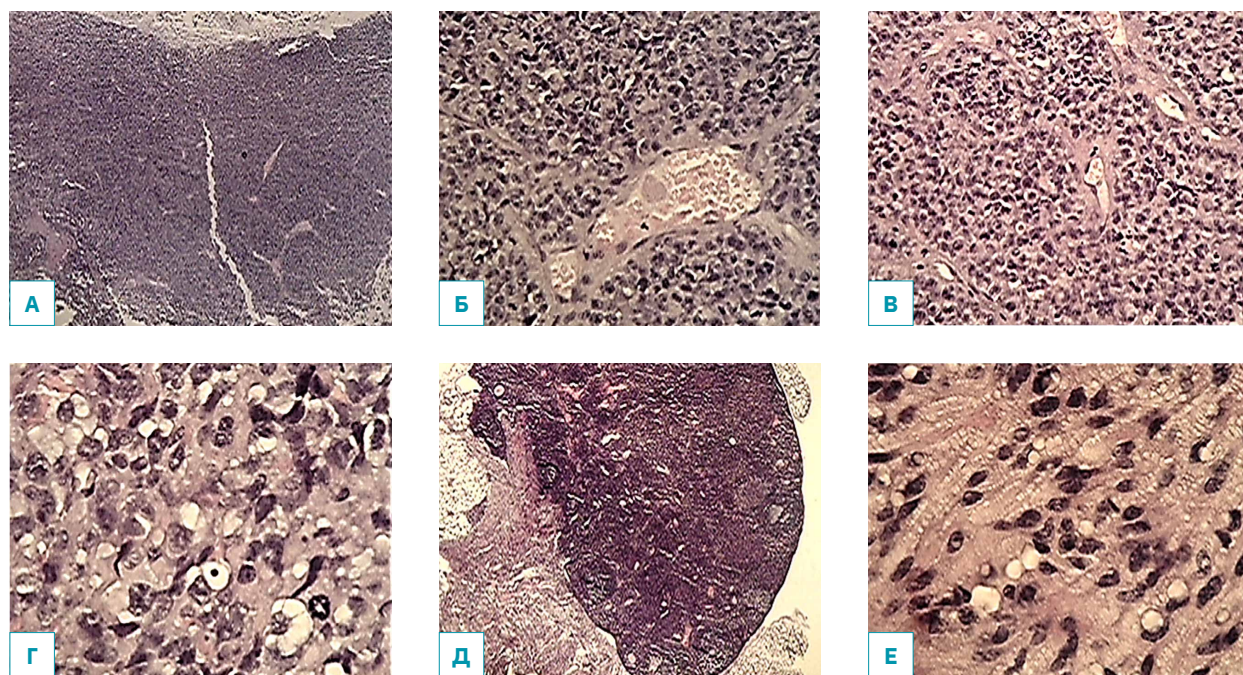


Рис. 2. Пример опухолевого узла, расположенного по правому рогу матки мыши Nude контрольной группы на 36-е сутки после введения An3Ca в матку. А – внешний вид опухолевого узла; ув. $\times 50$; Б, В – клеточная структура ткани опухоли со стромальными тяжами, крупными и мелкими кровеносными сосудами; ув. $\times 400$; Г – выраженный клеточный полиморфизм с широкой вариацией размеров и формы ядер с фигурами патологического митоза, наличие внутриклеточных секреторных вакуолей; ув. $\times 1000$; Д – общий вид правого яичника; ув. $\times 100$; Е – прорастающие в яичник клеточные тяжи карциномы с мелкими и крупными вакуолями; ув. $\times 1000$.

Fig. 2. Representative tumor nodule located in the right uterine horn of a nude mouse from the control group on day 36 after intrauterine administration of An3Ca. А – gross appearance of the tumor nodule, $\times 50$; Б, В – cellular architecture of the tumor tissue with stromal strands and large and small blood vessels, $\times 400$; Г – pronounced cellular polymorphism with marked variation in nuclear size and shape, abnormal mitotic figures, and intracellular secretory vacuoles, $\times 1000$; Д – general view of the right ovary, $\times 100$; Е – carcinoma cell strands invading the ovary, with small and large vacuoles, $\times 1000$.

микроструктура печени, где был обнаружен метастатический узел (рис. 5).

Как показано на рис. 5, метастатический узел сохраняет структуру первичной опухоли, индуцированной введением An3CA в матку на фоне применения аллоксана, демонстрируя характерные полиморфные клетки карциномы с неправильной формой ядер, фигурами патологического митоза, многочисленными мелкими и крупными секреторными вакуолями (рис. 5Б, Г). По периметру метастаза сохраняются значительные участки сохраненной соединительнотканной оболочки печени, однако во многих местах нарушается ее целостность и опухолевые клетки активно проникают в ткань печени, вызывая необратимое повреждение гепатоцитов. В прилежащих к метастазу карциномы участках нарушается балочная структура, деградирует ядерный аппарат, клетки теряют форму и происходит аморфизация путем слияния цитоплазматической субстанции. На удаленных от метастаза участках долей печени

наблюдается кровенаполнение крупных сосудов, нарушение структуры классической триады портальной артерии, портальной вены и желчного протока (рис. 6). В сети синусоидов, образованных междольковыми артериями, определяются конгломерации опухолевых клеток.

В ткани легкого было отмечено деструктивные изменения на фоне крупных и мелких очагов кровоизлияния, которые заполняли межальвеолярные пространства (рис. 7А, Б). Уменьшение альвеолярных мешочков сопровождалось проникинением в них кровяных элементов с частичным или полным гемолизом. В просвете бронхиол определялось накопление слизи и клеточных элементов, включая опухолевые клетки (рис. 7В). В очагах кровоизлияния можно было обнаружить скопление клеток опухоли в окружении лимфоцитов и фибробластов (рис. 7Г).

На фоне применения аллоксана в организме-носителе опухоли, индуцированной введением An3CA в матку, была изучена морфологическая

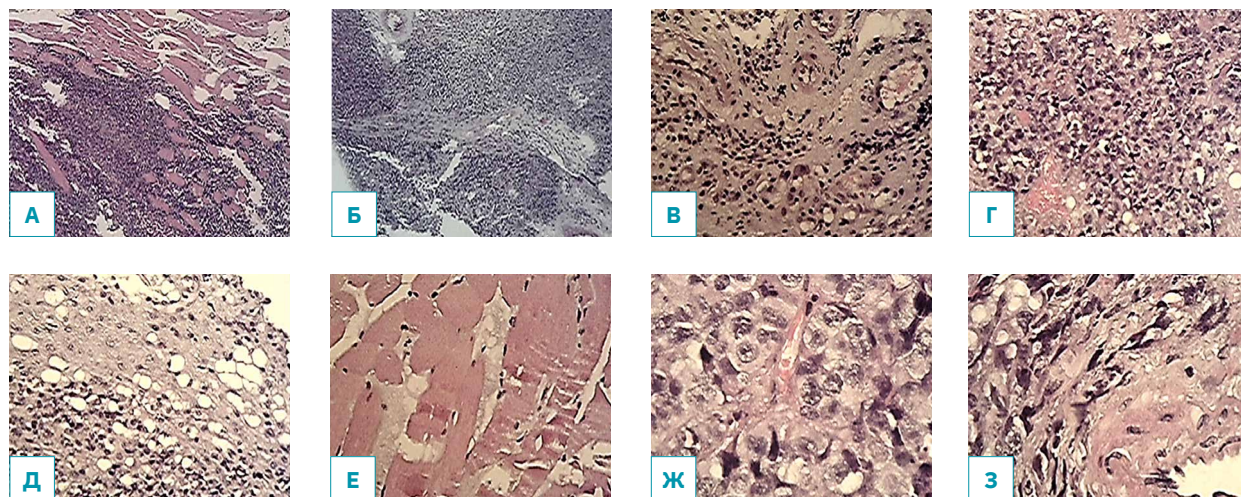


Рис. 3. Фрагменты ткани матки и правого яичника у мыши Nude на 36-е сутки после введения An3CA в матку на фоне применения аллоксана. А – поражение ткани матки опухолью, прорастание клеток опухоли с расслоением мышечных волокон; ув. $\times 100$; Б, В – агрессивный рост опухолевых клеток в яичнике с полным стиранием структуры органа и редукцией фолликулов; ув. $\times 100$; ув. $\times 400$; Г – плотное расположение опухолевых клеток, множественные мелкие очаги некроза и кровоизлияния, наличие внутриклеточных вакуолей и жировых клеток; ув. $\times 400$; Д, Е – заполнение краевой зоны опухолевого узла и промежутков окружающих мышечных волокон вакуолями со слизистым содержимым; ув. $\times 400$; Ж, З – плотно контактирующие группы полиморфных клеток карциномы с неправильной формой ядер, фигурами патологического митоза, многочисленными мелкими и крупными секреторными вакуолями в межклеточном пространстве; ув. $\times 1000$.

Fig. 3. Fragments of uterine and right ovarian tissue from a nude mouse on day 36 after intrauterine administration of An3Ca in the presence of alloxan. A – tumor involvement of the uterine tissue with tumor cell invasion and separation of muscle fibers, $\times 100$; Б, В – aggressive growth of tumor cells in the ovary with complete loss of the organ architecture and follicular reduction, $\times 100$ and $\times 400$, respectively; Г – densely arranged tumor cells, multiple small foci of necrosis and hemorrhage, with intracellular vacuoles and adipocytes, $\times 400$; Д, Е – vacuoles containing mucinous material filling the peripheral zone of the tumor nodule and the spaces between the surrounding muscle fibers, $\times 400$; Ж, З – closely packed groups of polymorphic carcinoma cells with irregularly shaped nuclei, abnormal mitotic figures, and numerous small and large secretory vacuoles in the intercellular space, $\times 1000$.

картина щитовидной железы и надпочечников, принимающих непосредственное участие в адаптивной регуляции гомеостаза в ответ на сочетанную патологию.

На рис. 8А, Б представлены характерные признаки застойного состояния фолликулов щитовидной железы, размеры которых варьировали в широких пределах.

Можно полагать, что наличие таких морфологических признаков, как выстилка фолликулярного эпителия уплощенной формы, а также заполнение просвета фолликула плотным коллоидом, демонстрировало картину подавления функционального состояния такого важного звена эндокринного метаболизма, как щитовидная железа.

Морфологическая картина надпочечников в полной мере отражала целостный характер патологических изменений в условиях развития

опухоли в организме мышей Nude на 36-е сутки после введения An3Ca в матку на фоне применения аллоксана. Так, при общем исследовании препарата надпочечников, обращало внимание значительное сужение мозгового вещества относительно коркового в силу неравномерно расширенных Х-зоны (напоминающей сетчатую) и пучковой зоны (рис. 9А). На границе мозгового вещества и Х-зоны были отмечены вакуолярные изменения в ней, свидетельствующие об инволютивном характере процессов (рис. 9Б, В).

Корковая зона надпочечников была представлена однорядным клубочковым слоем, переходящим в широкую пучковую зону, которая на поперечном срезе надпочечника с одной стороны была заметно увеличена, что указывало на возможное локальное усиление секреции глюкокортикоидов как основных участников

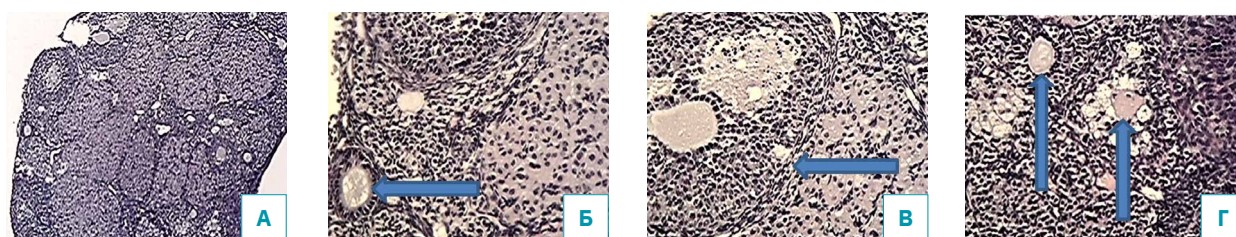


Рис. 4. Левый яичник мыши Nude на 36-е сутки после введения An3Ca в матку на фоне применения аллоксана. А – общий вид яичника с сохраненной структурой периферических фолликулов и желтых тел в центральной зоне; ув. $\times 100$; Б – первичный униламнарный фолликул; В – вторичный униламнарный фолликул; Г – гибнущие овоциты; ув. $\times 400$.

Fig. 4. Left ovary of a nude mouse on day 36 after intrauterine administration of An3Ca in the presence of alloxan. А – general view of the ovary with preserved peripheral follicles and corpora lutea in the central zone, $\times 100$; Б – primary unilaminar follicle; В – secondary unilaminar follicle; Г – degenerating oocytes, $\times 400$.

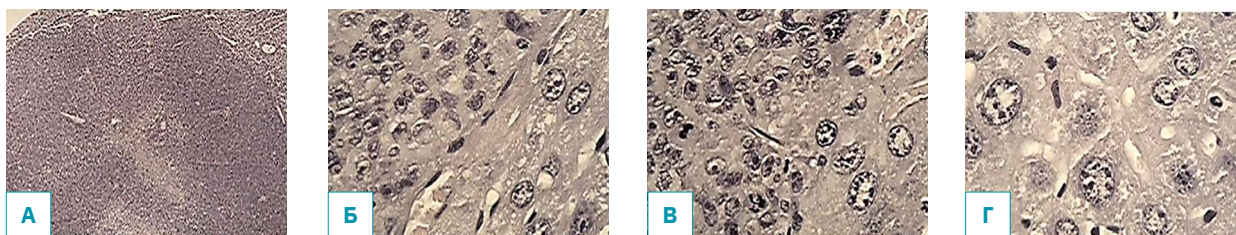


Рис. 5. Фрагмент печени мыши Nude на 36-е сутки после введения An3Ca в матку на фоне применения аллоксана. А – общий вид метастатического узла в печени с краевыми участками роста и центральной некротически измененной частью; ув. $\times 50$; Б – участок сохраненной границы между метастазом опухоли и печенью; ув. $\times 1000$; В – участок проникновения опухолевых клеток в ткань печени; ув. $\times 1000$; Г – истончение или утрата ядерной оболочки и диффузный характер распределения хроматина ядер гепатоцитов; ув. $\times 1000$.

Fig. 5. Fragment of the liver of a nude mouse on day 36 after intrauterine administration of An3Ca in the presence of alloxan. А – general view of a metastatic nodule in the liver with peripheral areas of tumor growth and a centrally located necrotic area, $\times 50$; Б – area with a preserved boundary between the tumor metastasis and liver tissue, $\times 1000$; В – area of tumor cell invasion into the liver tissue, $\times 1000$; Г – thinning or loss of the nuclear envelope and diffuse distribution of chromatin in hepatocyte nuclei, $\times 1000$.

формирования общей неспецифической адаптационной реакции стресс H.Selye.

При морфологическом исследовании поджелудочной железы у мышей Nude на 36-е сутки после введения An3CA в матку на фоне применения аллоксана выявилась картина практически полной дегенерации инсулин-продуцирующего органа (рис. 10).

Визуализация общего вида препарата поджелудочной железы характеризовалась практически полным стиранием клеточной структуры

экзокринной паренхимы до проявления тотально опустошенного стромального цитоскелета (рис. 10А, Б).

Признаками морфологической идентичности органа служили сохранившиеся одиночные мелкие участки дегенеративно измененных экзокринных клеток (ацинусы) и редко встречаемые островки Лангерганса, в которых структура инсулин-продуцирующих бета-клеток была уплотнена со значительным сгущением цитоплазмы и пикнотичностью ядер (рис. 10В, Г).

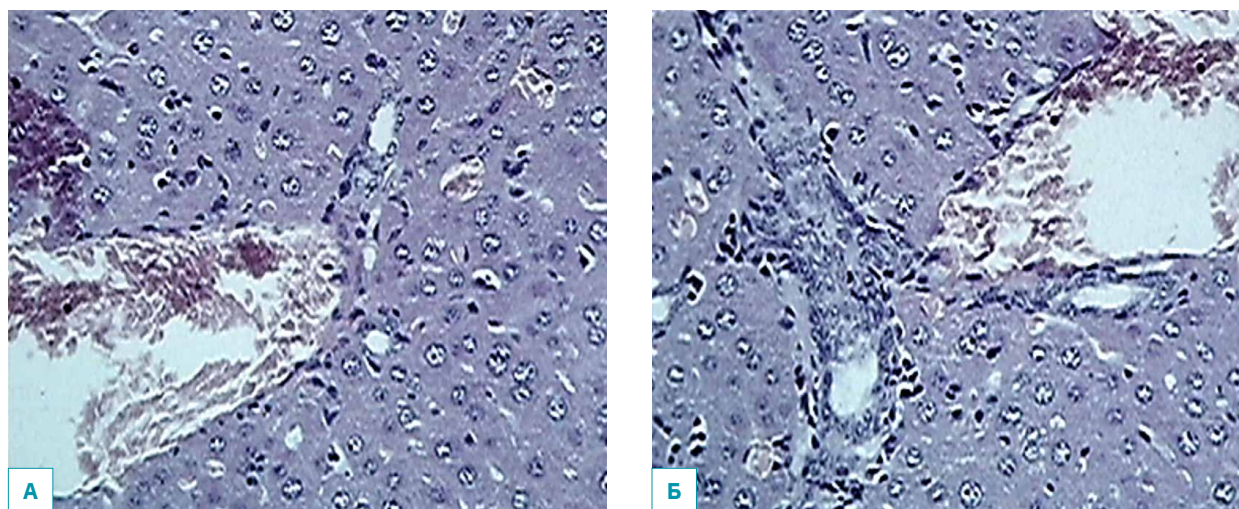


Рис. 6. Фрагмент печени мыши Nude на 36-е сутки после введения An3CA в матку на фоне применения аллоксана. А – увеличение размеров и кровенаполнение портальных вен; ув. $\times 400$; Б – образование сети синусоидов междольковой артерии, наполненных опухолевыми клетками; ув. $\times 400$.

Fig. 6. Fragment of the liver of a nude mouse on day 36 after intrauterine administration of An3Ca in the presence of alloxan. А – enlargement and blood engorgement of the portal veins, $\times 400$; Б – formation of a network of sinusoids of the interlobular artery filled with tumor cells, $\times 400$.

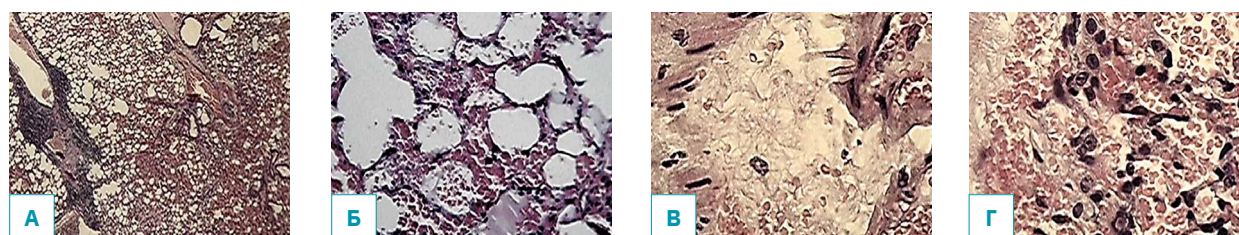


Рис. 7. Фрагмент легких мыши Nude на 36-е сутки после введения An3CA в матку на фоне применения аллоксана. А – деструктивные изменения бронхиально-альвеолярного аппарата с множественными очагами кровоизлияния; ув. $\times 50$; Б – альвеолярные мешочки с включением клеточных элементов крови на участках кровоизлияния; ув. $\times 400$; В – нарушения структуры бронхиол с наполнением просвета слизи, клетками крови и единичными опухолевыми клетками; ув. $\times 1000$; Г – участок кровоизлияния с присутствием группы опухолевых клеток в окружении лимфоцитов, гистиоцитов; ув. $\times 1000$.

Fig. 7. Fragment of the lungs of a nude mouse on day 36 after intrauterine administration of An3Ca in the presence of alloxan. А – destructive changes in the bronchoalveolar structures with multiple foci of hemorrhage, $\times 50$; Б – alveolar sacs containing blood cells in areas of hemorrhage, $\times 400$; В – disruption of bronchiolar architecture, with the lumen filled with mucus, blood cells, and occasional tumor cells, $\times 1000$; Г – area of hemorrhage containing a group of tumor cells surrounded by lymphocytes and histiocytes, $\times 1000$.

На микрофото видно, что сохранившийся крупный междольковый проток содержит конгломерацию эндокринных клеток островка Лангерганса. При этом утратившие клеточную целостность голые пикнотичные ядра устремлены в просвет протока (рис. 10Д). Остаточные группы экзокриноцитов демонстрируют полное опустошение апикальной части, которая в норме богата секретом, а базофильная базальная часть, содержащая РНК, предельно истончена (рис. 10Е).

ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании роста карциномы матки у мышей Nude на 36-е сутки путем трансплантации фрагмента An3Ca без введения аллоксана, а также роста опухоли в условиях моделирования диабета при введении аллоксана (бимодельная система) были обнаружены различия на макро- и микроуровне. Во-первых, индуцированный рост опухоли без аллоксана реализовался, образуя единственный опухолевый узел

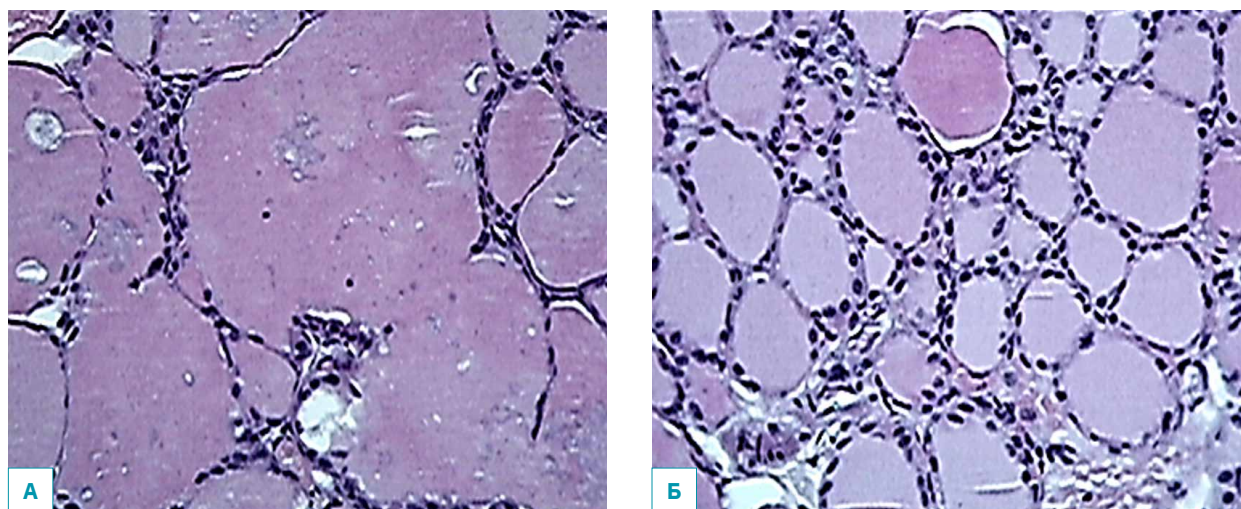


Рис. 8. Щитовидная железа мыши Nude на 36-е сутки после введения An3Ca в матку на фоне применения аллоксана. А – крупные краевые фолликулы со сгущением коллоида, плоским фолликулярным эпителием с элементами десквамации; ув. $\times 400$; Б – средняя и центральная части щитовидной железы с мелкоразмерными фолликулами, заполненными загустевшим коллоидом, плоский фолликулярный эпителий, участки интерстиция; ув. $\times 400$.

Fig. 8. Thyroid gland of a nude mouse on day 36 after intrauterine administration of An3Ca in the presence of alloxan. А – large peripheral follicles with thickened colloid and flattened follicular epithelium showing areas of desquamation, $\times 400$; Б – middle and central regions of the thyroid gland with small follicles filled with thickened colloid, flattened follicular epithelium, and areas of interstitial tissue, $\times 400$.

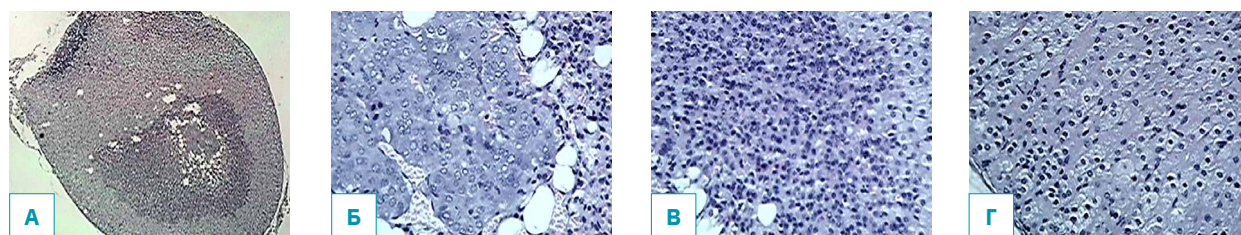


Рис. 9. Надпочечник мыши Nude на 36-е сутки после введения An3Ca в матку на фоне применения аллоксана. А – общий вид надпочечника с выраженным сужением мозгового вещества относительно коркового; ув. $\times 50$; Б, В – вакуолярные изменения расширенной Х-зоны; ув. $\times 400$; Г – истонченная клубочковая зона, переходящая в расширенную пучковую зону коры надпочечников; ув. $\times 400$.

Fig. 9. Adrenal gland of a nude mouse on day 36 after intrauterine administration of An3Ca in the presence of alloxan. А – general view of the adrenal gland showing marked narrowing of the medulla relative to the cortex, $\times 50$; Б, В – vacuolar changes in the expanded X-zone, $\times 400$; Г – thinned zona glomerulosa transitioning into the expanded zona fasciculata of the adrenal cortex, $\times 400$.

по правому рогу матки, в то время как на фоне введения аллоксана наблюдалось опухолевое образование, состоящее из нескольких отдельных узлов. Во-вторых, опухолевая прогрессия без аллоксана затрагивала правый яичник, сохраняя при этом основные морфологические признаки его архитектоники, а при наличии условий воздействия диабет-индуцирующего препарата наблюдалось полное стирание структуры правого яичника и замещение ее опухолевой тканью. Эти различия позволяют предполагать более агрессивный характер роста карциномы матки при формировании бимодельной системы патологических процессов. Однако, несмотря на эти различия, следует отметить сохранение основных морфологических признаков клеточной структуры карциномы матки. Сходство выражалось в высокой вариабельности размеров клеток, с крупными ядрами сегментарной, серповидной, полиго-

нальной формы с выраженной инвагинацией ядерной оболочки, с ядрышками и крупными зернами ядерного хроматина. Определялись многочисленные фигуры патологического митоза. Наряду с выраженной пролиферативной активностью выявлялись морфологические признаки секреторной активности, связанные с образованием многочисленных вакуолей, накапливающих секрет, о выведении которого свидетельствовало обилие слизи в брюшной полости.

Как известно, гиперинсулинемия связана с нарушением пролиферативной активности эндометрия, гиперплазией эндометрия без/с атипией, а не только с раком эндометрия, и может быть ключевым фактором, инициирующим и способствующим развитию гиперпластических поражений эндометрия [21]. По данным Pearson-Stuttard J. и соавт., отмечается взаимосвязь между генетической предрасположен-

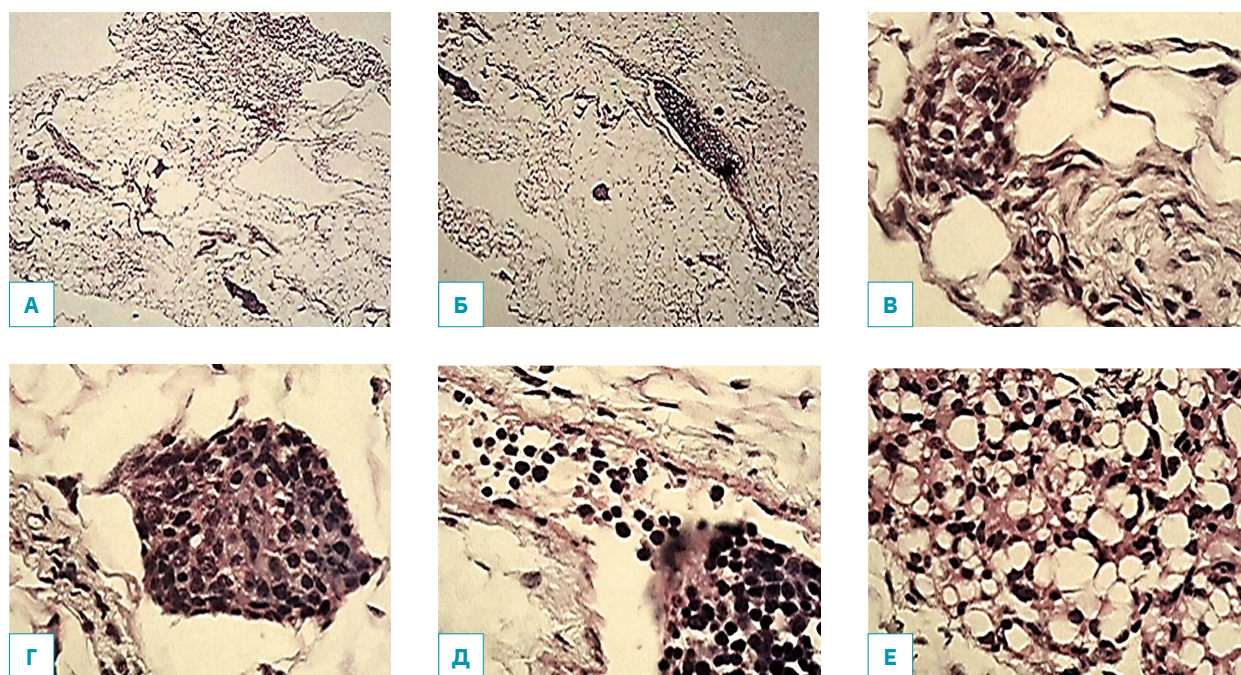


Рис. 10. Поджелудочная железа мыши Nude на 36-е сутки после введения An3Ca в матку на фоне применения аллоксана. А, Б – стирание архитектоники поджелудочной железы, остаточные одиночные мелкие участки дегенеративно измененной экзокринной паренхимы, крупные сосуды и междольковый проток; ув. $\times 100$; В, Г – участки деструктивно измененной эндокринной части (островки Лангерганса); Д, Е – крупный междольковый проток с конгломерацией эндокриноцитов с высвобождением пикнотичных ядер, секреторное опустошение апикальной части экзокриноцитов; ув. $\times 1000$.

Fig. 10. Pancreas of a nude mouse on day 36 after intrauterine administration of An3Ca in the presence of alloxan. А, Б – loss of pancreatic architecture, with isolated small residual areas of degeneratively altered exocrine parenchyma, large blood vessels, and an interlobular duct, $\times 100$; В, Г – areas of destructive changes in the endocrine pancreas (islets of Langerhans); Д, Е – large interlobular duct with conglomerates of endocrine cells showing pyknotic nuclei and secretory depletion of the apical regions of exocrine cells, $\times 1000$.

ностью к сахарному диабету 2-го типа и шестью видами рака: колоректальный, гепатоцеллюлярный, рак желчного пузыря, молочной железы, матки и поджелудочной железы [22].

Коморбидность имеет прогностическое значение как при раке эндометрия I типа, так и при раке эндометрия II типа, хотя общий прогноз при этих типах различается. Влияние коморбидности зависит от стадии рака, но остается значительным, независимо от типа [6].

Морфологическая идентификация структуры опухоли в условиях диабета с проявлением многоузлового характера роста в матке с поражением яичника подтверждена и при исследовании некоторых висцеральных органов. Установлено метастатическое поражение печени, которое отразилось и на общем структурном уровне в виде нарушения классической портальной триады, поскольку междольковая артерия образовывала сеть синусоидов, заполненную элементами крови и опухолевыми клетками. Подобные нарушения проявлялись и в легких, в которых наблюдалась деструкция альвеолярнобронхиального аппарата на фоне кровенаполнения сосудов, очагов кровоизлияния, накопления в просветах дыхательных путей слизи с обнаружением групп опухолевых клеток.

О системном патогенном характере процессов, развивающихся в организме в условиях роста опухоли на фоне диабета, свидетельствовали и морфологические признаки глубоких застойных процессов в щитовидной железе. Была зафиксирована картина тотального сгущения коллоида в фолликулах как вероятного результата ингибирования секреции тиреоидным эпителием метаболических предшественников гормонов, принимающих активное участие в регуляции обменных процессов. Эти морфологические проявления подавления активности щитовидной железы сочетались с инволютивными процессами со стороны Х-зоны и клубочковой зоны коры надпочечников, пучковая зона которых демонстрировала противоположную динамику расширения, что могло свидетельствовать об участии в адаптивных процессах реализации стрессогенного эффекта.

В общей картине морфологических изменений организма мышей Nude на 36-е сутки после введения An3Ca в матку на фоне применения аллоксана наиболее выраженные деструктив-

ные изменения выявлены в поджелудочной железе. Моделирование диабета реализовалось в практически полном стирании экзокринной паренхимы с обнажением стромального цитоскелета органа, морфологическую идентичность которого удалось установить лишь по единичным мелким участкам дегенеративно измененных ацинусов и редких остатков островков Лангерганса. Обращали внимание деструктивные изменения в виде наличия свободных пикнотичных ядер эндокринных островковых структур, а также опустошение апикальной части экзокриноцитов.

Таким образом, в результате проведенного экспериментального исследования при моделировании злокачественного процесса на фоне сахарного диабета удалось выявить патологические изменения, носящие системный характер и приводящих к снижению устойчивости организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях экспериментальной сочетанной патологии – рака и диабета, выявлены морфологические признаки взаимного усиления крайне неблагоприятного системного влияния, которое негативно сказывается на организм в целом. Такой выраженный синергизм подтверждается со стороны злокачественного процесса развитием не одной, а нескольких опухолевых конгломераций с распространением на яичник со стороны индуцированной опухоли, метастазированием в печень и обнаружением клеток карциномы матки в легких. Моделирование диабета как «благоприятной» для прогрессии опухоли биохимической среды оказывает глубокое патогенное влияние и на другие органы: блокирует активность щитовидной железы, разрушает структуру поджелудочной железы с признаками необратимых изменений, способствует гиперплазии пучковой зоны коры надпочечников, что обеспечивает стрессогенное влияние на организм. По-видимому, выявленные морфологические изменения в условиях сочетания рака и диабета могут характеризовать общую направленность прогрессирования злокачественного процесса, т.е. сахарный диабет не противостоит, а, напротив, служит усилителем патогенеза рака.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 29;55(9):546. <https://doi.org/10.3390/medicina55090546>
2. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020 Jun 15;11(6):227–238. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>
3. Ling S, Brown K, Miksza JK, Howells L, Morrison A, Issa E, et al. Association of Type 2 Diabetes With Cancer: A Meta-analysis With Bias Analysis for Unmeasured Confounding in 151 Cohorts Comprising 32 Million People. *Diabetes Care*. 2020 Sep;43(9):2313–2322. <https://doi.org/10.2337/dc20-0204>
4. 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>
5. Tian Y, Lai T, Li Z, Mao M, Jin Y, Liu Y, Guo R. Role of non coding RNA intertwined with the Wnt/ β catenin signaling pathway in endometrial cancer (Review). *Mol Med Rep*. 2023 Aug;28(2):150. <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13037>
6. Noer MC, Antonsen SL, Ottesen B, Christensen IJ, Høgdall C. Type I Versus Type II Endometrial Cancer: Differential Impact of Comorbidity. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Mar;28(3):586–593. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000001184>
7. Esposito G, Bravi F, Serraino D, Parazzini F, Crispo A, Augustin LSA, Negri E, La Vecchia C, Turati F. Diabetes Risk Reduction Diet and Endometrial Cancer Risk. *Nutrients*. 2021 Jul 30;13(8):2630. <https://doi.org/10.3390/nu13082630>
8. McVicker L, Cardwell CR, Edge L, McCluggage WG, Quinn D, Wylie J, McMenamin UC. 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>
9. Geetha AVS, Harithpriya K, Ganesan K, Ramkumar KM. Exploring the Role of Hypoxia and HIF-1 α in the Intersection of Type 2 Diabetes Mellitus and Endometrial Cancer. *Curr Oncol*. 2025 Feb 13;32(2):106. <https://doi.org/10.3390/curroncol32020106>
10. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Котиева И. М. Способ модификации хронической боли злокачественного роста меланомы B16 у мышей. Патент на изобретение RU 2650587 C1, 16.04.2018. Заявка № 2017114818 от 26.04.2017.
11. Кит О. И., Шихлырова А. И., Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Каплиева И. В., Гончарова А. С., и др. Процессы самоорганизации митохондрий при росте экспериментальных опухолей в условиях хронической нейрогенной боли. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2019;2(202):97–105.
12. Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Трепитаки Л. К., и др. Моделирование первично-множественных злокачественных опухолей в эксперименте. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>
13. Додохова М. А., Котиева И. М., Сафроненко А. В., Алхусейн-Кулягинова М. С., Милаева Е. Р., Шпаковский Д. Б., и др. Оценка кардиотоксических побочных явлений при введении оловоорганических соединений на доклиническом этапе исследования. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021;11(2):11–18. <https://doi.org/10.37279/2224-6444-2021-11-2-11-18>
14. Daniel VC, Marchionni L, Hierman JS, Rhodes JT, Devereux WL, Rudin CM, et al. A primary xenograft model of small-cell lung cancer reveals irreversible changes in gene expression imposed by culture in vitro. *Cancer Res*. 2009 Apr 15;69(8):3364–3373. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-4210>
15. Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, Jimeno A, Leong S, Pitts TM, et al. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Apr 17;9(6):338–350. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.61>
16. Izumchenko E, Paz K, Ciznadija D, Sloma I, Katz A, Vasquez-Dunddel D, et al. Patient-derived xenografts effectively capture responses to oncology therapy in a heterogeneous cohort of patients with solid tumors. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2595–2605. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx416>
17. Moiola CP, Lopez-Gil C, Cabrera S, Garcia A, Van Nyen T, Annibali D, et al. Patient-Derived Xenograft Models for Endometrial Cancer Research. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 17;19(8):2431. <https://doi.org/10.3390/ijms19082431>
18. 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>
19. 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>

20. Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., Нескубина И. В., и др. Способ моделирования карциномы Герена в матке на фоне сахарного диабета. Патент на изобретение RU 2833143 C1, 14.01.2025. Заявка № 2024121299 от 26.07.2024.
21. Shan W, Ning C, Luo X, Zhou Q, Gu C, Zhang Z, Chen X. Hyperinsulinemia is associated with endometrial hyperplasia and disordered proliferative endometrium: a prospective cross-sectional study. *Gynecol Oncol*. 2014 Mar;132(3):606–610. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.004>
22. Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, Cividini S, Kakourou A, Gill D, et al. Type 2 Diabetes and Cancer: An Umbrella Review of Observational and Mendelian Randomization Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Jun;30(6):1218–1228. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-20-1245>

References

1. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 29;55(9):546. <https://doi.org/10.3390/medicina55090546>
2. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020 Jun 15;11(6):227–238. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>
3. Ling S, Brown K, Miksza JK, Howells L, Morrison A, Issa E, et al. Association of Type 2 Diabetes With Cancer: A Meta-analysis With Bias Analysis for Unmeasured Confounding in 151 Cohorts Comprising 32 Million People. *Diabetes Care*. 2020 Sep;43(9):2313–2322. <https://doi.org/10.2337/dc20-0204>
4. 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>
5. Tian Y, Lai T, Li Z, Mao M, Jin Y, Liu Y, Guo R. Role of non coding RNA intertwined with the Wnt/ β catenin signaling pathway in endometrial cancer (Review). *Mol Med Rep*. 2023 Aug;28(2):150. <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13037>
6. Noer MC, Antonsen SL, Ottesen B, Christensen IJ, Høgdall C. Type I Versus Type II Endometrial Cancer: Differential Impact of Comorbidity. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Mar;28(3):586–593. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000001184>
7. Esposito G, Bravi F, Serraino D, Parazzini F, Crispo A, Augustin LSA, Negri E, La Vecchia C, Turati F. Diabetes Risk Reduction Diet and Endometrial Cancer Risk. *Nutrients*. 2021 Jul 30;13(8):2630. <https://doi.org/10.3390/nu13082630>
8. 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>
9. Geetha AVS, Harithpriya K, Ganesan K, Ramkumar KM. Exploring the Role of Hypoxia and HIF-1 α in the Intersection of Type 2 Diabetes Mellitus and Endometrial Cancer. *Curr Oncol*. 2025 Feb 13;32(2):106. <https://doi.org/10.3390/curroncol32020106>
10. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Kotieva IM. Method of the melanoma B16 malignant growth in mice modification with chronic pain. Patent for invention RU 2650587 C1, 16.04.2018. Application №2017114818 dated 26.04.2017. (In Russ.).
11. Kit OI, Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Kaplieva IV, Goncharova AS, et al. Processes of mitochondrial self-organization in experimental tumor growth with chronic neurogenic pain. *Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences*. 2019;2(202):97–105. (In Russ.).
12. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bondovkina VA, Surikova EI, Neskubina IV, Trepitaki LK, et al. Modeling of multiple primary malignant tumors in experiment. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(2):14–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>
13. Dodokhova MA, Kotieva IM, Safronenko AV, Alkhuseyn-Kulyaginova MS, Milaeva ER, Shpakovsky DB, et al. Assessment of cardiotoxic side effects in the administration of organotin compounds at the preclinical stage of the study. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021;11(2):11–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.37279/2224-6444-2021-11-2-11-18>
14. Daniel VC, Marchionni L, Hierman JS, Rhodes JT, Devereux WL, Rudin CM, et al. A primary xenograft model of small-cell lung cancer reveals irreversible changes in gene expression imposed by culture in vitro. *Cancer Res*. 2009 Apr 15;69(8):3364–3373. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-4210>
15. Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, Jimeno A, Leong S, Pitts TM, et al. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Apr 17;9(6):338–350. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.61>

16. Izumchenko E, Paz K, Ciznadija D, Sloma I, Katz A, Vasquez-Dunddel D, et al. Patient-derived xenografts effectively capture responses to oncology therapy in a heterogeneous cohort of patients with solid tumors. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2595–2605. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx416>
17. Moiola CP, Lopez-Gil C, Cabrera S, Garcia A, Van Nyen T, Annibali D, et al. Patient-Derived Xenograft Models for Endometrial Cancer Research. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 17;19(8):2431. <https://doi.org/10.3390/ijms19082431>
18. 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>
19. 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>
20. Frantsiyants EM, Shikhlyarova AI, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Pogorelova YaA, Neskubina IV, et al. Method for modelling Guerin carcinoma in uterus with underlying diabetes mellitus. Patent for invention RU 2833143 C1, 14.01.2025. Application № 2024121299 dated 26.07.2024. (In Russ.).
21. Shan W, Ning C, Luo X, Zhou Q, Gu C, Zhang Z, Chen X. Hyperinsulinemia is associated with endometrial hyperplasia and disordered proliferative endometrium: a prospective cross-sectional study. *Gynecol Oncol*. 2014 Mar;132(3):606–610. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.004>
22. Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, Cividini S, Kakourou A, Gill D, et al. Type 2 Diabetes and Cancer: An Umbrella Review of Observational and Mendelian Randomization Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Jun;30(6):1218–1228. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-20-1245>

Информация об авторах:

Шихлырова 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: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, eLibrary SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus AuthorID: 6507723229, WoS ResearcherID: Y-6275-2018

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, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

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, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, WoS ResearcherID: AAG-8731-2019

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., доцент, 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>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Трепитакки 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, WoS ResearcherID: AAG-9218-2019

Качесова Полина Сергеевна – 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/0000-0001-6928-5014>, eLibrary SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500, WoS ResearcherID: AAF-3998-2019

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: <https://orcid.org/0009-0005-8658-8902>, eLibrary SPIN: 8708-7013, AuthorID: 1277468

Меньшенина Анна Петровна – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, eLibrary SPIN: 6845-4794, Author ID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

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>, SPIN: 4078-7080, AuthorID: 732220

Волкова Виктория Львовна – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5793-968X>, SPIN: 8289-6300, AuthorID: 290072

Гусарева Марина Александровна – к.м.н., заведующая отделением радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, eLibrary SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242, Scopus Author ID: 56613594900

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, eLibrary SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900,

WoS ResearcherID: L-6049-2017

Information about authors:

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher, 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>, eLibrary SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus AuthorID: 6507723229,

WoS ResearcherID: Y-6275-2018

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,

WoS ResearcherID: Y-1491-2018

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, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066,

WoS ResearcherID: AAG-8731-2019

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>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Lidia K. Treptaki – Cand. Sci. (Medicine), 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,

WoS ResearcherID: AAG-9218-2019

Polina S. Kachesova – 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/0000-0001-6928-5014>, eLibrary SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500,

WoS ResearcherID: AAF-3998-2019

Elena A. Ozerkova – oncologist, Clinical Diagnostic Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8658-8902>, eLibrary SPIN: 8708-7013, AuthorID: 1277468

Anna P. Menshenina – Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Reproductive System Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, eLibrary SPIN: 6845-4794, Author ID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

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>, SPIN: 4078-7080, AuthorID: 732220

Viktoriya L. Volkova – Cand. Sci. (Medicine), Medical Oncologist, Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5793-968X>, SPIN: 8289-6300, AuthorID: 290072

Marina A. Gusareva – Cand. Sci. (Medicine), Head of Radiology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, eLibrary SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242, Scopus Author ID: 56613594900

Nataliya D. Ushakova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, eLibrary SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900, WoS ResearcherID: L-6049-2017

Участие авторов:

Шихлырова А. И. – написание текста статьи, концепция и дизайн исследования;
Францянц Е. М. – концепция и дизайн исследования;
Нескубина И. В. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;
Бандовкина В. А. – редактирование текста статьи;
Трепитаки Л. К. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;
Качесова П. С. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;
Озеркова Е. А. – сбор и обработка материалов, оформление библиографии;
Меньшенина А. П. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;
Адамян М. Л. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;
Женило О. Е. – сбор и обработка материалов, концепция и дизайн исследования;
Волкова В. Л. – сбор и обработка материалов, концепция и дизайн исследования;
Гусарева М. А. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;
Ушакова Н. Д. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Shikhlyarova A. I. – writing the article, concept and design of the study;
Frantsiyants E. M. – concept and design of the study;
Neskubina I. V. – editing the text of the article, concept and design of the study;
Bandovkina V. A. – editing the text of the article;
Trepitaki L. K. – collection and processing of materials, statistical processing;
Kachesova P. S. – collection and processing of materials, statistical processing;
Ozerkova E. A. – collection and processing of materials, preparation of bibliography;
Menshenina A. P. – collection and processing of materials, statistical processing;
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;
Gusareva M. A. – editing the text of the article, concept and design of the study;
Ushakova N. D. – editing the text of the article, concept and design of the study.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

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

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». Протокол исследования одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 21.04.2025 (протокол этического комитета №2/230).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Conflict of interest: the authors state that there are no conflicts of interest to disclose.

Compliance with ethical standards: all procedures involving animals were performed in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Directive 86/609/EEC), the Declaration of Helsinki, the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals, and Order No. 267 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 19, 2003, "On Approval of the Rules of Laboratory Practice". The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation on April 21, 2025 (Protocol No. 2/230).

Funding: this work was not funded.

Статья поступила в редакцию 07.10.2025; одобрена после рецензирования 26.08.2026; принята к публикации 03.09.2026.
The article was submitted 07.10.2025; approved after reviewing 26.08.2026; accepted for publication 03.09.2026.