



ISSN 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 12

№ 2

2025

Москва

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

В МЕДИЦИНЕ

Рецензируемый научно-практический журнал **«Исследования и практика в медицине»** – профессиональное медицинское издание, в котором представлены результаты актуальных исследований в области медицинских и медико-биологических наук.

Цель:

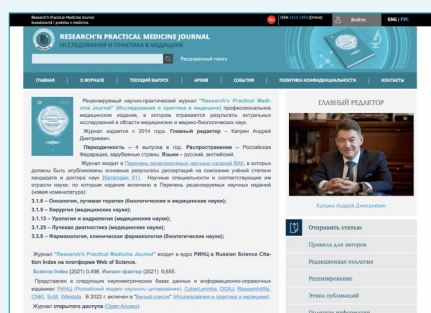
способствовать развитию медицины и внедрению достижений в диагностике и лечении заболеваний онкологического профиля в практику.

Задачи:

- Информирование о современных клинических исследованиях и достижениях в медицине;
- Формирование междисциплинарного подхода для повышения эффективности лечения;
- Содействие обмену опытом и знаниями между специалистами.

Журнал принимает к публикации:

оригинальные исследования, обзоры литературы, описание клинических случаев.



www.rpmj.ru



Журнал с открытым доступом под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.9 – Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.13 – Урология и андрология (медицинские науки)
- 3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

Журнал «Исследования и практика в медицине» входит в ядро РИНЦ в Russian Science Citation Index и представлен в следующих базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, ВИНИТИ, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Издатель: ООО «Квазар»

Адрес: 111401, Россия, Москва,
ул. 1-я Владимирская, д. 31, стр. 2
E-mail: info@rpmj.ru

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре
Эл № ФС 77-58914 от 05.08.2014 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.

Учредители:

Каприн А. Д.
Костин А. А.
Казьменко Е. В.

Адрес редакции

Адрес: 125284, Россия, Москва,
2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: edition@rpmj.ru
Телефон: +7 (903) 547-04-62
Сайт: www.rpmj.ru
Для корреспонденции: 125459, Москва, а/я 27.

За достоверность сведений, указанных в рекламных объявлениях, ответственность несут рекламодатели.
Точка зрения редакции может не совпадать с мнением авторов.

Принят к публикации 16.06.2025 г.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин Андрей Александрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Александрова Лариса Митрофановна, к.б.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Калпинский Алексей Сергеевич, к.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Петров Леонид Олегович, к.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Юрий Владимирович, к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

КОРРЕКТОР

Богданова Дина Петровна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович, Типография П-Центр, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абрамов Алексей Юрьевич, д.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., доцент, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Балыкова Лариса Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

Вуксанович А. М., д.м.н., проф., Белградский университет, урологическая клиника, Белград, Сербия

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Глыбочко Петр Витальевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского»; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Гудимович Виктор Григорьевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Дуданов Иван Петрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Иванов Сергей Анатольевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Кармакова Татьяна Анатольевна, д.б.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Нойхаус Йохен, д.б.н., проф., Лейпцигский университет, Лейпциг, Германия

Нюшко Кирилл Михайлович, д.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Поляков Андрей Павлович, д.м.н., проф. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Риенмюллер Райнер, д.м.н., Медицинский университет Грац, Грац, Австрия

Родин Сергей Алексеевич, к.б.н., отделение химии I Каролинского Института, Стокгольм, Швеция

Рубцова Наталья Алефтиновна, д.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сальникова Любовь Ефимовна, д.б.н., ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН», Москва, Россия

Тулина Инна Андреевна, к.м.н., доцент, ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Хе Чжи, д.м.н., Национальный онкологический центр, Пекин, Китай

Шарафеев Айдар Зайтунович, д.м.н., доцент, проф., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия; «Хадасса Медикал Москва», Москва, Россия

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., проф., НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'N PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

The peer-reviewed scientific and practical Journal «Research'n Practical Medicine Journal» (Issled. prakt. med.) is a professional medical publication that reflects the results of current research in the field of medical and biomedical sciences.

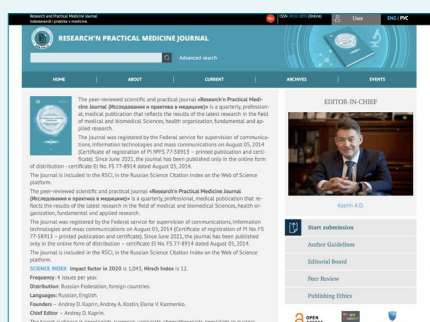
The Purpose of the Journal:

to facilitate the development of medicine and the implementation of achievements in the diagnosis and treatment of oncological diseases into practice.

Journal Goals:

- Keeping up to date with the newest clinical researches and achievements in medicine;
- Development of an interdisciplinary approach to improve the effectiveness of the treatment;
- Facilitating the exchange of experience and knowledge between specialists.

The following articles are accepted for publication: original research, literature reviews, description of clinical cases.



www.rpmj.ru



Open Access Journal
Creative Commons Attribution 4.0 License.

The Journal is included in the list of peer-reviewed scientific Journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for the publication of the main scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following scientific specialties and their corresponding branches of science:

3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Biological sciences)

3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Medical sciences)

3.1.9 – Surgery (Medical sciences)

3.1.13 – Urology and andrology (Medical sciences)

3.1.25 – Radiation diagnostics (Medical sciences)

3.3.6 – Pharmacology, clinical pharmacology (Biological sciences)

Journal «Research'n Practical Medicine Journal» is included in the Russian Science Citation Index (RSCI) and is presented in the following databases and reference publications: RSCI (Russian Science Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory, All-Russian Institute Of Scientific And Technical Information, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Publisher: «Quasar» LLC

Address:
31/2, 1st Vladimirskaia str.,
Moscow 111401, Russia
E-mail: info@rpmj.ru

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications.
EL No. FS 77-58914, 05.08. 2014 online
Frequency: 4 issues per year.

Founders:

Andrey D. Kaprin
Andrey A. Kostin
Elena V. Kazmenko

Editorial office

Address:
3, 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russia
E-mail: edition@rpmj.ru
Phone: +7 (903) 547-04-62
www.rpmj.ru
For correspondence: 125459, Moscow, Post Office Box 27

Advertisers are responsible for the accuracy of the information provided in the advertisements. The editorial board's point of view may not coincide with the authors opinion.

Accepted for publication 16.06.2025



EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation; P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre; Peoples' Friendship University of
Russia, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Peoples' Friendship University of Russia;
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow, Russia

EDITORS

Larisa M. Aleksandrova,
Cand. Sci. (Biology), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Aleksey S. Kalpinskiy,
Cand. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Cand. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical
Radiological Research Center – Branch of
the National Medical Research Radiological
Center, Obninsk, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Yuriy V. Samsonov,
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples'
Friendship University of Russia;
P. A. Hertsen Moscow Oncology Research
Institute – Branch of the National Medical
Research Radiological Centre, Moscow,
Russia

PROOFREADER

Dina P. Bogdanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,
Printed by "P-Center", Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Med.), Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Guzal R. Abuzarova, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Larisa A. Balykova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev, Saransk, Russia

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Ivan P. Dudanov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Mariinsky Hospital; Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia; Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Petr V. Glybochko, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Med.), I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Victor G. Gudymovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Jie He, Dr. Sci. (Med.), National Cancer Center, Beijing, China

Sergei A. Ivanov, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Tatyana A. Karmakova, Dr. Sci. (Biol.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing Professional Education on the basis of the N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Jochen Neuhaus, Dr. Sci. (Biol.), Prof., University of Leipzig, Leipzig, Germany

Kirill M. Nyushko, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Andrey P. Polyakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Rainer Rienmueller, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical University of Graz, Graz, Austria

Sergey A. Rodin, Cand. Sci. (Biol.), Department of Chemistry I Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Natalia A. Rubtsova, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biol.), N. I. Vavilov Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences Moscow, Russia

Aidar Z. Sharafiev, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; "Hadassah Medical Moscow", Moscow, Russia

Inna A. Tulina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Valkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Aleksandar M. Vuksanovic, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Оригинальные статьи

- Прогностический потенциал опухолевого поражения нижнего сегмента матки при раннем эндометриоидном раке тела матки
Б. Э. Ткаченко, Л. С. Мкртчян, И. А. Замулаева, А. Б. Галицына, Е. В. Шеберова, Т. А. Агабабян, С. А. Иванов, А. Д. Каприн..... 10
- Особенности содержания некоторых факторов роста в опухоли и плазме крови у больных редкими формами рака эндометрия
Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, Т. И. Моисеенко, А. П. Меньшенина, М. А. Rogozin, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова, И. В. Нескубина, Ю. А. Петрова, Н. Д. Черярина, М. Л. Адамян, О. Е. Женило, А. О. Адамян 23
- Концентрации ионов кальция, про- и антиапоптотических белков в митохондриях клеток эндометриоидной аденокарциномы в зависимости от степени дифференцировки злокачественных клеток
Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, И. В. Нескубина, Ю. А. Петрова, А. П. Меньшенина, Л. К. Трепитаки, Н. С. Лесовая, В. А. Бандовкина, Е. И. Сурикова, М. Л. Адамян, О. Е. Женило, М. А. Rogozin, А. О. Адамян, Е. А. Озеркова, А. А. Верескунова..... 35
- Прогностическая ценность ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ФДГ в определении мутационного статуса гена рецептора эпидермального фактора роста у пациентов с впервые выявленным немелкоклеточным раком легкого: одноцентровое ретроспективное исследование
А. В. Леонтьев, А. И. Халимон, М. М. Ходжибекова, А. В. Лохова, Т. Н. Лазутина, Г. Ф. Хамадеева, Д. Ю. Ходакова, И. В. Пылова, А. Д. Каприн..... 46
- Хирургическая патология щитовидной железы в Республике Крым и городе Севастополе: как пандемия COVID-19 изменила структуру заболеваемости
О. Р. Хабаров, Д. В. Зима, О. Ф. Безруков, Е. Ю. Зяблицкая, Э. Р. Асанова, П. Е. Максимова..... 60
- Изменение концентрации мелатонина и эндогенных белков, регулирующих метаболизм углеводов и липидов, у крыс в условиях светового десинхроноза при фармакологической коррекции экстрактами пептидной природы из эпифиза и гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*)
А. В. Шарабанов, Е. Г. Батоцыренова, Т. Ю. Крецер, Е. Н. Красникова, В. А. Кашуро, И. А. Сраго, Е. М. Голинец, Д. В. Хвостов..... 70
- Сравнительный анализ клинко-морфологических и прогностических параметров неметастатической меланомы кожи
К. А. Силаков, О. Э. Абрамова, Е. В. Шако, М. А. Бобров, П. А. Молотков, Е. Р. Чичитко, М. А. Митрофанов, К. А. Силантьева, П. В. Шегай, Г. А. Демяшкин..... 81

Обмен опытом

Обзор

- CIGB-552: противоопухолевый пептид с мультимодальными механизмами и клиническими перспективами при колоректальном раке
Х. Р. Фернандес Массо, Б. Олива Аргуэльес, М. Карпио Альварес, Ф. Эрнандес Берналь, М. Лимонта Фернандес, Х. Юэмин, М. Чен, Д. И. Человский 90

Клинические наблюдения

- Компьютерная томография в диагностике синдрома грудного выхода
Л. А. Титова, А. А. Грицай, Е. М. Толстых, С. И. Маркс, Н. В. Ищенко, М. В. Анисимов, А. Ю. Гончарова, И. А. Баранов, Л. А. Хаецкая..... 106
- Метастатическое поражение головного мозга при раке предстательной железы
П. Г. Березин, В. П. Дору-Товт, К. М. Ньюшко 114

Original articles

- Prognostic potential of tumor lesions of the lower uterine segment in early endometrioid cancer of the uterine body
B. E. Tkachenko, L. S. Mkrtchian, I. A. Zamulaeva, A. B. Galitsyna, E. V. Sheberova, T. A. Agababyan, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin..... 10

- Features of some growth factors content in tumors and blood plasma in patients with rare forms of endometrial cancer
E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, T. I. Moiseenko, A. P. Menshenina, M. A. Rogozin, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, Yu. A. Pogorelova, N. D. Cheryarina, M. L. Adamyan, O. E. Zhenilo, A. O. Adamyan 23

- 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. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, I. V. Neskubina, Yu. A. Petrova, A. P. Menshenina, L. K. Trepitaki, N. S. Lesovaya, V. A. Bandovkina, E. I. Surikova, M. L. Adamyan, O. E. Zhenilo, M. A. Rogozin, A. O. Adamyan, E. A. Ozerkova, A. A. Vereskunova 35

- Value of [¹⁸F]FDG PET/CT for predicting epidermal growth factor receptor gene mutation status in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer: a retrospective single center study
A. V. Leontev, A. I. Khalimon, M. M. Khodzhbekova, A. V. Lokhova, T. N. Lazutina, G. F. Khamadeeva, D. Yu. Khodakova, I. V. Pylova, A. D. Kaprin 46

- Surgical thyroid pathology in Crimea and Sevastopol: the way COVID-19 pandemic altered the frequency and structure of diseases
O. R. Khabarov, D. V. Zima, O. F. Bezrukov, E. Yu. Zyablitskaya, E. R. Asanova, P. E. Maksimova 60

- Changes in the concentration of melatonin and endogenous proteins regulating carbohydrate and lipid metabolism in rats under conditions of light desynchronization with pharmacological correction by peptide extracts from the pineal gland and pituitary gland of the reindeer (*Rangifer tarandus*)
A. V. Sharabanov, E. G. Batotsyrenova, T. Yu. Kretser, E. N. Krasnikova, V. A. Kashuro, I. A. Srago, E. M. Golinets, D. V. Khvostov 70

Experience Exchange

- Comparative analysis of clinical, morphological and prognostic parameters of non-metastatic skin melanoma
K. A. Silakov, O. E. Abramova, E. V. Shako, M. A. Bobrov, P. A. Molotkov, E. R. Chichitko, M. A. Mitrofanov, K. A. Silanteva, P. V. Shegai, G. A. Demyashkin 81

Review

- CIGB-552: Anticancer peptide with multimodal mechanisms and clinical promise for colorectal cancer
J. R. Fernandez Masso, B. Oliva Arguelles, M. Carpio Alvarez, F. Hernández Bernal, M. Limonta Fernandez, H. Yueming, M. Chen, D. I. Chelovskiy..... 90

Clinical case reports

Computed tomography in terms of thoracic outlet
syndrome diagnosis

*L. A. Titova, A. A. Gridsay, E. M. Tolstykh, S. I. Marks, N. V. Ischenko,
M. V. Anisimov, A. Yu. Goncharova, I. A. Baranov, L. A. Haetskaya* 106

Metastatic brain lesions in prostate cancer

P. G. Berezin, V. P. Doru-Tovt, K. M. Nyushko..... 114



3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Прогностический потенциал опухолевого поражения нижнего сегмента матки при раннем эндометриоидном раке тела матки

Б. Э. Ткаченко¹✉, Л. С. Мкртчян^{1,2}, И. А. Замулаева^{1,3}, А. Б. Галицына², Е. В. Шеберова¹,
Т. А. Агабабян^{1,2}, С. А. Иванов^{1,2,4}, А. Д. Каприн^{4,5,6}

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

² Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация

³ Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, Российская Федерация

⁴ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

⁶ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ bar31.05.96@gmail.com

Аннотация

В современной клинической практике при принятии решений об объеме адъювантной терапии при раке тела матки (РТМ) не учитывается такой фактор, как опухолевое поражение нижнего сегмента матки (НСМ), хотя ряд исследований указывает на его возможную связь с более агрессивным течением болезни.

Цель исследования. Изучение взаимосвязи опухолевого поражения НСМ с традиционными клинко-морфологическими факторами прогноза и влияния данного параметра на результаты лечения раннего эндометриоидного РТМ.

Пациенты и методы. В исследование были включены 506 пациенток с эндометриоидным РТМ I стадии (по классификации Международной федерации гинекологов и акушеров (International Federation of Gynaecology and Obstetrics – FIGO)), проходивших хирургическое или комбинированное лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» (г. Обнинск, Российская Федерация) в 2002–2024 гг. Медиана наблюдения составила 81,1 мес. Пациентки были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия опухолевого поражения НСМ по данным гистологического заключения: соответственно 1-я группа – 175 (34,6 %) пациенток, 2-я группа – 331 (65,4 %) пациентка.

Результаты. Вовлечение НСМ было установлено у 34,6 % больных. Обнаружено, что у данных пациенток чаще встречались такие факторы, как лимфоваскулярная инвазия (ЛВИ) ($p < 0,001$) и глубокая инвазия в миометрий ($p < 0,001$). В целом, поражение НСМ зарегистрировано у 23 % больных с отсутствием традиционных неблагоприятных факторов прогноза и у 50 % – с наличием этих факторов ($p < 0,001$). При этом более распространенные формы заболевания, влияющие на изменение патоморфологической стадии, чаще были обнаружены в группе больных с поражением НСМ – 20,0 % против 5,1 % в группе без вовлечения НСМ ($p < 0,001$). Таким образом, при поражении НСМ риск обнаружения после гистологического исследования более распространенного опухолевого процесса повышается в 3,9 раза по сравнению со случаями отсутствия поражения НСМ. Анализ выживаемости на текущем сроке наблюдения показал статистически значимое снижение показателей общей и пятилетней выживаемости больных РТМ I стадии при поражении НСМ – соответственно 87,9 % и 75,3 ± 4,8 % по сравнению с 93,4 % и 93,1 ± 2,5 % – без поражения НСМ (соответственно $p = 0,044$ и $p < 0,001$).

Заключение. Опухолевое поражение НСМ можно рассматривать в качестве потенциального диагностического предиктора обнаружения более распространенных форм РТМ I стадии и прогностического показателя неблагоприятного исхода эндометриоидного заболевания.

Ключевые слова:

рак тела матки, нижний сегмент матки, эндометриоидная аденокарцинома, факторы риска прогрессирования

Для цитирования: Ткаченко Б. Э., Мкртчян Л. С., Замулаева И. А., Галицына А. Б., Шеберова Е. В., Агабабян Т. А., Иванов С. А., Каприн А. Д. Прогностический потенциал опухолевого поражения нижнего сегмента матки при раннем эндометриоидном раке тела матки. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(2): 10–22. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-1> EDN: FRTQDY

Для корреспонденции: Ткаченко Борислав Эдуардович – аспирант, врач-онколог отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы №1 Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

Адрес: 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: bar31.05.96@gmail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4434-3079>, eLibrary SPIN: 9053-3978, AuthorID: 1290150, Scopus Author ID: 59197733900, WoS ResearcherID: KHX-4668-2024

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Этическим комитетом МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания (протокол № 817 от 21 июня 2023г.)). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: один из авторов, А. Д. Каприн, является главным редактором журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятию в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 26.05.2025; одобрена после рецензирования 04.06.2025; принята к публикации 06.06.2025.

Prognostic potential of tumor lesions of the lower uterine segment in early endometrioid cancer of the uterine body

B. E. Tkachenko^{1✉}, L. S. Mkrtchian^{1,2}, I. A. Zamulaeva^{1,3}, A. B. Galitsyna², E. V. Sheberova¹, T. A. Agababyan^{1,2}, S. A. Ivanov^{1,2,4}, A. D. Kaprin^{4,5,6}

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

² Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – Branch of the National Research Nuclear University «MEPhI», Obninsk, Russian Federation

³ Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russian Federation

⁴ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

⁵ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

⁶ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

✉ bar31.05.96@gmail.com

Abstract

In modern clinical practice, when deciding on the amount of adjuvant therapy for cancer of the uterine body (UBC), such a factor as a tumor lesion of the lower uterine segment (LUS) is not considered, although a number of studies indicate its possible connection with a more aggressive course of the disease.

Purpose of the study. To study the relationship between tumor involvement of the LUS and traditional clinical and morphological prognostic factors, and the impact of this parameter on the treatment outcomes of early endometrial cancer.

Patients and methods. The study included 506 patients with stage I endometrioid UBC according to the classification of the International Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO) who underwent surgical or combined treatment at the A. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (Obninsk, Russian Federation) in 2002–2024. The median follow-up was 81.1 months. The patients were divided into two groups depending on the presence or absence of a tumor lesion of the LUS according to the histological conclusion: respectively Group 1–175 (34.6 %) patients, group 2–331 (65.4 %) patients.

Results. LUS involvement was found in 34.6 % of patients. It was found that these patients more often had factors such as lymphovascular invasion (LVI) ($p < 0.001$) and deep invasion into the myometrium ($p < 0.001$). Overall, LUS involvement was recorded in 23 % of patients without traditional unfavorable prognostic factors and in 50 % of patients with these factors ($p < 0.001$). At the same time, more common forms of the disease affecting the pathomorphological stage were more frequently detected in the group of patients with LUS involvement – 20.0 % versus 5.1 % in the group without LUS involvement ($p < 0.001$). Thus, in cases of LUS involvement, the risk of detecting a more common tumor process after histological examination increases 3.9 times compared to cases without LUS involvement. Survival analysis at the current follow-up period showed a statistically significant decrease in overall and five-year survival rates in patients with stage I UBC with LUS involvement – 87.9 % and 75.3 ± 4.8 %, respectively, compared with 93.4 % and 93.1 ± 2.5 % without LUS involvement (with $p = 0.044$ and $p < 0.001$, respectively).

Conclusion. Tumor involvement of the LUS can be considered a potential diagnostic predictor for the detection of more common forms of stage I UBC and a prognostic indicator of an unfavorable outcome of endometrioid disease.

Keywords:

uterine cancer, lower uterine segment, endometrioid adenocarcinoma, risk factors for progression

For citation: Tkachenko B. E., Mkrtchian L. S., Zamulaeva I. A., Galitsyna A. B., Sheberova E. V., Agababyan T. A., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Prognostic potential of tumor lesions of the lower uterine segment in early endometrioid cancer of the uterine body. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(2): 10-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-1> EDN: FRTQDY

For correspondence: Borislav E. Tkachenko – graduate student, MD, PhD student, oncologist at the Oncogynecology and Breast Tumors Department No. 1, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
Address: 4 Korolev str., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russian Federation
E-mail: bar31.05.96@gmail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4434-3079>, eLibrary SPIN: 9053-3978, AuthorID: 1290150, Scopus Author ID: 59197733900, WoS ResearcherID: KHX-4668-2024

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethics Committee of Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation (extract from the protocol of the meeting (protocol No. 817 dated June 21, 2023). Informed consent was obtained from all participants in the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Andrey D. Kaprin is the Editor-in-Chief of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 26.05.2025; approved after reviewing 04.06.2025; accepted for publication 06.06.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В Российской Федерации рак тела матки (РТМ) занимает первое место среди злокачественных новообразований (ЗНО) женских половых органов с непрерывной тенденцией роста запущенных форм заболевания и показателей смертности, особенно у лиц молодого возраста [1]. Это обуславливает поиск новых диагностических предикторов выявления неблагоприятных форм РТМ и прогностических факторов клинического исхода заболевания.

Нижний сегмент матки (НСМ) считается переходной зоной между телом и шейкой матки. Согласно исследованиям, НСМ представляет собой отдельную морфофункциональную структуру, сократительная активность которой регулирует сокращение маточной мускулатуры и играет важную роль во время открытия шейки матки во время родов [2, 3]. Четкие границы НСМ не обозначены и вариативны у разных женщин, при этом принято считать, что верхняя граница НСМ располагается несколько ниже уровня, необходимого для прохождения плода, а нижняя находится в области соединения шейки с телом матки. В единичных публикациях отдельно выделяется категория так называемых «перешейковых опухолей», однако ряд авторов определяет НСМ и перешейковую область как единую анатомическую зону [4, 5]. Такое выделение не случайно и обосновано анатомическими особенностями этой зоны: НСМ активно кровоснабжается ветвью маточной артерии, обладает значительно более развитой сетью венозных и лимфатических сосудов с интенсивным лимфооттоком в несколько групп лимфатических узлов, включая паховые и подвздошные [6–8]. Кроме того, гистологическое строение эндометрия в области НСМ имеет некоторые особенности: слизистый слой в этом участке более тонкий, а железы расположены более редко, при этом отмечено, что они обладают более низкой гормоночувствительностью [9]. Все вышеописанные анатомические особенности НСМ могут играть важную роль в развитии и течении опухолевого процесса.

Частота опухолевого вовлечения НСМ при РТМ по данным различных авторов варьирует в диапазоне от 3 до 27,8 % [10, 11]. Сообщается о взаимосвязи опухолевого поражения НСМ с другими традиционными клиническими неблагоприятными факторами: глубокой инвазией в миометрий, наличием лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) и поражением лимфатических узлов [10, 11]. Помимо этого, некоторые авторы подчеркивают, что вовлечение НСМ чаще встречается при распространенных формах заболевания (III–IV стадии по классификации Международной федерации гинекологов и акушеров (International

Federation of Gynaecology and Obstetrics – FIGO)), при больших размерах и высокой степени злокачественности опухоли [12]. Однако, несмотря на выявленные ассоциативные связи, до настоящего времени прогностическая ценность опухолевого поражения НСМ остается дискуссионной. По данным многочисленных исследований выявлено значимое негативное влияние опухолевого поражения НСМ на показатели выживаемости и риск развития рецидива [13, 14], в то же время в других публикациях подобной взаимосвязи установлено не было, что может быть обусловлено, в том числе, немногочисленным и/или неоднородным контингентом включенных в исследования больных РТМ [15–17]. Необходимо отметить, что в доступной литературе нет отечественных исследований по изучению влияния опухолевого поражения НСМ на результаты лечения и оценке этого параметра в качестве прогностического фактора при РТМ. Национальные клинические рекомендации не включают вовлечение НСМ в алгоритмы стратификации риска, полагаясь на традиционные клинко-морфологические факторы, такие как ЛВИ, глубина инвазии опухоли в миометрий и степень ее дифференцировки, что может явиться препятствием для оптимального решения о проведении адъювантной лучевой терапии у потенциально неблагоприятного контингента больных с опухолевым поражением НСМ, в том числе с его изолированным опухолевым поражением [18].

Цель исследования – изучение взаимосвязи опухолевого поражения НСМ с традиционными клинко-морфологическими факторами прогноза и влияния данного параметра на результаты лечения раннего эндометриоидного РТМ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 506 пациенток с морфологически верифицированным эндометриоидным РТМ I стадии (FIGO), которые в период с 2002 по 2024 гг. проходили хирургическое (284 (56,1 %)) или комбинированное лечение (222 (43,9 %)) в отделении лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба (г. Обнинск, Российская Федерация). Средний возраст пациенток составил 58,5 лет (31–92 года), медиана наблюдения – 81,1 мес. (7,3–273,7 мес.).

У всех пациенток диагноз РТМ был подтвержден на основании гистологического исследования материала, полученного при раздельном диагностическом выскабливании цервикального канала и полости матки. Морфологическая диагностика опухолей проводилась в соответствии с критериями

классификации Всемирной организации здравоохранения (2003 г., 2014 г., 2020 г.) [19–21]. Для оценки распространенности опухолевого процесса до начала лечения было выполнено полное клинико-радиологическое исследование, включающее ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, рентгенографию органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза; по показаниям использовались дополнительные методы обследования – компьютерная томография (КТ) органов грудной и/или брюшной полостей, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) тела. Распространенность опухолевого процесса оценивалась в соответствии с международной классификацией TNM (8-я версия), а также с классификацией FIGO (версия 2009 г.) [22, 23]. У пациенток, лечение которых было проведено до выхода последних версий систем определения стадии заболевания по TNM и FIGO, производилось рестадирирование в соответствии с включенной в действующие клинические рекомендации классификацией [18]. Так, клиническая стадия согласно системе TNM у большинства больных соответствовала T1aN0M0 стадии – 339 (67 %) пациенток, T1bN0M0 – 167 (33 %).

Всем больным в соответствии с клиническими рекомендациями было выполнено хирургическое лечение [18]. Объем оперативного вмешательства включал в себя экстрафасциальную экстирпацию матки с придатками. Лимфаденэктомия проводилась всем больным в случае высокого риска лимфогенного метастазирования, больным с промежуточным риском в большинстве случаев осуществлялась биопсия сторожевого лимфатического узла. Так, лимфаденэктомия была выполнена 78 (15,4 %) пациенткам, из них в виде биопсии сторожевого лимфатического узла – в 14 (2,8 %) случаях. В подавляющем большинстве случаев хирургическое вмешательство выполнялось с помощью лапароскопического доступа – у 393 больных (77,7 %).

По результатам гистологического исследования операционного материала пациентки были разделены на две группы с учетом наличия/отсутствия опухолевого поражения НСМ: соответственно 1-я группа – 175 (34,6 %) пациенток, 2-я группа – 331 (65,4 %) пациентка.

Адьювантная лучевая терапия проводилась больным промежуточного, промежуточного-высокого или высокого риска, при этом в первых двух группах после хирургического лечения в соответствии с клиническими рекомендациями могло назначаться только наблюдение. В табл. 1 представлены методы адьювантной лучевой терапии, реализованные у 222 (43,9 %) больных РТМ.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением программ SPSS Statistics версия 27.0. Сравнительный анализ дискретных бинарных переменных проводился с помощью точного теста Фишера. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3), в случае нормального распределения – с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При сравнении параметров различия считались значимыми при показателе достоверности p (p -value) менее 0,05 – $p < 0,05$. При оценке показателей общей и безрецидивной выживаемости больных на различных сроках наблюдения использовался метод Каплана – Мейера, метод построения таблиц дожития, при сравнительном анализе показателей выживаемости в группах уровень значимости оценивался с помощью логарифмического рангового теста (Log Rank).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Взаимосвязь опухолевого поражения НСМ с клиническими факторами прогноза

Согласно действующим клиническим рекомендациям по стратификации пациенток с РТМ I стадии на разные группы риска прогрессирования заболевания основными изученными факторами прогноза являются степень злокачественности опухоли и глубина ее инвазии в миометрий, ЛВИ [18]. В связи с этим нами была изучена взаимосвязь НСМ с указанными клинико-морфологическими факторами прогноза, которые были выявлены при гистологическом исследовании операционного материала.

Проведенный анализ показал, что в группе пациенток с морфологически верифицированным опу-

Таблица 1. Характеристика методов лучевой терапии у больных РТМ I стадии с комбинированным лечением ($n = 222$)
Table 1. Characteristics of radiation therapy methods in patients with stage I UBC with combined treatment ($n = 222$)

Метод лучевой терапии / Radiation therapy method	Количество больных, абс. (%) / Number of patients
Брахитерапия / Brachytherapy	109 (49,1 %)
Дистанционная лучевая терапия / Remote radiation therapy	69 (31,1 %)
Сочетанная лучевая терапия / Combined radiation therapy	44 (19,8 %)

холевым поражением HCM статистически значимо чаще отмечалась инвазия более $\frac{1}{2}$ глубины миометрия (pT1b) – 102 (58,3 %) пациентки, в группе без его поражения данный аспект отмечался менее чем у трети больных – 98 (29,6 %) пациенток ($p < 0,001$) (рис. 1).

Также нами была установлена статистически значимая ассоциация поражения HCM с наличием ЛВИ: в группе с его поражением ЛВИ отмечалась у 21 (12 %) пациентки, а в группе без его поражения обнаруживалась в 4 раза реже – у 10 (3 %) ($p < 0,001$) (рис. 2).

При изучении взаимосвязи поражения HCM и морфологической дифференцировки опухоли нами было установлено, что пациентки обеих групп были сопоставимы по всем трем степеням злокачественности. Так, в обеих группах примерно с равной частотой устанавливались высокая степень дифференцировки – в группе с поражением HCM она была выявлена у 84 (48 %) пациенток, в группе без поражения HCM – у 181 (54,7 %) ($p = 0,15$), умеренная степень дифференцировки – у 77 (44 %) и 137 (41,4 %) ($p = 0,57$), низкая степень дифференцировки – у 14 (8 %) и 13 (3,9 %) соответственно ($p = 0,051$) (рис. 3).

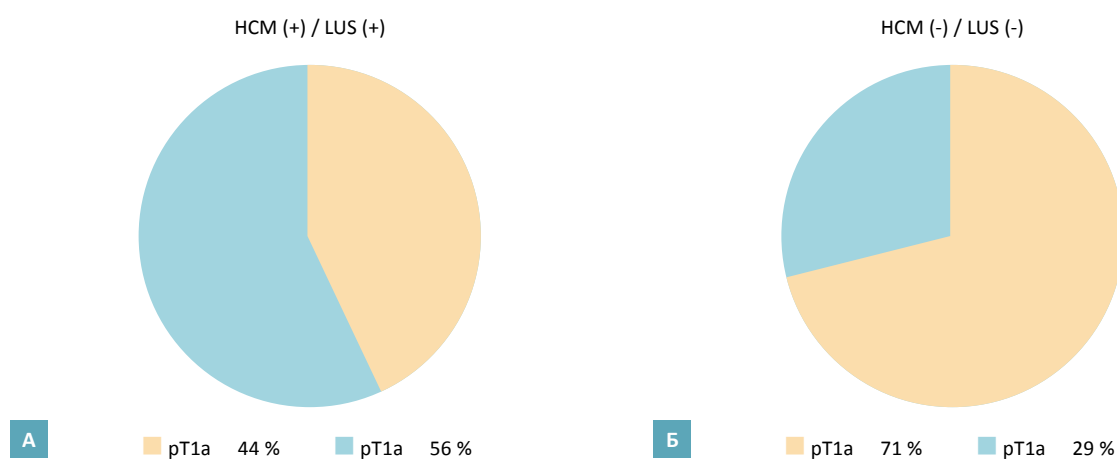


Рис. 1. Частота случаев опухолевой инвазии более $\frac{1}{2}$ глубины миометрия (pT1a) и менее $\frac{1}{2}$ глубины миометрия (pT1b) при поражении HCM (А) и без такового (Б)

Fig. 1. The incidence of tumor invasion of more than $\frac{1}{2}$ of the depth of the myometrium (pT1a) and less than $\frac{1}{2}$ of the depth of the myometrium (pT1b) with (A) and without LUS involvement (Б)

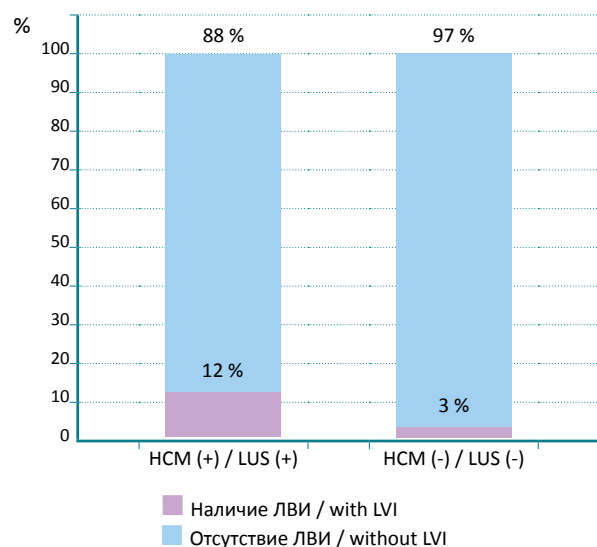


Рис. 2. Частота случаев ЛВИ у больных PTM I стадии с/без поражения HCM

Fig. 2 Frequency of LVI in patients with stage I UBC with/without LUS lesion

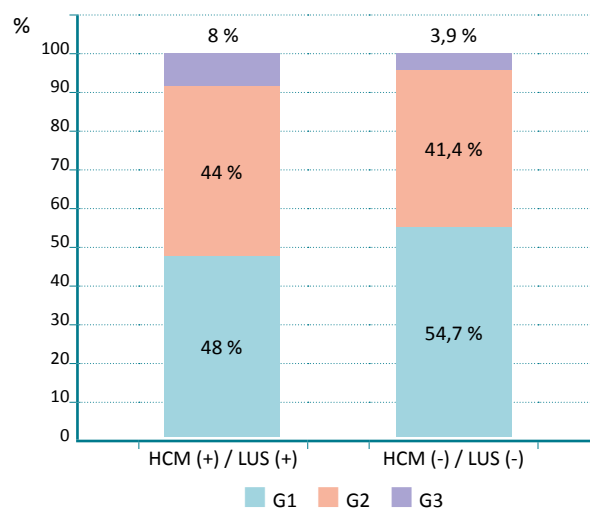


Рис. 3. Частота случаев аденокарциномы различной степени дифференцировки у больных PTM I стадии с/без поражения HCM

Fig. 3. Incidence of adenocarcinoma of various degrees of differentiation in patients with stage I UBC with/without LUS lesion

В целом, изменение стадии заболевания по данным гистологического исследования операционного материала в группе пациенток с поражением HCM зафиксировано у 36 (20,6 %) из 175 пациенток, причем в 35 (20,0 %) случаях был обнаружен более распространенный опухолевый процесс (рис. 4). Так, опухолевая инвазия более ½ толщины миометрия (pT1b) была обнаружена у 17 (47,2 %) пациенток, переход на шейку матки (pT2) – у 14 (38,9 %), метастатическое поражение лимфоузлов (pN1) – у 3 (8,3 %), прорастание серозной оболочки матки (pT3a) – у 1 (2,8 %).

В группе больных без поражения HCM изменение стадии наблюдалось у 24 (7,2 %) из 331 пациенток, причем более распространенный процесс был обнаружен в 17 (5,1 %) случаях, из них инвазия более ½ толщины миометрия (pT1b) – у 13 (76,5 %) пациенток, переход на шейку матки (pT2) – у 3 (17,6 %), метастатическое поражение лимфоузлов (pN1) – у 1 (5,9 %) (рис. 5).

Таким образом, более распространенные формы заболевания, влияющие на изменение патоморфологической стадии, статистически значимо чаще были обнаружены в группе больных с поражением HCM – 35/175 (20,0 %) против 17/331 (5,1 %) в группе без вовлечения HCM ($p < 0,001$). При поражении HCM относительный риск обнаружения после гистологического исследования более распространенного опухо-

левого процесса повышается в 3,9 раза по сравнению со случаями отсутствия поражения HCM. Прогностическая ценность опухолевого статуса HCM оценивалась по критериям специфичности (Sp) и чувствительности (Se). Специфичность такого подхода к прогнозу повышения стадии по результатам гистологического исследования составила 0,69 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,73), чувствительность – 0,67 (95 % ДИ 0,54–0,78), площадь под кривой (area under curve, AUC) – 0,68.

Далее весь контингент больных был разделен на 2 группы в зависимости от отсутствия/наличия традиционных факторов прогноза, выявленных по результатам морфологического исследования операционного материала и влияющих на изменение стадии заболевания и/или эскалацию лечебных программ (наличие ЛВИ, глубина инвазии миометрия более ½ ее толщины, переход на шейку матки, наличие метастатического поражения лимфоузлов, низкодифференцированная аденокарцинома). Поражение HCM зарегистрировано у 67 (23 %) из 291 больных с отсутствием традиционных неблагоприятных факторов прогноза и у 108 (50 %) из 215 – с наличием этих факторов ($p < 0,001$) (табл. 2).

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных ранним эндометриоидным

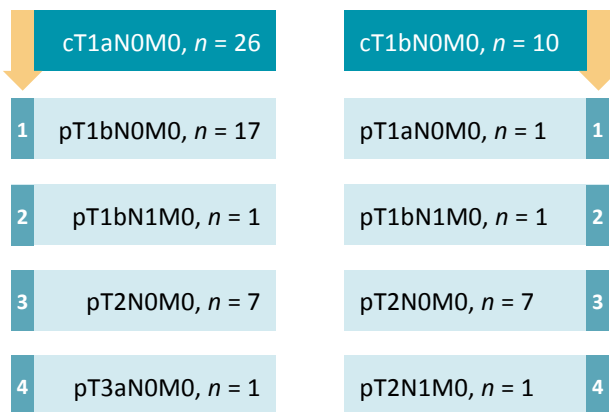


Рис. 4. Патоморфологическое стадирование (pTNM) в группе больных с поражением HCM

Fig. 4. Pathomorphological staging (pTNM) in a group of patients with LUS lesions

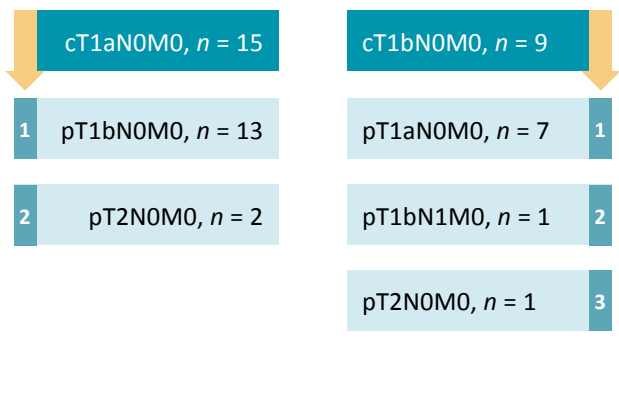


Рис. 5. Патоморфологическое стадирование (pTNM) в группе больных без поражения HCM

Fig. 5. Pathomorphological staging (pTNM) in a group of patients without LUS lesion

Таблица 2. Опухолевый статус HCM в группах больных с/без факторов риска
 Table 2. Tumor status of LUS in groups of patients with/without risk factors

Поражение HCM / LUS lesions	Без факторов риска / Free of risk factors, $n = 291$	С факторами риска / With risk factors, $n = 215$	p
Есть / with	67	108	< 0,001
Нет / without	224	107	

PTM опухолевый статус HCM можно рассматривать в качестве диагностического предиктора средней мощности ($AUC = 0,68$): при наличии поражения HCM риск повышения стадии после гистологического исследования операционного материала значительно повышается. В этом контексте необходимо отметить практическую значимость обнаружения опухолевого поражения HCM до начала лечения, что может явиться основой для определения адекватного объема хирургического вмешательства.

В настоящее время МРТ с контрастированием является общепризнанным методом определения распространенности опухолевого процесса при ЗНО тела матки [18]. Однако в рутинных описаниях МР-исследований состояние HCM, в том числе при его опухолевом поражении, не выполняется. Это обусловлено отсутствием четких общепринятых критериев для определения нижнего маточного сегмента по данным МРТ, а также отсутствием данного параметра в перечне обязательных исследуемых критериев. Нами был проведен анализ доступных МР-изображений у 36 (26,7 %) из 135 пациенток с морфологически верифицированным поражением HCM. При ретроспективной оценке данных МРТ, с учетом консенсуса по обозначению границ нижнего сегмента, у 21 (58,3 %) из них были визуализированы признаки опухолевого поражения нижнего сегмента тела матки. Среди больных, у которых данных за вовлечение HCM не было получено, в подавляющем большинстве наблюдалась клиническая стадия T1b – у 13 (86,7 %) из 15 больных.

Влияние опухолевого статуса HCM на прогноз течения заболевания

При изучении отдаленных результатов лечения обнаружена тенденция к снижению пятилетней общей выживаемости больных с поражением HCM, чем без поражения – соответственно $94,3 \pm 2,1$ % и $97,4 \pm 1,0$ %, но различия были статистически незначимыми ($p = 0,096$) (рис. 6). Однако при мониторинге больных наблюдалось продолженное увеличение количества случаев летального исхода в группе с поражением HCM: на текущем сроке наблюдения (медиана 81,1 мес., 7,3–273,7 мес.) общая выживаемость составила $87,9 \pm 5,8$ % и $93,4 \pm 4,1$ % – соответственно в группах с/без поражения HCM, и различия оказались статистически значимыми ($p = 0,044$).

Анализ результатов выживаемости без прогрессирования показал статистически значимо более высокие показатели в группе пациенток без поражения HCM уже на сроке 5 лет – $94,4 \pm 1,6$ % по сравнению с $83,3 \pm 3,2$ % – с поражением HCM ($p < 0,001$) (рис. 7).

Примечательно, что аналогично динамике общей выживаемости при увеличении сроков наблюдения также отмечалась тенденция в сторону снижения показателей безрецидивной выживаемости в группе с опухолевым поражением HCM по сравнению с группой без поражения HCM – соответственно $75,3 \pm 4,8$ % и $93,1 \pm 2,5$ % при медиане наблюдения 81,1 мес. (7,3–273,7 мес.), $p < 0,001$.

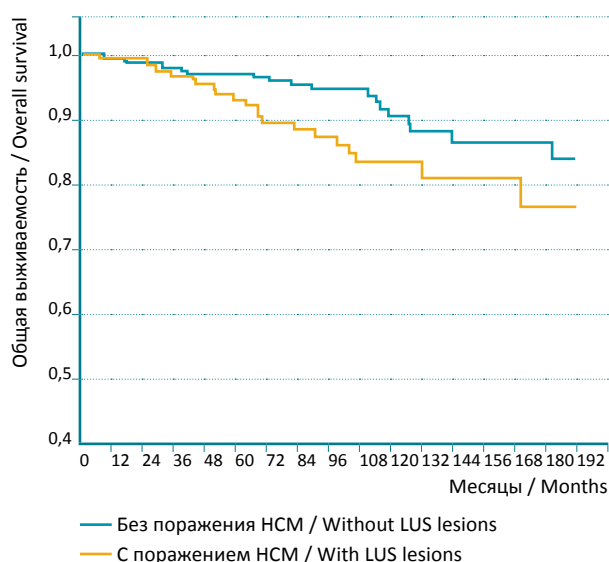


Рис. 6. Общая выживаемость больных ранним эндометриодным PTM в зависимости от опухолевого статуса HCM

Fig. 6. Overall survival of patients with early endometrioid UBC depending on the tumor status of LUS

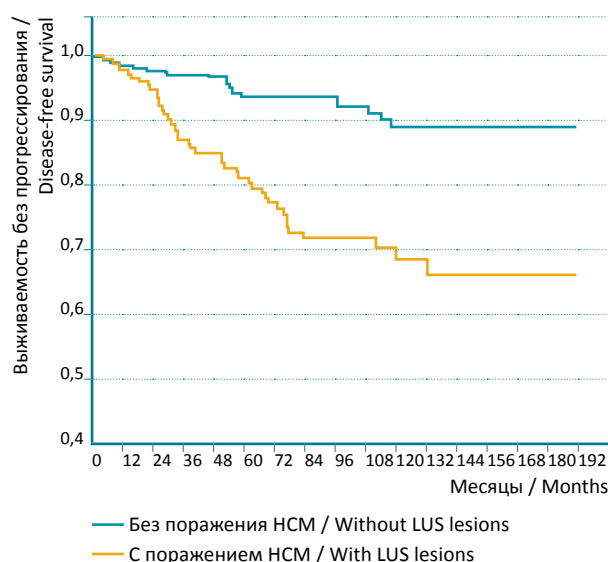


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость больных ранним эндометриодным PTM в зависимости от опухолевого статуса HCM

Fig. 7. Disease-free survival in patients with early endometrioid UBC depending on the tumor status of LUS

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило морфологически верифицированное опухолевое поражение НСМ более чем у трети больных – 175 (34,6 %) случаев. По данным литературы, частота поражения НСМ варьирует в широких пределах – от 3 до 46,4 % [10, 11, 24], что по всей видимости обусловлено различной интерпретацией топографо-анатомической локализации данной зоны, и свидетельствует о необходимости стандартизации терминологических подходов.

Нам удалось установить, что у пациенток с опухолевым поражением НСМ статистически значимо чаще морфологически верифицировались такие традиционные факторы неблагоприятного прогноза, как ЛВИ ($p < 0,001$) и глубина инвазии опухоли более 1/2 толщины миометрия ($p < 0,001$), о чем сообщается также в целом ряде других публикаций [25–30]. В нашем исследовании не было выявлено корреляции вовлечения НСМ со степенью дифференцировки опухоли ($G1 - p = 0,15$, $G2 - p = 0,57$, $G3 - p = 0,51$), как и в работе Davidesco S. и соавт. [11]. Данный факт, а также выявленные в ряде исследований [15–17] и подтвержденные в нашей работе статистически значимые более низкие показатели безрецидивной выживаемости у больных с поражением НСМ по сравнению без его вовлечения ($p < 0,001$), демонстрируют целесообразность проведения дальнейших исследований для изучения опухолевого поражения НСМ в качестве независимого прогностического фактора неблагоприятного исхода заболевания наряду с таким бесспорным предиктором, как степень дифференцировки опухоли.

При изучении взаимосвязи опухолевого статуса НСМ с традиционными факторами прогноза, диагностированными по результатам морфологического исследования операционного материала и влияющими на изменение стадии заболевания и/или эскалацию лечебных программ (наличие ЛВИ, глубина инвазии миометрия более 1/2 ее толщины, переход на шейку матки, наличие метастатического поражения лимфоузлов, низко-дифференцированная аденокарцинома), показана прогностическая ценность данного параметра в отношении риска выявления неблагоприятных форм заболевания ($p < 0,001$).

Возможность адекватного планирования объема хирургического вмешательства на основании данных

о наличии опухолевого поражения НСМ диктует необходимость разработки четких критериев сегментирования тела матки и включения оценки поражения НСМ в рутинный протокол МР-диагностики. Согласно нашим данным, при гистологически подтвержденном поражении НСМ, его визуализация по МРТ была возможна в 58 % случаев, что свидетельствует об ограниченной на сегодняшний день чувствительности метода в данной анатомической зоне. Наши данные соответствуют данным литературы, согласно которым чувствительность МРТ в диагностике распространения опухоли на НСМ варьирует от 50 до 80 %, в зависимости от параметров исследования и опыта радиолога [31–33]. При этом авторы отмечают, что наличие опухоли в НСМ может быть недооценено по данным МРТ, и это особенно важно при опухолях небольших размеров или при выраженных постменопаузальных изменениях миометрия. Этот факт подтверждает необходимость усовершенствования диагностики путем изучения причин возникновения ошибок, а также стандартизации методики проведения исследования и интерпретации данных, что позволит до начала лечения выявить наличие потенциального клинического прогностического фактора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время факт вовлечения в опухолевый процесс НСМ не влияет на выбранную тактику лечения, в связи с чем состояние НСМ прицельно не оценивается при клинко-радиологическом и патоморфологическом обследовании больных РТМ I стадии. Проведенные исследования продемонстрировали, что поражение НСМ может быть потенциальным предиктором более распространенного опухолевого процесса до начала лечения, а также являться прогностическим показателем неблагоприятного исхода эндометриоидного РТМ I стадии. Учет данного параметра в совокупности с общепринятыми факторами может предоставить информацию о клиническом прогнозе заболевания и помочь в разработке оптимальной тактики лечения, что обосновывает проведение дальнейших исследований в этой области, в том числе и многофакторного анализа с включением максимального количества клинко-морфологических и молекулярно-генетических параметров.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024, 276 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> (дата обращения: 06.06.2025).

2. Hoffmann J, Exner M, Bremicker K, Grothoff M, Stumpp P, Stepan H. Comparison of the lower uterine segment in pregnant women with and without previous cesarean section in 3 T MRI. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 May 8;19(1):160. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2314-7>
3. Савицкий А. Г., Абрамченко В. В., Савицкий Г. А. Роль нижнего сегмента в родовом процессе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2005;54(3):19–27.
4. Miyoshi A, Kanao S, Naoi H, Otsuka H, Yokoi T. Investigation of the clinical features of lower uterine segment carcinoma: association with advanced stage disease and indication of poorer prognosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Jan;297(1):193–198. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4576-5>
5. Jacques SM, Qureshi F, Ramirez NC, Malviya VK, Lawrence WD. Tumors of the uterine isthmus: clinicopathologic features and immunohistochemical characterization of p53 expression and hormone receptors. *Int J Gynecol Pathol*. 1997 Jan;16(1):38–44. PMID: 8986531.
6. Mayr NA, Wen BC, Benda JA, Sorosky JI, Davis CS, Fuller RW, Hussey DH. Postoperative radiation therapy in clinical stage I endometrial cancer: corpus, cervical, and lower uterine segment involvement--patterns of failure. *Radiology*. 1995 Aug;196(2):323–328. <https://doi.org/10.1148/radiology.196.2.7617840>
7. Akdöner A, Kurt S, Yavuz O, Bayram E, Üresin M, Ulukuş EÇ. Effect of low uterine segment involvement on prognosis of early stage endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024 Jun;50(6):991–1001. <https://doi.org/10.1111/jog.15933>
8. Madom LM, Brown AK, Lui F, Moore RG, Granai CO, DiSilvestro PA. Lower uterine segment involvement as a predictor for lymph node spread in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1):75–78. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.05.026>
9. Buhimschi CS, Buhimschi IA, Zhao G, Funai E, Peltecu G, Saade GR, Weiner CP. Biomechanical properties of the lower uterine segment above and below the reflection of the urinary bladder flap. *Obstet Gynecol*. 2007 Mar;109(3):691–700. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000236448.61465.95>
10. Erkaya S, Öz M, Topçu HO, Şirvan AL, Güngör T, Meydanli MM. Is lower uterine segment involvement a prognostic factor in endometrial cancer? *Turk J Med Sci*. 2017 Feb 27;47(1):300–306. <https://doi.org/10.3906/sag-1602-137>
11. Davidesko S, Meirovitz M, Shaco-Levy R, Yarza S, Samueli B, Kezerle Y, Kessous R. The significance of lower uterine segment involvement in endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2024 Mar;50(3):108007. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108007>
12. Akdöner A, Kurt S, Yavuz O, Bayram E, Üresin M, Ulukuş EÇ. Effect of low uterine segment involvement on prognosis of early stage endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024 Jun;50(6):991–1001. <https://doi.org/10.1111/jog.15933>
13. Pergialiotis V, Fanaki M, Panagiotopoulos M, Bramis K, Vlachos DE, Daskalakis G, et al. Survival outcomes of endometrial cancer patients with disease involving the lower uterine segment: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2025 Jan;304:70–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.11.031>
14. Clark LH, Gehrig PA, Bae-Jump V, Franasiak J, Ko EM. Does Lower Uterine Segment Involvement in Grade 3 Endometrial Cancer Impact Recurrence Patterns and Patient Outcomes? *J Clin Gynecol Obstet*. 2014;3(3):85–92. <https://doi.org/10.14740/jcgo264w>
15. Kogan L, Octeau D, Amajoud Z, Abitbol J, Laskov I, Ferenczy A, et al. Impact of lower uterine segment involvement in type II endometrial cancer and the unique mutational profile of serous tumors. *Gynecol Oncol Rep*. 2018 Mar 19;24:43–47. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2018.03.004>
16. Brown AK, Madom L, Moore R, Granai CO, DiSilvestro P. The prognostic significance of lower uterine segment involvement in surgically staged endometrial cancer patients with negative nodes. *Gynecol Oncol*. 2007 Apr;105(1):55–58. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.10.058>
17. Gemer O, Uriev L, Harkovsky T, Peled R, Ben-Dor D, Barak F, Segal S. Significance of lower uterine segment involvement in women with stage I endometrial adenocarcinoma. *J Reprod Med*. 2004 Sep;49(9):703–6. PMID: 15493559.
18. Рак тела матки и саркомы матки: клинические рекомендации. М.: Минздрав России, 2024. [Электронный ресурс]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/460_4. Дата обращения: 19.05.2025.
19. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2003.
20. Kurman RJ; International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
21. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoedel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021 Oct;81(10):1145–1153. <https://doi.org/10.1055/a-1545-4279>
22. TNM classification of malignant tumours. Edited by Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. B. NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2017.
23. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):109. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.010>
24. Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, Thaker PH, Powell MA, Goodfellow PJ, et al. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011 May;18(5):1419–1424. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1454-9>

25. Aminimoghaddam S, Kamyabi G, Yarandi F, Zarei S. Investigating the Association of Lower Uterine Segment Involvement with Deep Myometrial Invasion in Endometrial Adenocarcinoma. 2022; 2(2) Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research. <https://doi.org/10.5812/jogcr.10991>
26. Oliver-Perez MR, Magriña J, Villalain-Gonzalez C, Jimenez-Lopez JS, Lopez-Gonzalez G, Barcena C, et al. Lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma: Tumor size and location matter. Surg Oncol. 2021 Jun;37:101541. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2021.101541>
27. Lavie O, Uriev L, Gdalevich M, Barak F, Peer G, Auslender R, et al. The outcome of patients with stage I endometrial cancer involving the lower uterine segment. Int J Gynecol Cancer. 2008 Sep-Oct;18(5):1079–1083. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.01150.x>
28. Gemer O, Gdalevich M, Voldarsky M, Barak F, Ben Arie A, Schneider D, et al. Lower uterine segment involvement is associated with adverse outcome in patients with stage I endometroid endometrial cancer: results of a multicenter study. Eur J Surg Oncol. 2009 Aug;35(8):865–869. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.10.007>
29. Hachisuga T, Fukuda K, Iwasaka T, Hirakawa T, Kawarabayashi T, Tsuneyoshi M. Endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus in women younger than 50 years of age can be divided into two distinct clinical and pathologic entities based on anatomic location. Cancer. 2001 Nov 15;92(10):2578–2584. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011115\)92:10<2578::aid-cnrc1610>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011115)92:10<2578::aid-cnrc1610>3.0.co;2-v)
30. Dilek S, Dede M, Gezginç K, Yenen MC, Göktolga U, Ulutin HC, et al. Does the localisation of tumour at stage I endometrial endometrioid adenocarcinoma have an impact on invasion of the tumour and individualisation of the surgical procedure? Eur J Gynaecol Oncol. 2008;29(2):138–140.
31. Yamazaki H, Takeshita S, Todo Y, Matsumiya H, Shimada C, Minobe S, et al. Imaging-based definition of lower uterine segment carcinoma to improve the detection sensitivity of probable Lynch syndrome. Jpn J Clin Oncol. 2020 Mar 9;50(3):270–275. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz162>
32. Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. Eur Radiol. 2019 Feb;29(2):792–805. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5515-y>
33. Nougaret S, Reinhold C, Alsharif SS, Addley H, Arceneau J, Molinari N, Guiu B, Sala E. Endometrial Cancer: Combined MR Volumetry and Diffusion-weighted Imaging for Assessment of Myometrial and Lymphovascular Invasion and Tumor Grade. Radiology. 2015 Sep;276(3):797–808. <https://doi.org/10.1148/radiol.15141212>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024, 276 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> (accessed: 06.06.2025).
2. Hoffmann J, Exner M, Bremicker K, Grothoff M, Stumpp P, Stepan H. Comparison of the lower uterine segment in pregnant women with and without previous cesarean section in 3 T MRI. BMC Pregnancy Childbirth. 2019 May 8;19(1):160. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2314-7>
3. Savitsky AG, Abramchenko VV, Savitsky GA. The role of the lower segment in the birth process. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2005;54(3):19–27. (In Russ.).
4. Miyoshi A, Kanao S, Naoi H, Otsuka H, Yokoi T. Investigation of the clinical features of lower uterine segment carcinoma: association with advanced stage disease and indication of poorer prognosis. Arch Gynecol Obstet. 2018 Jan;297(1):193–198. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4576-5>
5. Jacques SM, Qureshi F, Ramirez NC, Malviya VK, Lawrence WD. Tumors of the uterine isthmus: clinicopathologic features and immunohistochemical characterization of p53 expression and hormone receptors. Int J Gynecol Pathol. 1997 Jan;16(1):38–44. PMID: 8986531.
6. Mayr NA, Wen BC, Benda JA, Sorosky JI, Davis CS, Fuller RW, Hussey DH. Postoperative radiation therapy in clinical stage I endometrial cancer: corpus, cervical, and lower uterine segment involvement—patterns of failure. Radiology. 1995 Aug;196(2):323–328. <https://doi.org/10.1148/radiology.196.2.7617840>
7. Akdoğan A, Kurt S, Yavuz O, Bayram E, Üresin M, Ulukuş EÇ. Effect of low uterine segment involvement on prognosis of early stage endometrial cancer. J Obstet Gynaecol Res. 2024 Jun;50(6):991–1001. <https://doi.org/10.1111/jog.15933>
8. Madom LM, Brown AK, Lui F, Moore RG, Granai CO, Disilvestro PA. Lower uterine segment involvement as a predictor for lymph node spread in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 2007 Oct;107(1):75–78. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.05.026>
9. Buhimschi CS, Buhimschi IA, Zhao G, Funai E, Peltecu G, Saade GR, Weiner CP. Biomechanical properties of the lower uterine segment above and below the reflection of the urinary bladder flap. Obstet Gynecol. 2007 Mar;109(3):691–700. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000236448.61465.95>
10. Erkaya S, Öz M, Topçu HO, Şirvan AL, Güngör T, Meydanlı MM. Is lower uterine segment involvement a prognostic factor in endometrial cancer? Turk J Med Sci. 2017 Feb 27;47(1):300–306. <https://doi.org/10.3906/sag-1602-137>

11. Davidesko S, Meirovitz M, Shaco-Levy R, Yarza S, Samuelli B, Kezerle Y, Kessous R. The significance of lower uterine segment involvement in endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2024 Mar;50(3):108007. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108007>
12. Akdöner A, Kurt S, Yavuz O, Bayram E, Üresin M, Ulukuş EÇ. Effect of low uterine segment involvement on prognosis of early stage endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024 Jun;50(6):991–1001. <https://doi.org/10.1111/jog.15933>
13. Pergialiotis V, Fanaki M, Panagiotopoulos M, Bramis K, Vlachos DE, Daskalakis G, et al. Survival outcomes of endometrial cancer patients with disease involving the lower uterine segment: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2025 Jan;304:70–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.11.031>
14. Clark LH, Gehrig PA, Bae-Jump V, Franasiaak J, Ko EM. Does Lower Uterine Segment Involvement in Grade 3 Endometrial Cancer Impact Recurrence Patterns and Patient Outcomes? *J Clin Gynecol Obstet*. 2014;3(3):85–92. <https://doi.org/10.14740/jcgo264w>
15. Kogan L, Octeau D, Amajoud Z, Abitbol J, Laskov I, Ferenczy A, et al. Impact of lower uterine segment involvement in type II endometrial cancer and the unique mutational profile of serous tumors. *Gynecol Oncol Rep*. 2018 Mar 19;24:43–47. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2018.03.004>
16. Brown AK, Madom L, Moore R, Granai CO, DiSilvestro P. The prognostic significance of lower uterine segment involvement in surgically staged endometrial cancer patients with negative nodes. *Gynecol Oncol*. 2007 Apr;105(1):55–58. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.10.058>
17. Gemer O, Uriev L, Harkovsky T, Peled R, Ben-Dor D, Barak F, Segal S. Significance of lower uterine segment involvement in women with stage I endometrial adenocarcinoma. *J Reprod Med*. 2004 Sep;49(9):703–6. PMID: 15493559.
18. Cancer of the uterine body and uterine sarcomas. Clinical recommendations. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2024. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/460_4. Accessed: 19.05.2025.
19. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2003.
20. Kurman RJ; International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
21. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoedel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021 Oct;81(10):1145–1153. <https://doi.org/10.1055/a-1545-4279>
22. TNM classification of malignant tumours. Edited by Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. B. NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2017.
23. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):109. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.010>
24. Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, Thaker PH, Powell MA, Goodfellow PJ, et al. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011 May;18(5):1419–1424. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1454-9>
25. Aminimoghaddam S, Kamyabi G, Yarandi F, Zarei S. Investigating the Association of Lower Uterine Segment Involvement with Deep Myometrial Invasion in Endometrial Adenocarcinoma. 2022; 2(2) *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research*. <https://doi.org/10.5812/jogcr.10991>
26. Oliver-Perez MR, Magriña J, Villalain-Gonzalez C, Jimenez-Lopez JS, Lopez-Gonzalez G, Barcena C, et al. Lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma: Tumor size and location matter. *Surg Oncol*. 2021 Jun;37:101541. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2021.101541>
27. Lavie O, Uriev L, Gdalevich M, Barak F, Peer G, Auslender R, et al. The outcome of patients with stage I endometrial cancer involving the lower uterine segment. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Sep-Oct;18(5):1079–1083. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.01150.x>
28. Gemer O, Gdalevich M, Voldarsky M, Barak F, Ben Arie A, Schneider D, et al. Lower uterine segment involvement is associated with adverse outcome in patients with stage I endometrioid endometrial cancer: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Aug;35(8):865–869. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.10.007>
29. Hachisuga T, Fukuda K, Iwasaka T, Hirakawa T, Kawarabayashi T, Tsuneyoshi M. Endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus in women younger than 50 years of age can be divided into two distinct clinical and pathologic entities based on anatomic location. *Cancer*. 2001 Nov 15;92(10):2578–2584. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011115\)92:10<2578::aid-cnrc1610>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011115)92:10<2578::aid-cnrc1610>3.0.co;2-v)
30. Dilek S, Dede M, Gezginç K, Yenen MC, Göktolga U, Ulutin HC, et al. Does the localisation of tumour at stage I endometrial endometrioid adenocarcinoma have an impact on invasion of the tumour and individualisation of the surgical procedure? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(2):138–140.
31. Yamazaki H, Takeshita S, Todo Y, Matsumiya H, Shimada C, Minobe S, et al. Imaging-based definition of lower uterine segment carcinoma to improve the detection sensitivity of probable Lynch syndrome. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Mar 9;50(3):270–275. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz162>
32. Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol*. 2019 Feb;29(2):792–805. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5515-y>

33. Nougaret S, Reinhold C, Alsharif SS, Addley H, Arceneau J, Molinari N, Guiu B, Sala E. Endometrial Cancer: Combined MR Volumetry and Diffusion-weighted Imaging for Assessment of Myometrial and Lymphovascular Invasion and Tumor Grade. *Radiology*. 2015 Sep;276(3):797–808. <https://doi.org/10.1148/radiol.15141212>

Информация об авторах:

Ткаченко Борислав Эдуардович ✉ – аспирант, врач-онколог отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы №1 Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4434-3079>, eLibrary SPIN: 9053-3978, AuthorID: 1290150, Scopus Author ID: 59197733900, WoS ResearcherID: KHX-4668-2024

Мкртчян Лиана Сирекановна – д.м.н., заведующая отделом медицинской реабилитации и восстановительных технологий Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; профессор кафедры «Акушерство и гинекология» Обнинского института атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>, eLibrary SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713, Scopus Author ID: 6601999343, WoS ResearcherID: JBJ-0493-2023

Замулаева Ирина Александровна – д.б.н., профессор, заведующая отделом радиационной биохимии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник отдела радиационной биологии Объединенного института ядерных исследований, г. Дубна, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6136-8445>, eLibrary SPIN: 9542-6211, AuthorID: 87777, Scopus Author ID: 6603693422, WoS ResearcherID: R-4906-2016

Галицына Анастасия Борисовна – студентка 5 курса Обнинского института атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0188-8420>, eLibrary SPIN: 4133-3863, AuthorID: 1210888, Scopus Author ID: 58403920100

Шеберова Елизавета Викторовна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2741>

Агабабян Татев Артаковна – к.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; доцент кафедры радионуклидной диагностики Обнинского института атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3451>, eLibrary SPIN: 5752-3393, AuthorID: 622660, Scopus Author ID: 57202285176

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующей кафедрой онкологии Обнинского института атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, eLibrary SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, WoS ResearcherID: N-8221-2017

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, eLibrary SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Information about authors:

Borislav E. Tkachenko ✉ – MD, PhD student, oncologist at the Oncogynecology and Breast Tumors Department No. 1, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4434-3079>, eLibrary SPIN: 9053-3978, AuthorID: 1290150, Scopus Author ID: 59197733900, WoS ResearcherID: KHX-4668-2024

Liana S. Mkrtchian – Dr. Sci. (Medicine), Head of Department of Medical Rehabilitation and Restorative Technologies, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – Branch of the National Research Nuclear University «MEPhI», Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>, eLibrary SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713, Scopus Author ID: 6601999343, WoS ResearcherID: JBJ-0493-2023

Irina A. Zamulaeva – Dr. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Radiation Biochemistry, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation; Senior Researcher at the Department of Radiation Biology, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6136-8445>, eLibrary SPIN: 9542-6211, AuthorID: 87777, Scopus Author ID: 6603693422, WoS ResearcherID: R-4906-2016

Anastasia B. Galitsyna – student, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – Branch of the National Research Nuclear University «MEPhI», Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0188-8420>, eLibrary SPIN: 4133-3863, AuthorID: 1210888, Scopus Author ID: 58403920100

Elizaveta V. Sheberova – MD, Radiologist of the Department of Radiation Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2741>

Tatev A. Agababyan – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Radiation Diagnostics Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Radionuclide Diagnostics, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – Branch of the National Research Nuclear University «MEPhI», Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3451>, eLibrary SPIN: 5752-3393, AuthorID: 622660, Scopus Author ID: 57202285176

Sergey A. Ivanov – Dr. Sci. (Medicine), Corresponding Member of the RAS, Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation; Head of the Department of Oncology, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – Branch of the National Research Nuclear University «MEPhI», Obninsk, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, eLibrary SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, WoS ResearcherID: N-8221-2017

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation, General Director of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation, Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, eLibrary SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Участие авторов:

Ткаченко Б. Э. – участие в разработке концепции статьи, анализ литературы, проведение статистической обработки, написание статьи;
Мкртчян Л. С. – участие в разработке концепции статьи, критическая оценка с внесением ценного интеллектуального содержания, участие в окончательном утверждении версии статьи;
Замулаева И. А. – участие в разработке концепции статьи, редактирование текста статьи;
Галицына А. Б. – участие в разработке концепции статьи, редактирование текста статьи, проведение статистической обработки;
Шеберова Е. В. – анализ данных МРТ, редактирование статьи на этапе подготовки публикации;
Агабабян Т. А. – анализ данных МРТ, редактирование статьи на этапе подготовки публикации;
Иванов С. А. – разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи на этапе подготовки к публикации;
Каприн А. Д. – разработка концепции статьи, финальное редактирование текста статьи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Tkachenko B. E. – participation in the development of the concept of the article, literature analysis, statistical processing, writing the article;
Mkrtchian L. S. – participation in the development of the concept of the article, critical evaluation with the introduction of valuable intellectual content, participation in the final approval of the version of the article;
Zamulaeva I. A. – participation in the development of the concept of the article, editing the text of the article;
Galitsyna A. B. – participation in the development of the concept of the article, editing the text of the article, conducting statistical processing;
Sheberova E. V. – analysis of MRI data, editing of the article at the stage of publication preparation;
Agababyan T. A. – analysis of MRI data, editing of the article at the stage of publication preparation;
Ivanov S. A. – development of research design, editing of the text of the article at the stage of preparation for publication;
Kaprin A. D. – development of the article concept, final editing of the article text.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности содержания некоторых факторов роста в опухоли и плазме крови у больных редкими формами рака эндометрия

Е. М. Франциянц¹, В. А. Бандовкина^{1✉}, Т. И. Моисеенко¹, А. П. Меньшенина¹,
М. А. Рогозин¹, И. В. Каплиева¹, Е. И. Сурикова¹, И. В. Нескубина¹, Ю. А. Петрова¹,
Н. Д. Черярина¹, М. Л. Адамян¹, О. Е. Женило¹, А. О. Адамян²

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

² Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучение уровней TGFβ1, EGF и EGFR в крови и ткани морфологически различных опухолей эндометрия – серозного рака эндометрия (СРЭ), светлоклеточного рака эндометрия (СвРЭ) и G3 эндометриоидной аденокарциномы (ЭАК).

Пациенты и методы. В исследование вошли 61 больная раком тела матки: 21 больная СРЭ, 20 больных СвРЭ и 20 пациенток с ЭАК (G3). Все больные имели морфологическую верификацию заболевания, подтвержденную послеоперационным заключением. Уровень эпидермального фактора роста и его рецептора (EGF и EGFR), а также трансформирующего фактора роста (TGFβ1) определяли в цитозольных фракциях 10 % гомогенатов опухоли и образцах крови с использованием стандартных ИФА-наборов. В качестве показателей нормы использовали образцы интактного эндометрия, полученные от пациенток, прооперированных по поводу миомы матки ($n = 20$) и кровь условно здоровых женщин ($n = 20$) соответствующего возраста. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. Для ЭАК (G3) было характерно повышенное, по сравнению с нормой, содержание факторов роста и их рецепторов в образцах опухоли и крови. В образцах опухоли СвРЭ и СРЭ уровень TGFβ1 был ниже в 2,2 и в 1,6 раза соответственно и концентрации EGF в среднем более чем в 2 раза по сравнению с показателями в интактном эндометрии. Содержание этих же факторов роста в образцах крови у пациенток с редкими формами рака эндометрия превышали нормативные значения в 2,1–4,2 раза.

Заключение. Обнаружены низкие уровни EGF при неизменном уровне EGFR и TGFβ1 в образцах опухолей редких форм рака эндометрия на фоне высоких концентраций этих факторов роста в образцах крови, что отличает их от показателей в ЭАК, в ткани которой содержание EGFR и TGFβ1 повышено. Вероятно, измененный метаболизм неэндометриоидных раков матки обуславливает изменение биологических особенностей опухолей и, как следствие, более агрессивное клиническое течение.

Ключевые слова:

аденокарцинома, серозный рак эндометрия, светлоклеточный рак эндометрия, EGF, EGFR, TGFβ1

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Рогозин М. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Петрова Ю. А., Черярина Н. Д., Адамян М. Л., Женило О. Е., Адамян А. О. Особенности содержания некоторых факторов роста в опухоли и плазме крови у больных редкими формами рака эндометрия. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(2): 23–34.
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-2> EDN: EARGNT

Для корреспонденции: 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
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID: AAG-8708-2019

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 11.03.2025; одобрена после рецензирования 26.05.2025; принята к публикации 06.06.2025.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Рогозин М. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Петрова Ю. А., Черярина Н. Д., Адамян М. Л., Женило О. Е., Адамян А. О., 2025

Features of some growth factors content in tumors and blood plasma in patients with rare forms of endometrial cancer

E. M. Frantsiyants¹, V. A. Bandovkina¹✉, T. I. Moiseenko¹, A. P. Menshenina¹, M. A. Rogozin¹, I. V. Kaplieva¹,
E. I. Surikova¹, I. V. Neskubina¹, Yu. A. Petrova¹, N. D. Cheryarina¹, M. L. Adamyan¹, O. E. Zhenilo¹, A. O. Adamyan²

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

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

✉ valerryana@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. The objective of the present study was to examine the levels of TGFβ1, EGF, and EGFR in the blood and tissue of morphologically distinct endometrial tumors, including uterine serous carcinoma (USC), clear cell endometrial cancer (CCEC), and G3 endometrioid adenocarcinoma (EAC).

Patients and methods. The study encompassed 61 patients diagnosed with uterine body cancer, including 21 patients with USC, 20 patients with CCEC, and 20 patients with EAC (G3). All patients underwent a thorough morphological verification of the disease, as documented in the postoperative report. The level of epidermal growth factor and its receptor (EGF and EGFR), as well as transforming growth factor (TGFβ1), was determined in cytosolic fractions of 10 % tumor homogenates and blood samples using standard ELISA kits. Samples of intact endometrium obtained from patients who underwent surgery for uterine fibroids ($n = 20$) and blood samples from conditionally healthy women ($n = 20$) of the same age served as normal indicators. Statistical analysis of the results was performed using the Statistica 10.0 software package.

Results. EAC (G3) was characterized by an increased, compared to the healthy, content of growth factors and their receptors in tumor and blood samples. In tumor samples of CCEC and USC, the level of TGFβ1 was lower by 2.2 times and 1.6 times, respectively, and the concentration of EGF was on average more than 2 times lower, compared to the indicators in the intact endometrium. The content of these same growth factors in blood samples in patients with rare forms of EC exceeded the normative values by 2.1–4.2 times.

Conclusion. The investigation revealed that low levels of EGF were present in tumor samples of rare forms of endometrial cancer, accompanied by unaltered levels of EGFR and TGFβ1. This observation stands in contrast to the elevated concentrations of these growth factors detected in blood samples. The distinctive profile of these growth factors in tumor samples differentiates them from the indicators observed in EAC tissue, where the levels of EGFR and TGFβ1 are augmented. It is plausible that the altered metabolism of non-endometrioid uterine cancers leads to alterations in the biological characteristics of tumors, consequently resulting in a more aggressive clinical course.

Keywords:

adenocarcinoma, uterine serous carcinoma, clear cell endometrial carcinoma, EGF, EGFR, TGFβ1

For citation: Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Moiseenko T. I., Menshenina A. P., Rogozin M. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Neskubina I. V., Pogorelova Yu. A., Cheryarina N. D., Adamyan M. L., Zhenilo O. E., Adamyan A. O. Features of some growth factors content in tumors and blood plasma in patients with rare forms of endometrial cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(2): 23-34. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-2> EDN: EARGNT

For correspondence: 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
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: valerryana@yandex.ru

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

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. Protocol of the Ethics Committee of the National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation No. 22 was approved on May 9, 2023.

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 11.03.2025; approved after reviewing 26.05.2025; accepted for publication 06.06.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак эндометрия (РЭ) характеризуется значительной гетерогенностью опухолей, связанной с их морфологическими, гормональными, молекулярными характеристиками и микроокружением, что усложняет прогноз и лечение заболевания. Патогенез редких форм рака тела матки в настоящее время остается недостаточно изученным [1].

Долгое время традиционно РЭ патогенетически классифицировали как один из двух типов в зависимости от различных гормонально-метаболических особенностей. Тип I характеризовался как преимущественно эстрогензависимый, типичный эндометриоидный рак, с низкой степенью злокачественности опухоли и лучшим прогнозом. Тип II идентифицировали как более редкий рак, не связанный с воздействием эстрогенов, имеющий другие морфотипы опухоли – неэндометриоидные, с худшим прогнозом и более высокой агрессивностью, он включал недифференцированные опухоли, серозные карциномы матки (СРЭ), светлоклеточные карциномы матки (СвРЭ) и карциносаркому матки [2].

В настоящее время гистопатологическая оценка является краеугольным камнем классификации РЭ, однако для дифференциации подтипов применяют также иммуногистохимические исследования и молекулярные методы, укладываемые в классификацию TCGA [1].

Эндометриоидная аденокарцинома (ЭАК), как правило эстрогензависимый рак, развивается из клеток, выстилающих полость матки (эндометрий), и является наиболее распространенным типом карциномы эндометрия, составляя более 80 % впервые диагностированных случаев рака матки. Прогноз для большинства впервые диагностированных пациенток с эндометриоидным раком благоприятный, с относительной 5-летней выживаемостью не менее 80 % [3].

СРЭ – опухоль высокой степени злокачественности, развивается из клеток, вырабатывающих жидкость в маточных трубах и слизистой оболочке матки, составляет не более 10 % всех РЭ, имеет агрессивное течение и плохой прогноз по сравнению со своими эндометриоидными аналогами [4].

СвРЭ развивается из железистых клеток эндометрия, но является редкой мезонефроидной формой РЭ, составляя около 3 % от впервые диагностированных раковых заболеваний эндометрия. Эта опухоль, как правило, развивается в позднем возрасте, связана с выраженной агрессивной биологией опухоли и неблагоприятными исходами, а также с более высокой вероятностью скрытых отдаленных метастазов даже при клинически локализованном в матке опухолевом процессе [5].

СРЭ и СвРЭ относятся к редким неэндометриоидным ракам тела матки с крайне агрессивным течением и 5-летней общей выживаемостью не более 50 %.

Эндометрий, выстилающий полость матки, регенерирует более 400 раз в течение репродуктивной жизни женщины. В его клетках выявили значительную продукцию различных ангиогенных и эпидермальных факторов роста, включая VEGF, TGF, EGF и др., которые способствуют образованию плотной сосудистой сети, значительному ангиогенному потенциалу и эффективной регулярной регенерации [6].

Частые изменения в сигнальных путях при РЭ оказывают функциональное влияние на пролиферацию и инвазию клеток, а анализ таких нарушений может выявить новые биологические мишени, подходящие для персонализированной терапии [7].

Эпидермальный фактор роста (EGF) и его рецептор (EGFR) играют решающую роль в канцерогенезе и метастазировании [8]. Так, EGF и его рецептор являются основными факторами, стимулирующими рост клеток РЭ. После стимуляции эпителиальных клеток под влиянием EGF изменяется экспрессия около 1000 генов [9]. Одним из основных исходов активированных сигнальных путей является фосфорилирование или другие изменения в факторах транскрипции, контролирующих этот основной ответ на действие факторов роста. При этом кодирующие и не кодирующие РНК, индуцированные EGF, образуют плотную сеть физических и функциональных взаимодействий, которые строго зависят от конкретных параметров времени (через 10–20 мин – ранние гены, затем, через 2 часа после стимуляции активируются другие гены и через 4–8 часов – «отложенная волна генов», определяющая и сохраняющая долгосрочное приобретение фенотипа) [10]. В то же время при изучении ткани светлоклеточного рака почки и оценки информативности ряда факторов роста с помощью ROC-анализа не продемонстрировал возможность использования EGF как диагностического биомаркера [11].

EGFR является прототипным членом семейства тирозинкиназ рецепторов ErbB/HER и связывается с несколькими лигандами, включая EGF, трансформирующий фактор роста альфа (TGF α) и амфирегулин. EGFR играет решающую роль в клеточных функциях, участвующих в развитии рака, и экспрессируется в большом проценте опухолей эндометрия [12]. В эксперименте проводят доклинические исследования использования блокаторов EGFR, которые способствуют торможению злокачественного роста и увеличению продолжительности жизни экспериментальных животных, в частности при перевивке меланомы. Однако упоминают о большей чувствительности к препаратам у самцов [13].

Трансформирующий фактор роста (TGF- β 1) – это секретируемый белок, участвующий во многих клеточных функциях, включая контроль роста клеток, пролиферацию, дифференцировку клеток и апоптоз. TGF- β 1 экспрессируется в эндометрии и регулирует пролиферацию и апоптоз эпителиальных клеток, а также оказывает аутокринное проапоптотическое действие на строму эндометрия через систему FasL/Fas [14]. Уровень факторов роста, в том числе и TGF β в крови, может свидетельствовать об агрессивности опухолевого процесса и чувствительности его к противоопухолевому лечению, как показано на примере различных биологических подтипов рака молочной железы (РМЖ) [15].

В научной литературе недостаточно данных о роли указанных факторов роста в метаболизме редких форм РЭ, в основном упоминается клинические неблагоприятное течение и раннее метастазирование даже при небольших опухолях у больных СвРЭ и СРЭ. Различия в содержании EGF и TGF β 1 в нормальном эндометрии, образцах опухоли ЭАК, СвРЭ и СРЭ и в образцах крови пациенток могут оказаться полезными в определении потенциальных маркеров метастазирования и прогрессирования заболевания, а также получить сведения об особенностях патогенеза редких форм РЭ.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровней TGF β 1, EGF и EGFR в крови и ткани морфологически различных G3 опухолей эндометрия – СРЭ, СвРЭ и G3 ЭАК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 61 больная раком тела матки, проходившие лечение с 2020 по 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). По гистологическому типу больные были распределены следующим образом: СРЭ – 21 пациентка, СвРЭ – 20 пациенток. В качестве группы сравнения выступили больные с G3 ЭАК – 20 пациенток. Все пациенты имели морфологическую верификацию заболевания, подтвержденную послеоперационным заключением. Средний возраст больных составил: СРЭ – 55 лет, СвРЭ – 59 лет, G3 ЭАК – 63 года. При распределении больных по стадиям заболевания существенных отличий не выявлено. При СРЭ I стадия – 57,1 %, II стадия – 23,8 %, III стадия – 14,3 %, IV стадия – 4,8 %. При СвРЭ: I стадия – 45 %, II стадия – 25 %, III стадия – 20 %, IV стадия – 10 %. При G3 ЭАК: I стадия – 60 %, II стадия – 15 %, III стадия – 15 %, IV стадия – 10 %. По степени инвазии в миометрий первичной опухоли, независимо от стадии, больные в исследуемых группах распределились следую-

щим образом: при СРЭ инвазия в менее половины толщины миометрия отмечена чаще, чем в других исследуемых группах (66,7 %). Реже всего инвазия в менее половины толщины миометрия отмечена при G3 ЭАК (40 %). При этом у больных СРЭ и СвРЭ при инвазии в менее половины миометрия в теле матки отмечен переход опухоли на шейку матки с глубокой инвазией в ее мышечные слои, чего не было при G3 ЭАК. Доля больных с инвазией первичной опухолью СвРЭ в менее половины толщины миометрия значимо не отличалась от остальных групп и составляла 55 %. Инвазия в более половины миометрия, но без прорастания в серозный слой матки отмечена в 33,3 % при СРЭ, в 40 % – при СвРЭ и в 50 % – при G3 ЭАК. Первичная опухоль проросла серозную оболочку у одной больной СРЭ (4,8 %), у одной больной СвРЭ (6,2 %), у двух больных с G3 ЭАК (10 %). Опухолевое поражение яичников и/или маточных труб при инвазии в менее половины миометрия диагностировано в 52,4 % случаев при СРЭ и в 15 % при G3 ЭАК, тогда как при СвРЭ поражение яичников и/или маточных труб выявлено в 85 % случаев при инвазии в более половины толщины миометрия и инвазии в серозные оболочки матки в 15 %. При G3 ЭАК отдаленные метастазы представлены поражением паренхимы легких (80 %) и солитарными метастатическими очагами в большом сальнике (20 %). Тогда как при IV стадии СРЭ и СвРЭ в 100 % наблюдался диссеминированный канцероматоз брюшной полости и множественное метастатическое поражение большого сальника. Во всех исследуемых группах в 100 % случаев выявления метастатического поражения большого сальника в опухолевый процесс были вовлечены яичники/маточные трубы, независимо от глубины инвазии в миометрий.

В качестве показателей нормы использовали образцы интактного эндометрия, полученные от пациенток, прооперированных по поводу миомы матки, ($n = 20$) и сыворотка крови условно здоровых женщин ($n = 20$) соответствующего возраста.

В надосадочной жидкости цитозольных фракций, полученных после центрифугирования при 1000 g в холодовой центрифуге 10 % гомогенатов образцов опухоли матки и интактного эндометрия, приготовленных на 0,1M калий-фосфатном буфере pH7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА, а также в образцах сыворотки крови с использованием стандартных ИФА наборов определяли уровень EGF и TGF β 1 (Ray Bio. США). Также в надосадочной жидкости цитозольных фракций и в сыворотке крови методом ИФА определяли растворимую секвестрируемую форму трансмембранного EGFR (R&D Systems, США).

Статистический анализ

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента и Манна – Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего, за уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Полученные результаты статистически обрабатывали с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты изучения содержания факторов роста и EGFR в опухоли и образцах сыворотки крови представлены в табл. 1. Оказалось, что в образцах опухоли ЭАК высокой степени злокачественности (G3), по сравнению с показателями в интактном эндометрии, уровень TGF был повышен в 1,8 раза ($p < 0,05$), EGFR – в 2 раза, а EGF не имел значимых отличий.

В образцах опухолей редких форм РЭ – СвРЭ и СРЭ – концентрация TGFβ1 была снижена по сравнению с интактным эндометрием в 2,3 и в 1,6 раза ($p < 0,05$) соответственно, при этом значимо отличаясь от показателей в образцах ЭАК – ниже в 4,2 и в 2,9 раза соответственно. Концентрация EGF в образцах опухоли СвРЭ и СРЭ была в среднем в 2,3 раза ниже, чем в интактном эндометрии, и в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в ЭАК (G3). При этом значимых отличий по сравнению с интактным эндометрием в уровне рецептора EGFR в образцах опухолей СвРЭ и СРЭ не установлено.

В образцах сыворотки крови у пациенток с ЭАК (G3) были повышены концентрации TGFβ1 и EGF в 2,1 и в 2,7 раза соответственно, только уровень EGFR не имел значимых отличий от показателей здоровых женщин.

В образцах сыворотки крови у больных СвРЭ и СРЭ, несмотря на низкие показатели факторов роста в опухоли, уровень TGFβ1 превышал значения у здоровых женщин в 3 и 2,1 раза соответственно, а концентрация EGF в 4,2 и 3,9 раза соответственно, однако не установлены значимые отличия в содержании EGFR.

Таблица. 1. Содержание TGFβ1, EGF и EGFR в ткани и крови больных раком эндометрия

Table. 1. The content of TGFβ1, EGF and EGFR in the tissue and blood of patients with endometrial cancer

Группы / Groups	Образцы / Samples	TGFβ1	EGF	EGFR
Миома матки / Uterine myoma	интактный эндометрий (нг/г тк.) / intact endometrium (pg/g t.)	1285,5 ± 124,7	12,0 ± 1,2	1,1 ± 0,11
Здоровые доноры / Healthy donors	кровь (нг/мл) / blood (pg/ml)	634,5 ± 75,7	8,6 ± 0,82	45,1 ± 4,5
Эндометриоидная аденокарцинома G3 / G3 endometrioid adenocarcinoma	опухоль (нг/г тк.) / tumor (pg/g t.)	2373,3 ± 280,4 $p^1 = 0,0023$	9,5 ± 0,96	2,2 ± 0,23 $p^1 = 0,0004$
	кровь (нг/мл) / blood (pg/ml)	1335,5 ± 106,9 $p^1 = 0,0000$	22,8 ± 2,2 $p^1 = 0,0000$	34,7 ± 3,8
Светлоклеточный рак эндометрия / Clear cell endometrial carcinoma	опухоль (нг/г тк.) / tumor (pg/g t.)	570,8 ± 59,1 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	5,3 ± 0,6 $p^1 = 0,0001$ $p^2 = 0,0016$	1,2 ± 0,12 $p^2 = 0,0012$
	кровь (нг/мл) / blood (pg/ml)	1946,4 ± 216,4 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0114$	36,4 ± 3,7 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0027$	36,9 ± 3,8
Серозный рак эндометрия G3 / Uterine serous cancer G3	опухоль (нг/г тк.) / tumor (pg/g t.)	827,4 ± 78,1 $p^1 = 0,0059$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0173$	5,1 ± 0,56 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0009$	0,8 ± 0,08 $p^1 = 0,0469$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0147$
	кровь (нг/мл) / blood (pg/ml)	1351,9 ± 131,3 $p^1 = 0,0001$ $p^3 = 0,0304$	33,4 ± 4,1 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0210$	35,3 ± 3,9 $p^1 = 0,0438$

Примечание: p^1 – статистически значимо по отношению к показателю в интактной ткани у здоровых доноров; p^2 – статистически значимо по отношению к показателю при ЭАК G3; p^3 – статистически значимо по отношению к показателю при светлоклеточном раке эндометрия.

Note: p^1 – statistically significant relative to the indicator in intact tissue from healthy donors; p^2 – statistically significant in relation to the indicator for endometrioid adenocarcinoma G3; p^3 – statistically significant in relation to the indicator for clear cell endometrial carcinoma.

Оказалось, что в образцах редких форм РЭ по сравнению с ЭАК (G3) статистически значимо был ниже уровень TGF β 1 и EGF: при СвРЭ в 4,2 и в 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно, а при СРЭ в 2,9 и в 1,9 раза ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация EGFR в опухолях СвРЭ и СРЭ была ниже, чем в образцах опухоли ЭАК в 1,8 ($p < 0,05$) и в 2,8 раза соответственно. При этом в образцах крови больных СвРЭ по сравнению с ЭАК (G3) был выше уровень: TGF β 1 в 1,5 раза, EGF в 1,6 раза ($p < 0,05$). В крови у больных СРЭ по сравнению с ЭАК (G3) выше оказалась только концентрация EGF в 1,5 раза ($p < 0,05$).

При сравнении показателей факторов роста в образцах опухолей и сыворотки крови редких форм РЭ оказалось, что при СРЭ по сравнению со СвРЭ в опухоли был выше уровень TGF β 1 в 1,4 раза ($p < 0,05$), но ниже EGFR в 1,5 раза ($p < 0,05$); а в сыворотке крови ниже в 1,4 раза ($p < 0,05$) концентрация TGF β 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что СРЭ и СвРЭ имели существенные отличия от ЭАК высокой степени злокачественности не только по клиническому течению, но и в отношении уровня факторов роста в ткани первичной опухоли. Клинически для обследованных пациенток с редкими формами РЭ при сравнении с G3 ЭАК по стадии заболевания значимых отличий, на первый взгляд, не выявлено. Однако при дальнейшем более детальном рассмотрении размеров первичной опухоли эндометрия и ее инвазии в миометрий вне зависимости от стадии заболевания установлены интересные отличия. Оказалось, что редкие формы РЭ характеризуются меньшими первичными опухолями с меньшей инвазией миометрия, а распространенность процесса достигается за счет метастатического поражения яичников или маточных труб, большого сальника и париетальной и висцеральной брюшины. Кроме того, при переходе на цервикальный канал СРЭ и СвРЭ вовлекают глубокие слои мышечного слоя шейки матки, тогда как инвазия в миометрий тела матки остается менее $\frac{1}{2}$ миометрия. В свою очередь, ЭАК (G3) отличались более глубокой инвазией первичной опухоли в миометрий при всех стадиях заболевания, при этом на поздних стадиях (III и IV) гораздо чаще прорастала во все слои матки по сравнению с более редкими формами РЭ.

У больных СвРЭ и СРЭ в образцах опухоли установлено значимо более низкое содержание TGF β 1 и EGF не только по сравнению с образцами опухоли пациенток с ЭАК, но даже с интактным эндометрием. Этот факт оказался неожиданным, так как считают, что активация EGF/EGFR при РЭ приводит к прогрес-

сированию и развитию метастазов [16]. Кроме того, в научных исследованиях была показана связь между нерегулируемой передачей сигналов EGF и метаболическим перепрограммированием аэробного гликолиза, который считается характерным для злокачественного процесса [17]. Также имеются научные данные о том, что TGF- β играет важную роль в регуляции пролиферации клеток, апоптоза, метастазирования и ангиогенеза при различных видах рака [18].

В научной литературе опубликованы данные о том, что только около 1/4 пациенток с агрессивными гистологическими подтипами РЭ связывают с HER2-положительными опухолями и упоминают о возможности применения таргетных препаратов для лечения [19]. Исследования Vermij L. и соавт. показали, что HER2-положительный результат в основном сосуществует с подтипом p53abn. В то же время исследователи обнаружили, что только в 25 % молекулярного подтипа p53abn СРЭ были выявлены HER2-положительные варианты рака [20]. Другие исследователи предполагают, что, зачастую, гиперэкспрессия и/или амплификация эпидермального фактора роста человека 2 (HER2) выявляется при РЭ из-за отсутствия стандартизированной системы оценки [21].

Fader A. N. и соавт. указали, что применение трастузумаба, в дополнение к химиотерапии на основе карбоплатина и паклитаксела, ассоциировано с увеличением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у HER2-положительных пациенток с серозной карциномой матки [22]. Вместе с тем оказалось, что у пациентов с HER2-гиперэкспрессирующими формами РЭ при использовании анти-HER2 агентов может развиваться первичная или вторичная резистентность опухоли к лекарственной терапии [20]. Резистентность к трастузумабу была изучена наиболее широко и полагают, что она связана с рядом механизмов, включая экспрессию рецептора HER2 в системном кровотоке, мутации, активирующие путь PI3K, и развитие внутриопухолевой гетерогенности белков HER2 [19].

Известно, что фрагменты белка и пептиды, образующиеся в ткани эндометрия, могут впоследствии высвободиться в кровоток, что дает ценную информацию о потенциальных биомаркерах. В нашем исследовании было установлено, что низкий уровень факторов роста в образцах опухолей редких форм РЭ сопровождался статистически значимым повышением концентраций этих же факторов роста в плазме крови. Объяснить парадоксально низкое содержание факторов роста в образцах первичных опухолей редких форм РЭ на фоне высоких значений этих белков в плазме крови достаточно сложно. Однако, если рассматривать с позиций особенно-

стей клинического течения СвРЭ и СРЭ, то можно отметить, что по сравнению с ЭАК редкие формы рака характеризуются наличием метастатических имплантов по брюшине и в большом сальнике даже при неглубокой инвазии первичных опухолей в миометрий. Можно предположить, что у пациентов с редкими формами РЭ биология опухоли отличается не только по гистологическим, но и по биохимическим и молекулярным параметрам, изменяется метаболизм в опухолевых и окружающих тканях, что соответственно способствует появлению новых метастатических ниш. Метастазирование – это процесс, при котором опухолевые клетки распространяются из первичных очагов в другие части тела через лимфатическую и/или кровеносную системы [23]. Согласно одной теории, метастазирование сопровождается сложной последовательностью событий, в результате которых за счет эпителиально-мезенхимального перехода клеток в первичной опухоли снижается межклеточная адгезия, которая способствует локальной миграции и инвазии клеток, которые через лимфо- и/или кровотоки в ходе сложных процессов экстравазируются в отдаленные органы и ткани, адаптируются к локальному микроокружению и инициируют колонизацию [24]. Инвазии могут способствовать молекулярные изменения, которые повышают способность раковых клеток преодолевать барьеры из перicytот и эндотелиальных клеток, формирующих стенки микрососудов. В частности, TGF β усиливает инвазию карциномы, предположительно за счет увеличения проникновения раковых клеток через стенки микрососудов или усиления инвазивности в целом [25]. Кроме того, инвазия клеток рака может усиливаться посредством петли положительной обратной связи, состоящей из взаимной секреции EGF и колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1) и клетками рака соответственно [26]. Считают, что чрезмерная активация сигнального пути EGFR в результате сверхэкспрессии или мутации часто приводит к возникновению, росту и метастазированию опухолей [27]. По нашему мнению, описанные механизмы характерны для эндометриоидных РЭ разной степени дифференцировки, но не для редких форм РЭ.

Согласно иной точке зрения, квазинормальные клетки могут распространяться из предраковых образований на относительно ранних стадиях развития опухоли. Независимо от молекулярной эволюции, происходящей в соответствующей первичной опухоли, предполагается, что эти квазинормальные клетки затем подвергаются множественным раундам генетической диверсификации с последующей клоной селекцией в отдаленных органах, в кото-

рых в конечном итоге развиваются явные метастазы, – в частности, в микросредах, где мутации в генах, отвечающих за агрессивность метастазов [28]. Эта так называемая «модель параллельного прогрессирования» (в отличие от традиционной «модели линейного прогрессирования» метастазирования карциномы, описанной выше) была предложена в свете нескольких независимых наблюдений за пациентами с карциномой молочной железы человека и экспериментальных моделей опухолей молочной железы: клетки, которые еще не являются полностью неопластическими, обычно системно распространяются даже из ранних предраковых поражений [29]. Предполагают, что нетрансформированные эпителиальные клетки, присутствующие в системном кровотоке, могут выживать в сосудистой сети, задерживаются в отдаленных органах, экстравазируются и выживают в чужеродном микроокружении в течение длительных интервалов [30]. Вероятно, рано распространяющиеся неопухолевые клетки обладают, по крайней мере, некоторой способностью к клеточной пролиферации в отдаленных органах [29]. Таким образом, вполне возможно, что в значительной степени нормальные эпителиальные клетки, которые распространяются относительно рано в ходе прогрессирования опухоли, могут представлять собой клетки-предшественники явных метастазов из-за их постепенной эволюции в местах возможного образования метастазов [23].

В данном исследовании низкие уровни факторов роста в образцах опухолей редких форм РЭ, но повышенные их уровни в плазме крови могут быть объяснены отличными от ЭАК изменениями метаболизма биологически агрессивных опухолей – СвРЭ и СРЭ, в результате чего на ранних стадиях при небольшой первичной неоплазме за счет дистанционного влияния факторов роста через системный кровоток изменяется метаболизм окружающих тканей с подготовкой метастатических ниш и параллельным метастазированием, в отличие от аутокринной активации факторами роста и линейного метастазирования при ЭАК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружены низкие уровни EGF при неизменном уровне EGFR и TGF β 1 в образцах опухолей редких форм РЭ на фоне высоких концентраций этих факторов роста в образцах крови, что отличает их от показателей в ЭАК, в ткани которой содержание EGFR и TGF β 1 повышено. Вероятно, измененный метаболизм неэндометриоидных редких форм раков матки обуславливает изменение биологических особенностей опухолей и, как следствие, более агрессивное клиническое течение.

Список источников

1. Galant N, Krawczyk P, Monist M, Obara A, Gajek Ł, Grenda A, et al. Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Impact on Therapy Selection. *Int J Mol Sci*. 2024 May 28;25(11):5893. <https://doi.org/10.3390/ijms25115893>
2. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol*. 2017 Feb;144(2):243–249. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.010>
3. Connor EV, Rose PG. Management Strategies for Recurrent Endometrial Cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Sep;18(9):873–885. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1491311>
4. Larish A, Mariani A, Langstraat C. Controversies in the Management of Early-stage Serous Endometrial Cancer. *In Vivo*. 2021 Mar-Apr;35(2):671–680. <https://doi.org/10.21873/invivo.12307>
5. Zhang M, Yang TJ, Desai NB, DeLair D, Kollmeier MA, Makker V, et al. Comparison of outcomes in early-stage uterine clear cell carcinoma and serous carcinoma. *Brachytherapy*. 2019 Jan-Feb;18(1):38–43. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.08.015>
6. Hilage P, Birajdar A, Marsale T, Patil D, Patil AM, Telang G, Somasundaram I, Sharma RK, Joshi MG. Characterization and angiogenic potential of CD146+ endometrial stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2024 Sep 27;15(1):330. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03918-7>
7. Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2020 Jan;39(1):26–35. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000585>
8. Farooqi AA, Turgambayeva A, Tashenova G, Tulebayeva A, Bazarbayeva A, Kapanova G, Abzaliyeva S. Multifunctional Roles of Betulinic Acid in Cancer Chemoprevention: Spotlight on JAK/STAT, VEGF, EGF/EGFR, TRAIL/TRAIL-R, AKT/mTOR and Non-Coding RNAs in the Inhibition of Carcinogenesis and Metastasis. *Molecules*. 2022 Dec 21;28(1):67. <https://doi.org/10.3390/molecules28010067>
9. Köstler WJ, Zeisel A, Körner C, Tsai JM, Jacob-Hirsch J, Ben-Chetrit N, et al. Epidermal growth-factor-induced transcript isoform variation drives mammary cell migration. *PLoS One*. 2013 Dec 6;8(12):e80566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080566>
10. Uribe ML, Marrocco I, Yarden Y. EGFR in Cancer: Signaling Mechanisms, Drugs, and Acquired Resistance. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 1;13(11):2748. <https://doi.org/10.3390/cancers13112748>
11. Шевченко А. Н., Бреус А. А., Нескубина И. В., Дженкова Е. А., Филатова Е. В., Швырёв Д. А. Оценка прогностической значимости некоторых биологических факторов при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020;1(1):6–22. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1>
12. Albitar L, Pickett G, Morgan M, Wilken JA, Maihle NJ, Leslie KK. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells. *Mol Cancer*. 2010 Jun 25;9:166. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-166>
13. Кит О. И., Кодониди И. П., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Глушко А. А., Трепитаки Л. К., и др. Противоопухолевое действие нового ингибитора рецептора эпидермального фактора роста человека. *Research and Practical Medicine Journal*. 2024;11(3):54–64. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-4> EDN: TKJENK
14. Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology*. 2016 May;148(1):13–21. <https://doi.org/10.1111/imm.12595> Erratum in: *Immunology*. 2019 Feb;156(2):213. <https://doi.org/10.1111/imm.13014>
15. Франциянц Е. М., Саманева Н. Ю., Владимирова Л. Ю., Сторожакова А. Э., Калабанова Е. А., Кабанов С. Н., Тишина А. В. Содержание факторов роста и прогрессирования в крови больных местнораспространенным раком молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(3):6–12. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1>
16. Xue F, Liu L, Tao X, Zhu W. TET3-mediated DNA demethylation modification activates SHP2 expression to promote endometrial cancer progression through the EGFR/ERK pathway. *J Gynecol Oncol*. 2024 Sep;35(5):e64. <https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e64>
17. Wang Y, Shu H, Liu J, Jin X, Wang L, Qu Y, et al. EGF promotes PKM2 O-GlcNAcylation by stimulating O-GlcNAc transferase phosphorylation at Y976 and their subsequent association. *J Biol Chem*. 2022 Sep;298(9):102340. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102340>
18. Wang P, Zhang T, Jiang N, Wang K, Feng L, Liu T, Yang X. PDIA6, which is regulated by TRPM2-AS/miR-424-5p axis, promotes endometrial cancer progression via TGF-beta pathway. *Cell Death Dis*. 2023 Dec 14;14(12):829. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06297-8>
19. Papageorgiou D, Liouta G, Sapantoglou I, Zachariou E, Pliakou D, Papakonstantinou K, et al. HER2-Positive Serous Endometrial Cancer Treatment: Current Clinical Practice and Future Directions. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Dec 6;60(12):2012. <https://doi.org/10.3390/medicina60122012>
20. Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, Rutten TA, Mileschkin LR, Mackay HJ, et al. HER2 Status in High-Risk Endometrial Cancers (PORTEC-3): Relationship with Histotype, Molecular Classification, and Clinical Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 25;13(1):44. <https://doi.org/10.3390/cancers13010044>
21. Buza N, Euscher ED, Matias-Guiu X, McHenry A, Oliva E, Ordulu Z, Parra-Herran C, Rottmann D, Turner BM, Wong S, Hui P. Reproducibility of scoring criteria for HER2 immunohistochemistry in endometrial serous carcinoma: a multi-institutional interobserver agreement study. *Mod Pathol*. 2021 Jun;34(6):1194–1202. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00746-5>

22. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Aug 1;26(15):3928–3935. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-0953>
23. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*. 2011 Oct 14;147(2):275–292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.024>
24. Lin Y, Xu J, Lan H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications. *J Hematol Oncol*. 2019 Jul 12;12(1):76. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0760-3>
25. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Jun;10(6):417–427. <https://doi.org/10.1038/nrd3455>
26. Wyckoff JB, Wang Y, Lin EY, Li JF, Goswami S, Stanley ER, Segall JE, Pollard JW, Condeelis J. Direct visualization of macrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors. *Cancer Res*. 2007 Mar 15;67(6):2649–2656. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-1823>
27. Lin Y, Wang X, Jin H. EGFR-TKI resistance in NSCLC patients: mechanisms and strategies. *Am J Cancer Res*. 2014 Sep 6;4(5):411–435.
28. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr;9(4):302–312. <https://doi.org/10.1038/nrc2627>
29. Hüsemann Y, Geigl JB, Schubert F, Musiani P, Meyer M, Burghart E, Forni G, Eils R, Fehm T, Riethmüller G, Klein CA. Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell*. 2008 Jan;13(1):58–68. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.12.003>
30. Podsypanina K, Du YC, Jechlinger M, Beverly LJ, Hambardzumyan D, Varmus H. Seeding and propagation of untransformed mouse mammary cells in the lung. *Science*. 2008 Sep 26;321(5897):1841–1844. <https://doi.org/10.1126/science.1161621>

References

1. Galant N, Krawczyk P, Monist M, Obara A, Gajek Ł, Grenda A, et al. Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Impact on Therapy Selection. *Int J Mol Sci*. 2024 May 28;25(11):5893. <https://doi.org/10.3390/ijms25115893>
2. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol*. 2017 Feb;144(2):243–249. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.010>
3. Connor EV, Rose PG. Management Strategies for Recurrent Endometrial Cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Sep;18(9):873–885. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1491311>
4. Larish A, Mariani A, Langstraat C. Controversies in the Management of Early-stage Serous Endometrial Cancer. *In Vivo*. 2021 Mar-Apr;35(2):671–680. <https://doi.org/10.21873/invivo.12307>
5. Zhang M, Yang TJ, Desai NB, DeLair D, Kollmeier MA, Makker V, et al. Comparison of outcomes in early-stage uterine clear cell carcinoma and serous carcinoma. *Brachytherapy*. 2019 Jan-Feb;18(1):38–43. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.08.015>
6. Hilage P, Birajdar A, Marsale T, Patil D, Patil AM, Telang G, Somasundaram I, Sharma RK, Joshi MG. Characterization and angiogenic potential of CD146+ endometrial stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2024 Sep 27;15(1):330. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03918-7>
7. Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2020 Jan;39(1):26–35. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000585>
8. Farooqi AA, Turgambayeva A, Tashenova G, Tulebayeva A, Bazarbayeva A, Kapanova G, Abzaliyeva S. Multifunctional Roles of Betulinic Acid in Cancer Chemoprevention: Spotlight on JAK/STAT, VEGF, EGF/EGFR, TRAIL/TRAIL-R, AKT/mTOR and Non-Coding RNAs in the Inhibition of Carcinogenesis and Metastasis. *Molecules*. 2022 Dec 21;28(1):67. <https://doi.org/10.3390/molecules28010067>
9. Köstler WJ, Zeisel A, Körner C, Tsai JM, Jacob-Hirsch J, Ben-Chetrit N, et al. Epidermal growth-factor-induced transcript isoform variation drives mammary cell migration. *PLoS One*. 2013 Dec 6;8(12):e80566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080566>
10. Uribe ML, Marrocco I, Yarden Y. EGFR in Cancer: Signaling Mechanisms, Drugs, and Acquired Resistance. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 1;13(11):2748. <https://doi.org/10.3390/cancers13112748>
11. Shevchenko AN, Breus AA, Neskubina IV, Dzhenkova EA, Filatova EV, Shvyrev DA. Evaluation of the prognostic significance of some biological factors in local and generalized clear cell renal cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(1):6–22. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1>
12. Albitar L, Pickett G, Morgan M, Wilken JA, Maihle NJ, Leslie KK. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells. *Mol Cancer*. 2010 Jun 25;9:166. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-166>
13. Kit OI, Kodonidi IP, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Glushko AA, Trepitaki LK, et al. Antitumor effect of a new human epidermal growth factor receptor inhibitor. *Research and Practical Medicine Journal*. 2024;11(3):54–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-4 EDN: TKJEHK>
14. Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology*. 2016 May;148(1):13–21. <https://doi.org/10.1111/imm.12595> Erratum in: *Immunology*. 2019 Feb;156(2):213. <https://doi.org/10.1111/imm.13014>

15. Frantsiyants EM, Samaneva NYu, Vladimirova LYu, Storozhakova AE, Kalabanova EA, Kabanov SN, Tishina AV. Blood levels of growth and progression factors in patients with locally advanced breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(3):6–12. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1>
16. Xue F, Liu L, Tao X, Zhu W. TET3-mediated DNA demethylation modification activates SHP2 expression to promote endometrial cancer progression through the EGFR/ERK pathway. *J Gynecol Oncol*. 2024 Sep;35(5):e64. <https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e64>
17. Wang Y, Shu H, Liu J, Jin X, Wang L, Qu Y, et al. EGF promotes PKM2 O-GlcNAcylation by stimulating O-GlcNAc transferase phosphorylation at Y976 and their subsequent association. *J Biol Chem*. 2022 Sep;298(9):102340. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102340>
18. Wang P, Zhang T, Jiang N, Wang K, Feng L, Liu T, Yang X. PDIA6, which is regulated by TRPM2-AS/miR-424-5p axis, promotes endometrial cancer progression via TGF-beta pathway. *Cell Death Dis*. 2023 Dec 14;14(12):829. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06297-8>
19. Papageorgiou D, Liouta G, Sapantzoglu I, Zachariou E, Pliakou D, Papakonstantinou K, et al. HER2-Positive Serous Endometrial Cancer Treatment: Current Clinical Practice and Future Directions. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Dec 6;60(12):2012. <https://doi.org/10.3390/medicina60122012>
20. Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, Rutten TA, Mileshekin LR, Mackay HJ, et al. HER2 Status in High-Risk Endometrial Cancers (PORTEC-3): Relationship with Histotype, Molecular Classification, and Clinical Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 25;13(1):44. <https://doi.org/10.3390/cancers13010044>
21. Buza N, Euscher ED, Matias-Guiu X, McHenry A, Oliva E, Ordulu Z, Parra-Herran C, Rottmann D, Turner BM, Wong S, Hui P. Reproducibility of scoring criteria for HER2 immunohistochemistry in endometrial serous carcinoma: a multi-institutional interobserver agreement study. *Mod Pathol*. 2021 Jun;34(6):1194–1202. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00746-5>
22. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Aug 1;26(15):3928–3935. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-0953>
23. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*. 2011 Oct 14;147(2):275–292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.024>
24. Lin Y, Xu J, Lan H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications. *J Hematol Oncol*. 2019 Jul 12;12(1):76. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0760-3>
25. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Jun;10(6):417–427. <https://doi.org/10.1038/nrd3455>
26. Wyckoff JB, Wang Y, Lin EY, Li JF, Goswami S, Stanley ER, Segall JE, Pollard JW, Condeelis J. Direct visualization of macrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors. *Cancer Res*. 2007 Mar 15;67(6):2649–2656. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-1823>
27. Lin Y, Wang X, Jin H. EGFR-TKI resistance in NSCLC patients: mechanisms and strategies. *Am J Cancer Res*. 2014 Sep 6;4(5):411–435.
28. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr;9(4):302–312. <https://doi.org/10.1038/nrc2627>
29. Hüsemann Y, Geigl JB, Schubert F, Musiani P, Meyer M, Burghart E, Forni G, Eils R, Fehm T, Riethmüller G, Klein CA. Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell*. 2008 Jan;13(1):58–68. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.12.003>
30. Podsypanina K, Du YC, Jechlinger M, Beverly LJ, Hambardzumyan D, Varmus H. Seeding and propagation of untransformed mouse mammary cells in the lung. *Science*. 2008 Sep 26;321(5897):1841–1844. <https://doi.org/10.1126/science.1161621>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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>

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

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

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

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

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

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

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

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

Nataliya D. Cheryarina – laboratory assistant at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, eLibrary SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

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

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

Участие авторов:

Франциянц Е. М. – научное руководство, написание текста, концепция и дизайн исследования;
Бандовкина В. А. – написание текста, анализ и интерпретация данных;
Моисеенко Т. И. – проверка критически важного интеллектуального содержания, итоговые выводы;
Меньшенина А. П. – работа с пациентами, анализ и интерпретация данных, доработка текста;
Рогозин М. А. – сбор и обработка материалов, оформление библиографии;
Каплиева И. В. – редактирование текста статьи, анализ и интерпретация данных;
Сурикова Е. И. – статистическая обработка материала, редактирование текста статьи;
Нескубина И. В. – научное редактирование, итоговые выводы;
Петрова Ю. А. – сбор и обработка материалов, техническое редактирование текста статьи;
Черярина Н. Д. – статистическая обработка материалов, техническое редактирование текста статьи;
Адамян М. Л. – сбор и обработка материалов, техническое редактирование текста статьи;
Женило О. Е. – сбор и обработка материалов, оформление библиографии;
Адамян А. О. – оформление библиографии, сбор и обработка материалов.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – scientific supervision, writing of the text, concept and design of the study;
Bandovkina V. A. – writing the text, analysis and interpretation of data;
Moiseenko T. I. – verification of critically important intellectual content, final conclusions;
Menshenina A. P. – work with patients, analysis and interpretation of data, revision of the text;
Rogozin M. A. – collection and processing of materials, preparation of bibliography;
Kaplieva I. V. – editing the text of the article, analysis and interpretation of data;
Surikova E. I. – statistical processing of material, editing of the article text;
Neskubina I. V. – scientific editing, final conclusions;
Petrova Yu. A. – collection and processing of materials, technical editing of the article text;
Cheryarina N. D. – statistical processing of materials, technical editing of the article text;
Adamyan M. L. – collection and processing of materials, technical editing of the article text;
Zhenilo O. E. – collection and processing of materials, preparation of bibliography;
Adamyan A. O. – bibliography arrangement, collection and processing of materials.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



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.

Заключение. 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 C, 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 C 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 C является белком переноса электронов – функция в дыхательной цепи. Влияет на дифференциацию клеток и локализуется в ядре в неапоптотических условиях. При раке повышенные уровни цитохрома C 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 C 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 C 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 C могут быть обнаружены либо в ядре, либо в цитозоле, но в опухолях с истощением митохондриального белка – VDAC1 цитохром C, 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 C и AIF-1. Выявленность 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. 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. 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, Shteinher-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

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, 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.



Прогностическая ценность ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ФДГ в определении мутационного статуса гена рецептора эпидермального фактора роста у пациентов с впервые выявленным немелкоклеточным раком легкого: одноцентровое ретроспективное исследование

А. В. Леонтьев^{1✉}, А. И. Халимон¹, М. М. Ходжибекова¹, А. В. Лохова¹, Т. Н. Лазутина¹, Г. Ф. Хамадеева¹, Д. Ю. Ходакова¹, И. В. Пылова¹, А. Д. Каприн^{1,2,3}

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, г. Москва, Российская Федерация

✉ aleksleont@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценить прогностическую ценность совмещенной позитронной эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозой ([¹⁸F]ФДГ) в определении мутационного статуса гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у пациентов с впервые выявленным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Пациенты и методы. В исследование включены результаты ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ФДГ 63 пациентов с НМРЛ, разделенных на две группы в зависимости от статуса мутации гена EGFR по данным молекулярно-биологического исследования: EGFR-положительные ($n = 30$) и EGFR-отрицательные ($n = 33$). Проводилось измерение максимального диаметра (Dmax), анатомического объема, SUVmax, SUVpeak, MTV, TLG и TLR первичного опухолевого очага. Измерение TLG проводилось на основе сегментации изображения ПЭТ с помощью 3D-изоконтур с фиксированным порогом в 41 % от SUVmax (TLG_{41%}) и порогом, адаптированным под анатомический объем (TLG_{CT}). На основании данных, полученных при сканировании фантома NEMA IEC Body, были построены кривые коэффициентов восстановления, использованные далее для коррекции эффекта частичного объема при измерении ПЭТ-метрик (без коррекции – PVE, после коррекции – cPVE).

Результаты. Медианы значений в группах EGFR-положительных и EGFR-отрицательных пациентов составили, соответственно: Dmax – 3 [2,5; 4] и 3,6 [2,5; 4,4] см, $p > 0,05$; анатомический объем – 7 [5,2; 14,7] и 12,1 [4,6; 24,4] мл, $p > 0,05$; PVE SUVmax – 6,6 [3,6; 9,3] и 8,5 [6,4; 10], $p > 0,05$; cPVE SUVmax – 5,7 [3,2; 7,6] и 6,8 [5,4; 8,1], $p > 0,05$; PVE SUVpeak – 5,7 [2,8; 7,6] и 6,6 [5,2; 8,8], $p > 0,05$; cPVE SUVpeak – 5,2 [3; 6,8] и 6,7 [4,7; 7,7], $p > 0,05$; PVE MTV_{41%} – 5,4 [3,3; 10,4] и 9 [3,6; 16,2], $p > 0,05$; cPVE MTV_{41%} – 5,2 [3,3; 10,1] и 6,2 [3,6; 11,7], $p > 0,05$; PVE TLG_{41%} – 21,5 [9,2; 37,8] и 36,9 [10,6; 78,7], $p > 0,05$; cPVE TLG_{41%} – 27,8 [13,7; 45,4] и 27,6 [13,4; 67], $p > 0,05$; PVE TLG_{CT} – 27,8 [11,5; 52,1] и 54,7 [14,4; 123], $p > 0,05$; cPVE TLG_{CT} – 31 [14,7; 51,7] и 35,8 [16,2; 82,6], $p > 0,05$; PVE TLR – 3 [2; 5,2] и 4 [3; 5,3], $p > 0,05$; cPVE TLR – 3 [2,1; 4,5] и 3,6 [2,7; 5], $p > 0,05$.

Заключение. Результаты проведенного анализа продемонстрировали отсутствие прогностической ценности ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ФДГ в определении мутационного статуса гена EGFR у пациентов с впервые выявленным НМРЛ.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, рецептор эпидермального фактора роста, ПЭТ/КТ, [¹⁸F]ФДГ, эффект частичного объема, метаболический объем, общий уровень гликолиза

Для цитирования: Леонтьев А. В., Халимон А. И., Ходжибекова М. М., Лохова А. В., Лазутина Т. Н., Хамадеева Г. Ф., Ходакова Д. Ю., Пылова И. В., Каприн А. Д. Прогностическая ценность ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ФДГ в определении мутационного статуса гена рецептора эпидермального фактора роста у пациентов с впервые выявленным немелкоклеточным раком легкого: одноцентровое ретроспективное исследование. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(2): 46-59. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-4> EDN: FLFTQP

Для корреспонденции: Леонтьев Алексей Викторович – к.м.н., врач-радиолог, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, Боткинский проезд, д. 3
E-mail: aleksleont@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>, eLibrary SPIN: 1304 9218, AuthorID: 777476, Scopus Author ID: 57217022176

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Одобрение этического комитета для проведения данного исследования не требовалось. Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: Один из авторов, А. Д. Каприн, является главным редактором журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 22.04.2025; одобрена после рецензирования 04.06.2025; принята к публикации 06.06.2025.

© Леонтьев А. В., Халимон А. И., Ходжибекова М. М., Лохова А. В., Лазутина Т. Н., Хамадеева Г. Ф., Ходакова Д. Ю., Пылова И. В., Каприн А. Д., 2025

Value of [¹⁸F]FDG PET/CT for predicting epidermal growth factor receptor gene mutation status in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer: a retrospective single center study

A. V. Leontev¹✉, A. I. Khalimon¹, M. M. Khodzhbekova¹, A. V. Lokhova¹, T. N. Lazutina¹, G. F. Khamadeeva¹, D. Yu. Khodakova¹, I. V. Pylova¹, A. D. Kaprin^{1,2,3}

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

✉ aleksleont@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. The aim of this study was to evaluate the role of [¹⁸F]FDG PET/CT for predicting epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation status in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer (NSCLC).

Patients and methods. This retrospective single center study included 63 patients with NSCLC who underwent [¹⁸F]FDG PET/CT and were divided into the mutant ($n = 30$) and wild-type groups ($n = 33$) based on EGFR mutation status. Maximal diameter (Dmax) and anatomical volume of each primary tumor lesion were measured, [¹⁸F]FDG uptake was analyzed by measurement of SUVmax, SUVpeak, MTV, TLG and TLR. TLG was measured using PET segmentation method by 3D-Isocontour tool with 41 % of SUVmax threshold (TLG_{41%}) and threshold adapted to the anatomical volume (TLG_{CT}). Acquisition data of NEMA IEC Body Phantom Set NU2–2018 was applied for plotting the recovery coefficients curves that used for following partial volume effect correction (without correction – PVE, after correction – cPVE).

Results. Medians of lesions' metrics in the mutant and wild-type groups were, respectively: Dmax – 3 [2.5; 4] and 3.6 [2.5; 4.4] cm, $p > 0.05$; anatomical volume – 7 [5.2; 14.7] and 12.1 [4.6; 24.4] ml, $p > 0.05$; PVE SUVmax – 6.6 [3.6; 9.3] and 8.5 [6.4; 10], $p > 0.05$; cPVE SUVmax – 5.7 [3.2; 7.6] and 6.8 [5.4; 8.1], $p > 0.05$; PVE SUVpeak – 5.7 [2.8; 7.6] and 6.6 [5.2; 8.8], $p > 0.05$; cPVE SUVpeak – 5.2 [3; 6.8] and 6.7 [4.7; 7.7], $p > 0.05$; PVE MTV_{41%} – 5.4 [3.3; 10.4] and 9 [3.6; 16.2], $p > 0.05$; cPVE MTV_{41%} – 5.2 [3.3; 10.1] and 6.2 [3.6; 11.7], $p > 0.05$; PVE TLG_{41%} – 21.5 [9.2; 37.8] and 36.9 [10.2; 78], $p > 0.05$; cPVE TLG_{41%} – 28.9 [16; 46.4] and 24.9 [12.9; 66.4], $p > 0.05$; PVE TLG_{CT} – 27.8 [11.5; 52.1] and 54.7 [14.4; 123], $p > 0.05$; cPVE TLG_{CT} – 31 [14.7; 51.7] and 35.8 [16.2; 82.6], $p > 0.05$; PVE TLR – 3 [2; 5.2] and 4 [3; 5.3], $p > 0.05$; cPVE TLR – 3 [2.1; 4.5] and 3.6 [2.7; 5], $p > 0.05$.

Conclusion. Our results suggest that [¹⁸F]FDG PET/CT has no significant value for predicting the EGFR gene mutation status in patients with newly diagnosed NSCLC.

Keywords:

non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor, PET/CT, [¹⁸F]FDG, PVE, MTV, TLG

For citation: Leontev A. V., Khalimon A. I., Khodzhbekova M. M., Lokhova A. V., Lazutina T. N., Khamadeeva G. F., Khodakova D. Yu., Pylova I. V., Kaprin A. D. Value of [¹⁸F]FDG PET/CT for predicting epidermal growth factor receptor gene mutation status in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer: a retrospective single center study. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(2): 46-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-4> EDN: FLFTQP

For correspondence: Aleksei V. Leontev – Cand. Sci. (Medicine), MD, radiologist, Head of the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics,

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Address: 3 Botkinsky passage, Moscow, 125284, Russian Federation

E-mail: aleksleont@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>, eLibrary SPIN: 1304-9218, AuthorID: 777476, Scopus Author ID: 57217022176

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The approval of the ethics committee was not required to conduct this study. Informed consent was obtained from all participants in the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Andrey D. Kaprin is the Editor-in-Chief of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 22.04.2025; approved after reviewing 04.06.2025; accepted for publication 06.06.2025.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого (РЛ) является широко распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) и ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний среди взрослого населения во всех регионах мира. Так, в 2022 г. было зарегистрировано 2,5 миллиона новых случаев РЛ и 1,8 миллиона случаев смертей при данной нозологии, что составило 12,4 % от всех ЗНО и 18,7 % от всех смертей, вызванных онкологическими заболеваниями, соответственно [1]. В России на протяжении последнего десятилетия РЛ стабильно занимает первое место в структуре смертности от ЗНО среди взрослого населения, составляя на 2023 г. – 17,6 % [2].

Немелкоклеточный РЛ (НМРЛ) представляет собой наиболее распространенный тип ЗНО легкого, на долю которого приходится 80–90 % всех случаев. К основным гистологическим подтипам НМРЛ относят аденокарциному (40 %), плоскоклеточный рак (25–30 %) и крупноклеточный (недифференцированный) рак (10–15 %). При выявлении подтипа аденокарциномы у пациентов с НМРЛ рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования опухолевого материала с целью выявления ряда мутаций, в частности, мутаций гена рецептора эпидермального фактора роста (англ. Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) [3].

EGFR, также известный как ErbB1/HER1, является трансмембранной тирозинкиназой, которая физиологически экспрессируется на мембранах эпителиальных клеток. При связывании EGFR с лигандами, например, эпидермальным фактором роста, трансформирующим фактором роста альфа и амфирегулином, происходит гомо- или гетеродимеризация рецептора с последующим аутофосфорилированием С-концевого участка внутриклеточного домена [4]. Это приводит к активации сигнальных путей, главным образом RAS-RAF-MEK-ERK/MAPK, PI3K/AKT/mTOR и JAK/STAT, которые участвуют в реализации клеточных процессов, индуцированных митогенными сигналами лигандов EGFR.

Опухолевые клетки НМРЛ характеризуются конститутивной активностью EGFR, что обусловлено мутациями в 18–21 экзонах гена, кодирующих тирозинкиназный домен рецептора. Это приводит к стимуляции инвазивного роста и пролиферации, ингибированию апоптоза опухолевых клеток, а также неоангиогенезу. Причиной гиперактивации данных процессов также может служить повышение экспрессии EGFR на мембранах опухолевых клеток НМРЛ, что встречается в 89 % случаев плоскоклеточного рака и 41 % – аденокарциномы [5]. Открытие активирующих мутаций гена EGFR существенно изменило

стандартный подход к лечению НМРЛ в виде внедрения в клиническую практику таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК), что привело к увеличению частоты объективного ответа, времени до прогрессирования и общей выживаемости.

Среди мутаций гена EGFR, ассоциированных с чувствительностью к ИТК, наиболее распространены делеция в 19 экзоне (Del19) и точечная замена p.L858R в 21 экзоне, обнаруживаемые в 45 % и 40–45 % случаев, соответственно. Частота встречаемости других мутаций, определяющих чувствительность опухолевых клеток к ИТК, например, p.G719X, p.L861Q, p.S768I и Ins19, значительно ниже и составляет 1–5 % EGFR-мутантных случаев НМРЛ. Следует отметить, что существуют мутации, связанные с первичной и приобретенной устойчивостью опухолевых клеток к терапии ИТК, такие как Ins20 (за исключением A763_Y764insFQEA), частота встречаемости которой не превышает 3 %, и p.T790M. Последняя мутация является наиболее частой причиной приобретенной резистентности к терапии ИТК 1–2 поколения, для преодоления которой были созданы и успешно внедрены в протоколы лечения ИТК 3 поколения (осимертиниб) [6]. Вышеупомянутые генетические перестройки с большей частотой встречаются среди некурящих или мало курящих женщин монголоидной расы [7].

Для определения мутационного статуса гена EGFR при НМРЛ выполняется молекулярно-биологическое исследование. Данный анализ традиционно проводится с использованием гистологического материала первичной опухоли или метастатических очагов, полученного в результате хирургического лечения или биопсии. В условиях отсутствия гистологического материала приемлемой альтернативой может служить цитологический материал или образец плазмы крови, однако исследование последнего характеризуется низкой специфичностью и более высокой стоимостью. При центральной локализации опухоли биопсия выполняется в рамках фибробронхоскопии. Трансторакальная или, в случае ее неэффективности, торакоскопическая биопсия проводятся при периферическом расположении опухоли, которое более характерно для аденокарциномы. Несмотря на малоинвазивность трансторакальной и торакоскопической биопсии, данные хирургические манипуляции сопряжены с риском развития осложнений в виде кровотечения и инфицирования раны. В ряде случаев возникает необходимость повторной биопсии, в частности, при получении неинформативного первичного образца опухолевой ткани или при прогрессировании заболевания на фоне проводимой терапии ИТК 1–2 поколения с целью выявления мутаций, ассоциированных с резистентностью к данным таргетным препаратам.

В настоящее время при подозрении на ЗНО легкого рутинно выполняется рентгенография органов грудной клетки, которая может быть дополнена компьютерной томографией (КТ). Совмещенная позитронная эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозой ([¹⁸F]ФДГ) обладает высокой диагностической эффективностью в отношении первичного стадирования, рестадиования после неоадьювантной химиотерапии или химиолучевой терапии, выявления рецидива и оценки эффективности лекарственного лечения пациентов с НМРЛ. Однако в рамках оценки метастатического поражения головного мозга ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ФДГ уступает магнитно-резонансной томографии и не может ее заменить в диагностическом алгоритме [8].

Одним из актуальных направлений ядерной медицины является изучение прогностических возможностей ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ФДГ у онкологических пациентов. Прежде всего, это обусловлено неинвазивностью методики и широким спектром анализируемых параметров. На протяжении последнего десятилетия в зарубежной литературе сохраняется стабильный интерес к изучению роли ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ФДГ в определении мутационного статуса гена EGFR при впервые выявленном НМРЛ. Однако на сегодняшний день не существует единого мнения и однозначных резуль-

татов в отношении данного направления, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: оценить прогностическую ценность ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ФДГ в определении мутационного статуса гена EGFR у пациентов с впервые выявленным НМРЛ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое ретроспективное исследование включены результаты ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ФДГ 63 пациентов (33 мужчин и 30 женщин) с НМРЛ и морфологическим подтипом аденокарциномы. Средний возраст пациентов составил $66 \pm 10,5$ лет. Количество пациентов на I, II, III и IV стадиях заболевания составили 16 (25,4 %), 10 (15,9 %), 14 (22,2 %) и 23 (36,5 %), соответственно. Критериями включения в исследование являлись: отсутствие в анамнезе у пациента специализированного лечения по поводу НМРЛ, наличие морфологической верификации с определением мутационного статуса гена EGFR, удовлетворительное совмещение томограмм ПЭТ и КТ, возможность автоматической сегментации опухолевого очага на ПЭТ или КТ либо измерения его взаимно перпендикулярных диаметров. Из исследования были исключены

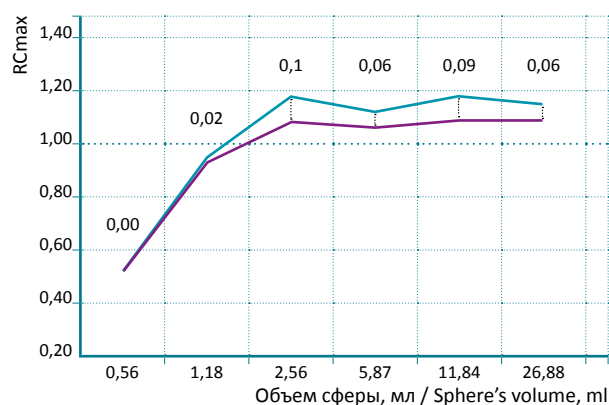
Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of the patients

Параметр / Characteristic	EGFR-положительные / Mutant group	EGFR-отрицательные / Wild-type group
Количество пациентов / Number of patients	30	33
Средний возраст, лет / Age, years	$68,9 \pm 7,5$	$61,2 \pm 11,7$
Пол / Gender: мужской / male женский / female	7 (23,3 %) 23 (76,7 %)	25 (75,8 %) 8 (24,2 %)
Анамнез курения / Smoking history: отсутствует / never-smoker в прошлом, активное / ever-smoker	22 (73,3 %) 8 (26,7 %)	9 (27,3 %) 24 (72,7 %)
Стадия по AJCC / AJCC stage:		
I	8 (26,7 %)	8 (24,2 %)
II	5 (16,7 %)	5 (15,2 %)
III	6 (20 %)	8 (24,2 %)
IV	11 (36,6 %)	12 (36,4 %)
Степень дифференцировки / Grade:		
G1	2 (6,7 %)	0
G2	12 (40 %)	12 (36,4 %)
G3	12 (40 %)	12 (36,4 %)
не определялась / not determined	4 (13,3 %)	9 (27,2 %)
Тип мутации гена EGFR / EGFR mutations' type:		
Del19	14 (46,6 %)	—
p.L858R	12 (40 %)	—
p.L861Q	2 (6,7 %)	—
Ins20	2 (6,7 %)	—

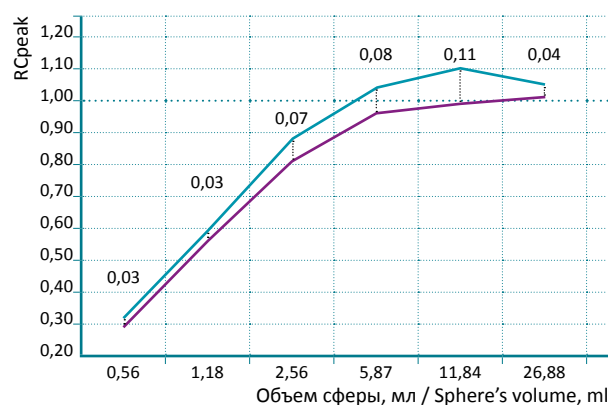
пациенты с наличием полости распада в структуре опухолевого очага по данным КТ. Мутационный статус гена EGFR определялся с помощью молекулярно-биологического исследования, согласно результатам которого пациенты были разделены на две группы: EGFR-положительные ($n = 30$) и EGFR-отрицательные ($n = 33$). Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Внутривенное введение [¹⁸F]ФДГ проводилось с помощью автоматизированной инъекционной системы MEDRAD Intego производства Bayer (Германия) из расчета 220 МБк на 1 м² поверхности тела пациента. Средняя введенная активность составила $407,3 \pm 47,1$ МБк. Подготовка к сканированию осуществлялась в соответствии с актуальными рекомендациями Европейской ассоциации ядерной медицины (англ. European Association of Nuclear Medicine, EANM). Сканирование выполнялось на ПЭТ/КТ-системе с 5 кольцами детекторов на основе

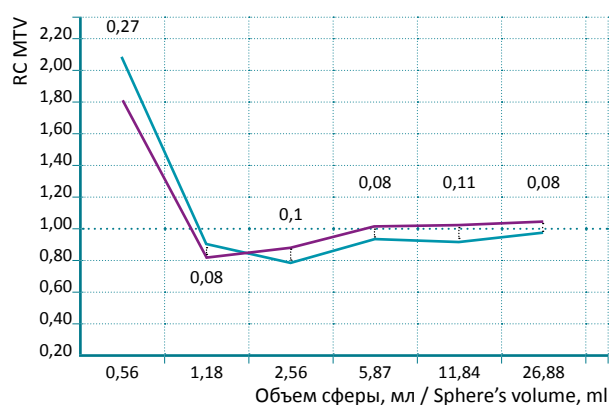
BGO-кристаллов Discovery IQ Gen 2 производства GE HealthCare (США), аккредитованной по программе EARL (EANM Research Ltd), через 60 мин после введения радиофармпрепарата (РФП). Зона сканирования включала все тело: от свода черепа до подошвенной поверхности стоп. Продолжительность сбора данных ПЭТ составила 3 мин на каждое положение стола на уровне туловища, 2 мин – на уровне головы, шеи и бедер, 1,5 мин – на уровне верхних конечностей, голени и стоп. Коррекция эмиссионных данных на ослабление и рассеивание аннигиляционного излучения окружающими тканями осуществлялась с использованием данных бесконтрастной КТ. Реконструкция данных ПЭТ производилась в автоматическом режиме с помощью алгоритма BSREM (Block-sequential Regularized Expectation Maximization) с параметром $\beta = 400$, матрицей 256×256 и размерами одного вокселя – $2,73 \times 2,73 \times 3,26$ мм. КТ выполнялась как на свободном дыхании для совмещения томограмм ПЭТ



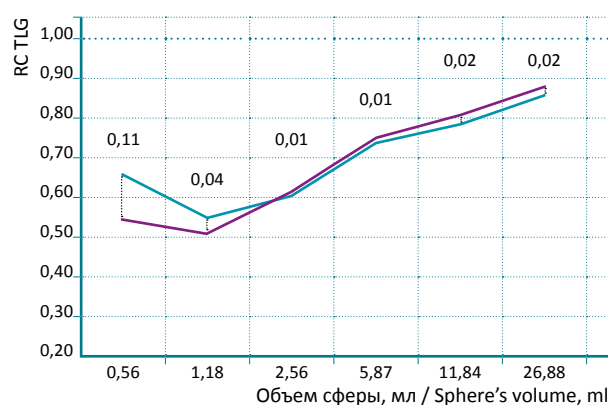
А Ежегодное сканирование 1 / Annual time-point 1
Ежегодное сканирование 2 / Annual time-point 2



Б Ежегодное сканирование 1 / Annual time-point 1
Ежегодное сканирование 2 / Annual time-point 2



В Ежегодное сканирование 1 / Annual time-point 1
Ежегодное сканирование 2 / Annual time-point 2



Г Ежегодное сканирование 1 / Annual time-point 1
Ежегодное сканирование 2 / Annual time-point 2

Рис. 1. Кривые RC для SUVmax (А), SUVpeak (Б), MTV_{41%} (В) и TLG_{41%} (Г), полученные на основе двух последовательных ежегодных сканирований фантома NEMA IEC Body Phantom Set NU2–2018. Для каждой сферы фантома рассчитаны ΔRC.

Fig. 1. RC curves for SUVmax (A), SUVpeak (Б), MTV_{41%} (В) and TLG_{41%} (Г) derived from data of NEMA IEC Body Phantom Set NU2–2018 acquisition performed at first and second annual time-points. ΔRC were calculated for each phantom's sphere.

и КТ, так и с задержкой дыхания на высоте полного вдоха. Толщина реконструированных томограмм КТ и инкремент составили 1,25 мм для серии на свободном дыхании, 1,25 мм и 1,0 мм, соответственно, для серии с задержкой дыхания на высоте полного вдоха.

Анализ изображений проводился на рабочей станции с использованием пакета программного обеспечения SyngoVia версии 10.1.1.207 производства Siemens Healthineers (Германия) в приложении MM Oncology. Объем и максимальный диаметр (далее в тексте – Dmax) первичного опухолевого очага оценивались с помощью инструмента Solid Lung Lesion Segmentation на серии КТ с задержкой дыхания на высоте полного вдоха. Накопление РФП оценивалось путем измерения следующих полуколичественных и объемных ПЭТ-метрик: SUVmax, SUVpeak, метаболического объема (англ. Metabolic Tumor Volume, MTV) и общего уровня гликолиза (англ. Total Lesion Glycolysis, TLG). Измерение SUVmax, SUVpeak и MTV (MTV_{41%}) выполнялось в объемной области интереса, получаемой путем сегментации опухолевого очага с помощью инструмента 3D-изоконтур (далее в тексте – изоконтур) с пороговым значением, равным 41 % от SUVmax. Измерение TLG проводилось на основе двух независимых способов сегментации опухолевого очага с использованием следующих инструментов: изоконтур со стандартным пороговым значением в 41 % от SUVmax для томограмм ПЭТ (TLG_{41%}) и Solid Lung Lesion Segmentation для серии КТ с задержкой дыхания на высоте полного вдоха (TLG_{CT}). На основе полученного вторым методом сегментации анатомического объема вручную выполнялась коррекция порогового значения изоконтур на томограммах ПЭТ таким образом, чтобы MTV опухолевого очага был численно равен его анатомическому объему. Дополнительно рассчитывался показатель TLR (Tumor-to-Liver Ratio) как отношение SUVpeak в первичном опухолевом очаге к SUVmean в паренхиме печени. Последний измерялся с помощью объемной области интереса сферической формы диаметром 3 см в границах интактной паренхимы печени. У 9 EGFR-положительных пациентов расчет объемных ПЭТ-метрик не проводился ввиду невозможности корректного использования обоих способов сегментации, что было обусловлено распространением первичной опухоли на средостение или наличием ателектазированной легочной ткани.

Для коррекции эффекта частичного объема (англ. Partial Volume Effect, PVE) при расчете полуколичественных и объемных ПЭТ-метрик предварительно проводилось сканирование фантома NEMA IEC Body Phantom Set NU2–2018, на основе результатов которого были получены кривые коэффициентов восстановления (англ. Recovery coefficients, RC) для SUVmax,

SUVpeak, MTV и TLG (рис. 1). RC рассчитывался как отношение измеренного значения ПЭТ-метрики к ее расчетному значению. Измерение MTV в сферах фантома проводилось с использованием изоконтур со стандартным пороговым значением в 41 % от SUVmax (MTV_{41%}). Измерение TLG выполнялось с использованием изоконтур как со стандартным пороговым значением в 41 % от SUVmax (TLG_{41%}), так и с индивидуальными пороговыми значениями, подобранными вручную на основе анатомического объема опухолевого очага у пациента (TLG_{CT}). Коррекция PVE выполнялась путем деления измеренных значений SUVmax, SUVpeak, MTV и TLG на значения RC, полученные для конкретного объема опухолевого очага посредством его экстраполяции на график RC. TLR рассчитывался с использованием SUVpeak первичного опухолевого очага, скорректированного на RC, и SUVmean паренхимы печени. В анализ с использованием коррекции PVE не были включены 9 пациентов (1 EGFR-положительный и 8 EGFR-отрицательных) при расчете объемных ПЭТ-метрик и 14 пациентов (6 EGFR-положительных и 8 EGFR-отрицательных) при расчете полуколичественных ПЭТ-метрик в связи с невозможностью получения корректных значений RC. Это обусловлено объемом опухолевых очагов (от 32,4 до 92,7 мл), превышающим объем наибольшей сферы фантома, равный 26,88 мл.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 28. Оценивалась достоверность различия значений SUVmax, SUVpeak, MTV, TLG и TLR, в том числе скорректированных на RC, а также Dmax и объемов опухолевых очагов между группами EGFR-положительных и EGFR-отрицательных пациентов. Для этого все выборки проверялись на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро – Уилка. Полученные результаты были представлены в виде Me [Q0,25; Q0,75], где Me – медиана, Q0,25 – значения 25-го, Q0,75 – 75-го перцентилей. В зависимости от того, отличалось распределение в выборках от нормального или соответствовало ему, применялся непараметрический U-критерий Манна – Уитни или параметрический t-критерий Стьюдента для независимых выборок, соответственно. Только при значении $p < 0,05$ различия между двумя группами пациентов принимались за достоверные.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медианы значений Dmax и объемов опухолевых очагов у EGFR-положительных и EGFR-отрицательных пациентов составили, соответственно: 3 [2,5; 4] и 3,6 [2,5; 4,4] см, 7 [5,2; 14,7] и 12,1 [4,6; 24,4] мл. Медианы зна-

чений полуколичественных и объемных ПЭТ-метрик опухолевых очагов у EGFR-положительных и EGFR-отрицательных пациентов составили, соответственно: для SUVmax 6,6 [3,6; 9,3] и 8,5 [6,4; 10] в анализе без коррекции PVE, 5,7 [3,2; 7,6] и 6,8 [5,4; 8,1] – после коррекции; для SUVpeak 5,7 [2,8; 7,6] и 6,6 [5,2; 8,8] в анализе без коррекции PVE, 5,2 [3; 6,8] и 6,7 [4,7; 7,7] – после коррекции; для MTV_{41%} 5,4 [3,3; 10,4] и 9 [3,6; 16,2] в анализе без коррекции PVE, 5,2 [3,3; 10,1] и 6,2 [3,6; 11,7] – после коррекции; для TLG_{41%} 21,5 [9,2; 37,8] и 36,9 [10,6; 78,7] в анализе без коррекции PVE, 27,8 [13,7; 45,4] и 27,6 [13,4; 67] – после коррекции; для TLG_{CT} 27,8 [11,5; 52,1] и 54,7 [14,4; 123] в анализе без коррекции PVE, 31 [14,7; 51,7] и 35,8 [16,2; 82,6] – после коррекции; для TLR 3 [2; 5,2] и 4 [3; 5,3] в анализе без коррекции PVE, 3 [2,1; 4,5] и 3,6 [2,7; 5] – после коррекции.

При сравнении значений всех полуколичественных и объемных ПЭТ-метрик, TLR, в том числе скорректированных на RC, а также Dmax и объемов опухолевых очагов между двумя группами пациентов достоверной разницы выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в зарубежной литературе представлено большое количество исследований, посвященных изучению возможностей ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ФДГ в определении мутационного статуса гена EGFR при впервые выявленном НМРЛ. Основной задачей данных работ являлось получение прогностических пороговых значений ПЭТ-метрик первичного опухолевого очага: главным образом SUVmax [9–18, 20–22], а также MTV [19]. Противоречивые результаты публикаций указывают на отсутствие единого мнения в отношении данного направления. Так, ряд авторов пришли к выводу, что значения SUVmax первичного опухолевого очага, превышающие расчетный пороговый уровень, ассоциированы с наличием мутации гена EGFR [9–11], тогда как результаты других исследований демонстрируют обратное [12–18]. Вместе с тем авторы отдельных публикаций и метаанализов утверждают об отсутствии связи между SUVmax первичного опухолевого очага и мутационным статусом гена EGFR [20–22].

Таблица 2. Сравнение значений ПЭТ-метрик и TLR после коррекции PVE, Dmax и объемов первичных опухолевых очагов между двумя группами пациентов, Me [Q0,25; Q0,75]

Table 2. Comparison of the primary tumor lesions' PET-metrics and TLR after PVE correction, Dmax and volumes between two groups of patients, Me [Q0,25; Q0,75]

	SUVmax ^b	SUVpeak ^b	MTV _{41%} ^b	TLG _{41%} ^b	TLG _{CT} ^b	TLR ^a	Dmax, см	Объем, мл
EGFR-положительные / Mutant group	$n = 24$ 5,7 [3,2; 7,6]	$n = 24$ 5,2 [3; 6,8]	$n = 20$ 5,2 [3,3; 10,1]	$n = 20$ 28,9 [16; 46,4]	$n = 20$ 31 [14,7; 51,7]	$n = 24$ 3 [2,1; 4,5]	$n = 25$ 3 [2,5; 4]	$n = 21$ 7 [5,2; 14,7]
EGFR-отрицательные / Wild-type group	$n = 25$ 6,8 [5,4; 8,1]	$n = 25$ 6,7 [4,7; 7,7]	$n = 25$ 6,2 [3,6; 11,7]	$n = 25$ 24,9 [12,9; 66,4]	$n = 25$ 35,8 [16,2; 82,6]	$n = 25$ 3,6 [2,7; 5]	$n = 33$ 3,6 [2,5; 4,4]	$n = 33$ 12,1 [4,6; 24,4]

$p > 0,05$

a – t-критерий Стьюдента для независимых выборок / Student's t-test for independent samples;

b – U-критерий Манна – Уитни / Mann-Whitney U-test.

Таблица 3. Сравнение значений ПЭТ-метрик и TLR без коррекции PVE, Dmax и объемов первичных опухолевых очагов между двумя группами пациентов, Me [Q0,25; Q0,75]

Table 3. Comparison of the primary tumor lesions' PET-metrics and TLR without PVE correction, Dmax and volumes between two groups of patients, Me [Q0,25; Q0,75]

	SUVmax ^a	SUVpeak ^a	MTV _{41%} ^b	TLG _{41%} ^b	TLG _{CT} ^b	TLR ^b	Dmax, см	Объем, мл
EGFR-положительные / Mutant group	$n = 30$ 6,6 [3,6; 9,3]	$n = 30$ 5,7 [2,8; 7,6]	$n = 21$ 5,4 [3,3; 10,4]	$n = 21$ 21,5 [9,2; 37,8]	$n = 21$ 27,8 [11,5; 52,1]	$n = 30$ 3 [2; 5,2]	$n = 25$ 3 [2,5; 4]	$n = 21$ 7 [5,2; 14,7]
EGFR-отрицательные / Wild-type group	$n = 33$ 8,5 [6,4; 10]	$n = 33$ 6,6 [5,2; 8,8]	$n = 33$ 9 [3,6; 16,2]	$n = 33$ 36,9 [10,2; 78]	$n = 33$ 54,7 [14,4; 123]	$n = 33$ 4 [3; 5,3]	$n = 33$ 3,6 [2,5; 4,4]	$n = 33$ 12,1 [4,6; 24,4]

$p > 0,05$

a – t-критерий Стьюдента для независимых выборок / Student's t-test for independent samples;

b – U-критерий Манна – Уитни / Mann-Whitney U-test.

J. Wang и соавт. провели ретроспективное исследование на 297 пациентах (166 мужчин и 131 женщина) с НМРЛ и морфологическим подтипом аденокарциномы, средний возраст которых составил 59,27 лет. Количество пациентов на I, II, III и IV стадиях заболевания составило 66 (22,2 %), 31 (10,4 %), 59 (19,9 %) и 141 (47,5 %), соответственно. Сканирование выполнялось на ПЭТ/КТ-системе Discovery STE производства GE HealthCare (США). Согласно полученным результатам для EGFR-положительных пациентов были характерны достоверно меньшие значения SUVmax и диаметра первичного опухолевого очага относительно группы EGFR-отрицательных пациентов. Так, средние значения SUVmax составили $8,24 \pm 4,51$ и $10,64 \pm 5,77$ ($p < 0,001$), средние диаметры — $2,89 \pm 1,46$ и $3,54 \pm 1,9$ см ($p = 0,001$) для обеих групп пациентов, соответственно. Авторы пришли к выводу, что SUVmax первичного опухолевого очага ниже прогностического порогового значения, равного 8,2, ассоциирован с наличием мутации гена EGFR [16].

Напротив, К.-Н. Ко и соавт. в своем исследовании, выполненном на 132 пациентах (57 мужчин и 75 женщин), получили обратные результаты, согласно которым SUVmax первичного опухолевого очага более 6 ($p = 0,002$) и диаметр — более 3 см ($p = 0,023$) являются прогностическими ПЭТ/КТ-параметрами, сопряженными с наличием мутации гена EGFR. Сканирование проводилось на ПЭТ/КТ-системе из семейства Biograph производства Siemens Healthineers (Германия), однако точная модель томографа не была указана [10].

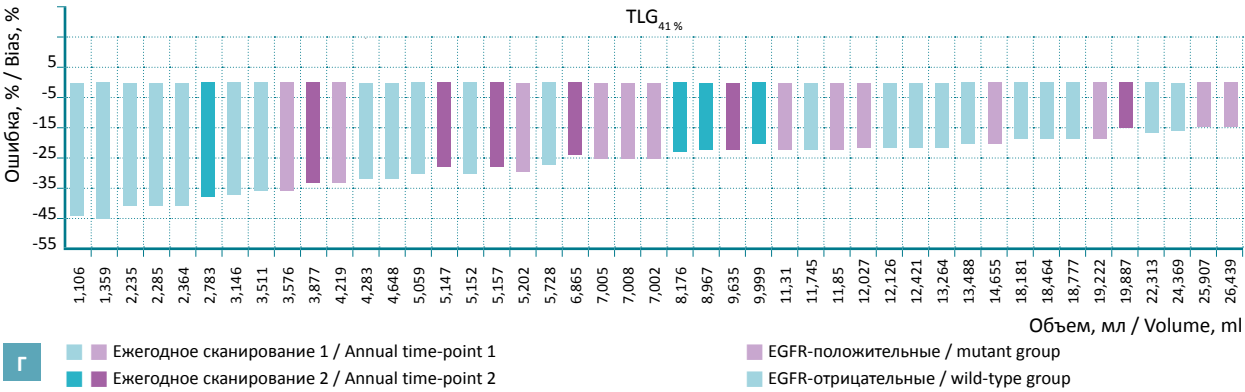
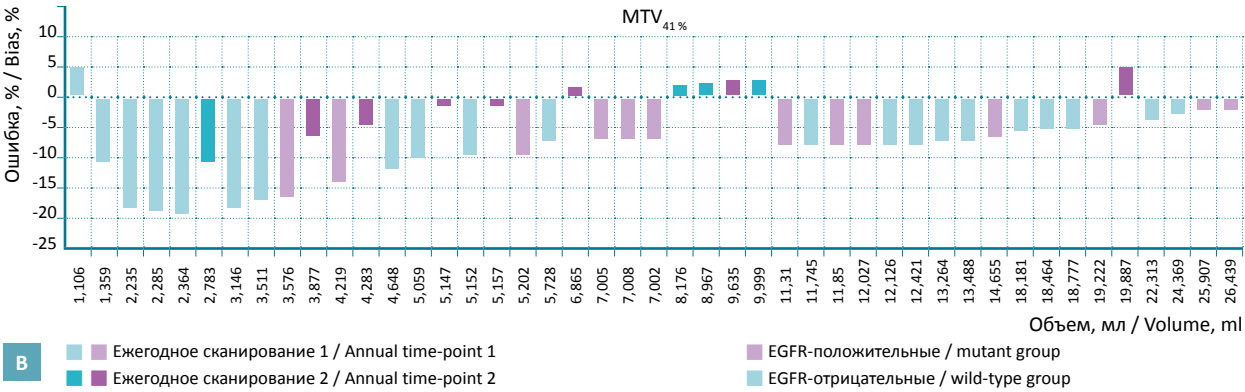
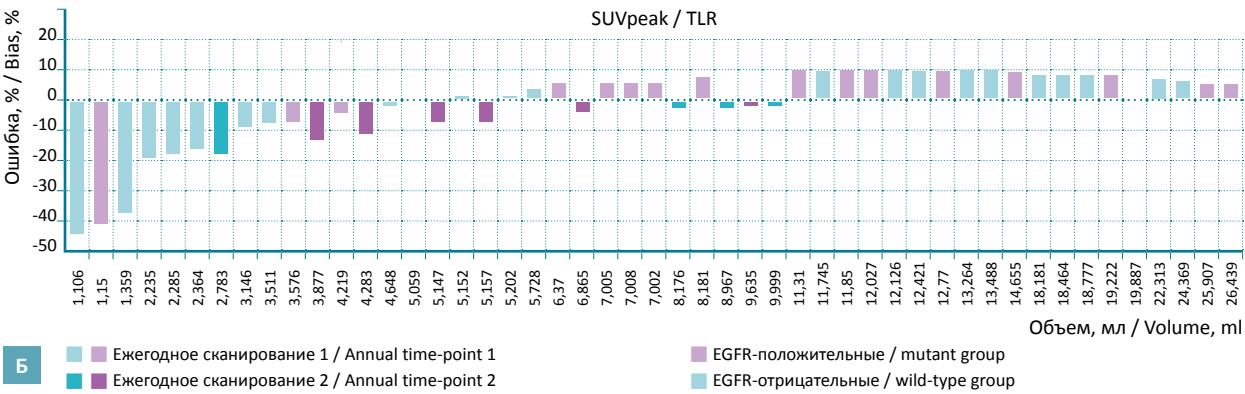
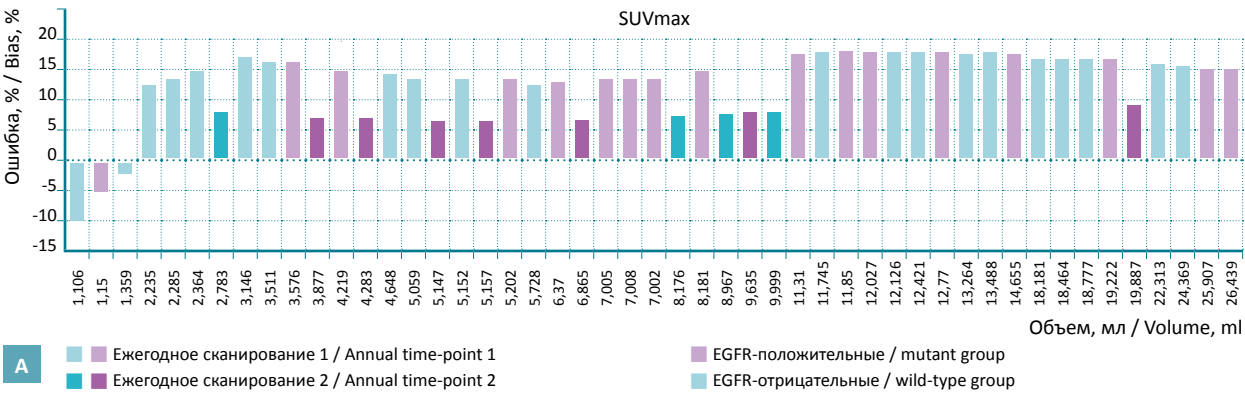
В настоящем исследовании выполнялся анализ не только SUVmax, но и других ПЭТ-метрик (SUVpeak, MTV, TLG), а также показателя TLR с дополнительной коррекцией PVE. При сравнительной оценке нескорректированных и скорректированных на RC значений ПЭТ-метрик и TLR, а также Dmax первичных опухолевых очагов между двумя группами пациентов достоверной разницы выявлено не было ($p > 0,05$). После коррекции PVE во всех случаях была зафиксирована ошибка значений ПЭТ-метрик и TLR, достигающая 18,1 % для SUVmax; 44,2 % — для SUVpeak и TLR; 19,4 % — для MTV_{41%}; 44,7 % — для TLG_{41%}; 58,2 % — для TLG_{CT} (рис. 2).

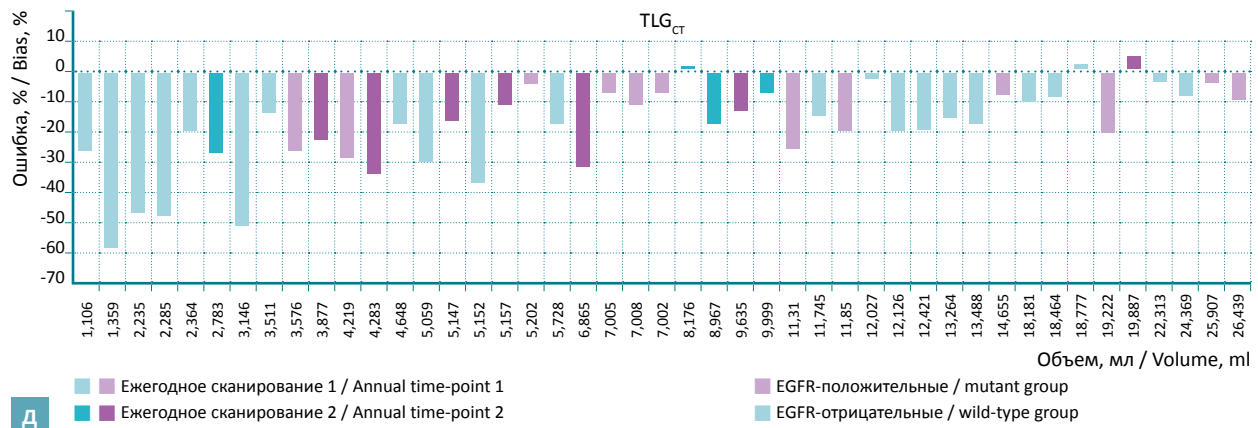
В работах J. Wang и соавт., К.-Н. Ко и соавт. оценивался исключительно SUVmax без коррекции PVE. Это могло привести к завышению значений SUVmax в первичных опухолевых очагах с большим диаметром и, наоборот, к занижению — в очагах с меньшим диаметром. При сравнении диаметров опухолевых очагов между двумя группами пациентов авторы зафиксировали статистически значимые различия, на основании чего закономерно предполагать влияние PVE на достоверность полученных результатов в отношении SUVmax.

Вместе с тем необходимо отметить, что SUV, помимо вышеописанного влияния PVE, зависит от ряда факторов, в частности, связанных с ПЭТ/КТ-системой. К таким факторам относят производителя и модель ПЭТ/КТ-системы, параметры сканирования, а также алгоритмы и параметры реконструкций данных ПЭТ. Даже при строгом соблюдении методики проведения исследования и процедур контроля качества, SUV остается достаточно изменчивым показателем. В рамках решения данной проблемы при поддержке EANM была разработана программа гармонизации EARL, позволяющая минимизировать вариабельность SUV в исследованиях, выполненных на разном оборудовании. В вышеупомянутых работах были получены различные прогностические пороговые значения SUVmax, равные 8,2 и 6, что может быть обусловлено отсутствием гармонизации ПЭТ/КТ-систем. Это не позволяет использовать полученные авторами данные при проведении многоцентровых исследований в рамках дальнейшего изучения темы настоящей работы.

Таким образом, в настоящее время можно выделить два метода нормализации измеряемых ПЭТ-метрик для снижения их изменчивости, а также повышения достоверности и воспроизводимости результатов многоцентровых исследований: коррекция PVE и гармонизация ПЭТ/КТ-систем. Преимуществом первого метода является получение значений, близких к истинным. Однако его применение предполагает постоянное присутствие ошибки измерения, обусловленной в большинстве случаев асферичной формой опухолевых очагов, а также дополнительные затраты рабочего времени при расчете RC для каждого очага. Ввиду меньшей трудоемкости привлекательной альтернативой первому методу является гармонизация ПЭТ/КТ-систем. Вместе с тем этот метод сопряжен с систематической ошибкой измерения, стабильной между гармонизированным оборудованием, но не позволяющей достоверно количественно оценить патофизиологический процесс.

Особый интерес представляет работа С. Caicedo и соавт., в которой в отличие от предыдущих исследований выполнялся анализ мутационного статуса не только гена EGFR, но и гена KRAS. Для этого 102 пациента были разделены на три группы: KRAS-положительные (вне зависимости от статуса мутации гена EGFR), EGFR-положительные (вне зависимости от статуса мутации гена KRAS) и дикого типа (англ. wild-type, WT), включающая в себя пациентов, не имеющих перестроек в обоих генах. Согласно полученным результатам, для EGFR-положительных пациентов были характерны достоверно более низкие значения SUVmax, SUVpeak и SUVmean первичного опухолевого очага относительно EGFR-отрицатель-



Рис. 2. Ошибка значений SUVmax (А), SUVpeak и TLR (Б), MTV_{41%} (В), TLG_{41%} (Г), TLG_{CT} (Д), рассчитанная для каждого опухолевого очага.Fig. 2. SUVmax (A), SUVpeak and TLR (Б), MTV_{41%} (B), TLG_{41%} (Г), TLG_{CT} (D) bias for each tumor lesion.

ных пациентов, в группу которых были включены KRAS-положительные и WT пациенты вместе взятые ($p < 0,05$). При сравнительной оценке уровня накопления [¹⁸F]ФДГ между EGFR-положительными и KRAS-положительными пациентами были зафиксированы аналогичные результаты ($p < 0,001$). Однако между EGFR-положительными и WT пациентами в рамках анализа ПЭТ-метрик опухолевого очага достоверной разницы выявлено не было ($p > 0,05$). Так, авторы пришли к выводу, что на статистическую значимость результатов при первоначальном сравнении ПЭТ-метрик между EGFR-положительными и EGFR-отрицательными пациентами повлияло включение в состав последней группы KRAS-положительных пациентов [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали отсутствие прогностической ценности ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ФДГ в определении мутационного статуса гена EGFR у пациентов с впервые выявленным НМРЛ. Однако настоящая работа имела ограничения в виде малой выборки пациентов и ее ретроспективного характера, вследствие чего анализ других мутаций не выполнялся. Таким образом, необходимы дальнейшие многоцентровые исследования в условиях гармонизации ПЭТ/КТ-систем или коррекции PVE при анализе ПЭТ-метрик с комплексным изучением всех генетических перестроек, характерных для НМРЛ.

Список источников

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. Дата обращения: 21.04.2025.
- Non-small cell lung cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2025. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Дата обращения: 21.04.2025.
- Wee P, Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. Cancers (Basel). 2017 May 17;9(5):52. <https://doi.org/10.3390/cancers905005>
- Prabhakar CN. Epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2015 Apr;4(2):110-118. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.01.01>
- Михеев Д. В., Чернякова А. П., Митюшкина Н. В., Тюрин В.И., Никитина А. С., Асадулаева К. А., и др. Распространенность редких мутаций в гене EGFR при немелкоклеточном раке легкого. Вопросы онкологии. 2024;70(6):1115–1121. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1115-1121>

7. Борисова Е. И., Гуторов С. Л. Рациональное лекарственное лечение немелкоклеточного рака легкого. Современная онкология. 2011;13(3):45–49. Доступно по: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/1ce/1ce0dc460d2bdf79548f7d788068282e.pdf>. Дата обращения: 21.04.2025.
8. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/07/zlokachestvennoe-novoobrazovanie-bronhov-i-legkogo.pdf>. Дата обращения: 21.04.2025.
9. Huang CT, Yen RF, Cheng MF, Hsu YC, Wei PF, Tsai YJ, et al. Correlation of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value and EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma. *Med Oncol*. 2010 Mar;27(1):9–15. <https://doi.org/10.1007/s12032-008-9160-1>
10. Ko KH, Hsu HH, Huang TW, Gao HW, Shen DHY, Chang WC, et al. Value of ¹⁸F-FDG uptake on PET/CT and CEA level to predict epidermal growth factor receptor mutations in pulmonary adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Oct;41(10):1889–1897. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2802-y>
11. Kanmaz ZD, Aras G, Tuncay E, Bahadır A, Kocaturk C, Yasar ZA, et al. Contribution of ¹⁸Fluorodeoxyglucose positron emission tomography uptake and TTF-1 expression in the evaluation of the EGFR mutation in patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Biomark*. 2016;16(3):489–498. <https://doi.org/10.3233/CBM-160588>
12. Na II, Byun BH, Kim KM, Cheon GJ, Choe DH, Koh JS, et al. ¹⁸F-FDG uptake and EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer: a single-institution retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2010 Jan;67(1):76–80. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.03.010>
13. Cho A, Hur J, Moon YW, Hong SR, Suh YJ, Kim YJ, et al. Correlation between EGFR gene mutation, cytologic tumor markers, ¹⁸F-FDG uptake in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2016 Mar 16;16:224. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2251-z>
14. Lv Z, Fan J, Xu J, Wu F, Huang Q, Guo M, et al. Value of ¹⁸F-FDG PET/CT for predicting EGFR mutations and positive ALK expression in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective Analysis of 849 Chinese patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May;45(5):735–750. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3885-z>
15. Guan J, Xiao NJ, Chen M, Zhou WL, Zhang YW, Wang S, et al. ¹⁸F-FDG uptake for prediction EGFR mutation status in non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(30):e4421. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004421>
16. Wang J, Wen X, Yang G, Cui Y, Hao M, Qiao X, et al. The predictive value of ¹⁸F-FDG PET/CT in an EGFR-mutated lung adenocarcinoma population. *Transl Cancer Res*. 2022 Jul;11(7):2338–2347. <https://doi.org/10.21037/tcr-22-1726>
17. Hong IK, Lee JM, Hwang IK, Paik SS, Kim C, Lee SH. Diagnostic and predictive values of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in EGFR-mutated advanced lung adenocarcinoma. *Cancer Manag Res*. 2020 Jul 28;12:6453–6465. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S259055>
18. Mak RH, Digumarthy SR, Muzikansky A, Engelman JA, Shepard JAO, Choi NC, Sequist LV. Role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2011;16(3):319–326. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0300>
19. Liu A, Han A, Zhu H, Ma L, Huang Y, Li M, et al. The role of metabolic tumor volume (MTV) measured by [¹⁸F]FDG PET/CT in predicting EGFR gene mutation status in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017 May 16;8(20):33736–33744. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16806>
20. Du B, Wang S, Cui Y, Liu G, Li X, Li Y. Can ¹⁸F-FDG PET/CT predict EGFR status in patients with non-small cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Jun 8;11(6):e044313. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044313>
21. Caicedo C, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, Labiano T, Diaz CV, Lopez-Picazo JM, et al. Role of [¹⁸F]FDG PET in prediction of KRAS and EGFR mutation status in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Nov;41(11):2058–2065. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2833-4>
22. Igde MH, Ozturk A, Oruc O, Oztas S, Kavas M. The relationship of PET/CT SUVmax with EGFR mutation status and ALK rearrangement in lung adenocarcinoma. *Hell J Nucl Med*. 2022 May-Aug;25(2):188–195. <https://doi.org/10.1967/s002449912486>

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 276 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. Accessed: 21.04.2025.
3. Non-small cell lung cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2025. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed: 21.04.2025.

4. Wee P, Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers (Basel)*. 2017 May 17;9(5):52. <https://doi.org/10.3390/cancers905005>
5. Prabhakar CN. Epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2015 Apr;4(2):110–118. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.01.01>
6. Mikheev DV, Chernyakova AP, Mitushkina NV, Tyurin VI, Nikitina AS, Asadulaeva KA, et al. The Spectrum of Uncommon EGFR Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Problems in Oncology*. 2024;70(6):1115–1121. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1115-1121>
7. Borisova EI, Gutorov SL. Rational drug therapy of non-small cell lung cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2011;13(3):45–49. (In Russ.).
8. Lung cancer. Clinical recommendations. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/07/zlokachestvennoe-novoobrazovanie-bronhov-i-legkogo.pdf>. Accessed: 21.04.2025.
9. Huang CT, Yen RF, Cheng MF, Hsu YC, Wei PF, Tsai YJ, et al. Correlation of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value and EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma. *Med Oncol*. 2010 Mar;27(1):9–15. <https://doi.org/10.1007/s12032-008-9160-1>
10. Ko KH, Hsu HH, Huang TW, Gao HW, Shen DHY, Chang WC, et al. Value of ¹⁸F-FDG uptake on PET/CT and CEA level to predict epidermal growth factor receptor mutations in pulmonary adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Oct;41(10):1889–1897. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2802-y>
11. Kanmaz ZD, Aras G, Tuncay E, Bahadir A, Kocaturk C, Yasar ZA, et al. Contribution of ¹⁸Fluorodeoxyglucose positron emission tomography uptake and TTF-1 expression in the evaluation of the EGFR mutation in patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Biomark*. 2016;16(3):489–498. <https://doi.org/10.3233/CBM-160588>
12. Na II, Byun BH, Kim KM, Cheon GJ, Choe DH, Koh JS, et al. ¹⁸F-FDG uptake and EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer: a single-institution retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2010 Jan;67(1):76–80. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.03.010>
13. Cho A, Hur J, Moon YW, Hong SR, Suh YJ, Kim YJ, et al. Correlation between EGFR gene mutation, cytologic tumor markers, ¹⁸F-FDG uptake in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2016 Mar 16;16:224. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2251-z>
14. Lv Z, Fan J, Xu J, Wu F, Huang Q, Guo M, et al. Value of ¹⁸F-FDG PET/CT for predicting EGFR mutations and positive ALK expression in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective Analysis of 849 Chinese patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May;45(5):735–750. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3885-z>
15. Guan J, Xiao NJ, Chen M, Zhou WL, Zhang YW, Wang S, et al. ¹⁸F-FDG uptake for prediction EGFR mutation status in non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(30):e4421. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004421>
16. Wang J, Wen X, Yang G, Cui Y, Hao M, Qiao X, et al. The predictive value of ¹⁸F-FDG PET/CT in an EGFR-mutated lung adenocarcinoma population. *Transl Cancer Res*. 2022 Jul;11(7):2338–2347. <https://doi.org/10.21037/tcr-22-1726>
17. Hong IK, Lee JM, Hwang IK, Paik SS, Kim C, Lee SH. Diagnostic and predictive values of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in EGFR-mutated advanced lung adenocarcinoma. *Cancer Manag Res*. 2020 Jul 28;12:6453–6465. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S259055>
18. Mak RH, Digumarthy SR, Muzikansky A, Engelman JA, Shepard JAO, Choi NC, Sequist LV. Role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2011;16(3):319–326. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0300>
19. Liu A, Han A, Zhu H, Ma L, Huang Y, Li M, et al. The role of metabolic tumor volume (MTV) measured by [¹⁸F]FDG PET/CT in predicting EGFR gene mutation status in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017 May 16;8(20):33736–33744. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16806>
20. Du B, Wang S, Cui Y, Liu G, Li X, Li Y. Can ¹⁸F-FDG PET/CT predict EGFR status in patients with non-small cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Jun 8;11(6):e044313. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044313>
21. Caicedo C, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, Labiano T, Diaz CV, Lopez-Picazo JM, et al. Role of [¹⁸F]FDG PET in prediction of KRAS and EGFR mutation status in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Nov;41(11):2058–2065. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2833-4>
22. Igde MH, Ozturk A, Oruc O, Oztas S, Kavaz M. The relationship of PET/CT SUVmax with EGFR mutation status and ALK rearrangement in lung adenocarcinoma. *Hell J Nucl Med*. 2022 May-Aug;25(2):188–195. <https://doi.org/10.1967/s002449912486>

Информация об авторах:

Леонтьев Алексей Викторович ✉ – к.м.н., врач-радиолог, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>, eLibrary SPIN: 1304-9218, AuthorID: 777476, Scopus Author ID: 57217022176

Халимон Александр Игоревич – врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>, eLibrary SPIN: 9021-1697, AuthorID: 912184, Scopus Author ID: 57198882524

Ходжибекова Малика Маратовна – д.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-5778>, eLibrary SPIN: 3999-7304, AuthorID: 791109, Scopus Author ID: 55889616900

Лохова Ангелина Валерьевна – клинический ординатор отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6931-4698>, eLibrary SPIN: 2697-1987, AuthorID: 1290731

Лазутина Татьяна Николаевна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>, eLibrary SPIN: 6892-2882, AuthorID: 777519, Scopus Author ID: 57217016082

Хамадеева Гульнара Фаридовна – врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>, eLibrary SPIN: 3334-8398, AuthorID: 1028537, Scopus Author ID: 57217015799

Ходакова Дарья Юрьевна – врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2920-0328>, eLibrary SPIN: 7798-9594, AuthorID: 968973

Пылова Ирина Валентиновна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1280-620X>, eLibrary SPIN: 8575-1437, AuthorID: 1039738, Scopus Author ID: 57217020028

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, eLibrary SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Information about authors:

Aleksei V. Leontev ✉ – Cand. Sci. (Medicine), MD, radiologist, Head of the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>, eLibrary SPIN: 1304-9218, AuthorID: 777476, Scopus Author ID: 57217022176

Aleksandr I. Khalimon – MD, radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>, eLibrary SPIN: 9021-1697, AuthorID: 912184, Scopus Author ID: 57198882524

Malika M. Khodzhbekova – Dr. Sci. (Medicine), MD, radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-5778>, eLibrary SPIN: 3999-7304, AuthorID: 791109, Scopus Author ID: 55889616900

Angelina V. Lokhova – MD, resident doctor at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6931-4698>, eLibrary SPIN: 2697-1987, AuthorID: 1290731

Tatyana N. Lazutina – Cand. Sci. (Medicine), MD, radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>, eLibrary SPIN: 6892-2882, AuthorID: 777519, Scopus Author ID: 57217016082

Gulnara F. Khamadeeva – MD, radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>, eLibrary SPIN: 3334-8398, AuthorID: 1028537, Scopus Author ID: 57217015799

Daria Yu. Khodakova – MD, radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2920-0328>, eLibrary SPIN: 7798-9594, AuthorID: 968973

Irina V. Pylova – Cand. Sci. (Medicine), MD, radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1280-620X>, eLibrary SPIN: 8575-1437, AuthorID: 1039738, Scopus Author ID: 57217020028

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation, General Director of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation, Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, eLibrary SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Участие авторов:

Леонтьев А. В. – концепция и план исследования;
Халимон А. И. – редактирование и утверждение окончательного варианта статьи;
Ходжибекова М. М., Лазутина Т. Н. – сбор и анализ полученных данных;
Лохова А. В., Хамадеева Г. Ф. – написание текста статьи;
Ходакова Д. Ю., Пылова И. В. – обзор данных литературы;
Каприн А. Д. – руководство исследованием.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Leontev A. V. – the concept and plan of the study;
Khalimon A. I. – editing and approval of the article's final version;
Khodzhibekova M. M., Lazutina T. N. – data collection and analysis;
Lokhova A. V., Khamadeeva G. F. – writing the text of the article;
Khodakova D. Yu., Pylova I. V. – reviewing of literature data;
Kaprin A. D. – research management.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Хирургическая патология щитовидной железы в Республике Крым и городе Севастополе: как пандемия COVID-19 изменила структуру заболеваемости

О. Р. Хабаров, Д. В. Зима, О. Ф. Безруков, Е. Ю. Зяблицкая✉, Э. Р. Асанова, П. Е. Максимова

Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

✉ evgu79@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценить влияние пандемии COVID-19 на структуру хирургической патологии щитовидной железы у населения Республики Крым и города Севастополя в 2019–2024 гг. на основе ретроспективного анализа данных.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ данных (историй болезни пациентов, электронных баз данных). Пациенты были разделены на 4 группы: поступившие в хирургический стационар до, во время и после пандемии COVID-19 (ранний и отдаленный периоды). Проанализировано 1038 случаев (684 – Республика Крым, 354 – город Севастополь). В анализ были включены данные гистологических исследований операционного материала. Данные обработаны в StatTech v. 4.7.1. Использованы хи-квадрат Пирсона (с поправкой Холма) и V Крамера. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Результаты. Проведенный анализ данных за 2019–2024 гг. выявил значительные изменения в структуре хирургической патологии щитовидной железы в Республике Крым и городе Севастополе. В постпандемический период отмечен рост доли злокачественных новообразований: в Крыму частота рака щитовидной железы увеличилась на 9,8–11,5 % ($p < 0,05$), в Севастополе – на 9,8–33,5 % ($p < 0,001$). Доминировал папиллярный рак, доля которого в Крыму выросла с 24,7 % до 31,0 %, а в Севастополе достигла 57,6 % среди всей патологии щитовидной железы, требующей хирургического лечения. В Крыму зафиксировано увеличение метастазирования в лимфатические узлы (до 38,6 %, $p < 0,05$) и капсулярной инвазии (26,3 %, $p < 0,001$), тогда как в Севастополе во время пандемии участились случаи мультицентрического роста (31,9 %, $p < 0,05$). Рост встречаемости токсического зоба в общей структуре патологии отмечен в пик пандемии (в Крыму – с 10,8 % до 26,6 %; в Севастополе – с 1,6 % до 11,7 %) с последующей нормализацией к 2024 г. Гендерный анализ подтвердил преобладание женщин среди пациентов (85–92 %), особенно в менопаузальном периоде.

Заключение. Пандемия COVID-19 привела к отсроченной диагностике и росту агрессивных форм рака щитовидной железы, что связано с ограничением плановой помощи и прямым воздействием вируса на ткань. Рост доли агрессивных форм рака щитовидной железы, включая метастазирование и инвазивные подтипы, связан с отсрочкой плановых операций и скрининга в период ограничений, что в свою очередь требует усиления скрининговых программ. Полученные данные указывают на важность адаптации системы здравоохранения к глобальным кризисам, включая ресурсы онкологической помощи, а также алгоритмы ранней диагностики.

Ключевые слова:

COVID-19, рак щитовидной железы, папиллярная карцинома, диагностика, гендерные различия

Для цитирования: Хабаров О. Р., Зима Д. В., Безруков О. Ф., Зяблицкая Е. Ю., Асанова Э. Р., Максимова П. Е. Хирургическая патология щитовидной железы в Республике Крым и городе Севастополе: как пандемия COVID-19 изменила структуру заболеваемости. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(2): 60–69. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-5> EDN: DPJNBH

Для корреспонденции: Зяблицкая Евгения Юрьевна – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

Адрес: 295051, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5, стр. 7

E-mail: evgu79@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>, eLibrary SPIN: 2267-3643, AuthorID: 766290, Scopus Author ID: 57220137811, ResearcherID: Q-2890-2017

Соблюдение этических стандартов: при работе с биоматериалом пациентов соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (выписка из протокола заседания №7 от 23.06.2023).

Финансирование: работа проведена при финансовой поддержке государственного задания FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии».

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

Благодарности: авторы выражают признательность за всестороннюю поддержку во время выполнения работ и содействие в научных исследованиях Е.С. Крутинову, директору Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Статья поступила в редакцию 25.03.2025; одобрена после рецензирования 02.06.2025; принята к публикации 06.06.2025.

© Хабаров О. Р., Зима Д. В., Безруков О. Ф., Зяблицкая Е. Ю., Асанова Э. Р., Максимова П. Е., 2025

Surgical thyroid pathology in Crimea and Sevastopol: the way COVID-19 pandemic altered the frequency and structure of diseases

O. R. Khabarov, D. V. Zima, O. F. Bezrukov, E. Yu. Zyblytskaya✉, E. R. Asanova, P. E. Maksimova

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

✉ evgu79@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on the structure of surgical thyroid pathology among the population of the Republic of Crimea and Sevastopol City in 2019–2024 through a retrospective data analysis.

Patients and methods. A retrospective analysis of the data (patient medical records, electronic databases) was carried out. Patients were divided into four groups: pre-pandemic, pandemic, and post-pandemic (early and late periods). A total of 1038 cases were analyzed (684 from Crimea, 354 from Sevastopol). Only histological data from surgical specimens were included. Statistical analysis was performed using StatTech v. 4.7.1, applying Pearson's chi-square (with Holm correction) and Cramer's V tests. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Analysis of 2019–2024 data revealed significant changes in the structure of surgical thyroid pathology in Crimea and Sevastopol. The post-pandemic period had an increased proportion of malignant neoplasms: thyroid cancer frequency in Crimea rose by 9.8–11.5 % ($p < 0.05$) and in Sevastopol by 9.8–33.5 % ($p < 0.001$). Papillary carcinoma became dominant, increasing from 24.7 % to 31.0 % in Crimea and reaching 57.6 % in Sevastopol. Crimea recorded higher lymph node metastasis (up to 38.6 %, $p = 0.003$) and capsular invasion (26.3 %, $p < 0.001$), while Sevastopol showed multicentric tumor growth during the pandemic (31.9 %, $p = 0.003$). A surge in toxic goiter at the pandemic peak (Crimea: 10.8 % to 26.6 %; Sevastopol: 1.6 % to 11.7 %) normalized by 2024. Gender analysis confirmed women's predominance among patients (85–92 %), particularly in the menopausal period.

Conclusion. The COVID-19 pandemic caused delayed diagnosis and increased aggressive thyroid cancer forms, linked to restricted routine care and the virus's direct impact on thyroid tissue. The rise in aggressive thyroid cancer subtypes, including metastatic and invasive forms, reflects postponed surgeries and screening during restrictions, underscoring the need for enhanced screening programs. These findings highlight the importance of adapting healthcare systems to global crises, including reserving resources for oncology care and developing early diagnostic algorithms.

Keywords:

COVID-19, thyroid cancer, papillary carcinoma, delayed diagnosis, gender disparities

For citation: Khabarov O. R., Zima D. V., Bezrukov O. F., Zyblytskaya E. Yu., Asanova E. R., Maksimova P. E. Surgical thyroid pathology in Crimea and Sevastopol: the way COVID-19 pandemic altered the frequency and structure of diseases. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(2): 60–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-5> EDN: DPJNBH

For correspondence: Evgeniya Yu. Zyblytskaya – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher at the Central Research Laboratory, S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Address: 5/7 Lenin Str., Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russian Federation

E-mail: evgu79@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>, eLibrary SPIN: 2267-3643, AuthorID: 766290, Scopus Author ID: 57220137811, ResearcherID: Q-2890-2017

Compliance with ethical standards: the work with patients' biomaterials was carried out in compliance with the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Informed consent was obtained from all participants in the study. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at Vernadsky V.I. Crimean Federal University (extract from the protocol of the meeting No. 7 dated June 23, 2023).

Funding: the work was carried out with the financial support of the state task FZEG-2023-0009 "Study of heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor of its aggressiveness and resistance to therapy".

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

Acknowledgement: the authors would like to thank E.S. Krutikova, Director of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, for his comprehensive support during the work and assistance in scientific research.

The article was submitted 25.03.2025; approved after reviewing 02.06.2025; accepted for publication 06.06.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на заболеваемость неинфекционной патологией, диагностику и лечение различных заболеваний, в том числе эндокринных. Это связано с полисистемным действием вируса и осложнениями терапии, а также мероприятиями организации здравоохранения в этот период, направленными, прежде всего, на экстренную помощь с приостановкой ряда плановых процессов. В настоящее время мы сталкиваемся с последствиями пандемии. Щитовидная железа как один из органов-мишеней вируса, а также кросс-реактивный орган для вирусных антигенов и антител против них, часто вовлекается в воспаление при COVID-19. Данное исследование посвящено анализу изменений в частоте и морфологических характеристиках узловых образований щитовидной железы у населения Республики Крым и г. Севастополь за период 2019–2024 гг., с акцентом на влияние пандемии COVID-19. Проведенное ретроспективное исследование позволяет оценить динамику тиреоидной патологии, ее злокачественные и доброкачественные проявления, а также выявить возможные долгосрочные последствия пандемии. Основное внимание уделено влиянию пандемии на частоту выявления рака щитовидной железы, его агрессивные характеристики, распространенность метастазирования и гендерные особенности заболевания. В постпандемический период наблюдается медленный, но устойчивый рост злокачественных новообразований, что требует особого внимания со стороны специалистов. Дальнейшее изучение этой проблемы позволит разработать эффективные меры ранней диагностики и оптимизировать подходы к лечению пациентов с заболеваниями щитовидной железы [1–3].

Цель исследования – оценить влияние пандемии COVID-19 на структуру хирургической патологии щитовидной железы у населения Республики Крым и г. Севастополь в 2019–2024 гг. на основе ретроспективного анализа данных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование носит ретроспективный характер и охватывает данные пациентов, поступивших для диагностики и хирургического лечения заболеваний щитовидной железы в профильные медицинские учреждения Республики Крым и г. Севастополя – в Многопрофильную клиническую больницу Святого Луки (г. Симферополя) и ГБУЗ «Городская больница № 1 им. Н. И. Пирогова» (г. Севастополь) в период с 2019 по 2024 г.

В зависимости от временного интервала пациенты были разделены на четыре группы: 1-я группа – с января 2019 по июнь 2020 г., соответствует периоду до пандемии COVID-19; 2-я группа – с июля 2020 по январь 2022 г., соответствует периоду пандемии COVID-19; 3-я группа – с февраля по декабрь 2022 г., соответствует раннему периоду после окончания пандемии COVID-19; 4-я группа – 2023–2024 гг., соответствует отдаленному периоду после окончания пандемии COVID-19. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), началом пандемии определено 11 марта 2020 г., а окончанием – 5 мая 2023 г., однако выбранные нами даты периодизации отличаются от данных ВОЗ более поздним началом и ранним завершением, что основано на сведениях о количестве лиц с выявленным SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки в Республике Крым, представляемых в указанный период в центр гигиены и эпидемиологии лабораториями региона. Вследствие изолированности полуострова вне курортного сезона до июня 2020 г. заболеваемость практически отсутствовала, затем резко возросла и в связи с активной иммунизацией вакцинированием резко снизилась в феврале 2022 г.

Общая выборка составила 684 гистологических исследования операционного материала больных хирургической патологией щитовидной железы по Республике Крым и 354 гистологических исследования по г. Севастополю.

В ретроспективное исследование были включены данные историй болезни пациентов, электронные базы данных: медицинские и лабораторные информационные системы, содержащие сведения о выполненном вмешательстве и его сроках, а также подробное гистологическое описание операционного материала, морфологическую верификацию диагноза.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Оценка силы связи между категориальными показателями выполнялась с помощью V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям Rea & Parker [4]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный анализ данных показал, что пандемия COVID-19 повлияла на частоту выявления злокачественных новообразований щитовидной железы. Так, в Республике Крым отмечен рост доли рака в структуре тиреоидной патологии в ранний и отдаленный периоды после окончания пандемии на 9,8 % ($p = 0,028$) и 11,5 % ($p = 0,017$) соответственно, по сравнению с 2-й группой (во время пандемии) (табл. 1). Также, после окончания пандемии процент-

ная доля злокачественных поражений щитовидной железы среди всех пациентов, хоть и незначительно, но выросла на 2,1 % в раннем периоде и на 3,8 % в отдаленном по сравнению с периодом до начала пандемии. Особенно характерна эта тенденция для женщин, именно эта часть выборки формирует общий тренд среди всех пациентов, поскольку патология щитовидной железы существенно преобладает у женщин, их доля доминирует в общей структуре.

В городе Севастополе наблюдали схожую динамику. В разгар пандемии процент злокачественной

Таблица 1. Данные о пациентах, которым было проведено хирургическое вмешательство в объеме геми-/тиреоидэктомий за период 2019–2024 гг. по Республике Крым
Table 1. Data on patients who underwent surgical intervention in the volume of hemi-/thyroidectomies for the period 2019–2024 in the Republic of Crimea

Группы / Groups	Число операций, n / Number of surgeries, n	Средний возраст $\pm$ sd / Average age $\pm$ sd			Доля рака среди всех нозологий, % / The proportion of cancer among all diseases, %		
		все пациенты / all patients	мужчины / males	женщины / females	все пациенты / all patients	мужчины / males	женщины / females
1-я группа / 1 st group	93	51,9 $\pm$ 14,4	48,6 $\pm$ 17,1	52,2 $\pm$ 13,9	38,7	55,6	36,9
2-я группа / 2 nd group	252	51,8 $\pm$ 14,0	52,4 $\pm$ 11,8	51,6 $\pm$ 14,1	31,0	25,0*	30,6
3-я группа / 3 rd group	71	51,2 $\pm$ 10,6	41,4 $\pm$ 5,4	51,8 $\pm$ 10,7	40,8**	20,0*	42,4**
4-я группа / 4 th group	268	51,8 $\pm$ 13,9	44,4 $\pm$ 14,5	45,6 $\pm$ 13,5	42,5**	42,8**#	42,2**

Примечание: * – значимо по отношению к 1-й группе, ** – ко 2-й группе, # – к 3-й группе при $p < 0,05$.
 Note: * – is significant in relation to group 1, ** – to group 2, # – to group 3 at $p < 0.05$.

Таблица 2. Данные о пациентах, которым было проведено хирургическое вмешательство в объеме геми-/тиреоидэктомий за период 2019–2024 гг. по г. Севастополю
Table 2. Data on patients who underwent surgical intervention in the volume of hemi-/thyroidectomies in Sevastopol during 2019–2024

Группы / Groups	Число операций, n / Number of surgeries, n	Средний возраст $\pm$ sd / Average age $\pm$ sd			Доля рака среди всех нозологий, % / The proportion of cancer among all diseases, %		
		все пациенты / all patients	мужчины / males	женщины / females	все пациенты / all patients	мужчины / males	женщины / females
1-я группа / 1 st group	62	48,3 $\pm$ 14,5	48,6 $\pm$ 15,7	52,2 $\pm$ 14,6	48,4	42,8	49,0
2-я группа / 2 nd group	163	56,5 $\pm$ 12,5	57,7 $\pm$ 13,8	56,4 $\pm$ 12,4	28,8*	29,4*	28,7*
3-я группа / 3 rd group	44	53,2 $\pm$ 14,6	58,5 $\pm$ 11,8	52,7 $\pm$ 14,9	38,6	57,1	35,1
4-я группа / 4 th group	85	54,2 $\pm$ 15,8	57,2 $\pm$ 13,1	53,6 $\pm$ 16,3	62,3**#	71,4**#	60,5**#

Примечание: * – значимо по отношению к 1-й группе, ** – ко 2-й группе, # – к 3-й группе при $p < 0,05$.
 Note: * – is significant in relation to group 1, ** – to group 2, # – to group 3 at $p < 0.05$.

Таблица 3. Частота основных нозологических форм хирургических заболеваний щитовидной железы в период 2019–2024 гг. по Республике Крым, абс. (%)
Table 3. Frequency of the main nosological forms of thyroid surgical diseases in the Republic of Crimea in 2019–2024, abs. (%)

Показатель / Parameter	Категории / Categories	Группы / Groups				p
		1-я группа / 1 st group	2-я группа / 2 nd group	3-я группа / 3 rd group	4-я группа / 4 th group	
Распределение по нозологическим формам, абс. (%) / Distribution by nosological forms, abs. (%)	НЗ / NG	19 (20,4)	36 (14,3)	11 (15,1)	34 (12,7)	0,017* p ¹⁻⁴ = 0,010
	АИТ / AIT	5 (5,4)	18 (7,1)	4 (5,5)	9 (3,4)	
	ТЗ / TG	10 (10,8)	67 (26,6)*	9 (12,3)**	37 (13,8)**	
	ТА / TA	2 (2,2)	7 (2,8)	0 (0,0)	3 (1,1)	
	ФА / FA	16 (17,2)	40 (15,9)	14 (19,2)	57 (21,3)	
	В-кл А / B-cell A	5 (5,4)	6 (2,4)	6 (8,2)**	14 (5,2)	
	ПР / PC	23 (24,7)	54 (21,4)	25 (34,2)**	83 (31,0)**	
	ПРФ / PCF	8 (8,6)	15 (6,0)	3 (4,1)	17 (6,3)	
	ПРВ-кл / PCB-cell	2 (2,2)	3 (1,2)	0 (0,0)	4 (1,5)	
	МР / MC	3 (3,2)	6 (2,4)	1 (1,4)	10 (3,7)	

Примечания: НЗ – нетоксический зоб (коллоидный, аденоматозный, многоузловой), АИТ – аутоиммунный тиреоидит, ТЗ – токсический зоб, ТА – токсическая аденома, ФА – фолликулярная аденома, В-кл А – В-клеточная аденома (онкоцитарная), ПР – папиллярный рак классический подтип, ПРФ – папиллярный рак, фолликулярный подтип, ПРВ-кл – В-клеточный (онкоцитарный) подтип папиллярного рака, МР – медуллярный рак.
 * – различия показателей статистически значимы по сравнению с 1-й группой; ** – со 2-й группой (p < 0,05).

Notes: NG – non-toxic goiter (colloidal, adenomatous, multinodular), AIT – autoimmune thyroiditis, TG – toxic goiter, TA – toxic adenoma, FA – follicular adenoma, B-cell A – B-cell adenoma (oncocyctic), PC – papillary cancer classic subtype, PCF – papillary cancer, follicular subtype, PCB-cell – B-cell (oncocyctic) subtype of papillary cancer, MC – medullary cancer. * – is significant in relation to group 1, ** – to group 2.

Таблица 4. Частота основных нозологических форм хирургических заболеваний щитовидной железы в период 2019–2024 гг. по г. Севастополю, абс. (%)
Table 4. Frequency of the main nosological forms of thyroid surgical diseases in the period 2019–2024 in Sevastopol abs. (%)

Показатель / Parameter	Категории / Cat- egories	Группы / Groups				p
		1-я группа / 1 st group	2-я группа / 2 nd group	3-я группа / 3 rd group	4-я группа / 4 th group	
Распределение по нозологическим формам, абс. (%) / Distribution by nosological forms, abs. (%)	НЗ / NG	24 (38,7)	68 (41,7)	19 (43,2)	24 (28,2)	< 0,001* p ¹⁻² = 0,001 p ¹⁻⁴ = 0,030
	АИТ / AIT	1 (1,6)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	ТА / TA	2 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	ТЗ / TG	1 (1,6)	19 (11,7)*	2 (4,5)	4 (4,7)	
	ФА / FA	3 (4,8)	22 (13,5)	5 (11,4)	4 (4,7)	
	В-клА / B-cell A	1 (1,6)	5 (3,1)	1 (2,3)	0 (0,0)	
	ПР / PC	18 (29,0)	42 (25,8)	16 (36,4)	49 (57,6)***, #	
	ПРФ / PCF	11 (17,7)	5 (3,1)*	1 (2,3)	4 (4,7)	
	ПРВкл / PCB-cell	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Примечания: НЗ – нетоксический зоб (коллоидный, аденоматозный, многоузловой), АИТ – аутоиммунный тиреоидит, ТА – токсическая аденома, ТЗ – токсический зоб, ФА – фолликулярная аденома, В-кл А – В-клеточная аденома (онкоцитарная), ПР – папиллярный рак классический подтип, ПРФ – папиллярный рак, фолликулярный подтип, ПРВ-кл – В-клеточный (онкоцитарный) подтип папиллярного рака, МР – медуллярный рак.

* – различия показателей статистически значимы по сравнению с 1-й группой; ** – со 2-й группой, # – с 3-й группой (p < 0,05)

Notes: NG – non-toxic goiter (colloidal, adenomatous, multinodular), AIT – autoimmune thyroiditis, TA – toxic adenoma, TG – toxic goiter, FA – follicular adenoma, B-cell A – B-cell adenoma (oncocyctic), PC – papillary cancer classic subtype, PCF – papillary cancer, follicular subtype, PCB-cell – B-cell (oncocyctic) subtype of papillary cancer. * – is significant in relation to group 1, ** – to group 2, # – to group 3 at p < 0.05.

патологии щитовидной железы снизился с 48,4 % до 28,8 % ($p = 0,029$), а в ранний и отдаленный периоды после ее окончания доля рака среди прооперированных случаев заметно возросла на 9,8 % и 33,5 % ($< 0,001$) соответственно (табл. 2). Также отдаленный период характеризуется большей частотой злокачественных новообразований по сравнению с ранним периодом ($p = 0,041$).

Таким образом, наблюдается медленный, но необратимый рост доли злокачественных узловых образований в постпандемический период, что вполне может быть связано с негативным влиянием перенесенной вирусной инфекции на клетки щитовидной железы.

При этом доминирующей формой стал папиллярный рак, его доля среди хирургической патологии щитовидной железы в Крыму выросла с 24,7 % до 31,0 % (табл. 3), в Севастополе – с 29,0 % до 57,6 % (табл. 4).

Перераспределение по нозологиям у населения г. Севастополя (табл. 4) имеет, в основном, общие тенденции с проанализированными данными по Республике Крым. Интересным фактом является резкое увеличение оперативных вмешательств по поводу токсического зоба в разгар пандемии, с последующим снижением после ее окончания, как в Республике Крым, так и в г. Севастополе (Крым – с 10,8 % до 26,6 % с последующим снижением до 12,3–13,8 %;

Севастополь – с 1,6 % до 11,7 % с последующим снижением до 4,5–4,7 %) (табл. 3, табл. 4). Мы полагаем, что вирусная нагрузка и применяемая терапия могли

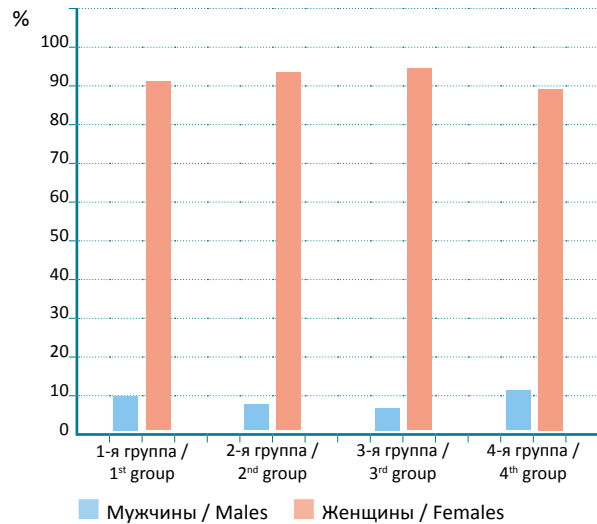


Рис. 1. Процентная доля женского и мужского населения среди пациентов Республики Крым, подвергшихся хирургическому лечению по поводу заболеваний щитовидной железы за период 2019–2024 гг.

Fig. 1. Percentage of female and male patients in the Republic of Crimea who underwent surgical treatment for thyroid diseases in 2019–2024

Таблица 5. Результаты гистологии злокачественных новообразований щитовидной железы в период 2019–2024 гг. по Республике Крым								
Table 5. Histology results of the thyroid gland malignant neoplasms in the Republic of Crimea in 2019–2024								
Группа / Group	Средний размер узла (см) ± sd / Average node size (cm) ± sd	Данные микроскопического исследования среди всех форм рака, % / Microscopic examination data among all forms of cancer, %						
		Микрокарцинома / Microcarcinoma	Высокие клетки / Tall-cells	Капсулярная инвазия / Capsular invasion	Прорастание капсулы / Capsule germination	Мультицентрический рост / Multicentric growth	Метастазы в лимфатических узлах / Metastases to the lymph nodes	Ангиоинвазия / Vascular invasion
1-я группа / 1 st group	1,2 ± 0,6	13,9	8,3	16,7	19,4	25,0	25,0	16,7
2-я группа / 2 nd group	1,0 ± 0,8	38,5*	5,3	3,9*	11,8	11,8	15,8*	10,5*
3-я группа / 3 rd group	1,4 ± 0,8	31,0	0,0	10,3**	6,9*	13,8	31,0**	3,4*
4-я группа / 4 th group	1,09 ± 0,8	39,5*	5,3	26,3***	9,6	25,4	32,4**	2,6***

Примечания: * – значимо по отношению к 1-й группе, ** – ко 2-й группе, # – к 3-й группе при $p < 0,05$.
Note: * – is significant in relation to group 1, ** – to group 2, # – to group 3 at $p < 0.05$.

оказать дестабилизирующий эффект на гормональный статус железы, особенно у пациентов с уже имеющейся гиперфункцией. Также в период пандемии отмечался незначительный рост случаев аутоиммунного тиреоидита (табл. 3, табл. 4).

Проведенное нами исследование показывает, что доля женщин среди пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу заболеваний щитовидной железы, превышала показатели у мужчин в 8–13 раз в разные периоды времени (рис. 1). Средний возраст пациенток-женщин составляет 50 лет, пациентов-мужчин – 46 лет. Такие данные свидетельствуют о влиянии гендерных факторов на развитие хирургической тиреоидной патологии, среди которых основное значение, по-видимому, имеют не только женские репродуктивные циклы. Максимальная частота заболеваний щитовидной железы у женщин приходится именно на возраст, когда наблюдается резкий гормональный дисбаланс с последующим угасанием репродуктивной функции (климакс).

Проведя сравнение между процентным соотношением доли рака среди мужчин и женщин в разные периоды пандемии COVID-19, можно увидеть, что в Крыму до пандемии процент рака был выше у мужчин, но в период пандемии он резко упал (до 25,0 %), тогда как у женщин снижение было менее выраженным (до 30,6 %) (табл. 1). В Севастополе картина немного иная: после пандемии (особенно в отдаленный период) доля рака у мужчин значительно

возросла (до 71,4 %) по сравнению с женщинами (60,5 %) (табл. 2). Это позволяет сделать вывод о том, что в период с 2020 по 2022 г. у представителей мужского пола возросло число конкурирующих заболеваний щитовидной железы аутоиммунного генеза (преимущественно токсический зоб и токсическая аденома), что снизило удельный вес злокачественных поражений. Таким образом, гендерный фактор (преимущественно пациентки-женщины) и рост доли рака в хирургической патологии железы после пандемии у населения г. Севастополя сопоставимы с аналогичной тенденцией по Республике Крым.

На наш взгляд, немаловажными показателями, требующими оценки, являются характеристики злокачественных новообразований щитовидной железы, которые отражены в табл. 5.

Такие характеристики злокачественных опухолей, как метастазирование, наличие капсулярной и ангио-венозной инвазии, микрокарцинома, показали статистически значимые различия в разные периоды. Так, по сравнению с периодом до начала пандемии, где микрокарциномы составляли 13,9 % среди злокачественных узлов, их частота возросла на 24,6 % ($p = 0,034$) в разгар пандемии и на 25,6 % ($p = 0,027$) в отдаленном периоде после окончания пандемии.

Частота метастазирования рака щитовидной железы в регионарные лимфатические узлы спустя

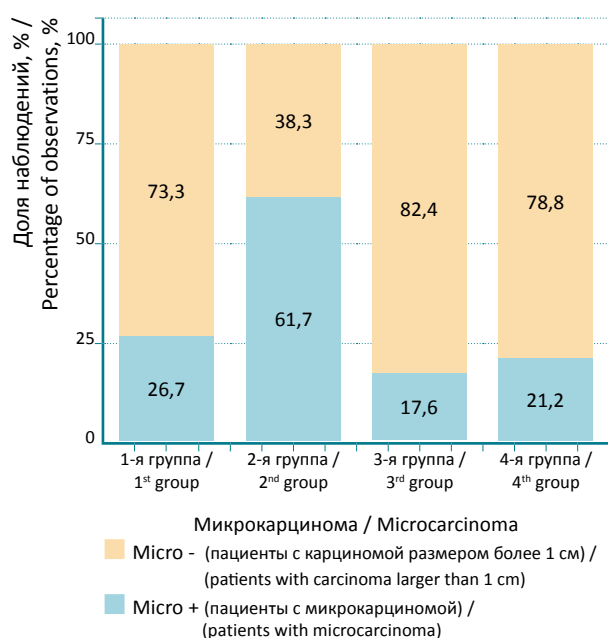


Рис. 2. Доля микрокарцином в структуре рака щитовидной железы в период 2019–2024 гг. по г. Севастополю.

Fig. 2. The proportion of microcarcinomas in the structure of thyroid in Sevastopol in 2019–2024

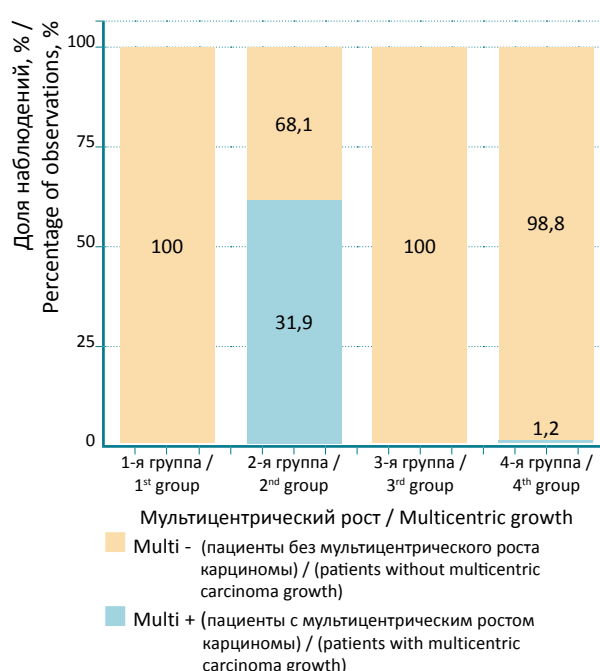


Рис. 3. Мультицентрический рост в структуре рака щитовидной железы в период 2019–2024 гг. по г. Севастополю

Fig. 3. Multicentric growth in the structure of thyroid cancer in Sevastopol in 2019–2024

некоторое время после окончания COVID-19 заметно возросла с 15,8 % во время пандемии до 31,0 % в раннем ($p = 0,006$) и до 32,4 % ($p = 0,003$) в отдаленном периоде после пандемии.

Аналогичные изменения коснулись и такой характеристики злокачественного поражения, как инвазия в капсулу железы: после окончания пандемии доля инвазивного рака постепенно растет и демонстрирует достоверные различия в отдаленном периоде ($p < 0,001$).

Таким образом, как капсулярная инвазия, так и метастазирование рака щитовидной железы могут быть связаны с поздним обращением пациентов и отложенным плановым хирургическим вмешательством в связи с периодом «коронавирусной настороженности».

В отличие от данных, полученных по Республике Крым, для г. Севастополя достоверные изменения за анализируемый период наблюдаются только по двум характеристикам злокачественных новообразований – микрокарциномам и мультицентрическому типу роста.

Отмечен обратимый рост доли микрокарцином среди злокачественных опухолей щитовидной железы во время пандемии на 35,0 % ($p = 0,011$), после завершения этого периода частота встречаемости микрокарцином снизилась на 44,1 % ($p = 0,009$) и на 40,5 % ($p < 0,001$) в раннем и позднем периодах соответственно (рис. 2).

До пандемии и после ее окончания среди прооперированных пациентов г. Севастополя случаи мультицентрического роста опухолей не отмечались, однако во время пандемии этот показатель достиг отметки 31,9 % ($p = 0,003$) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Современная литература по представленным данным раскрывает многогранное влияние пандемии COVID-19 на динамику заболеваний щитовидной железы, затрагивая социальные, биологические и клинические аспекты. Мы полагаем, что не только воздействие вируса на ткань железы, но и ограничения плановой медицинской помощи, наложенные в условиях пандемии, а также стресс и иммуносупрессия стали предиктором к росту доли злокачественных новообразований и выявляемости более агрессивных случаев с метастазами, капсулярной инвазией, мультицентрическим ростом, что отражает реальность не только отложенной диагностики. Эти наблюдения согласуются с выводами Nadarajan A. R. и соавт., продемонстрировавшими, что отсроченная плановая операция из-за пандемии COVID-19 у пациентов по поводу злокачественных новообразо-

ваний области головы и шеи привела к более высоким показателям прогрессирования заболевания и неоперабельности, что подчеркивает хрупкость баланса между своевременным вмешательством и необратимыми последствиями [1]. Значительная частота несвоевременных операций и сбоев в оказании онкологической помощи, связанная с бременем COVID-19, привела к тяжелым последствиям, отраженным статистическими показателями [2]. Стоит отметить, что в период пандемии COVID-19 наблюдалось временное снижение процента злокачественных опухолей, обусловленное не истинным улучшением эпидемиологической картины, а кризисом систем здравоохранения. Как отмечают другие исследования, перераспределение ресурсов в пользу борьбы с COVID-19 привело к феномену, когда сокращение плановых операций и скринингов искусственно снизило выявляемость рака, создав иллюзию благополучия [3, 5]. Этот временный спад сменился постпандемическим всплеском, где накопленные недиагностированные случаи проявились в более агрессивных формах [6].

Помимо данного аспекта, стоит учитывать непосредственное биологическое влияние SARS-CoV-2 на ткань щитовидной железы. Взаимодействие вируса с ACE2-рецепторами, экспрессируемыми в ткани щитовидной железы, не только открывает путь прямому повреждению, но и запускает каскад аутоиммунных реакций, что объясняет зафиксированный рост случаев аутоиммунного тиреоидита и всплеск выработки тиреоидных гормонов. Кроме того, применение глюкокортикоидов, таких как дексаметазон, в терапии COVID-19 может подавлять синтез тиреотропного гормона, усугубляя гипотиреоз у предрасположенных пациентов. Это коррелирует с увеличением числа микрокарцином в Севастополе, часто ассоциированных с субклиническим гипотиреозом [7]. Данные согласуются с исследованиями, обнаружившими связь между COVID-19 и развитием тиреоидной дисфункции через механизмы молекулярной мимикрии [8].

В нашем исследовании показан гендерный аспект заболевания о преобладании женщин среди пациентов. Пик заболеваемости у женщин в менопаузальном периоде, вероятно, связан с гормональной перестройкой, усиливающей пролиферативную активность тиреоидной ткани, что сходно с данными в литературе о роли эстрогенов в патогенезе рака щитовидной железы [9]. В целом, пандемия COVID-19 существенно повлияла на структуру и динамику заболеваний щитовидной железы, подчеркнув необходимость адаптации медицинской системы к подобным глобальным вызовам для обеспечения своевременной диагностики и лечения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 оказала значимое влияние на структуру хирургической патологии щитовидной железы. Восстановление плановой хирургической помощи в постпандемический период выявило противоречивый эффект: рост диагностики злокачественных новообразований сопровождался увеличением доли запущенных случаев, что свидетельствует о негативных последствиях отсроченной диагностики в период ограничений. Статистически значимые изменения проявились в росте частоты папиллярного рака, включая увеличение доли его классического подтипа, а также в региональных различиях: в Республике Крым зафиксирован рост метастазирования в лимфатические узлы и капсулярной инвазии, тогда как в г. Севастополе отмечены спорадические случаи мультицентрического роста ПР (32 % во время пандемии), не наблюдавшиеся в другие периоды. Динамика токсического зоба демонстрирует временную корреляцию с пандемией – рост оперативных

вмешательств в ее пиковую фазу с последующей нормализацией, что позволяет предположить связь с психоэндокринными реакциями на стресс и применение иммуносупрессивной терапии, а также непосредственным влиянием вируса SARS-COV-2 на ткань щитовидной железы. Гендерный дисбаланс, выражающийся в преобладании женщин среди пациентов с тиреоидной патологией (особенно в менопаузальном периоде), подтверждает необходимость адресных скрининговых программ для данной группы. Полученные данные указывают на мультифакторность влияния COVID-19, включая прямое вирусное воздействие, опосредованные иммуновоспалительные реакции и ятрогенные эффекты лечения, что требует долгосрочного мониторинга для оценки отдаленных последствий. Поэтому целесообразно анализировать структуру тиреоидной патологии в динамике, для оценки ранних и отдаленных последствий. Также приоритетным направлением является разработка стратегий минимизации рисков при будущих эпидемиологических кризисах.

Список источников / References

1. Nadarajan AR, George NA, Thomas S, Varghese BT, Iype EM, K M JK. Impact of COVID-19 on Disease Progression and Postoperative Complications in Patients with Head and Neck Cancer. *Indian J Surg Oncol*. 2023 Jun 8;16(2):1–5. <https://doi.org/10.1007/s13193-023-01779-9>
2. Riera R, Bagattini ÂM, Pacheco RL, Pachito DV, Roitberg F, Ilbawi A. Delays and Disruptions in Cancer Health Care Due to COVID-19 Pandemic: Systematic Review. *JCO Glob Oncol*. 2021 Feb;7:311–323. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00639>
3. Huang J, Wang HHX, Zheng ZJ, Wong MCS. Impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. *Hong Kong Med J*. 2022 Dec;28(6):427–429. <https://doi.org/10.12809/hkmj215136>
4. Rea LM, Parker RA. Designing and conducting survey research. San Francisco: Jossey-Bass, Inc.; 2014.
5. Richards M, Anderson M, Carter P, Ebert BL, Mossialos E. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. *Nat Cancer*. 2020 Jun;1(6):565–567. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0074-y>
6. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020 Aug;21(8):1023–1034. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0)
7. Ruiz J, Ríos A, Rodríguez JM, Paredes M, Soriano V, Oviedo MI, et al. Incidental versus clinical diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma. Long-term prognosis. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2020 May;67(5):317–325. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.09.012>
8. Tatal E, Ozaras R, Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis*. 2022 May-Jun;47:102314. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102314>
9. Li P, Ding Y, Liu M, Wang W, Li X. Sex disparities in thyroid cancer: a SEER population study. *Gland Surg*. 2021 Dec;10(12):3200–3210. <https://doi.org/10.21037/gs-21-545>

Информация об авторах:

Хабаров Олег Робертович – ассистент кафедры многопрофильной клинической подготовки филиала Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7795-5882>, eLibrary SPIN: 8873-7706, AuthorID: 1220987

Зима Дмитрий Владимирович – к.м.н., врач-хирург Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4732-0311>, eLibrary SPIN: 6817-1090, AuthorID: 1169223, Scopus Author ID: 57211315756

Безруков Олег Филиппович – д.м.н., заведующий хирургическим отделением Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-8959>, eLibrary SPIN: 7517-1950, AuthorID: 770782, Scopus Author ID: 6601945153

Зяблицкая Евгения Юрьевна ✉ – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>, eLibrary SPIN: 2267-3643, AuthorID: 766290, Scopus Author ID: 57220137811, ResearcherID: Q-2890-2017

Асанова Эльвина Рефатовна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-0409-3297>, eLibrary SPIN: 8110-7701, AuthorID: 1210039, Scopus Author ID: 59389556600

Максимова Полина Евгеньевна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5920-8664>, eLibrary SPIN: 9734-8508, AuthorID: 1156001, Scopus Author ID: 57298383500

Information about authors:

Oleg R. Khabarov – assistant of The Department of multidisciplinary clinical training, S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7795-5882>, eLibrary SPIN: 8873-7706, AuthorID: 1220987

Dmitry V. Zima – Cand. Sci. (Medicine), surgeon, St. Luke Clinical Medical Multidisciplinary Center (structural unit), V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4732-0311>, eLibrary SPIN: 6817-1090, AuthorID: 1169223, Scopus Author ID: 57211315756

Oleg F. Bezrukov – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Surgical Department, St. Luke Clinical Medical Multidisciplinary Center (structural unit), V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-8959>, eLibrary SPIN: 7517-1950, AuthorID: 770782, Scopus Author ID: 6601945153

Evgeniya Yu. Zyblytskaya ✉ – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher at the Central Research Laboratory, S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>, eLibrary SPIN: 2267-3643, AuthorID: 766290, Scopus Author ID: 57220137811, ResearcherID: Q-2890-2017

Elvina R. Asanova – Junior Researcher of the Central Research Laboratory, S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-0409-3297>, eLibrary SPIN: 8110-7701, AuthorID: 1210039, Scopus Author ID: 59389556600

Polina E. Maksimova – Junior Researcher of the Central Research Laboratory, S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5920-8664>, eLibrary SPIN: 9734-8508, AuthorID: 1156001, Scopus Author ID: 57298383500

Участие авторов:

Хабаров О. Р. – сбор и обработка материала, написание исходного текста;
Зима Д. В. – сбор и обработка материала, написание исходного текста;
Безруков О. Ф. – сбор и обработка материала, написание исходного текста;
Зяблицкая Е. Ю. – научное руководство, концепция исследования, доработка текста, итоговые выводы;
Асанова Э. Р. – статистическая обработка, написание исходного текста, созданий иллюстраций;
Максимова П. Е. – написание текста, редактирование, итоговые выводы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Khabarov O. R. – collecting and processing material, writing the initial text;
Zima D. V. – collecting and processing material, writing the initial text;
Bezrukov O. F. – collecting and processing material, writing the initial text;
Zyblytskaya E. Yu. – scientific supervision, research concept, text revision, final conclusions;
Asanova E. R. – statistical processing, writing the initial text, creation of illustrations;
Maksimova P. E. – writing the text, editing, final conclusions.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Изменение концентрации мелатонина и эндогенных белков, регулирующих метаболизм углеводов и липидов, у крыс в условиях светового десинхроноза при фармакологической коррекции экстрактами пептидной природы из эпифиза и гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*)

А. В. Шарабанов¹, Е. Г. Батоцыренова^{2,3}, Т. Ю. Крецер³, Е. Н. Красникова³,
В. А. Кашуро^{3,4,5}, И. А. Сраго³, Е. М. Голинец³, Д. В. Хвостов^{1,6}

¹ Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России, п. Светлые горы, Московская обл., Российская Федерация

² Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С. Н. Голикова ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова РАН, г. Москва, Российская Федерация

✉ avsharabanov@gmail.com

Аннотация

Цель исследования. Изучение влияния последовательного высвобождения экстрактов пептидной природы (ЭПП) из эпифиза и гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*) на эндогенные регуляторные белки (гипоксией индуцируемый фактор 1 альфа (HIF1α), рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма (PPARγ), растворимая фосфоэнолпируват-карбоксикиназа 1 (ФЕППК)) и мелатонин в сыворотке крови самцов крыс в условиях экспериментального светового десинхроноза.

Материалы и методы. Моделирование светового десинхроноза выполнялось на белых беспородных крысах-самцах возрастом 2 мес. и массой 180 ± 20 г в количестве 144 головы. Животные методом рандомизации были разделены на три основные группы: 1-я группа – контрольная, в которой моделировался режим обычного освещения (светодиодное освещение 500 лк день/ночь 12/12); 2-я группа содержалась в режиме постоянного освещения; 3-я группа содержалась в режиме постоянной темноты. Формирование светового десинхроноза осуществлялось в течение 30 дней. В течение первых 14 дней формирования светового десинхроноза крысам интраназально вводили исследуемое вещество. Через 30 дней после начала эксперимента крысы подвергались эвтаназии для забора биологического материала. Содержание HIF1α, PPARγ, ФЕППК и мелатонина в сыворотке крови лабораторных животных определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. Применение ЭПП в двух дозах при нарушении светового режима снижало концентрацию HIF1α в сыворотке крови, что свидетельствует об улучшении утилизации кислорода в тканях экспериментальных животных. Исследуемые экстракты также вызвали резкое повышение концентрации в сыворотке крови транскрипционного фактора PPARγ, что способствует запуску процессов регуляции обмена липидов и углеводов в жировой ткани. Применение пептидных экстрактов в двух дозах выявило снижение активности ФЕППК при постоянном освещении. При постоянном освещении ЭПП в дозе 100 мкг/кг также способствует повышению концентрации мелатонина в сыворотке крови до уровня контрольной группы.

Заключение. Исследование выявило хронобиотические эффекты ЭПП на концентрацию регуляторных белков и мелатонина в сыворотке крови самцов крыс в условиях светового десинхроноза. Также следует отметить, что данные эффекты отличаются от известных эффектов дельта-сон индуцирующего пептида, что может быть связано с разным механизмом молекулярного воздействия.

Ключевые слова:

экстракты пептидной природы, мелатонин, модифицированное действие, световой десинхроноз, биоактивные пептиды эпифиза и гипофиза, фармакологическая коррекция

Для цитирования: Шарабанов А. В., Батоцыренова Е. Г., Крецер Т. Ю., Красникова Е. Н., Кашуро В. А., Сраго И. А., Голинец Е. М., Хвостов Д. В. Изменение концентрации мелатонина и эндогенных белков, регулирующих метаболизм углеводов и липидов, у крыс в условиях светового десинхроноза при фармакологической коррекции экстрактами пептидной природы из эпифиза и гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*). Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(2): 70-80. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-6> EDN: AIUZFX

Для корреспонденции: Шарабанов Андрей Вячеславович – главный технолог ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, п. Светлые горы, Московская обл., Российская Федерация

Адрес: 143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

E-mail: avsharabanov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0235-4142>, eLibrary SPIN: 5446-2375, Author ID: 1021946

Соблюдение этических стандартов: содержание и обращение с животными соответствовало требованиям ГОСТ 33216–2014 от 01.07.2016. Протокол эксперимента был одобрен биоэтической комиссией ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С. Н. Голикова» ФМБА России. В помещении вивария поддерживалась температура воздуха 21–25 °С и относительная влажность 50–65 %.

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке ЗАО «ФЕРМЕНТ», ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С. Н. Голикова» ФМБА России, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России.

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

Статья поступила в редакцию 17.03.2025; одобрена после рецензирования 13.05.2025; принята к публикации 06.06.2025.

© Шарабанов А. В., Батоцыренова Е. Г., Крецер Т. Ю., Красникова Е. Н., Кашуро В. А., Сраго И. А., Голинец Е. М., Хвостов Д. В., 2025

Changes in the concentration of melatonin and endogenous proteins regulating carbohydrate and lipid metabolism in rats under conditions of light desynchronization with pharmacological correction by peptide extracts from the pineal gland and pituitary gland of the reindeer (*Rangifer tarandus*)

A. V. Sharabanov¹✉, E. G. Batotsyrenova^{2,3}, T. Yu. Kretser³, E. N. Krasnikova³, V. A. Kashuro^{3,4,5}, I. A. Srago³, E. M. Golinets³, D. V. Khvostov^{1,6}

¹ Scientific Center of Biomedical Technologies, Svetlye Gory Village, Moscow Region, Russian Federation

² Golikov Research Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ V.M. Gorbachev Federal Research Center for Food Systems, Moscow, Russian Federation

✉ avsharabanov@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. To study the effect of sequential release of peptide extracts (PEE) from the pineal gland and pituitary gland of reindeer (*Rangifer tarandus*) on endogenous regulatory proteins (hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF1α), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ), soluble phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 (PEPCK) and melatonin in the blood serum of male rats under conditions of experimental light desynchronization.

Materials and methods. Modeling of light desynchronization was carried out on two-month laboratory white outbred male rats weighing 180 ± 20 g in the number of 144 individuals. The animals were divided by the method of randomization into three main groups: 1st group represented the control, in which the normal lighting regimen was modeled (LED lighting 500 lux day/night 12/12); the 2nd group was kept in the regimen of constant illumination; the third group was kept in a regimen of constant darkness. The formation of light desynchronization was carried out for 30 days. During the first 14 days of the formation of light desynchronization, the rats were intranasally being administered with the test substances. After 30 days from the beginning of the experiment, the rats were euthanized for the collection of biological material. The blood serum HIF1α, PPARγ, PCK1 and melatonin levels of laboratory animals were analyzed by the enzyme immunoassay method (EIA).

Results. The use of PEE in two doses during light deprivation has reduced the concentration of HIF1α in the blood serum, indicating improved oxygen utilization in the tissues of experimental animals. PEE in two doses has caused a sharp increase in the concentration of the transcription factor in blood serum PPARγ, which promotes the initiation of processes regulating the exchange of lipids and carbohydrates in adipose tissue. The application of peptide extracts in two doses has revealed a decrease in the activity of PCK1 under constant illumination. With constant exposure to PEE in doses 100 mg/kg, it promotes an increase in the concentration of melatonin in the blood serum, approximately equal to the level of the control group.

Conclusion. The study revealed the chronobiotic effects of PEE on the concentration of regulatory proteins and melatonin in the blood serum of male rats in the conditions of light desynchronization. It should also be noted that these effects differ from the known effects of the delta-sleep inducing peptide, which may be due to a different mechanism of molecular action.

Keywords:

peptide extracts, melatonin, modified action, light desynchronization, bioactive peptides of the pineal gland and pituitary gland, pharmacological correction

For citation: Sharabanov A. V., Batotsyrenova E. G., Kretser T. Yu., Krasnikova E. N., Kashuro V. A., Srago I. A., Golinets E. M., Khvostov D. V. Changes in the concentration of melatonin and endogenous proteins regulating carbohydrate and lipid metabolism in rats under conditions of light desynchronization with pharmacological correction by peptide extracts from the pineal gland and pituitary gland of the reindeer (*Rangifer tarandus*). Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(2): 70-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-6> EDN: AIUZFX

For correspondence: Andrey V. Sharabanov – Chief Technologist, Scientific Center of Biomedical Technologies, Svetlye Gory Village, Moscow Region, Russian Federation Address: 143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk district, Svetlye Gory Village, 1 E-mail: avsharabanov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0235-4142>, eLibrary SPIN: 5446-2375, Author ID: 1021946

Compliance with ethical standards: animal care and experimental procedures were conducted in accordance with GOST 33216-2014 (the Russian national standard for the ethical treatment of laboratory animals), effective from July 1, 2016. The protocol of the experiment was approved by the Bioethical Commission of the Golikov Research Center of Toxicology. The vivarium was maintained at an ambient temperature of 21–25°C and relative humidity of 50–65%.

Funding: the work was carried out with the financial support of CJSC "FERMENT" (Russia), Golikov Research Center of Toxicology, Scientific Center of Biomedical Technologies.

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 17.03.2025; approved after reviewing 13.05.2025; accepted for publication 06.06.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мелатонин, в основном, синтезируется из триптофана в шишковидной железе, секретируется в общий кровоток и в спинномозговую жидкость и, таким образом, циркулирует по всему телу и мозгу. Шишковидная железа вырабатывает мелатонин в темную фазу фотопериода. Также источниками мелатонина в крови могут быть разные ткани. В настоящее время считается, что мелатонин синтезируется в митохондриях любой клетки живого организма [1]. Большое количество мелатонина синтезируется энтерохромафинными клетками желудочно-кишечного тракта, попадает в порталный кровоток, откуда поглощается печенью. Плейотропное действие мелатонина включает в себя нейромодуляцию, гормональное и цитокиновое действие, индукцию сна, циркадианную регуляцию [2].

Одним из самых ярких проявлений действия мелатонина является регуляция цикла сон-бодрствование. Сон необходим для улучшения синаптической пластичности, что улучшает когнитивные функции, играет критическую роль в метаболическом гомеостазе. Так, известно, что мелатонин является мощным акцептором радикалов, регулятором активности антиоксидантных ферментов за счет того, что он синтезируется в митохондриях, поглощая активные формы кислорода (АФК), тем самым влияя на экспрессию индуцируемого гипоксией фактора 1 α (HIF1 α) [3]. В настоящее время признано, что как накопление HIF1 α , так и транскрипционная активация HIF1 α стимулирует экспрессию целого ряда кислород-чувствительных генов, таких как фосфофруктокиназа, пируваткиназа, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, фосфоглицераткиназа и др., усиливает экспрессию мембранных транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-3), генов, регулирующих антиоксидантный баланс, в частности, NO-синтазы генов факторов роста, в частности, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и многих других [4]. Также в экспериментальных данных показано, что лечение экзогенным мелатонином снижало или стабилизировало уровни HIF1 α [5].

Рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ (PPAR γ), – ядерный рецепторный белок, который функционирует как фактор транскрипции, активируемый жирными кислотами. Было показано, что PPAR γ демонстрирует паттерн циркадианной экспрессии в печени, жирах, в кровеносных сосудах [6]. Кроме того, PPAR γ имеет прямое взаимодействие с часовыми генами [7].

Фосфоенолпируваткарбоксикиназа (ФЕПБК) является ключевым ферментом глюконеогенеза. Известно также, что дефицит мелатонина вызывает ночную

резистентность печени к инсулину и повышенный глюконеогенез. Стимуляция мелатонина в гипоталамусе крыс подавляет экспрессию гена ФЕПБК и глюкозо-6-фосфатазы в печени, снижает печеночный глюконеогенез и снижает уровень глюкозы в крови [8].

Нарушение режима сна и бодрствования (сменный график работы, смена часовых поясов) вызывает бессонницу, переутомление, дневную усталость, снижение работоспособности, повышенную вероятность несчастных случаев, общее недомогание и низкое качество жизни. Хроническое нарушение циркадного ритма связано с различными патологиями, от метаболических нарушений до ожирения, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и рака [9]. Данные патологические проявления светового десинхроноза связаны с нарушением энергетического обмена [10]. Имеющиеся препараты выбора имеют свои недостатки: мелатонин снижает субъективные оценки смены часовых поясов, но эффективность его до конца не изучена и не ясна; снотворные средства могут уменьшить последствия смены часовых поясов, но связаны с различными побочными эффектами, включая головную боль, головокружение, тошноту, спутанность сознания и амнезию, которые могут перевесить любые краткосрочные преимущества [11, 12].

Одним из направлений фармакологической коррекции, нацеленной на повышение общей устойчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов, является использование низкомолекулярных пептидных биорегуляторов, например дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) [13, 14].

Кроме того, применение препаратов для коррекции светового десинхроноза зависит от многих факторов, в т.ч. от времени введения. Нами была разработана технология, которая позволяет последовательно высвобождать пептидные биорегуляторы в различные временные промежутки для синхронизации внутренних и внешних суточных ритмов [15]. Экстракты пептидной природы (ЭПП) были изготовлены из эпифиза и гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*) методом щадящего лизиса с последовательным их разведением и введением, с применением технологии получения лекарственного препарата пептидной природы с контролируемым и последовательным высвобождением, на который был получен патент на изобретение [16]. ЭПП содержат набор короткоцепочечных пептидов и олигопептидов с молекулярной массой от 100 до 2000 Да, с незначительным включением минорных компонентов с массой от 3000 до 5000 Да. В составе идентифицируются пептиды и фрагменты: специфические гипофизарные и эпифизарные (индольные метаболиты), специфические нейрональные, транскрипционные факторы, другие пептиды (переносчики и их фрагменты, ферменты

и их фрагменты, белки теплового шока, иммуноглобулины). Метод хронотерапии, предложенный в данной работе, предполагает возможность пролонгирования действия ЭПП и последовательного их действия на различные биологические мишени [17].

Цель исследования – изучение влияния последовательного высвобождения ЭПП из эпифиза и гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*) на эндогенные регуляторные белки (HIF1 α , PPAR γ , ФЕППК) и мелатонин в сыворотке крови самцов крыс в условиях экспериментального светового десинхроноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Моделирование светового десинхроноза выполнялось на двухмесячных лабораторных белых беспородных крысах-самцах массой 180 ± 20 г в количестве 144 особи. Животные методом рандомизации были разделены на три основные группы: 1-я группа – контрольная, в которой моделировался режим обычного освещения (светодиодное освещение 500 лк день/ночь 12/12); 2-я группа содержалась в режиме постоянного освещения; 3-я группа содержалась в режиме постоянной темноты. Формирование светового десинхроноза осуществлялось в течение 30 дней. В течение первых 14 дней формирования светового десинхроноза крысам вводили исследуемые вещества – интраназально. Каждая группа делилась на четыре подгруппы, в каждой подгруппе по 12 крыс самцов: контроль (интактные); 1-я доза – терапевтическая; 2-я доза – десятикратная и препарат сравнения – ДСИП в дозе 100 мкг/кг. Экспериментальные животные получали ЭПП в дозе 10 мкг/кг (1-я доза – терапевтическая), ЭПП в дозе 100 мкг/кг (2-я доза – десятикратная) или ДСИП в дозе 100 мкг/кг в качестве препарата сравнения. Контрольные (интактные) животные получали физ. р-р в том же объеме. Изучаемые субстанции и плацебо вводили последовательно в 11.00 и 12.00, имитируя пролонгированность модифицированного высвобождения действующих веществ. Через 30 дней после начала эксперимента крысы подвергались эвтаназии для забора биологического материала. В сыворотке крови лабораторных животных определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов ELISA Kit фирмы Cloud-Clone Corp. (США) следующие белки: HIF1 α , PPAR γ , ФЕППК. Определение концентрации мелатонина в сыворотке крови крыс также определяли методом ИФА.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения AtteStat, версия 13. В качестве непараметрического критерия

выявления различий между малыми выборками использовали критерий Манна – Уитни. Вывод о статистической достоверности различий между группами делали для $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние интраназального введения ЭПП и ДСИП на концентрацию мелатонина и эндогенных белков, регулирующих метаболизм углеводов и липидов, оценивали по изменению концентраций HIF1 α – белка, необходимого для регуляции потребления кислорода клетками.

Динамика концентрации HIF1 α после 14-дневного введения ЭПП в двух дозах и ДСИП в условиях измененного светового режима отражена на рис. 1.

Результаты проведенного исследования показали, что при обычном освещении ЭПП во 2-й дозе снижают концентрацию HIF1 α на 24 %, а ДСИП на 30 % по сравнению с контролем. В случае изменения светового режима ЭПП повлияли на концентрацию HIF1 α в сыворотке крови в обеих дозах. Так, ЭПП в 1-й дозе снизили концентрацию HIF1 α на 39 % как при постоянном освещении, так и при постоянной темноте, а ЭПП в 2-й дозе снизили концентрацию HIF1 α при постоянном освещении на 43 % и при постоянной темноте – на 42 % по сравнению с контролем группы обычного освещения. В случае сравнения с контролем из той же группы светового режима было выявлено, что концентрация HIF1 α достоверно снижалась при введении ЭПП в 1-й дозе на 51 %, во 2-й дозе на 53 % при постоянном освещении. При постоянной темноте содержание HIF1 α статистически значимо снижалось при введении ЭПП в 1-й дозе на 46 %, во 2-й дозе – на 48 %. Препарат сравнения ДСИП проявил эффект только при постоянном освещении, концентрация HIF1 α снизилась на 36,4 % по сравнению с обычным освещением.

Таким образом, ЭПП в двух дозах вне зависимости от вида светового десинхроноза снижают концентрацию HIF1 α в сыворотке крови, что свидетельствует об изменении внутриклеточных кислород-зависимых процессов, к которым относятся реакции энергообмена, поддержания антиоксидантного баланса и регуляторные процессы.

Циркадианные ритмы и клеточный метаболизм тесно связаны не только через транскрипционный фактор HIF1 α , но и за счет других факторов, регулирующих потребление питательных веществ. В частности, PPAR γ – ядерный рецептор, сенсор метаболизма глюкозы и липидов в тканях.

Динамика концентрации PPAR γ в сыворотке крови после 14-дневного введения ЭПП в двух дозах и ДСИП в условиях измененного светового режима отражена на рис. 2.

При изменении светового режима концентрация PPAR γ в сыворотке крови контрольных животных изменялась разнонаправлено. Так, во 2-й группе с постоянным освещением концентрация PPAR γ в сыворотке крови контрольных животных достоверно повышалась на 224 % по сравнению с группой обычного освещения.

При изменении светового режима на постоянную темноту концентрация PPAR γ в сыворотке крови контрольных животных достоверно снизилась на 31,6 %

по сравнению с контрольной группой с обычным освещением. Это свидетельствует о мощном воздействии светового сигнала на данный ядерный фактор и его экспрессию. Использование пептидных экстрактов значимо изменило ситуацию, но только при постоянной темноте, содержание PPAR γ достоверно увеличивалось при введении ЭПП в 1-й дозе 3,2 раза, во 2-й дозе – в 1,2 раза по сравнению с контрольной группой из обычного режима. ДСИП тоже достоверно увеличил концентрацию PPAR γ в сыворотке

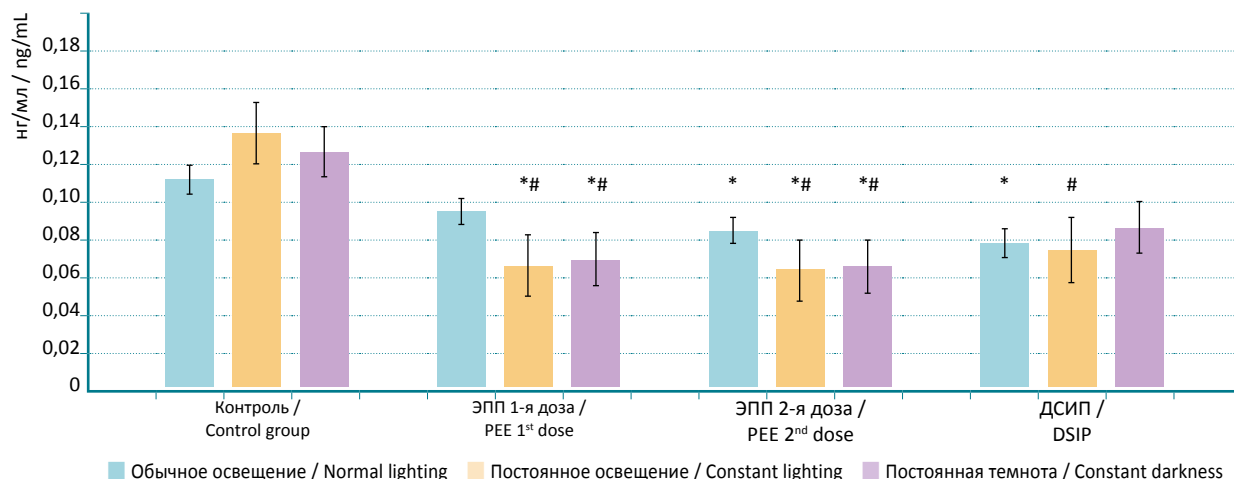


Рис. 1. Влияние введения ЭПП и ДСИП на концентрации HIF1 α у самцов крыс при разных световых режимах.

* $p < 0,05$ – достоверность различий между контролем и опытными группами внутри каждой группы; # $p < 0,05$ – достоверность различий между контролем группы с обычным освещением и опытными группами других режимов освещения.

Fig. 1. Effect of PEE and delta-sleep-inducing peptide (DSIP) administration on HIF1 α concentrations in male rats under different light conditions.

* $p < 0.05$ – reliability of differences between the control and experimental groups within each group; # $p < 0.05$ – reliability of differences between the control group under normal lighting and experimental groups under other lighting conditions.

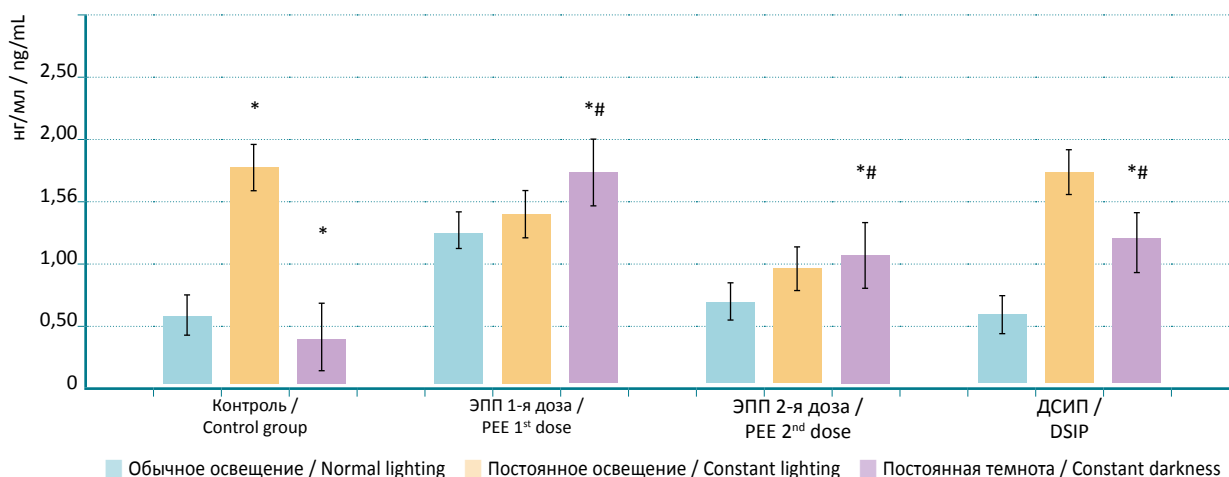


Рис. 2. Влияние введения ЭПП и ДСИП на концентрации PPAR γ у самцов крыс при разных световых режимах.

* $p < 0,05$ – достоверность различий между контролем и опытными группами внутри каждой группы; # $p < 0,05$ – достоверность различий между контролем группы с обычным освещением и опытными группами других режимов освещения.

Fig. 2. The effect of the introduction of PEE and DSIP on the concentrations of PPAR γ in male rats under different light conditions.

* $p < 0.05$ – reliability of differences between the control and experimental groups within each group; # $p < 0.05$ – reliability of differences between the control group under normal lighting and experimental groups under other lighting conditions.

крови животных при постоянной темноте: в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой из обычного освещения. В случае сравнения с контролем из той же группы светового режима было выявлено, что содержание PPAR γ достоверно увеличивалось при введении ЭПП в 1-й и во 2-й дозе в 3 раза при постоянной темноте. ДСИП тоже достоверно увеличил концентрацию PPAR γ в сыворотке крови животных при постоянной темноте в 1,8 раза по сравнению с контролем из той же группы.

Такое резкое повышение концентрации PPAR γ в сыворотке крови под воздействием пептидных регуля-

торов при отсутствии света свидетельствует об изменении в регуляции процессов адипогенеза, обмена жирных кислот, что влияет на сердечно-сосудистую деятельность, чувствительность тканей к инсулину.

Одной из значимых мишеней PPAR γ является процесс глюконеогенеза, в частности, его ключевые ферменты пируваткарбоксилаза и ФЕПКК. Изменение активности этих ферментов является важным регулятором концентрации глюкозы, липидов в сыворотке крови.

Динамика концентрации ФЕПКК в сыворотке крови после 14-дневного введения ЭПП в двух дозах

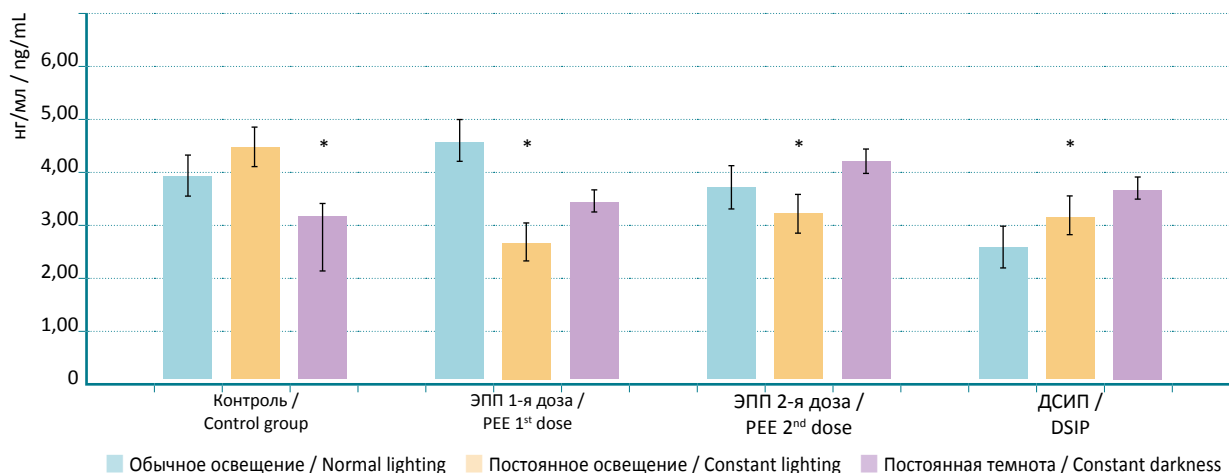


Рис. 3. Влияние введения ЭПП и ДСИП на концентрации ФЕПКК у самцов крыс при разных световых режимах.

* $p < 0,05$ – достоверность различий между своим контролем и опытными группами внутри каждой группы.

Fig. 3. The effect of the introduction of PEE and DSIP on the concentrations of PCK in male rats under different light conditions.

* $p < 0,05$ – reliability of differences between the control and experimental groups within each group.

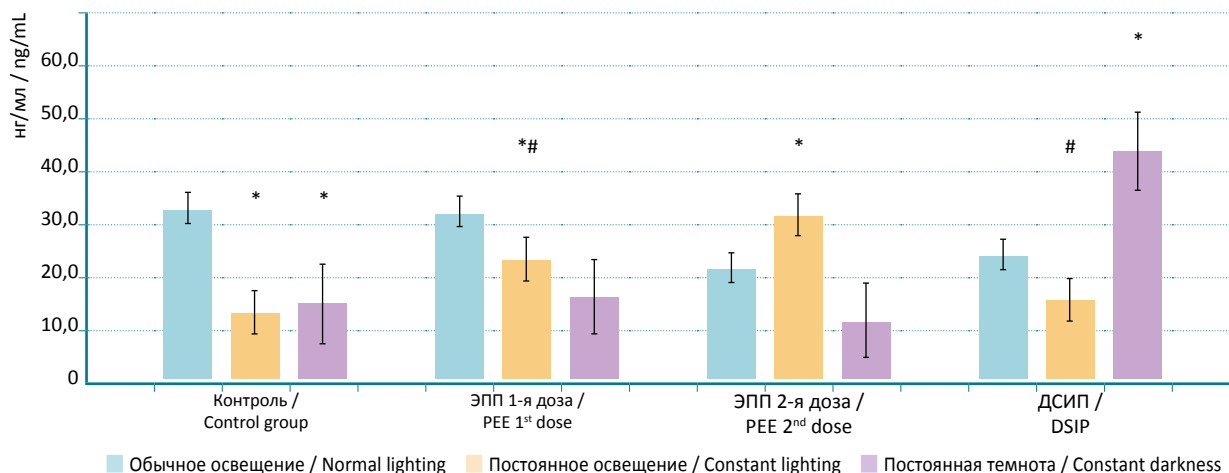


Рис. 4. Влияние введения ЭПП и ДСИП на концентрации мелатонина у самцов крыс при разных световых режимах.

* $p < 0,05$ – достоверность различий между своим контролем и опытными группами внутри каждой группы; # $p < 0,05$ – достоверность различий между контролем группы с обычным освещением и опытными группами других режимов освещения.

Fig. 4. The effect of the introduction of PEE and DSIP on the concentrations of melatonin in male rats under different light conditions.

* $p < 0.05$ – reliability of differences between the control and experimental groups within each group; # $p < 0.05$ – reliability of differences between the control group under normal lighting and experimental groups under other lighting conditions.

и ДСИП в условиях измененного светового режима отражена на рис. 3.

В сыворотке крови контрольных животных в условиях постоянной темноты происходило снижение концентрации ФЕПКС на 19 % по сравнению с группой животных, находившихся при обычном световом режиме. Применение пептидных экстрактов в двух дозах снизили активность данного фермента, но только при постоянном освещении. Концентрация ФЕПКС в сыворотке крови при введении ЭПП в 1-й дозе снизилась на 40,1 %, и при введении 2-й дозы – на 28,8 %, введение ДСИП – на 28,9 % по сравнению с контролем внутри группы.

Таким образом, снижение концентрации ФЕПКС свидетельствует об уменьшении активности глюко-неогенеза в условиях постоянного освещения. Полученные данные демонстрируют сильную взаимосвязь между эффектами PPAR γ и контролируемых им генов с циркадианной системой организма.

Динамика концентрации мелатонина в сыворотке крови после 14-дневного введения ЭПП в двух дозах и ДСИП в условиях измененного светового режима отражена на рис. 4.

При изменении режима освещения концентрация мелатонина в сыворотке крови животных контрольных групп достоверно снизилась, при постоянном освещении на 60,6 %, при постоянной темноте – на 55,7 % по сравнению с контролем из обычного освещения. При обычном освещении введение пептидных экстрактов и ДСИП достоверно не изменило концентрацию мелатонина в сыворотке крови экспериментальных животных.

При постоянном освещении применение ЭПП в 1-й дозе достоверно повысило концентрацию мелатонина на 80 %, а применение ЭПП во 2-й дозе – в 2,4 раза по сравнению с показателями контроля внутри группы. Достигнутый уровень концентрации мелатонина в сыворотке крови животных из постоянного освещения при применении ЭПП во 2-й дозе находится примерно на уровне контрольной группы при обычном освещении.

В отличие от пептидных экстрактов ДСИП при постоянном освещении гораздо существеннее снизил концентрацию мелатонина на 52,8 % по сравнению с контролем из обычного освещения. В условиях постоянной темноты ДСИП достоверно повысил концентрацию мелатонина в 3 раза по сравнению с контролем внутри группы. Таким образом, при нарушении поступления светового сигнала, применение пептидных экстрактов изменяло концентрацию мелатонина в сыворотке крови экспериментальных животных, что свидетельствует о хронотропных свойствах изучаемых субстанций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Циркадианная система организма состоит из множества периферических осцилляторов, которые связаны между собой нервными и гормональными путями. Корректировка суточного (внутреннего) времени к временным изменениям в окружающей среде достигается с помощью гормона эпифиза мелатонина. Мелатонин выполняет множество функций, включая хронобиотическую, антиоксидантную и нейропротекторную, оказывает противовоспалительный эффект, уменьшает повреждения, вызванные оксидативным стрессом. Уменьшение концентрации мелатонина в сыворотке крови при изменении светового режима свидетельствует о снижении его выработки, прежде всего, в шишковидной железе и нарушении циркадианных ритмов, а также выполняемых им функций. Полученные данные согласуются с результатами исследований об активации процессов свободно-радикального окисления и развитии оксидативного стресса при десинхронозе, в развитие которых существенный вклад вносит и снижение выработки мелатонина [18]. Применение ЭПП повышало концентрацию мелатонина в сыворотке крови экспериментальных животных, что свидетельствует о хронотропных свойствах изучаемых субстанций. Наиболее выраженное повышение содержания мелатонина происходило в условиях постоянного освещения до уровня контрольной группы обычного освещения, что вероятнее всего, связано с максимальной двигательной активностью экспериментальных животных в данных условиях светового режима, высокой потребностью в кислороде для ее обеспечения и снижением оксидативного стресса.

Нарушение работы часовых генов сопровождается изменением гомеостаза транскрипционных факторов, таких как HIF1 α и PPAR γ . Повышение содержания HIF1 α при изменении светового режима связано, вероятнее всего, с инактивацией кислородзависимых пролилгидроксилаз, которые посттрансляционно модифицируют субъединицы HIF1 α , которые затем подвергаются протеасомной деградации. Повышение уровня HIF1 α свидетельствует об активации анаэробного гликолиза [19]. Снижение концентрации HIF1 α в сыворотке крови до уровня контрольной группы при введении ЭПП в обеих дозах при нарушении подачи светового сигнала свидетельствует об улучшении утилизации кислорода в тканях экспериментальных животных. В нормоксических условиях HIF1 α гидроксилируется, что приводит к быстрой деградации белка или потере его транскрипционной активности.

Семейство рецепторов PPAR являются факторами транскрипции, принадлежащими к суперсемейству

ядерных рецепторов и контролируемыми энергетический обмен и метаболический гомеостаз. Экспрессируются в печени, в жировой ткани и в кровеносных сосудах и является ключевым регулятором адипогенеза [20]. PPAR γ напрямую взаимодействует с часовыми генами, что позволяет предположить, что они могут действовать как молекулярные связные между циркадианным ритмом и энергетическим обменом [21]. Разнонаправленное изменение концентрации PPAR γ в сыворотке крови контрольных животных при изменении светового режима демонстрирует аберрацию PPAR-циркадианных процессов в клеточной часовой системе и может привести к изменению экспрессии метаболических генов, что приводит к нарушению энергетического статуса [6]. Применение пептидных экстрактов приводило к увеличению содержания данного транскрипционного фактора, что свидетельствует об активации процессов адипогенеза, обмена жирных кислот и увеличении чувствительности тканей к инсулину.

Один из ключевых ферментов глюконеогенеза ФЕПМК является мишенью транскрипционного фактора PPAR γ . Полученные данные продемонстрировали сильную взаимосвязь между концентрацией PPAR γ и его эффектами на содержание ФЕПМК. Снижение концентрации ФЕПМК при введении ЭПП свидетельствует об уменьшении активности глюконеогенеза в условиях постоянного освещения, что может свидетельствовать о нормализации углеводного и липидного обмена.

Результаты исследования согласуются с данными о регуляции часовыми генами энергетического обмена и его нарушении при развитии десинхроноза [22–24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что введение ЭПП в обеих дозах при нарушении подачи светового сигнала снижает концентрацию HIF1 α в сыворотке крови, что, вероятнее всего, свидетельствует об улучшении утилизации кислорода в тканях экспериментальных животных. Также исследуемые экстракты вызвали резкое повышение концентрации транскрипционного фактора в сыворотке крови PPAR γ , что способствует изменению регуляции обмена липидов и углеводов в жировой ткани. Снижение активности ФЕПМК при введении пептидных экстрактов в двух дозах было выявлено только при постоянном освещении. При постоянном освещении также повышалась концентрация мелатонина в сыворотке крови до уровня контрольной группы, тем самым снижая оксидативный стресс при введении ЭПП во 2-й дозе.

Таким образом, исследование выявило хронобиотические эффекты ЭПП на концентрацию регуляторных белков, регулирующих метаболизм углеводов и липидов, и мелатонина в сыворотке крови самцов крыс в условиях светового десинхроноза. Также следует отметить, что данные эффекты отличаются от известных эффектов ДСИП, что может быть связано с разным механизмом молекулярного воздействия.

Список источников

1. Reiter RJ, Sharma R, Rosales-Corral S. Anti-Warburg Effect of Melatonin: A Proposed Mechanism to Explain its Inhibition of Multiple Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 14;22(2):764. <https://doi.org/10.3390/ijms22020764>
2. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006 Mar;38(3):313–316. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.08.020>
3. Guo JY, Yang T, Sun XG, Zhou NY, Li FS, Long D, et al. Ischemic postconditioning attenuates liver warm ischemia-reperfusion injury through Akt-eNOS-NO-HIF pathway. *J Biomed Sci*. 2011 Oct 28;18(1):79. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-79>
4. Loores G, Schumacker PT. Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion. *Cell Death Differ*. 2008 Apr;15(4):686–690. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.13>
5. Xu Z, Zhang F, Xu H, Yang F, Zhou G, Tong M, Li Y, Yang S. Melatonin affects hypoxia-inducible factor 1 α and ameliorates delayed brain injury following subarachnoid hemorrhage via H19/miR-675/HIF1A/TLR4. *Bioengineered*. 2022 Feb;13(2):4235–4247. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2027175>
6. Chen L, Yang G. PPARs Integrate the Mammalian Clock and Energy Metabolism. *PPAR Res*. 2014;2014:653017. <https://doi.org/10.1155/2014/653017>
7. Wang N, Yang G, Jia Z, Zhang H, Aoyagi T, Soodvilai S, et al. Vascular PPAR γ controls circadian variation in blood pressure and heart rate through Bmal1. *Cell Metab*. 2008 Dec;8(6):482–491. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.10.009>
8. Asano K, Tsukada A, Yanagisawa Y, Higuchi M, Takagi K, Ono M, et al. Melatonin stimulates transcription of the rat phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in hepatic cells. *FEBS Open Bio*. 2020 Dec;10(12):2712–2721. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13007>
9. McKenna H, van der Horst GTJ, Reiss I, Martin D. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine. *Crit Care*. 2018 May 11;22(1):124. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2041-x>

10. Батоцыренова Е. Г., Кашуро В. А., Иванов М. Б., Степанов С. В., Скоморохова Е. Б. Изменение показателей энергетического обмена в условиях десинхроноза. *Acta Naturae*. 2016;S1:182.
11. Herxheimer A. Jet lag. *BMJ Clin Evid*. 2014 Apr 29;2014:2303
12. Jang TW. Work-Fitness Evaluation for Shift Work Disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 1;18(3):1294. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031294>
13. Giordano C, Marchiò M, Timofeeva E, Biagini G. Neuroactive peptides as putative mediators of antiepileptic ketogenic diets. *Front Neurol*. 2014 Apr 29;5:63. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00063>
14. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today*. 2015 Jan;20(1):122–128. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.003>
15. Батоцыренова Е. Г., Кашуро В. А., Шарабанов А. В., Козлов В. К., Коваленко А. Л. Эффективность пептидного продукта из гипофиза северного оленя в качестве антиоксидантного средства при сочетанном воздействии светового десинхроноза и депримирующего токсиканта. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(7-8):20–29. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-20-29>
16. Осинцев А. Н., Шарабанов А. В. Патент № 2696773 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/52, А61К 35/12. Способ получения лекарственного препарата пептидной природы с контролируемым и последовательным высвобождением: № 2018129484. Заявл. 13.08.2018. Оpubл. 06.08.2019.
17. Шарабанов А. В., Батоцыренова Е. Г., Кашуро В. А., Гасанов М. Т., Комов Ю. В. Антиоксидантный эффект экстрактов пептидной природы с модифицированным высвобождением при световом десинхронозе. *Биомедицина*. 2022;18(3):50–57. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-50-57>
18. Kruk J, Aboul-Enein BH, Duchnik E. Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci*. 2021 Sep 1;71(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12576-021-00812-2>
19. Adamovich Y, Ladeux B, Golik M, Koeners MP, Asher G. Rhythmic Oxygen Levels Reset Circadian Clocks through HIF1 α . *Cell Metab*. 2017 Jan 10;25(1):93–101. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.014>
20. Inoue I, Shinoda Y, Ikeda M, Hayashi K, Kanazawa K, Nomura M, Matsunaga T, Xu H, Kawai S, Awata T, Komoda T, Katayama S. CLOCK/BMAL1 is involved in lipid metabolism via transactivation of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) response element. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(3):169–174. <https://doi.org/10.5551/jat.12.169>
21. Takano H, Komuro I. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and cardiovascular diseases. *Circ J*. 2009 Feb;73(2):214–220. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-1071>
22. Kim JE, Chen J. regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity by mammalian target of rapamycin and amino acids in adipogenesis. *Diabetes*. 2004 Nov;53(11):2748–2756. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.11.2748>
23. Rey G, Valekunja UK, Feeney KA, Wulund L, Milev NB, Stangherlin A, et al. The Pentose Phosphate Pathway Regulates the Circadian Clock. *Cell Metab*. 2016 Sep 13;24(3):462–473. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.024>
24. Russart KLG, Chbeir SA, Nelson RJ, Magalang UJ. Light at night exacerbates metabolic dysfunction in a polygenic mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Life Sci*. 2019 Aug 15;231:116574. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116574>

References

1. Reiter RJ, Sharma R, Rosales-Corral S. Anti-Warburg Effect of Melatonin: A Proposed Mechanism to Explain its Inhibition of Multiple Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 14;22(2):764. <https://doi.org/10.3390/ijms22020764>
2. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006 Mar;38(3):313–316. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.08.020>
3. Guo JY, Yang T, Sun XG, Zhou NY, Li FS, Long D, et al. Ischemic postconditioning attenuates liver warm ischemia-reperfusion injury through Akt-eNOS-NO-HIF pathway. *J Biomed Sci*. 2011 Oct 28;18(1):79. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-79>
4. Loores G, Schumacker PT. Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion. *Cell Death Differ*. 2008 Apr;15(4):686–690. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.13>
5. Xu Z, Zhang F, Xu H, Yang F, Zhou G, Tong M, Li Y, Yang S. Melatonin affects hypoxia-inducible factor 1 α and ameliorates delayed brain injury following subarachnoid hemorrhage via H19/miR-675/HIF1A/TLR4. *Bioengineered*. 2022 Feb;13(2):4235–4247. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2027175>
6. Chen L, Yang G. PPARs Integrate the Mammalian Clock and Energy Metabolism. *PPAR Res*. 2014;2014:653017. <https://doi.org/10.1155/2014/653017>
7. Wang N, Yang G, Jia Z, Zhang H, Aoyagi T, Soodvilai S, et al. Vascular PPARgamma controls circadian variation in blood pressure and heart rate through Bmal1. *Cell Metab*. 2008 Dec;8(6):482–491. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.10.009>
8. Asano K, Tsukada A, Yanagisawa Y, Higuchi M, Takagi K, Ono M, et al. Melatonin stimulates transcription of the rat phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in hepatic cells. *FEBS Open Bio*. 2020 Dec;10(12):2712–2721. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13007>

9. McKenna H, van der Horst GTJ, Reiss I, Martin D. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine. *Crit Care*. 2018 May 11;22(1):124. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2041-x>
10. Batotsyrenova EG, Kashuro VA, Ivanov MB, Stepanov SV, Skomorokhova EB. Changes in energy metabolism indicators under conditions of desynchronization. *Acta Naturae*. 2016;S1:182. (In Russ.).
11. Herxheimer A. Jet lag. *BMJ Clin Evid*. 2014 Apr 29;2014:2303
12. Jang TW. Work-Fitness Evaluation for Shift Work Disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 1;18(3):1294. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031294>
13. Giordano C, Marchiò M, Timofeeva E, Biagini G. Neuroactive peptides as putative mediators of antiepileptic ketogenic diets. *Front Neurol*. 2014 Apr 29;5:63. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00063>
14. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today*. 2015 Jan;20(1):122–128. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.003>
15. Batotsyrenova EG, Kashuro VA, Sharabanov AV, Kozlov VK, Kovalenko AL. The Efficacy of a Peptide Product from the Pituitary Gland of *Rangifer tarandus* as an Antioxidant Agent Under the Combined Effects of Light Desynchronization and Depriming Toxicant. Antibiotics and Chemotherapy. 2021;66(7-8):20–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-20-29>
16. Osintsev AN, Sharabanov AV. Patent No. 2696773 C1 Russian Federation, IPC A61K 9/52, A61K 35/12. Method for producing a medicinal product of peptide nature with controlled and sequential release: No. 2018129484. Declared 13.08.2018. Published 06.08.2019. (In Russ.).
17. Sharabanov AV, Batotsyrenova EG, Kashuro VA, Gasanov MT, Komov YuV. Antioxidant Effects of Modified-Release Peptide Extracts in Correcting Light Desynchronization. *Journal Biomed*. 2022;18(3):50–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-50-57>
18. Kruk J, Aboul-Enein BH, Duchnik E. Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci*. 2021 Sep 1;71(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12576-021-00812-2>
19. Adamovich Y, Ladeux B, Golik M, Koeners MP, Asher G. Rhythmic Oxygen Levels Reset Circadian Clocks through HIF1 α . *Cell Metab*. 2017 Jan 10;25(1):93–101. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.014>
20. Inoue I, Shinoda Y, Ikeda M, Hayashi K, Kanazawa K, Nomura M, Matsunaga T, Xu H, Kawai S, Awata T, Komoda T, Katayama S. CLOCK/BMAL1 is involved in lipid metabolism via transactivation of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) response element. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(3):169–174. <https://doi.org/10.5551/jat.12.169>
21. Takano H, Komuro I. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and cardiovascular diseases. *Circ J*. 2009 Feb;73(2):214–220. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-1071>
22. Kim JE, Chen J. regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity by mammalian target of rapamycin and amino acids in adipogenesis. *Diabetes*. 2004 Nov;53(11):2748–2756. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.11.2748>
23. Rey G, Valekunja UK, Feeney KA, Wulund L, Milev NB, Stangherlin A, et al. The Pentose Phosphate Pathway Regulates the Circadian Clock. *Cell Metab*. 2016 Sep 13;24(3):462–473. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.024>
24. Russart KLG, Chbeir SA, Nelson RJ, Magalang UJ. Light at night exacerbates metabolic dysfunction in a polygenic mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Life Sci*. 2019 Aug 15;231:116574. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116574>

Информация об авторах:

Шарабанов Андрей Вячеславович  – главный технолог ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, п. Светлые горы, Московская обл., Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0235-4142>, eLibrary SPIN: 5446-2375, Author ID: 1021946

Батоцыренова Екатерина Геннадьевна – д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С. Н. Голикова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; заведующая кафедрой общей и медицинской химии им. проф. В. В. Хорунжего ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3827-4579>, eLibrary SPIN: 5800-7966, Author ID: 270128, Scopus Author ID: 57112720200

Крецер Татьяна Юрьевна – к.х.н., доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 4456-3891, AuthorID: 838303

Красникова Елена Николаевна – к.х.н., доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 3220-2630, AuthorID: 713209

Кашуро Вадим Анатольевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; профессор кафедры анатомии и физиологии человека и животных ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», профессор кафедры ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>, eLibrary SPIN: 3821-8062, AuthorID: 340701, Scopus Author ID: 36021187200

Сраго Игорь Александрович – к.х.н., доцент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В. В. Хорунжего ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 6345-1745, AuthorID: 715040

Голинец Елена Михайловна – старший преподаватель кафедры общей и медицинской химии им. проф. В. В. Хорунжего ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 7038-8638, AuthorID: 814828

Хвостов Даниил Владиславович – к.техн.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биоинформатики ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, п. Светлые горы, Московская обл., Российская Федерация; научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова» РАН, г. Москва, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 7537-7479, AuthorID: 990646

Information about authors:

Andrey V. Sharabanov ✉ – Chief Technologist, Scientific Center of Biomedical Technologies, Svetlye Gory Village, Moscow Region, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0235-4142>, eLibrary SPIN: 5446-2375, Author ID: 1021946

Ekaterina G. Batotsyrenova – Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher, Golikov Research Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russian Federation; Head of department of General and Medical Chemistry named after prof. V.V. Khorunzhy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3827-4579>, eLibrary SPIN: 5800-7966, Author ID: 270128, Scopus Author ID: 57112720200

Tatyana Yu. Kretser – Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
eLibrary SPIN: 4456-3891, AuthorID: 838303

Elena N. Krasnikova – Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
eLibrary SPIN: 3220-2630, AuthorID: 713209

Vadim A. Kashuro – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Biological Chemistry St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department of Human and Animal Anatomy and Physiology, Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>, eLibrary SPIN: 3821-8062, AuthorID: 340701, Scopus Author ID: 36021187200

Igor A. Srago – Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor of the Department of General and Medical Chemistry named after prof. V.V. Khorunzhy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
eLibrary SPIN: 6345-1745, AuthorID: 715040

Elena M. Golinets – Senior Lecturer of the Department of General and Medical Chemistry named after prof. V.V. Khorunzhy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
eLibrary SPIN: 7038-8638, AuthorID: 814828

Daniil V. Khvostov – Cand. Sci. (Technical Sciences), Research Associate Scientific Center of Laboratory of Molecular Biology and Bioinformatics, Scientific Center of Biomedical Technologies, Svetlye Gory Village, Moscow Region, Russian Federation; Research Associate, V.M. Gorbato Federal Research Center for Food Systems, 109316, Russian Federation, Moscow, Russian Federation
eLibrary SPIN: 7537-7479, AuthorID: 990646

Участие авторов:

Шарабанов А. В. – разрабатывал технологию и выделял ЭПП;
Батоцыренова Е. Г., Крецер Т. Ю., Красникова Е. Н., Кашуро В. А., Сраго И. А., Голинец Е. М. – осуществляли биологические эксперименты;
Хвостов Д. В. – проводил эксперимент.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Sharabanov A. V. – developed the technology and isolated the PEE;
Batotsyrenova E. G., Kretser T. Yu., Krasnikova E. N., Kashuro V. A., Srago I. A., Golinets E. M. – carried out the biological experiments;
Khvostov D. V. – conducted an experiment.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Сравнительный анализ клинико-морфологических и прогностических параметров неметастатической меланомы кожи

К. А. Силаков¹✉, О. Э. Абрамова², Е. В. Шако¹, М. А. Бобров¹, П. А. Молотков¹,
Е. Р. Чичитко¹, М. А. Митрофанов¹, К. А. Силантьева¹, П. В. Шегай³, Г. А. Демьяшин^{1,4}

¹ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, г. Москва, Российская Федерация

² Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ xhappyrainbow@gmail.com

Аннотация

Современные представления о канцерогенезе и прогрессировании меланомы подчеркивают значимость выявления факторов риска и прогноза заболевания на ранних стадиях.

Цель исследования. Анализ клинической характеристики пациентов с меланомой кожи.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ истории болезни 142 пациентов с меланомой кожи. Анализировали данные о возрасте, поле, локализации опухоли, стадии заболевания по классификации Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer 8th ed., 2017 г.), гистологических формах по классификации Всемирной организации здравоохранения (2022 г.), а также методах лечения и исходах заболевания.

Результаты. Среди пациентов с меланомой кожи преобладали женщины – 78 случаев (54,9 %), мужчины – 64 случая (45,1 %). Средний возраст пациентов – 63 ± 5,6 лет, с диапазоном от 29 до 88 лет. Наиболее часто меланома диагностировалась на поздних стадиях: стадии IIIA – IIID выявлены у 53 пациентов (37,3 %), стадии IIA – IIC – у 40 (28,2 %), стадии 0 и IA – IB – у 16 (11,3 %) и 33 (23,2 %) пациентов соответственно. Преобладающими гистологическими формами были узловая меланома (48,6 %) и поверхностно распространяющаяся меланома (38,7 %). Наиболее частые локализации опухоли – кожа нижних конечностей (32,3 %) и спины (30,9 %). У 23 пациентов (16,2 %) с прогрессированием заболевания выявлены метастазы в головной мозг, лимфатические узлы, печень, легкие и кости.

Заключение. Проведенный анализ может способствовать уточнению клинико-морфологических особенностей меланомы кожи и улучшению диагностических и терапевтических подходов.

Ключевые слова:

меланома кожи, диагностика, лечение, прогноз

Для цитирования: Силаков К. А., Абрамова О. Э., Шако Е. В., Бобров М. А., Молотков П. А., Чичитко Е. Р., Митрофанов М. А., Силантьева К. А., Шегай П. В., Демьяшин Г. А. Сравнительный анализ клинико-морфологических и прогностических параметров неметастатической меланомы кожи. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(2): 81-89. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-7> EDN: YA0FRG

Для корреспонденции: Силаков Кирилл Александрович – соискатель Научно-образовательного ресурсного центра инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа (молекулярной морфологии) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Милухо-Маклая, 6
E-mail: xhappyrainbow@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2073-3699>

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» (протокол № 841а от 23 ноября 2023 г.). Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие.

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 20.02.2025; одобрена после рецензирования 19.05.2025; принята к публикации 06.06.2025.

Comparative analysis of clinical, morphological and prognostic parameters of non-metastatic skin melanoma

K. A. Silakov^{1✉}, O. E. Abramova², E. V. Shako¹, M. A. Bobrov¹, P. A. Molotkov¹, E. R. Chichitko¹, M. A. Mitrofanov¹, K. A. Silanteva¹, P. V. Shegai³, G. A. Demyashkin^{1,4}

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

² A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

³ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

⁴ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

✉ xhappyrainbow@gmail.com

Abstract

Modern understanding of melanoma carcinogenesis and progression highlights the importance of identifying risk factors and prognosis at early stages.

Purpose of the study. Analysis of clinical characteristics in patients with skin melanoma.

Patients and methods. A retrospective analysis of the medical records of 142 patients with skin melanoma has been carried out. Data on age, gender, tumor localization, disease stage according to the American Joint Committee on Cancer (8th ed., 2017), histological types according to the WHO classification (2022), as well as treatment methods and disease outcomes have been analyzed.

Results. Among the studied patients with skin melanoma, women predominated – 78 cases (54.9 %), men – 64 cases (45.1 %). The average age of patients was 63 ± 5.6 years, ranging from 29 to 88 years. Melanoma was most frequently diagnosed at advanced stages: stages IIIA–IIID were detected in 53 patients (37.3 %), stages IIA–IIC – in 40 (28.2 %), and stages 0 and IA–IB – in 16 (11.3 %) and 33 (23.2 %) patients, respectively. The predominant histological types were nodular melanoma (48.6 %) and superficially spreading melanoma (38.7 %). The most common tumor localizations were the skin of the lower extremities (32.3 %) and the back (30.9 %). In 23 patients (16.2 %) with disease progression, metastases were detected in the brain, lymph nodes, liver, lungs, and bones.

Conclusions. The carried-out analysis can help clarify the clinical and morphological features of skin melanoma and improve diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords:

skin melanoma, diagnosis, treatment, prognosis

For citation: Silakov K. A., Abramova O. E., Shako E. V., Bobrov M. A., Molotkov P. A., Chichitko E. R., Mitrofanov M. A., Silanteva K. A., Shegai P. V., Demyashkin G. A. Comparative analysis of clinical, morphological and prognostic parameters of non-metastatic skin melanoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(2): 81-89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-7> EDN: YAOFRG

For correspondence: Kirill A. Silakov – Candidate of the Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, digital spatial profiling and ultrastructural analysis (molecular morphology), Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

Address: Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

E-mail: xhappyrainbow@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2073-3699>

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the local ethics committee of the A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center (Protocol No. 841a dated November 23, 2023). All study participants signed informed consent.

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 20.02.2025; approved after reviewing 19.05.2025; accepted for publication 06.06.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Меланома кожи является одной из самых агрессивных форм злокачественных новообразований кожи. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), увеличивается количество пациентов со злокачественными новообразованиями кожи в целом и с меланомой в частности, число заболеваний которой возросло почти на 50 % за последние 30 лет [1, 2]. Это обусловлено прежде всего влиянием различных экологических факторов, особенностями популяции, а также наследственной предрасположенностью [3].

К основным этиопатогенетическим факторам риска меланомы относятся воздействие ультрафиолетового излучения, особенно у лиц со светлой кожей, наличием диспластических невусов и солнечных ожогов в анамнезе [4, 5]. Установлено, что обнаружение заболевания на ранних стадиях обеспечивает благоприятный прогноз [6].

Разработка и усовершенствование методов диагностики меланомы на ранних стадиях способствует своевременному лечению, снижая риск прогрессии, актуализирует проведение исследований в данном направлении [7, 8]. Тем не менее, несмотря на определенную эффективность лечения меланомы, требуется создание стратегий, направленных на улучшение скрининга и профилактики.

Таким образом, проведение ретроспективных исследований меланомы кожи комплексного и сравнительного характера представляется обоснованным. Анализ возрастных и половых особенностей пациентов, а также стадии и локализации патологического процесса позволит охарактеризовать опухолевый рост и его прогрессию, что имеет существенное прогностическое значение.

Цель исследования – анализ клинической характеристики пациентов с меланомой кожи.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование были включены данные о пациентах, проходивших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации ($n = 142$), с верифицированной меланомой кожи. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие. Анализировали медицинскую документацию (возраст, пол), клинические данные (локализация), учитывали стадию заболевания по классификации Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th ed., 2017 г.), гистологические формы по классификации ВОЗ (WHO Classification of melanocytic skin tumors, 2022 г.), характер проведенного операционного и консервативного лечения и исходы заболевания.

На основании полученной информации были сформированы группы пациентов с 0, IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC, IIID стадиями по классификации AJCC.

Критерии включения: меланомы указанных стадий без отдаленных метастазов (M0); гистологические формы: злокачественное лентиго *in situ* (ICD-O: 8742/2 – lentigo maligna *in situ*), меланома *in situ* (ICD-O: 8720/2 – melanoma *in situ*), поверхностно распространяющаяся меланома (ICD-O: 8743/3 – superficial spreading melanoma), узловая меланома (ICD-O: 8721/3 – nodular melanoma); функциональный статус по шкале ECOG 0–1. Критерии исключения: шпидоидные образования, проведенная ранее противоопухолевая терапия, наличие отдаленных метастазов или рецидив заболевания, первично-множественный рак (синхронный или метакронный), инфекционные заболевания аутоиммунные заболевания.

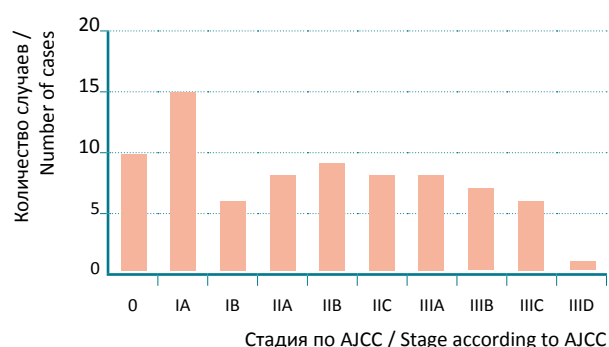


Рис. 1. Распределение пациентов женского пола с меланомой по стадиям в соответствии с классификацией AJCC

Fig. 1. Distribution of female patients with melanoma by stage according to AJCC classification

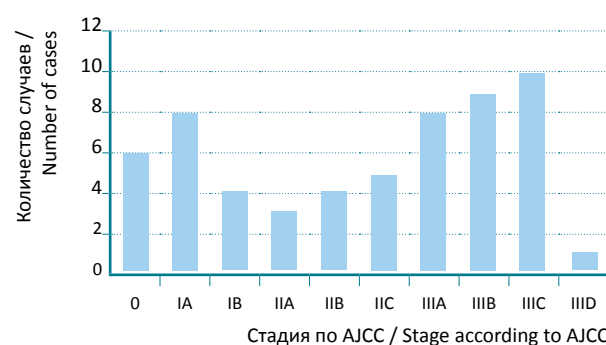


Рис. 2. Распределение пациентов мужского пола с меланомой по стадиям в соответствии с классификацией AJCC

Fig. 2. Distribution of male patients with melanoma by stage according to AJCC classification

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Соотношение пола, возраста и стадии заболевания

Соотношение мужчин и женщин составило 1: 1,2. Так, заболеваемость среди мужчин составила 64 случая (45,1 %), среди женщин – 78 случаев (54,9 %).

Средний возраст составил $63 \pm 5,6$ лет (диапазон 29–88 лет). Большинство случаев меланомы наблюдалось среди лиц старше 50 лет.

После анализа стадий меланомы кожи согласно классификации AJCC (pathological prognostic stage groups – pTNM) было выявлено следующее распределение: стадия 0 (pTis) – 16 пациентов (11,3 %); стадия IA–IB (pT1a–pT2a) – 33 пациента (23,2 %); стадия IIA–IIC (pT2–pT4) – 40 пациентов (28,2 %); стадии IIIA–IIID (pN1a–pN3c) составили наиболее весомую группу пациентов – 53 случая (37,3 %), у которых выявлены регионарные метастазы. Наименьшее число пациентов со стадией 0 (pTis) указывает на относительно низкий процент диагностирования на неинвазивном варианте, несмотря на неуклонный рост ее выявляемости на ранних стадиях заболевания [9].

Распределение пациентов по стадиям заболевания в соответствии с классификацией AJCC представлено на рис. 1, 2.

Гистологические формы

Среди пациентов были выявлены следующие гистологические формы меланомы: злокачественное лентигино *in situ*, меланома *in situ*, поверхностно

распространяющаяся меланома, узловая меланома, регрессирующая меланома. Распределение пациентов с меланомой по гистологическим формам представлено на рис. 3.

Было выявлено существенное преобладание узловой формы меланомы (48,6 %), которая требует особого внимания при планировании диагностических подходов и схем лечения из-за ее агрессивного характера. Частота поверхностно распространяющейся формы также преобладала по сравнению с другими формами (38,7 %), что подчеркивает ее значимость с точки зрения ранней диагностики, которая будет способствовать благоприятному прогнозу. Доля регрессирующей меланомы крайне низкая (1,4 %).

Локализация

Наибольшее количество наблюдений меланомы отмечалось на коже нижних конечностей (32,3 %), особенно на голенях (17,6 %) по сравнению с областью бедер (8,4 %) и стоп (6,3 %). Ко второй области по частоте встречаемости относилась кожа спины (30,9 %), включающая поясничную (17,6 %), лопаточную и подлопаточную области (13,3 %). К следующей по частоте относится кожа верхней конечности (21,1 %). К прочим локализациям можно отнести область щеки, шеи, передней брюшной стенки, а также лонную область (15,5 %), что подчеркивает необходимость проведения полного осмотра всего кожного покрова пациента.

Распределение пациентов с меланомой в зависимости от ее локализации отражено на рис. 4.

Хирургическое лечение

Всем пациентам ($n = 142$) было проведено широкое иссечение меланомы кожи. В зависимости от клинической стадии дополнительно проведена биопсия сторожевых лимфатических узлов и лимфаденэктомия в случае верификации метастазов.

Консервативное лечение

Пациентам со стадией IIB–IIIA назначалась адъювантная лекарственная терапия ингибиторами PD-1. Также при стадии IIIB–IIID проводили молекулярно-генетическое исследование на мутации гена BRAF, в случае обнаружения которой назначалась комбинированная терапия ингибиторами протенкиназы BRAF (ИПК BRAF) и ингибиторами PD-1.

Прогрессия меланомы

При наблюдении за пациентами, включенными в исследование ($n = 142$), повторное обращение через год было зарегистрировано только у 23 (16,2 %) человек. Изначально у них были диагностированы стадии IIIB ($n = 9$) и IIC ($n = 14$) меланомы кожи, и за-

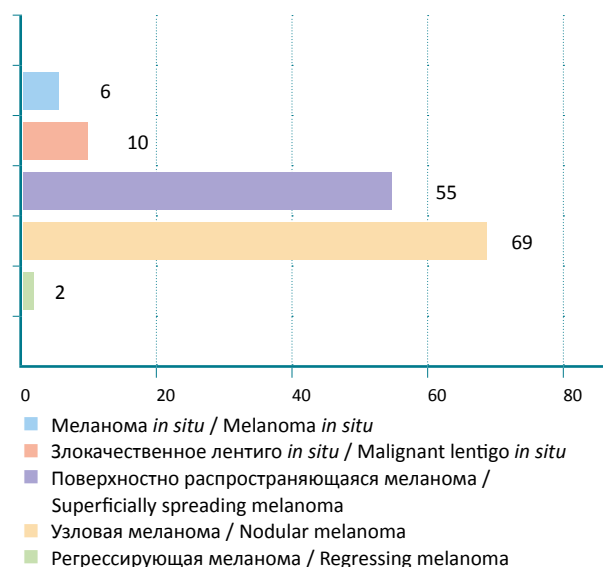


Рис. 3. Распределение пациентов с меланомой по гистологическим формам

Fig. 3. Distribution of patients with melanoma by histological forms

тем выявили прогрессирование опухолевого роста в виде метастазов следующих локализаций: головной мозг, лимфатические узлы, внутрикожные, а также множественные метастазы в печень, легкие, кости и другие органы. Распределение пациентов по локализации метастазов представлено на рис. 5.

При этом пациенты с 0, I и II стадиями меланомы кожи не обращались на вторичный прием.

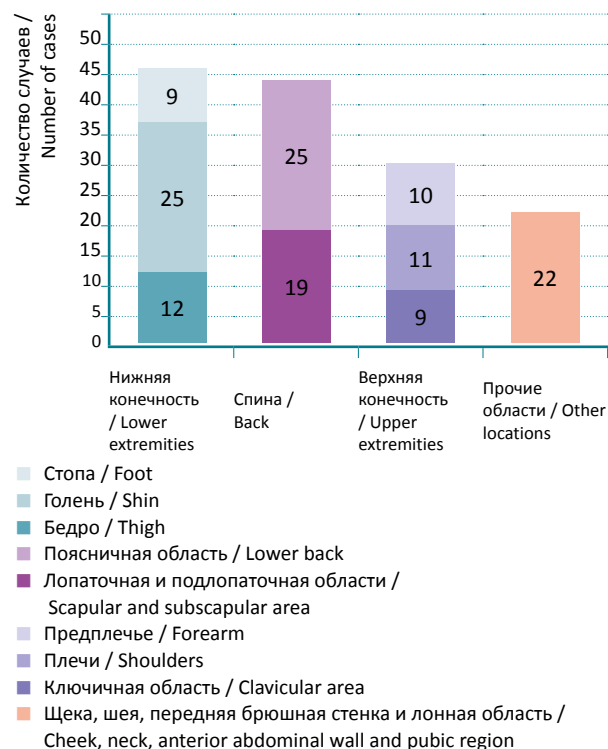


Рис. 4. Распределение пациентов по локализации меланомы

Fig. 4. Distribution of patients by melanoma location

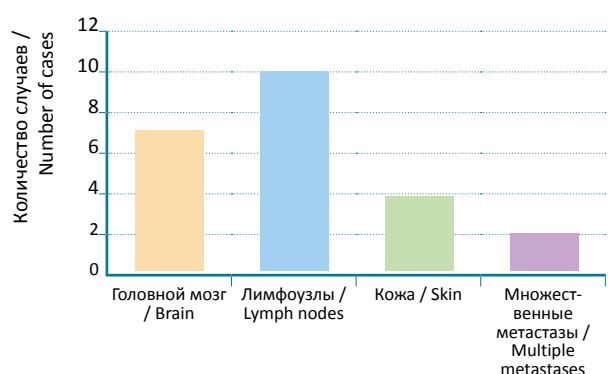


Рис. 5. Распределение пациентов с прогрессированием меланомы кожи по локализации метастазов

Fig. 5. Distribution of patients with skin melanoma progression by metastasis location

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного сравнительного анализа среди пациентов с меланомой кожи было выявлено преобладание женщин (54,9 %), что коррелирует с общими показателями по России [8]. Это может быть связано с более высокой осведомленностью женщин о необходимости регулярных дерматологических обследований, а также с их большей склонностью к обращению за медицинской помощью [9]. Средний возраст пациентов составил 63 года, что также согласуется с общими эпидемиологическими данными, указывающими на увеличение заболеваемости меланомой с возрастом. Накопление факторов риска, таких как длительное воздействие ультрафиолетового излучения и возрастные изменения в коже, способствует повышению вероятности развития заболевания у лиц старше 50 лет [10, 11].

Несмотря на общемировую тенденцию к увеличению выявляемости меланомы на ранних стадиях [12], в нашей выборке доля пациентов с 0 стадией составила всего 11,3 %, тогда как большее количество случаев было диагностировано на поздних стадиях (IIIA–IIID). Это указывает на необходимость совершенствования программ скрининга и профилактики меланомы кожи, особенно среди групп риска.

Узловая и поверхностно распространяющаяся формы меланомы кожи оказались наиболее распространенными в исследуемой выборке, что соответствует данным мировой литературы [13, 14]. Однако данные типы неоднородны: узловая форма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и большей микросателлитной нестабильностью, а поверхностно распространяющаяся диагностируется на более ранних стадиях, атипичные клетки которой имеют меньше генетических мутаций [15]. Хотя регрессирующая форма меланомы составила низкую долю, она характеризуется более благоприятным течением, что делает ее предметом более тщательного изучения в контексте канцерогенеза [16].

Наиболее распространенными локализациями меланомы оказалась кожа нижних конечностей и спины. Это можно объяснить повышенной подверженностью этих областей ультрафиолетовому излучению и частыми механическими повреждениями [17]. Кожа спины, в частности, часто остается вне поля зрения пациента при самостоятельных осмотрах, что повышает риск позднего выявления. Значительная доля меланомы на коже верхних конечностей также связана с их открытостью к воздействию ультрафиолетового излучения и частой травматизацией. Полученные данные акцентируют внимание на важности

индивидуализированного подхода к клиническому обследованию пациента при проведении полного осмотра тела с акцентом на зоны с высокой потенциальной вероятностью развития меланомы – кожа нижних конечностей и спины. Кроме того, исследование являются научной основой для разработки профилактических программ по злокачественным опухолям кожи, способствующих повышению информированности пациентов об участках тела с повышенным риском развития меланоцитарных новообразований [18].

Всем пациентам было проведено широкое исследование меланомы, а в случаях с поздними стадиями (IIB–IIID) применялась адъювантная терапия ингибиторами PD-1 и таргетная терапия при наличии мутаций гена BRAF, согласно клиническим рекомендациям [19]. Однако, несмотря на проведенное лечение, у части пациентов с IIB и IIIC было отмечено прогрессирование меланомы кожи, что характеризовалось появлением множественных метастазов различной локализации. Наличие метастазов прежде всего в веществе головного мозга подчеркивает

высокую агрессивность меланомы, что ухудшает прогноз. Эти данные указывают на необходимость усиленного мониторинга, в том числе и на поздних стадиях заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании представленных в статье данных можно заключить, что анализ клинко-морфологических параметров (возрастно-половое распределение, стадия при выявлении, гистологические характеристики и локализация опухоли) позволяет выявить ключевые закономерности, значимые для понимания особенностей течения меланомы кожи. Полученные результаты подчеркивают важность дальнейшего изучения взаимосвязи между клинко-морфологическими параметрами и прогнозом заболевания. Перспективным направлением представляется интеграция классических клинко-статистических подходов с современными молекулярно-генетическими методами исследования, что может способствовать разработке персонализированных стратегий диагностики и лечения меланомы кожи.

Список источников

1. World Health Organization (WHO). (2020). Skin cancers. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/skin-cancers>. Accessed 26.05.2025.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492> Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313. <https://doi.org/10.3322/caac.21609>
3. Conforti C, Zalaudek I. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma: A Review. *Dermatol Pract Concept*. 2021 Jul 1;11(Suppl 1):e2021161S. <https://doi.org/10.5826/dpc.11s1a161s>
4. Казубская Т. П., Мехеда Л. В., Трофимов Е. И., Фомина Л. Я., Харкевич Г. Ю., Бельшева Т. С., и др. Меланома, молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза: классификация, этиология, факторы риска, braf, nras мутации. *Вопросы онкологии*. 2022;68(6):725–732. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-725-732>
5. Kwa M, Ravi M, Elhage K, Schultz L, Lim HW. The risk of ultraviolet exposure for melanoma in Fitzpatrick skin types I-IV: A 20-year systematic review with meta-analysis for sunburns. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 Sep 4. <https://doi.org/10.1111/jdv.20316>
6. Kiran A, Narayanasamy N, Ramesh JVN, Ahmad MW. A novel deep learning framework for accurate melanoma diagnosis integrating imaging and genomic data for improved patient outcomes. *Skin Res Technol*. 2024 Jun;30(6):e13770. <https://doi.org/10.1111/srt.13770>
7. Неретин Е. Ю., Козлов С. В., Золотарева Т. Г. Медико-организационные подходы к ранней диагностике меланомы кожи. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021;65(6):557–564. <https://doi.org/10.47470/0044-197x-2021-65-6-557-564>
8. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024, 276 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. Дата обращения: 26.05.2025.
9. Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg*. 2021 Oct;48(4):543–550. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2021.05.001>
10. Nazzaro G, Passoni E, Pozzessere F, Maronese CA, Marzano AV. Dermoscopy Use Leads to Earlier Cutaneous Melanoma Diagnosis in Terms of Invasiveness and Size? A Single-Center, Retrospective Experience. *J Clin Med*. 2022 Aug 21;11(16):4912. <https://doi.org/10.3390/jcm11164912>
11. Garbe C, Keim U, Amaral T, Berking C, Eigentler TK, Flatz L, et al. Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 10;40(32):3741–3749. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00202>

12. Gronbeck C, Kerr PE. Nodular melanoma. *Clin Dermatol*. 2025 Jan-Feb;43(1):64–70. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2025.01.015>
13. Farahmand AM, Ehsani AH, Mirzaei M, Mohsenian M, Ghanadan A. Patients' Characteristics, Histopathological Findings, and Tumor Stage in Different Types of Malignant Melanoma: A Retrospective Multicenter Study. *Acta Med Iran*. 2017 May;55(5):316–323.
14. Palacios Diaz RD, de Unamuno Bustos B, Pozuelo Ruiz M, Llavador Ros M, Palanca Suela S, Botella Estrada R. Study of Microsatellite Instability by Immunohistochemistry in a Cohort of Patients With Melanoma. *J Cutan Pathol*. 2025 Feb;52(2):162–171. <https://doi.org/10.1111/cup.14758>
15. Wagner NB, Knierim SM, Luttermann F, Metzler G, Yazdi AS, Bauer J, et al. Histopathologic regression in patients with primary cutaneous melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy is associated with favorable survival and, after metastasis, with improved progression-free survival on immune checkpoint inhibitor therapy: A single-institutional cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Apr;90(4):739–748. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.11.040>
16. Bainvoll L, Mandelbaum RS, Worswick SD, Matsuo K. Anatomical location of melanoma: A gender-specific analysis. *J Surg Oncol*. 2023 Jan;127(1):203–206. <https://doi.org/10.1002/jso.27111>
17. Wee E, Wolfe R, Mclean C, Kelly JW, Pan Y. The anatomic distribution of cutaneous melanoma: A detailed study of 5141 lesions. *Australas J Dermatol*. 2020 May;61(2):125–133. <https://doi.org/10.1111/ajd.13223>
18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Меланома кожи и слизистых оболочек». М., 2023. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/melanoma_kozhi_i_slizist-yh_obolochek_2023.pdf. Дата обращения: 26.05.2025.
19. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):626–636. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1904059>

References

1. World Health Organization (WHO). (2020). Skin cancers. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/skin-cancers>. Accessed 26.05.2025.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492> Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313. <https://doi.org/10.3322/caac.21609>
3. Conforti C, Zalaudek I. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma: A Review. *Dermatol Pract Concept*. 2021 Jul 1;11(Suppl 1):e2021161S. <https://doi.org/10.5826/dpc.11s1a161s>
4. Kazubskaya TP, Mekheda LV, Trofimov EI, Fomina LYa, Kharkevich GYu, T.S. Belysheva TS, et al. Melanoma, molecular and genetic aspects of etiopathogenesis: classification, epidemiology, risk factors, braf and nras mutations. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(6):725–732. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-725-732>
5. Kwa M, Ravi M, Elhage K, Schultz L, Lim HW. The risk of ultraviolet exposure for melanoma in Fitzpatrick skin types I-IV: A 20-year systematic review with meta-analysis for sunburns. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 Sep 4. <https://doi.org/10.1111/jdv.20316>
6. Kiran A, Narayanasamy N, Ramesh JVN, Ahmad MW. A novel deep learning framework for accurate melanoma diagnosis integrating imaging and genomic data for improved patient outcomes. *Skin Res Technol*. 2024 Jun;30(6):e13770. <https://doi.org/10.1111/srt.13770>
7. Neretin EYu, Kozlov SV, Zolotareva TG. Medical and organizational approaches to early diagnosis of skin melanoma. *Health care of the Russian Federation*. 2021;65(6):557–564. (In Russ.). <https://doi.org/10.47470/0044-197x-2021-65-6-557-564>
8. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024, 276 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. Accessed: 26.05.2025.
9. Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg*. 2021 Oct;48(4):543–550. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2021.05.001>
10. Nazzaro G, Passoni E, Pozzessere F, Maronese CA, Marzano AV. Dermoscopy Use Leads to Earlier Cutaneous Melanoma Diagnosis in Terms of Invasiveness and Size? A Single-Center, Retrospective Experience. *J Clin Med*. 2022 Aug 21;11(16):4912. <https://doi.org/10.3390/jcm11164912>
11. Garbe C, Keim U, Amaral T, Berking C, Eigentler TK, Flatz L, et al. Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 10;40(32):3741–3749. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00202>
12. Gronbeck C, Kerr PE. Nodular melanoma. *Clin Dermatol*. 2025 Jan-Feb;43(1):64–70. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2025.01.015>

13. Farahmand AM, Ehsani AH, Mirzaei M, Mohsenian M, Ghanadan A. Patients' Characteristics, Histopathological Findings, and Tumor Stage in Different Types of Malignant Melanoma: A Retrospective Multicenter Study. *Acta Med Iran*. 2017 May;55(5):316–323.
14. Palacios Diaz RD, de Unamuno Bustos B, Pozuelo Ruiz M, Llavador Ros M, Palanca Suela S, Botella Estrada R. Study of Microsatellite Instability by Immunohistochemistry in a Cohort of Patients With Melanoma. *J Cutan Pathol*. 2025 Feb;52(2):162–171. <https://doi.org/10.1111/cup.14758>
15. Wagner NB, Knierim SM, Luttermann F, Metzler G, Yazdi AS, Bauer J, et al. Histopathologic regression in patients with primary cutaneous melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy is associated with favorable survival and, after metastasis, with improved progression-free survival on immune checkpoint inhibitor therapy: A single-institutional cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Apr;90(4):739–748. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.11.040>
16. Bainvoll L, Mandelbaum RS, Worswick SD, Matsuo K. Anatomical location of melanoma: A gender-specific analysis. *J Surg Oncol*. 2023 Jan;127(1):203–206. <https://doi.org/10.1002/jso.27111>
17. Wee E, Wolfe R, Mclean C, Kelly JW, Pan Y. The anatomic distribution of cutaneous melanoma: A detailed study of 5141 lesions. *Australas J Dermatol*. 2020 May;61(2):125–133. <https://doi.org/10.1111/ajd.13223>
18. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines «Melanoma of the Skin and Mucous Membranes». Moscow, 2023. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/melanoma_kozhi_i_slizistyh_obolochek_2023.pdf. Accessed: 26.05.2025.
19. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):626–636. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1904059>

Информация об авторах:

Силаков Кирилл Александрович ✉ – соискатель Научно-образовательного ресурсного центра инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа (молекулярной морфологии) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2073-3699>

Абрамова Ольга Эдуардовна – врач-онколог Консультативно-поликлинического отделения с дневным стационаром и научной группой Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4695-1330>, eLibrary SPIN: 2814-3400, AuthorID: 1183779

Шако Елена Владимировна – студент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1279-4561>

Бобров Максим Александрович – соискатель Научно-образовательного ресурсного центра инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа (молекулярной морфологии) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7374-0374>, eLibrary SPIN: 3058-6092, AuthorID: 761261

Молотков Пётр Алексеевич – студент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4447-2720>

Чичитко Екатерина Романовна – студент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5820-2782>

Митрофанов Михаил Анатольевич – студент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1124-257X>

Силантёва Ксения Алексеевна – студент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7706-3064>

Шегай Пётр Викторович – к.м.н., врач-онколог, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>, SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894, Scopus Author ID: 16025544200, Web of Science ResearcherID: E-9611-2014

Демьяшин Григорий Александрович – д.м.н., врач-патологоанатом, заведующий отделом цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник Научно-образовательного ресурсного центра инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа (молекулярной морфологии) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

Information about authors:

Kirill A. Silakov ✉ – Candidate of the Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, digital spatial profiling and ultrastructural analysis (molecular morphology), Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2073-3699>

Olga E. Abramova – MD, oncologist at the Consultative Polyclinic Department with a day time inpatient care and a research group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4695-1330>, eLibrary SPIN: 2814-3400, AuthorID: 1183779

Elena V. Shako – student, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1279-4561>

Maksim A. Bobrov – Candidate of the Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, digital spatial profiling and ultrastructural analysis (molecular morphology), Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7374-0374>, eLibrary SPIN: 3058-6092, AuthorID: 761261

Petr A. Molotkov – student, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4447-2720>

Ekaterina R. Chichitko – student, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5820-2782>

Mikhail A. Mitrofanov – student, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1124-257X>

Ksenia A. Silanteva – student, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7706-3064>

Petr V. Shegai – Cand. Sci. (Medicine), MD, Oncologist, Deputy General Director for Science, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>, SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894, Scopus Author ID: 16025544200, Web of Science ResearcherID: E-9611-2014

Grigory A. Demyashkin – Dr. Sci. (Medicine), MD, Pathologist, Head of the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis (molecular morphology), Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

Участие авторов:

Силаков К. А. – написание текста, анализ и интерпретация результатов, итоговые выводы;
Абрамова О. Э. – сбор клинических данных, ведение пациентов;
Шако Е. В., Бобров М. А. – доработка текста, подготовка иллюстраций;
Молотков П. А., Чичитко Е. Р. – техническое редактирование, оформление библиографии;
Митрофанов М. А., Силантьева К. А. – статистическая обработка данных, анализ зарубежной литературы;
Шегай П. В., Демяшкин Г. А. – концепция и дизайн исследования;
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Silakov K. A. – text writing, analysis and interpretation of the results, final conclusions;
Abramova O. E. – clinical data collection, patient management;
Shako E. V., Bobrov M. A. – revision of the text, preparation of illustrations;
Molotkov P. A., Chichitko E. R. – technical editing, bibliography design;
Mitrofanov M. A., Silanteva K. A. – statistical data processing, analysis of foreign literature;
Shegai P. V., Demyashkin G. A. – research concept and design;
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



CIGB-552: противоопухолевый пептид с мультимодальными механизмами и клиническими перспективами при колоректальном раке

Х. Р. Фернандес Массо^{1✉}, Б. Олива Аргуэльес¹, М. Карпио Альварес^{1,2},
Ф. Эрнандес Берналь¹, М. Лимонта Фернандес¹, Х. Юэмин³, М. Чен³, Д. И. Человский⁴

¹ Центр геномной инженерии и биотехнологии, г. Гавана, Куба

² Институт исследований онкологии, г. Беллинцона, Швейцария

³ Чжэцзянский университет, г. Ханчжоу, КНР

⁴ Инновационный центр «Сколково», г. Москва, Российская Федерация

✉ julio.fernandez@cigb.edu.cu

Аннотация

Несмотря на достижения в области химиотерапии и таргетной терапии, резистентность и системная токсичность ограничивают клиническую эффективность современных методов лечения колоректального рака (КРР).

Цель исследования. Проанализировать опубликованные экспериментальные исследования пептидного препарата CIGB-552, нацеленного на COMMD1, и его потенциальное применение в лечении КРР.

Материалы и методы. Нами был проведен поиск литературы в базах данных NCBI MedLine (PubMed), Google Scholar и Web of Science на основе следующих ключевых слов: «CIGB-552», «COMMD1», «NF-κB», «inflammation», «HIF1A», «hypoxia», «SOD1», «oxidative stress» и «colorectal cancer». Были использованы оригинальные исследования и обзоры, опубликованные за последние пять лет, за исключением публикаций, связанных с CIGB-552, для которых были рассмотрены все публикации с 2013 года.

Результаты. Анализ литературных данных показывает, что пептид CIGB-552 ингибирует NF-κB посредством опосредованного COMMD1 убиквитинирования RELA и стабилизации NFKBIA, подавляет ангиогенез, управляемый HIF1A, и нарушает активность SOD1, вызывая окислительный стресс. Доклинические исследования продемонстрировали регрессию опухоли в моделях ксено-трансплантатов и стабилизацию заболевания у домашних собак со спонтанными опухолями. Синергичные с химиотерапией эффекты наблюдались *in vitro* и *in vivo*, усиливая апоптоз и химиочувствительность. В фазе I клинического исследования основным нежелательным явлением была транзиторная зудящая сыпь легкой степени тяжести без гематологической или органной токсичности. Фармакокинетические данные показали быстрое выведение пептида из кровотока, что дает возможность длительного эффективного применения. Механистические исследования предполагают преимущественную активность пептида при агрессивных подтипах КРР: CMS4 и CMS1.

Заключение. Мультимодальная нацеленность CIGB-552 на NF-κB, HIF1A и окислительный стресс оказывает воздействие на ключевые механизмы резистентности при КРР, особенно в опухолях с мутацией KRAS или BRAF (30–50 % случаев). Благоприятный профиль безопасности, синергетический потенциал с химиотерапией и прогнозируемая эффективность в подтипах высокого риска требуют расширенной клинической оценки для оптимизации дозировки и подтверждения терапевтических преимуществ.

Ключевые слова:

CIGB-552, COMMD1, воспаление, гипоксия, окислительный стресс, колоректальный рак

Для цитирования: Фернандес Массо Х. Р., Олива Аргуэльес Б., Карпио Альварес М., Эрнандес Берналь Ф., Лимонта Фернандес М., Юэмин Х., Чен М., Человский Д. И. CIGB-552: противоопухолевый пептид с мультимодальными механизмами и клиническими перспективами при колоректальном раке. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(2): 90–105. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-8> EDN: VGKRHE

Для корреспонденции: Фернандес Массо Хулио Рауль – PhD, фармацевтический департамент, Центр геномной инженерии и биотехнологии, Гавана, Куба

Адрес: 11600, Куба, Гавана, а/я 6162

E-mail: julio.fernandez@cigb.edu.cu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0858-8465>, Scopus Author ID: 57189256780

Финансирование: данная работа финансировалась двусторонним фондом CITMA-MOST (PN385LH007-013, 2023YFE0112300) и стипендией правительства Швейцарии за выдающиеся достижения на 2024/2025 годы (2024.0426).

Конфликт интересов: Хулио Р. Фернандес Массо, Бризайда Аргуэльес являются авторами патента CIGB-522, без каких-либо иных коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов. Дмитрий Человский является руководителем проекта CIGB-522 в инновационном центре «Сколково» под номером 1124944.

Статья поступила в редакцию 01.04.2025; одобрена после рецензирования 17.05.2025; принята к публикации 06.06.2025.

© Фернандес Массо Х. Р., Олива Аргуэльес Б., Карпио Альварес М., Эрнандес Берналь Ф., Лимонта Фернандес М., Юэмин Х., Чен М., Человский Д. И., 2025

CIGB-552: Anticancer peptide with multimodal mechanisms and clinical promise for colorectal cancer

J. R. Fernández Massó^{1✉}, B. Oliva Arguelles¹, M. Carpio Alvarez^{1,2}, F. Hernández Bernal¹, M. Limonta Fernández¹, H. Yueming³, M. Chen³, D. I. Chelovskiy⁴

¹ Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba

² Institute of Oncology Research, Bellinzona, Switzerland

³ Zhejiang University, Hangzhou, China

⁴ Pelima, Skolkovo Innovation Center, Moscow, Russian Federation

✉ julio.fernandez@cigb.edu.cu

Abstract

Despite advances in chemotherapy and targeted therapy, resistance and systemic toxicity limit the clinical efficacy of current treatments of colorectal cancer (CRC).

Purpose of the study. To analyze published experimental studies on the peptide drug CIGB-552, which targets COMMD1, and its potential use in the treatment of CRC.

Materials and methods. We conducted a literature search in NCBI MedLine (PubMed), Google Scholar, and Web of Science databases using a list of keywords that included: «CIGB-552», «COMMD1», «NF-κB», «inflammation», «HIF1A», «hypoxia», «SOD1», «oxidative stress» and «colorectal cancer». Original studies and reviews published in the last five were used, except for publications related to CIGB-552, for which all studies published since 2013 were reviewed.

Results. Analysis of literature shows that the peptide CIGB-552 inhibits NF-κB via COMMD1-mediated ubiquitination of RELA and stabilization of NFKBIA, suppresses HIF1A-driven angiogenesis, and disrupts SOD1 activity to induce oxidative stress. Preclinical studies demonstrated tumor regression in xenograft models and disease stabilization in pet dogs with spontaneous tumors. Synergistic effects with chemotherapy were observed *in vitro* and *in vivo*, enhancing apoptosis and chemosensitivity. In the Phase I clinical trial, the main adverse event was a transient, mild pruritic rash, without hematological or organ toxicity. Pharmacokinetic data showed rapid clearance of the peptide from the circulation, suggesting long-term effective use. Mechanistic studies suggest preferential activity of the peptide in aggressive CRC subtypes: CMS4 and CMS1.

Conclusion. CIGB-552's multimodal targeting of NF-κB, HIF1A, and oxidative stress impacts key resistance mechanisms in CRC, particularly in KRAS- or BRAF-mutated tumors (30–50 % of cases). The favorable safety profile, synergistic potential with chemotherapy, and predicted efficacy in high-risk subtypes warrant expanded clinical evaluation to optimize dosing and confirm therapeutic benefit.

Keywords:

CIGB-552, COMMD1, inflammation, hypoxia, oxidative stress, colorectal cancer

For citation: Fernández Massó J. R., Oliva Arguelles B., Carpio Alvarez M., Hernández Bernal F., Limonta Fernández M., Yueming H., Chen M., Chelovskiy D. I. CIGB-552: Anticancer peptide with multimodal mechanisms and clinical promise for colorectal cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(2): 90-105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-8> EDN: VGKRHE

For correspondence: Fernández Massó Julio Raúl – PhD, Pharmaceutical Department, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba

Address: P.O Box 6162, Ave 31, Havana 11600, Cuba

E-mail: julio.fernandez@cigb.edu.cu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0858-8465>, Scopus Author ID: 57189256780

Funding: this work was funded by the bilateral CITMA-MOST Foundation (PN385LH007-013, 2023YFE0112300) and the Swiss Government Excellence Scholarship for the 2024/2025 academic year (2024.0426).

Conflict of interest: Julio R. Fernández Massó, Brizaida M. Oliva Arguelles are listed as inventors on the CIGB-522 patent, with no other commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. Dimitri Chelovski is the project lead for CIGB-522 at the Skolkovo Innovation Center under project number 1124944.

The article was submitted 01.04.2025; approved after reviewing 17.05.2025; accepted for publication 06.06.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место среди наиболее часто диагностируемых видов рака и является второй причиной смертности от рака во всем мире [1]. В России КРР стал вторым по распространенности видом рака в 2023 г., причем показатели заболеваемости неуклонно растут из-за старения населения, факторов риска, связанных с образом жизни, а также улучшением программ ранней диагностики заболевания. Примечательно, что заболеваемость раком толстой кишки в России увеличивалась в среднем на 2,14 % в год, опережая рак прямой кишки [2]. Показатели заболеваемости КРР с ранним дебютом среди молодых людей растут быстрее, чем среди пожилых людей в странах с высоким уровнем дохода, что указывает на будущие эпидемиологические проблемы [3].

Хотя достижения в химиотерапии (например, производные 5-фторурацила, оксалиплатин, иринотекан) и таргетной терапии (анти-VEGF, анти-EGFR, ингибиторы контрольных точек) улучшили результаты лечения метастатического КРР, резистентность остается важнейшей проблемой для повышения выживаемости пациентов [4–6]. Несмотря на то, что медиана общей выживаемости в настоящее время превышает 30 мес. в клинических испытаниях – вдвое больше, чем два десятилетия назад, необходимы новые стратегии для преодоления терапевтической резистентности, увеличения выживаемости и улучшения качества жизни пациентов [7, 8].

Пептиды стали перспективными терапевтическими агентами в онкологии благодаря уникальному сочетанию специфичности, универсальности и переносимости. Их способность точно нацеливаться на сверхэкспрессированные рецепторы или нарушать критические белок-белковые взаимодействия, участвующие в пролиферации опухоли, ангиогенезе и метастазах, сводит к минимуму побочные эффекты, тем самым снижая системную токсичность. Функционально пептиды демонстрируют разнообразные механизмы действия, выступая в качестве агонистов/антагонистов рецепторов, ингибиторов ангиогенеза и иммуномодуляторов. С клинической точки зрения пептиды синергизируют с традиционными методами лечения, повышая эффективность и одновременно смягчая побочные эффекты. Одобренные Food and Drug Administration (FDA) агенты, такие как октреотид и лейпролид, подчеркивают их трансляционную жизнеспособность, в то время как текущие инновации в конъюгатах пептид-лекарство и системах доставки наночастиц обещают дальнейшую оптимизацию фармакокинетики и терапевтических показателей [9]. CIGB-552 – это синтетический пептид, который эф-

фективен в уменьшении размера опухоли в животных моделях рака. Противоопухолевая активность пептида обусловлена его способностью проникать в клетки и связываться с белком COMMD1. Этот белок модулирует сигнальные пути, важные для выживания опухоли. CIGB-552, этот первый препарат, направленный на модуляцию экспрессии COMMD1 [10, 11].

Цель исследования – проанализировать опубликованные экспериментальные исследования пептидного препарата CIGB-552, нацеленного на COMMD1, и его потенциальное применение в лечении КРР.

В этой обзорной работе мы проводим анализ литературных источников преимущественно в базах «PubMed», «Google Scholar» и Web of Science на основе следующих ключевых слов: «CIGB-552», «COMMD1», «NF-κB», «inflammation», «HIF1A», «hypoxia», «SOD1» и «oxidative stress» при «colorectal cancer».

1. CIGB-552: от создания до клиники

Терапевтический пептид CIGB-552, разработанный Центром геной инженерии и биотехнологии Кубы (CIGB), представляет собой новаторский препарат, полученный из участков 32–51 аминокислотной последовательности белка анти-ЛПС-фактора *Limulus polyphemus*. Пептид CIGB-552 был структурно оптимизированный путем сканирования аланина для идентификации аминокислотных остатков, имеющих решающее значение для противоопухолевой активности. Ключевые модификации были включены в конструкцию пептида для сопротивления протеолизу, повышению стабильности и продления биодоступности. Эти оптимизации позволяют пептиду эффективно проникать в клетки и вызывать апоптоз. Учитывая, что пептид использует новый и уникальный механизм действия посредством стабилизации экспрессии белка COMMD1, CIGB-552 считается препаратом «первого в своем классе» [10, 11].

COMMD1 считается многофункциональной молекулярной мишенью и прототипом семейства белков домена COMM [12]. COMMD1, белок 21 кДа, регулирует разнообразные биологические процессы через свой С-концевой домен COMM посредством белок-белковых взаимодействий, транспорта и посттранскрипционных модификаций. Белок COMMD1 является частью макромолекулярных комплексов, связанных с многочисленными биологическими процессами, такими как метаболизм меди, активность SOD1, транспорт ионов, эндосомальная сортировка, убиквитинирование белков и модуляция факторов транскрипции (например, NF-κB, HIF1A) [12–16]. Стабильность COMMD1 в основном регулируется посттранскрипционно белком XIAP (ингибитор апоптоза, связанный с X). XIAP напрямую взаимодействует

и убиквитинирует COMMD1, что приводит к его протеосомной деградации [17]. XIAP часто сверхэкспрессируется в различных типах опухолей, включая КРР, тем самым способствуя прогрессированию опухоли, повышению устойчивости к терапии [18]. Клинически сниженная экспрессия COMMD1 коррелирует с плохим прогнозом при солидных опухолях, метастазах и ангиогенезе, вызванном гипоксией [14]. Анализ данных The Cancer Genome Atlas (TCGA) подтверждает, что низкий уровень РНК COMMD1 является предиктором худшей выживаемости при разных типах рака ($p < 0,001$) (рис. 1А), позиционируя COMMD1 как перспективную терапевтическую цель [12, 19].

1.1. Взаимосвязь между воспалением, гипоксией и окислительным стрессом: значение для использования CIGB-552 в лечении колоректального рака

Новые доклинические и клинические данные подчеркивают критически важную роль окислительного стресса, хронического воспаления и гипоксии в развитии и прогрессировании КРР. COMMD1 связывает эти процессы, а снижение его экспрессии в опухолях синергически способствует созданию благоприятной для опухоли микросреды, способствующей сохранению опухоли, ангиогенезу, метастазированию и резистентности к терапии (рис. 2А) [20, 21].

1.1.1 Хроническое воспаление: стимулирование роста опухолей и уклонение от иммунного ответа

Хроническое воспаление является отличительной чертой онкологического процесса. Воспаление вызывается иммунными клетками, в частности макрофагами и нейтрофилами, ассоциированными с опухолью, а также провоспалительными цитокинами, такими как IL6 и TNF. Эти медиаторы способствуют выживанию опухоли, ангиогенезу и иммуносупрессии. Воспаление также усиливает выработку ROS через активированные иммунные клетки, создавая петлю обратной связи, которая поддерживает окислительный стресс и активирует пути выживания, такие как NF-κB и STAT3. Эти пути повышают регуляцию генов, участвующих в пролиферации, ангиогенезе и уклонении от иммунного реагирования, поддерживая рост опухоли. Более того, воспаление усугубляет гипоксию, увеличивая метаболические потребности и нарушая локальный кровоток. В свою очередь, такая среда с недостатком кислорода усиливает воспалительную сигнализацию, инициирует выброс провоспалительных цитокинов и хемокинов, что приводит к усилению процессов в этом замкнутом цикле [22–24].

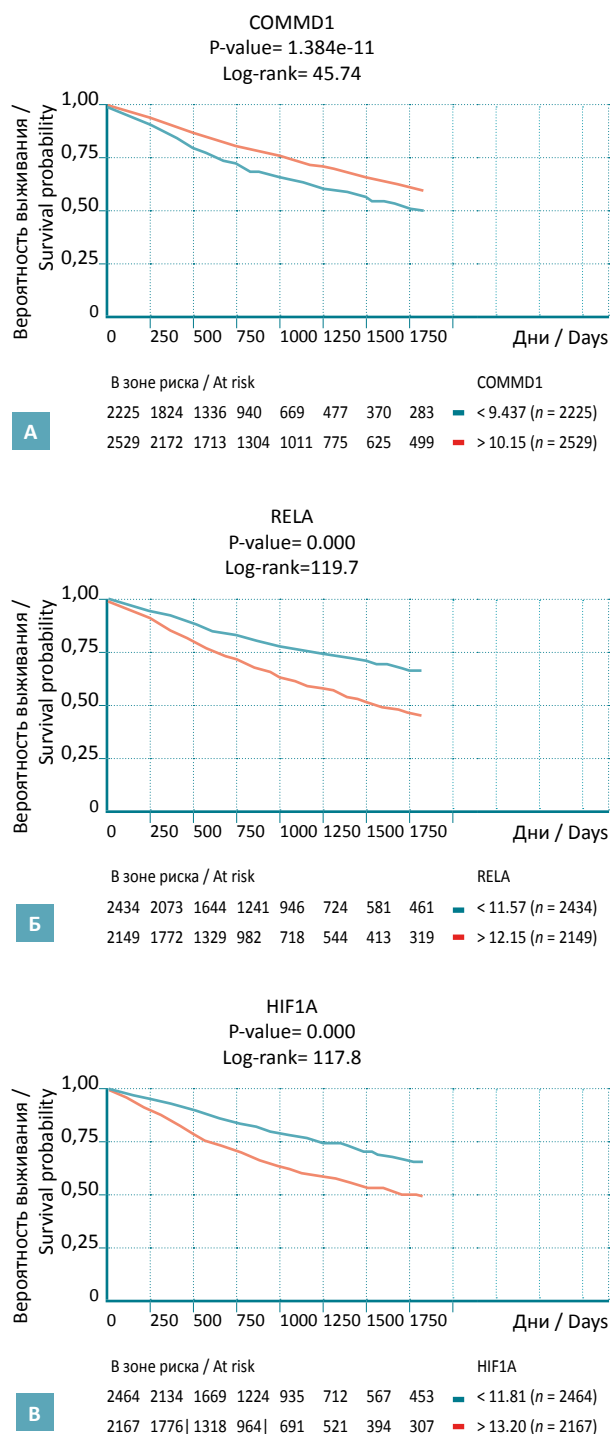


Рис. 1. Кривая Каплана – Майера вероятности выживания при нормальном показателе экспрессии генов РНКсек для онкологических больных в базе данных TCGA через 5 лет с низким (синий) и высоким (красный) уровнем экспрессии РНК А) COMMD1 и его молекулярные мишени, Б) RELA и В) HIF1A

Fig. 1. Kaplan – Meier survival curves based on RNA-seq gene expression data from cancer patients in the TCGA database over a 5-year period, comparing low (blue) and high (red) RNA expression levels of: А) COMMD1 and its molecular targets, Б) RELA, В) HIF1A.

1.1.2 Гипоксия: стимулирование адаптации и резистентности к терапии

Гипоксия стабилизирует HIF1A, главного регулятора адаптации опухоли. HIF1A активирует гены, критически важные для ангиогенеза (например, VEGF), метаболического перепрограммирования (например, гликолиза) и инвазии, что и позволяет опухолям развиваться в суровых условиях. Гипоксические области тесно связаны с резистентностью к терапии и плохими клиническими результатами, отчасти из-за ухудшения путей доставки лекарственных средств, и улучшения механизмов выживания опухолей [25, 26]. Гипоксия еще больше усиливает окислительный стресс, вызывая дисфункцию митохондрий и активируя НАДФН-оксидазы, которые генерируют дополнительные ROS. Одновременно HIF1A повышает уровень провоспалительных цитокинов и привлекает иммунные клетки, связывая гипоксию с воспалением. Воспалительные клетки, в свою очередь, потребляют кислород, усиливая гипоксию и завершая этот процесс, который стимулирует прогрессирование опухоли [23, 24].

1.1.3. Окислительный стресс: катализатор проопухолевой сигнализации

Активные формы кислорода (ROS) выступают в качестве ключевых молекулярных игроков в KPP, активируя критические сигнальные пути, такие как NF-κB, MAPK и PI3K/AKT. Эти пути регулируют пролиферацию клеток, выживание и воспалительные реакции. Примечательно, что ROS способен активировать HIF1A даже в условиях нормоксии, но имитируя гипоксию, и при этом запуская последующие процессы, такие как ангиогенез и метастазирование. Этот aberrантный сигнальный каскад способствует циклу окислительного повреждения и воспаления, еще больше дестабилизируя клеточную среду [21, 22, 27].

1.2. Механизмы действия CIGB-552

CIGB-552 оказывает противоопухолевое действие посредством трех взаимосвязанных путей (рис. 2B).

1.2.1. Ингибирование NF-κB

Белок COMMD1 регулирует активность NF-κB посредством множества механизмов, в первую очередь включающих прямое взаимодействие с субъединицами NF-κB и модуляцию системы убиквитин-протеосома. В ядре COMMD1 напрямую связывается с субъединицей RELA NF-κB, предотвращая ее взаимодействие с ДНК или коактиваторами, тем самым блокируя транскрипционную активацию целевых генов. Помимо этого, COMMD1, по-видимому, регулирует NF-κB и посредством альтернативного механизма, включающего стабилизацию цитозоль-

ного белка NFKBIA, который нарушает ядерную транслокацию и последующую транскрипционную активацию NF-κB. Более того, COMMD1 облегчает убиквитинирование и протеосомальную деградацию RELA, взаимодействуя с комплексом убиквитинлигазы CUL2, снижая его клеточные уровни и активность [28]. Эта многогранная регуляция подчеркивает важную роль COMMD1 в поддержании гомеостаза NF-κB, что имеет значение для заболеваний, связанных с нарушением регуляции NF-κB, таких как KPP [29, 30]. На линиях раковых клеток различного происхождения в ряде исследования было продемонстрировано, что CIGB-552 способствует накоплению COMMD1 после 2 часов терапии. CIGB-552 способствует убиквитинированию субъединицы RELA NF-κB, вызывая апоптоз, и блокируя прогрессирование клеточного цикла в линиях раковых клеток различного происхождения, при этом не вызывая цитотоксических эффектов в неопухолевых клетках [11, 31]. Кроме того, в ксенотрансплантационной модели клеток рака толстой кишки человека HT-29 у голых мышей CIGB-552 увеличивает экспрессию белка COMMD1 в опухолях [31]. Мы также показали, что CIGB-552 способствует ингибированию сигнальных путей NF-κB в репортерной клеточной линии, полученной из колоректального HT-29 [32]. При моделировании нокаута COMMD1 с помощью CRISPR-Cas9 в клеточной линии рака легких H460 и толстой кишки HCT-116 ингибируется воздействие CIGB-552 на NF-κB, что также подтверждает важную роль COMMD1 [33].

1.2.2. Ингибирование HIF1A

COMMD1 идентифицируется как отрицательный регулятор HIF1A. COMMD1 связывается с HIF1A и взаимодействует с белком теплового шока 70 (HSP70), вызывая независимую от убиквитина деградацию HIF1A. Сверхэкспрессия COMMD1 способствует деградации HIF1A, в то время как дефицит COMMD1 повышает стабильность HIF1A, увеличивая транскрипцию целевых генов HIF1A [33]. COMMD1 также может ингибировать транскрипционную активность HIF1A независимо от деградации HIF1A. Он может мешать связыванию HIF1A с его целевыми последовательностями ДНК, нарушать набор коактиваторов, необходимых для активации транскрипции, и ингибировать образование гетеродимеров HIF1A и HIF1B [14]. Влияние CIGB-552 на транскрипцию, опосредованную HIF1A, оценивалось на линии клеток рака легких H460, трансфицированных плазмидой pHRE-EPO-luc, и обработанных для моделирования гипоксии различными концентрациями CIGB-552 и дефероксамина [32]. CIGB-552 снижает активацию HIF1A, вызванную гипоксией, в зависимости от дозировки. Также нами на модели ксенотрансплантата

клеток рака толстой кишки человека HT-29 на голых мышах показан антиангиогенный эффект вследствие уменьшения размера и количества микрососудов в опухолях, обработанных CIGB-552 [31]. Ключевая роль COMMD1 в ингибирующем воздействии на HIF1A также была продемонстрирована на клетках с нокаутом COMMD1 линии H460 [32].

1.2.3. Ингибирование SOD1 и накопление ROS

SOD1 – это медно-цинковая супероксиддисмутаза, которая катализирует превращение супероксидных радикалов (O_2^-) в перекись водорода (H_2O_2) и кислород (O_2). Для ее ферментативной активности в качестве кофакторов требуются медь (Cu) и цинк (Zn). Правильное включение меди в SOD1 необходимо

для ее функционирования, а нарушение регуляции метаболизма меди может ухудшить активность SOD1. Этот фермент представляет собой одну из основных клеточных защит от активных форм кислорода (ROS) [34]. COMMD1 является ключевым регулятором метаболизма меди и участвует в экспорте меди из клеток. Он взаимодействует с транспортирующими медь АТФазами (ATP7A и ATP7B) и другими белками, участвующими в транспорте меди [16, 35]. Регулируя внутриклеточные уровни меди, COMMD1 косвенно влияет на доступность меди для SOD1. COMMD1 снижает внутриклеточные уровни меди, способствуя экспорту или секвестрации меди. Когда уровни меди низкие, SOD1 может быть не полностью активным, что приводит к снижению антиоксидант-

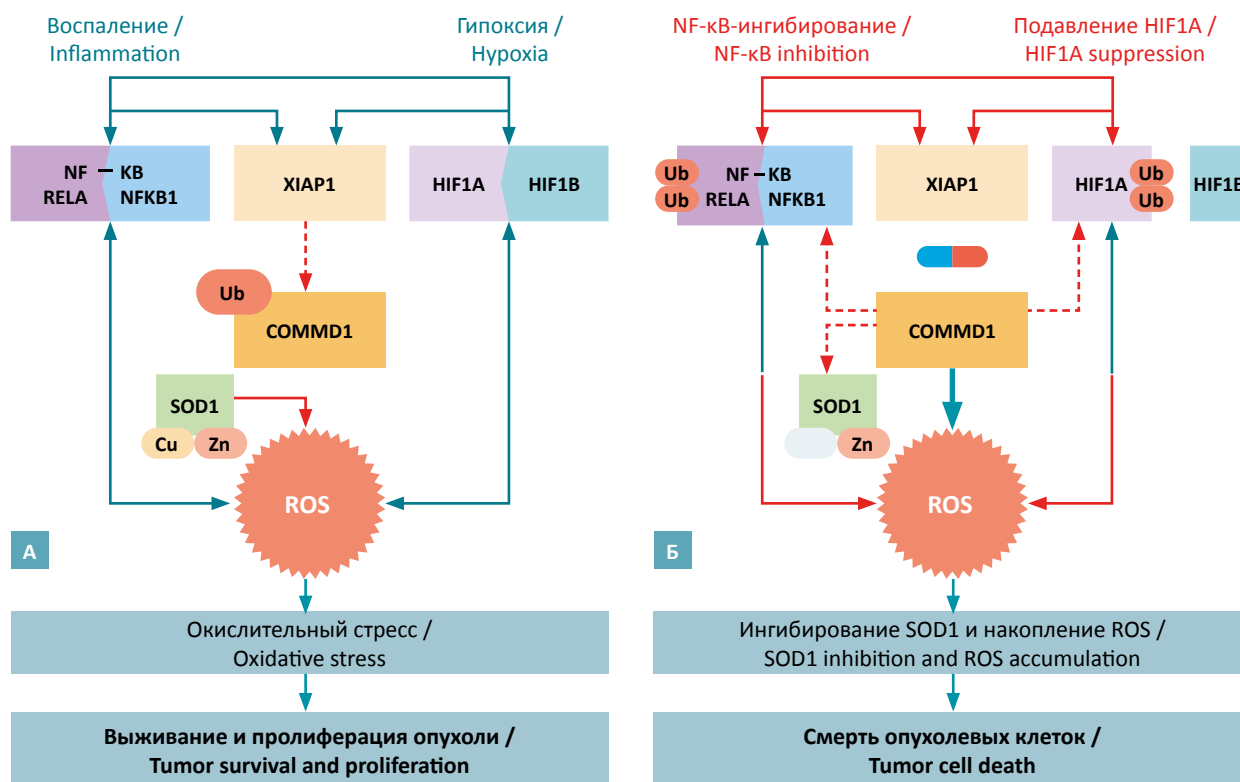


Рис. 2. Мультимодальные механизмы действия CIGB-552. А) Взаимодействие между окислительным стрессом, воспалением и гипоксией при КРП: триада окислительного стресса, воспаления и гипоксии формирует самоусиливающуюся сеть, которая поддерживает рост опухоли, метастазирование и резистентность к терапии. Чтобы разорвать этот цикл, требуются многоцелевые подходы, направленные как на раковые клетки, так и на их микроокружение. Б) Мультимодальный механизм действия CIGB-552 посредством стабилизации COMMD1: 1) «Ингибирование NF-κB»: CIGB-552 способствует цитозольному удержанию NF-κB, блокируя ядерную транслокацию и убиквитинирование субъединицы RELE в ядре, нарушая транскрипционную активность; 2) «Подавление HIF1A»: COMMD1 дестабилизирует HIF1A и нарушает гетеродимеризацию HIF1A/HIF1B, снижая ангиогенез, вызванный гипоксией; 3) «Ингибирование SOD1 и накопление ROS»: CIGB-552 предотвращает димеризацию SOD1, истощая антиоксидантную защиту и вызывая гибель опухолевых клеток, вызванную окислительным стрессом.

Fig. 2. Multimodal Mechanisms of action of CIGB-552. A) Interaction between oxidative stress, inflammation, and hypoxia in colorectal cancer (CRC): the triad of oxidative stress, inflammation, and hypoxia forms a self-reinforcing network that promotes tumor growth, metastasis, and therapy resistance. Disrupting this cycle requires multi-targeted approaches that act on both cancer cells and their microenvironment. B) Multimodal mechanism of action of CIGB-552 via COMMD1 stabilization: 1) NF-κB inhibition: CIGB-552 promotes cytosolic retention of NF-κB by blocking nuclear translocation and ubiquitination of the RELE subunit in the nucleus, thereby impairing its transcriptional activity; 2) HIF1A suppression: COMMD1 destabilizes HIF1A and disrupts HIF1A/HIF1B heterodimerization, reducing hypoxia-induced angiogenesis; 3) SOD1 inhibition and ROS accumulation: CIGB-552 prevents SOD1 dimerization, depleting antioxidant defenses and inducing tumor cell death through oxidative stress.

ной способности. Кроме того, COMMD1 препятствует гомодимеризации своих субъединиц на последней стадии их посттрансляционного созревания, ингибируя активность SOD1 [15]. Наконец, COMMD1 может нацеливаться на неправильно сложенный или нефункциональный SOD1 для деградации через убиквитин-протеасомный путь [36]. Регулируя активность SOD1, COMMD1 играет важную роль в поддержании клеточного окислительно-восстановительного баланса. CIGB-552 вызвал увеличение уровней реактивных видов O₂•– и •ON в линиях опухолевых клеток, обработанных CIGB-552. Увеличение ROS не вызывает ожидаемого увеличения активности SOD. Соответствующим открытием для механизма цитотоксичности пептида CIGB-552, опосредованного окислительным стрессом, является снижение общей антиоксидантной способности, что могло бы объяснить наблюдаемое увеличение окисления липидов и белков [11]. Снижение общей антиоксидантной способности, в ответ на увеличение уровней ROS, было описано в опухолевых клетках как явление, вызванное истощением запасов антиоксидантных молекул, ответственных за нейтрализацию ROS. Похожий механизм является частью цитотоксичности некоторых препаратов, таких как 5-фторурацил [37]. Кроме того, наблюдаемая митохондриальная дисфункция, вызванная лечением CIGB-552, может быть причиной индукции апоптоза внутренним митохондриальным путем через высвобождение цитохрома C и активацию каспаз. Критическая роль COMMD1 в ингибировании SOD1 и накоплении ROS была продемонстрирована в клетках H460 с нокаутом COMMD1 с использованием специфической короткой шпилечно-интерферирующей РНК [11].

1.3. Клинические результаты: выводы из клинического исследования фазы I

Первое применение CIGB-552 на людях было клиническим испытанием фазы I (RPCEC00000196), открытым, неконтролируемым, с эскалацией дозы (3+3), у пациентов с гистологически подтвержденными злокачественными солидными опухолями эпителиального происхождения любой локализации, рефрактерными к доступным онкоспецифическим методам лечения. Использовались четыре уровня концентрации пептида CIGB-552 (1,4 мг, 2,8 мг, 4,7 мг и 7,0 мг), которые вводились подкожно три раза в неделю в течение двух недель [38]. Первичными конечными точками были безопасность и переносимость, а также фармакокинетические параметры. Был продемонстрирован адекватный профиль безопасности. Всего было зарегистрировано 298 нежелательных явлений (НЯ) у 96 % (24/25) пациентов, включенных в исследование. Основными НЯ были боль в месте

инъекции, астения и анорексия ($p < 0,0001$). Также были зарегистрированы несерьезные НЯ легкой интенсивности без доказанной причинно-следственной связи, приписываемой исследуемому продукту, которые не прерывали запланированную терапевтическую программу. Зудящая макулопапулезная сыпь была ограничивающим дозу НЯ у пациентов, получавших 4-й уровень дозы (7 мг); сыпь появлялась через 15 минут после первого введения пептида. Хотя это НЯ было ограничивающим наращивание дозы у трех из семи пациентов, которые получали четвертый уровень дозы (7 мг), ухудшение переносимости в основном было связано с распространением сыпи на 30 % тела. Однако это НЯ в виде сыпи у всех пациентов было кратковременным и купировалось внутривенным введением антигистаминных препаратов в течение 30 мин после введения. Наиболее частыми лабораторными изменениями по сравнению с исходным уровнем были гипергликемия у семи пациентов (29 %) и снижение уровня билирубина у восьми пациентов (33 %). Однако эти изменения не были клинически значимыми и не показали никакой связи с уровнями доз. Гематологическая, печеночная, почечная и кардиотоксичность не наблюдались. На основании результатов этого исследования максимально переносимая доза CIGB-552 составила при дозе 4,7 мг [38]. Профиль безопасности CIGB-552 благоприятен по сравнению с традиционной химиотерапией (отсутствие повреждения органов) и иммунотерапией (отсутствие аутоиммунной токсичности). Его легкие и контролируемые побочные эффекты, в основном кожные, делают его перспективным кандидатом для комбинированной терапии или для пациентов, не переносящих более агрессивные схемы лечения. Однако для подтверждения долгосрочной безопасности и эффективности необходимы более масштабные исследования фазы II/III.

Первоначально фармакокинетика CIGB-552 изучалась в двух дозах: 4,7 мг у трех пациентов и 7 мг у двух пациентов. CIGB-552 быстро всасывался после подкожного введения, со средней пиковой концентрацией в плазме между 15 и 30 мин после введения, и выводился через 2,5 часа. Такие данные, наряду с наблюдаемыми большими объемами распределения и предполагаемым быстрым клиренсом, дают основания предположить, что на данных дозах CIGB-552 широко представлен во всех жидкостях организма, и быстро выводится из кровотока. Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме и время достижения максимальной концентрации не имели заметных различий между двумя исследуемыми уровнями доз, что позволяет предположить, что эти параметры не зависят от оцениваемых доз. Полученные параметры фармакокинетики коррелируют с результа-

тами доклинических исследований на мышах и крысах [31, 38]. Исследования фармакокинетики *in vivo* пептидов, проникающих в клетки (ППК), в литературе по-прежнему немногочисленны. На их стабильность в крови влияют пептидный состав, модификации протеолитической резистентности и путь введения. Как правило, пептиды демонстрируют предсказуемое внесосудистое фармакокинетическое поведение: быстрое всасывание (которому способствуют их низкая молекулярная масса и проницаемость мембран) с последующим резким снижением концентрации в плазме из-за обширного биораспределения в тканях и протеолитической деградации [9].

На доклинических моделях опухолей CIGB-552 продемонстрировал превосходную противоопухолевую эффективность при подкожном введении по сравнению с внутривенным введением. Подкожное введение в клинических условиях более полезно для пациентов, особенно при таргетной терапии, требующей многократного введения для поддержания молекулярного контроля мишени. Этот путь обеспечивает пациенту большее удобство, безопасность (снижение рисков, связанных с инфузией) и автономность (возможность самостоятельного введения), что делает его более выгодной альтернативой внутривенным схемам введения.

Уровни доз, примененные в этом клиническом исследовании фазы I, эквивалентны дозам, которые показали биологическую активность на моделях животных [31, 39].

В качестве вторичной переменной оценивался противоопухолевый ответ пациентов, получавших терапию пептидом CIGB-552. Ответ классифицировали в соответствии с критериями ответа для солидных опухолей (RECIST). Глобальный ответ оценивался с учетом наилучшего ответа, достигнутого в любой момент оценки (табл. 1).

Анализ кривой вероятности выживания Каплана – Майера показал, что в группе пациентов с легочными метастазами ($n = 17$) выживаемость составила 7,5 мес., тогда как у пациентов без легочных

метастазов ($n = 7$) она составила всего 1,5 мес. Эта разница значима ($p = 0,000$), что может указывать на явное преимущество у пациентов с легочными метастазами, независимо от первичной локализации опухоли [38].

На основании данных токсичности и фармакокинетики рекомендуемая доза CIGB-552 для будущих клинических исследований составляет 4,7 мг. Эта доза может использоваться в схемах непрерывной терапии, до достижения объективного ответа или, напротив, возникновения серьезных НЯ, прогрессирования заболевания, и клинического ухудшения состояния пациента.

2. Терапевтическое обоснование применения CIGB-552 при колоректальном раке

2.1. NF-κB и колоректальный рак

Общепризнана важная роль NF-κB при опухолях различных локализаций, включая КРР. Воспаление, опосредованное NF-κB, играет важную роль в формировании полипов и при наличии накопленных мутаций способствует их трансформации в аденокарциномы. Аберрантная активация NF-κB происходит примерно в 50 % случаев КРР, вызывая воспаление, ангиогенез и химиорезистентность [29, 40]. Активация NF-κB считается плохим прогностическим маркером у пациентов с КРР (рис. 1B) [30]. Примечательно, что опухоли с мутациями KRAS и BRAF демонстрируют повышенную активность NF-κB, что коррелирует с худшей выживаемостью и сниженным ответом на лечение [41, 42]. Учитывая механизм действия CIGB-552, видится обоснованным его терапевтическое применение у пациентов с мутациями KRAS и BRAF. В то время как молекулярный подтип КРР CMS3 тесно связан с мутациями KRAS (80–85 %), мутации KRAS присутствуют и в других подтипах: CMS1: ~25–30 % и в CMS2: ~25–30 %. Также к целевой когорте могут быть отнесены пациенты с КРР подтипа CMS4. Этот подтип характеризуется повышением регуляции генов, ассоциированных с сигналами

Таблица 1. Оценка ответа на лечение CIGB-552 на 6-й и 12-й неделях
Table 1. Objective responses to CIGB-552 treatment at weeks 6 and 12

Глобальный ответ / Global response			
Неделя 6 / Week 6	Количество пациентов / Number of patients	Неделя 12 / Week 12	Количество пациентов / Number of patients
Стабилизация / Stabilisation	5	Стабилизация / Stabilisation	4
Прогрессия / Progression	12	Прогрессия / Progression	6
Нет оценки / No assessment	8	Нет оценки / No assessment	15
Общий / Overall	25	Общий / Overall	25

лизацией TNF, опосредованной NF-κB, эпителиально-мезенхимальным переходом и ангиогенезом [43, 44]. Кроме того, CIGB-552 показывает многообещающие результаты для пациентов с иммунным подтипом CMS1, который определяется высокими уровнями экспрессии генов, связанных с иммунным ответом, таких как модулируемый NF-κB ген IL1 и его рецепторы [45].

Ингибирование активности NF-κB с использованием специфических фармакологических ингибиторов снижает возникновение/развитие опухоли, лучевое повреждение, побочные эффекты, вызванные химиопрепаратами, а также острые воспалительные реакции. Таким образом, использование фармакологического ингибитора NF-κB в качестве адъювантного лечения с химио/радиотерапией усиливает синергетические эффекты и считается новым подходом к терапевтическим стратегиям [40]. Синергетический эффект CIGB-552 с химиотерапевтическими агентами был продемонстрирован *in vitro* и на животных моделях опухолей [46].

Одной из проблем в терапии онкологических пациентов является возникновение резистентности [47, 48]. Доказано, что NF-κB вызывает химиорезистентность, учитывая множество сигнальных путей и перекрестных связей, которые могут его стимулировать [49, 50]. Несколько исследований показали, что активация NF-κB в ответ на химиотерапию снижает эффективность лекарств в отношении гибели опухоли. Таким образом, комбинированная химиотерапия с ингибиторами NF-κB может повысить химиочувствительность при KPP. Ингибиторы NF-κB, такие как бортезомиб, в сочетании с 5-фторурацилом (5-FU), оксалиплатином или паклитакселем, повышают химиочувствительность опухолевых клеток, ингибируя активацию NF-κB [40].

Повсеместное присутствие и плеiotропная физиологическая роль димеров NF-κB до сих пор препятствовали разработке любого клинически полезного ингибитора NF-κB из-за превентивной целевой токсичности, связанной с системным ингибированием NF-κB [51]. Частичное ингибирование NF-κB с помощью CIGB-552 позволяет избежать системной токсичности, связанной с полной блокадой пути, что делает его жизнеспособным вспомогательным средством при химиотерапии [37].

2.2. Ангиогенез при колоректальном раке

Стратегия терапии, сфокусированная на уменьшение образования новых кровеносных сосудов, является неотъемлемой частью многих методов лечения опухолей различных локализаций, включая KPP. Отсутствие биомаркеров ограничивает индивидуальный подход к выделению подгрупп пациентов, кото-

рые действительно получают пользу от этой группы методов лечения. HIF1A играет важную роль в реакции опухолей на гипоксию и способствует агрессивности опухоли, степени инвазивирования, устойчивости к радиотерапии и химиотерапии, и выживанию опухоли в целом (рис. 1C). Наиболее широко используемым сосудистым ингибитором является бевацизумаб. Повышенная экспрессия HIF1A при KPP связана с агрессивными фенотипами и устойчивостью к бевацизумабу. Бевацизумаб в качестве монотерапии не оказывает или оказывает незначительный эффект при метастатическом KPP, и чаще всего используется в сочетании с химиотерапией [8, 52]. Нацеливание на HIF1A является привлекательной стратегией, которая может нарушить несколько путей, имеющих решающее значение для роста опухоли [53]. Продемонстрированная способность CIGB-552 ингибировать как HIF1A, так и NF-κB, может усилить антиангиогенную эффективность, одновременно смягчая механизмы резистентности.

2.3. Окислительный стресс при раке толстой кишки

Развитие и прогрессирование KPP тесно связаны с избыточной генерацией активных форм кислорода/азота (ROS/RNS) [21, 54]. Опухолевые клетки способны к адаптации на постоянный окислительный стресс, что может привести к химиорезистентности. ROS активируют несколько чувствительных факторов транскрипции, включая NF-κB и HIF1A. Агенты, индуцирующие ROS, могут вызывать апоптоз, некроптоз, ферроптоз, купроптоз, пироптоз, аутофагию, пароптоз, партанатоз, оксеиптоз и некроз [27]. Кроме того, окислительный стресс вызывает нарушения нескольких сигнальных путей (например, MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT и Wnt), вовлеченных в развитие KPP [49]. Хорошо известно, у пациентов с KPP радиотерапия и химиотерапия повышают уровни окислительного стресса [55]. Параллельно с этим возрастает активность супероксиддисмутазы (SOD), и отмечается увеличение маркеров окислительного стресса, таких как перекисное окисление липидов, конечных продуктов гликирования, и продуктов окислительного белка [56]. Были проведены обширные исследования с целью использования метода усиления окислительного стресса в опухолевых клетках посредством механизмов, опосредованных ROS. Применение агентов, генерирующих ROS, может подавлять внутриклеточные антиоксиданты опухолевых клеток, заставляя их выходить за пределы токсического окислительно-восстановительного порога, который может приводить опухолевые клетки к клеточной гибели с помощью целого ряда механизмов. Эта уникальная особенность опухолевых клеток служит

основой терапевтической селективности для их избирательного устранения, не затрагивая здоровые клетки [27, 54, 57]. Раковые клетки все больше зависят от активированных антиоксидантов, таких как SOD1, для предотвращения чрезмерного повреждения клеток и апоптоза во время прогрессирования опухоли [58]. Повышенная экспрессия SOD1 коррелирует с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом при многих видах рака, включая KPP [59]. Нацеливание на SOD1 может быть многообещающей стратегией для селективного уничтожения раковых клеток [34]. Следовательно, использование CIGB-552 в качестве ингибитора SOD1 и агента, генерирующего ROS, может использоваться в качестве неоадьювантной таргетной терапии, в сочетании со стандартной лучевой терапией или химиотерапией при KPP.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перекрестные взаимодействия между NF-κB, HIF1A и окислительным стрессом при KPP имеют терапевтические последствия. Нацеливание антиоксидантов на механизмы окислительного стресса, или агентов, снижающих ROS, может снизить прогрессирование опухоли. Однако их использование должно быть тщательно сбалансировано, чтобы не допустить само-

защиты злокачественных клеток. Мультимодальный таргетинг CIGB-552 на NF-κB, HIF1A и окислительный стресс направлен на ключевые пути резистентности при KPP, позиционируя его как универсальное средство для комбинированной терапии, или даже монотерапии. Основные преимущества CIGB-552 включают: 1) благоприятный профиль безопасности с управляемыми НЯ; 2) двойной противоопухолевый эффект за счет прямой индукции апоптоза и модуляции микроокружения; 3) синергитический потенциал с химиотерапией, иммунотерапией или антиангиогенными средствами.

CIGB-552 особенно перспективен для субтипов CMS4 (мезенхимальный) и CMS1 (иммунный MSI) KPP, а также опухолей с мутациями KRAS или BRAF. Воздействуя на NF-κB, гипоксию и модулируя окислительный стресс, CIGB-552 затрагивает ключевые аспекты выживаемости в этих агрессивных подтипах KPP. Клинические испытания, стратифицированные по молекулярным и метаболическим биомаркерам, будут иметь важное значение для подтверждения его эффективности и оптимизации комбинированных стратегий. Будущие исследования должны быть сосредоточены на оптимизации дозирования, изучении комбинаторных схем и подтверждении эффективности в более крупных когортах.

Список источников

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. Дата обращения: 22.05.2025.
3. Sung H, Siegel RL, Laversanne M, Jiang C, Morgan E, Zahwe M, et al. Colorectal cancer incidence trends in younger versus older adults: an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet Oncol*. 2025;26(1):51–63. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00600-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00600-4)
4. Федянин М. Ю., Гладков О. А., Гордеев С. С., Карачун А. М., Козлов Н. А., Мамедли З. З., и др. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли. 2024;14(3S2-1):263–322. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>
5. Kim R, Tehfe M, Kavan P, Chaves J, Kortmansky JS, Chen EX, et al. Pembrolizumab Plus mFOLFOX7 or FOLFIRI for Microsatellite Stable/Mismatch Repair-Proficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-651 Cohorts B and D. *Clin Colorectal Cancer*. 2024 Jun;23(2):118–127.e6. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2024.03.001>
6. Babyshkina N, Popova N, Grigoryev E, Dronova T, Gervas P, Dobrodeev A, et al. Long-term response with the atypical reaction to nivolumab in microsatellite stability metastatic colorectal cancer: A case report. *Drug Target Insights*. 2024;18:4–7. <https://doi.org/10.33393/dti.2024.2637>
7. Zeineddine FA, Zeineddine MA, Yousef A, Gu Y, Chowdhury S, Dasari A, et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. *NPJ Precis Oncol* 2023;7(1):16. <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00353-4>
8. Duta-Ion SG, Juganaru IR, Hotinceanu IA, Dan A, Burtavel LM, Coman MC, Focsa IO, Zaruha AG, Codreanu PC, Bohiltea LC, Radoi VE. Redefining Therapeutic Approaches in Colorectal Cancer: Targeting Molecular Pathways and Overcoming Resistance. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 21;25(23):12507. <https://doi.org/10.3390/ijms252312507>

9. Chen X, Zhao Z, Laster KV, Liu K, Dong Z. Advancements in therapeutic peptides: Shaping the future of cancer treatment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2024 Nov;1879(6):189197. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189197>
10. Astrada S, Fernández Massó JR, Vallespi MG, Bollati-Fogolin M. Cell Penetrating Capacity and Internalization Mechanisms Used by the Synthetic Peptide CIGB-552 and Its Relationship with Tumor Cell Line Sensitivity. *Molecules*. 2018 Mar 30;23(4):801. <https://doi.org/10.3390/molecules23040801>
11. Fernández Massó JR, Oliva Argüelles B, Tejeda Y, Astrada S, Garay H, Reyes O, et al. The Antitumor Peptide CIGB-552 Increases COMMD1 and Inhibits Growth of Human Lung Cancer Cells. *J Amino Acids*. 2013;2013:251398. <https://doi.org/10.1155/2013/251398>
12. Riera-Romo M. COMMD1: A Multifunctional Regulatory Protein. *J Cell Biochem*. 2018 Jan;119(1):34–51. <https://doi.org/10.1002/jcb.26151>
13. Yong X, Zhou C, Billadeau DD, Jia D. Commanding the Commander: structure of a key protein machinery in endosomal trafficking. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):295. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01568-4>
14. van de Sluis B, Mao X, Zhai Y, Groot AJ, Vermeulen JF, van der Wall E, et al. COMMD1 disrupts HIF-1alpha/beta dimerization and inhibits human tumor cell invasion. *J Clin Invest*. 2010;120(6):2119–2130. <https://doi.org/10.1172/JCI40583>
15. Vonk WI, Wijmenga C, Berger R, van de Sluis B, Klomp LW. Cu,Zn superoxide dismutase maturation and activity are regulated by COMMD1. *J Biol Chem*. 2010;285(37):28991–29000. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.101477>
16. Stewart DJ, Short KK, Maniaci BN, Burkhead JL. COMMD1 and PtdIns(4,5)P(2) interaction maintain ATP7B copper transporter trafficking fidelity in HepG2 cells. *J Cell Sci*. 2019;132(19). <https://doi.org/10.1242/jcs.231753>
17. Maine GN, Mao X, Muller PA, Komarck CM, Klomp LW, Burstein E. COMMD1 expression is controlled by critical residues that determine XIAP binding. *Biochem J* 2009;417(2):601–609. <https://doi.org/10.1042/BJ20080854>
18. Cho S, McDonough E, Graf J, Shia J, Firat C, Urganci N, et al. Integrated multiplex analysis of cell death regulators in stage II colorectal cancer suggests patients with 'persister' cell profiles fail to benefit from adjuvant chemotherapy. *BMJ Oncol*. 2024;3(1):e000362. <https://doi.org/10.1136/bmjonc-2024-000362>
19. You G, Zhou C, Wang L, Liu Z, Fang H, Yao X, Zhang X. COMMD proteins function and their regulating roles in tumors. *Front Oncol*. 2023;13:1067234. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1067234>
20. Bae T, Hallis SP, Kwak MK. Hypoxia, oxidative stress, and the interplay of HIFs and NRF2 signaling in cancer. *Exp Mol Med*. 2024 Mar;56(3):501–514. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01180-8>
21. Bardelčíková A, Šoltys J, Mojžiš J. Oxidative stress, inflammation and colorectal cancer: an overview. *Antioxidants*. 2023;12(4):901. <https://doi.org/10.3390/antiox12040901>
22. Li L, Xu T, Qi X. Balanced regulation of ROS production and inflammasome activation in preventing early development of colorectal cancer. *Immunol Rev*. 2025;329(1):e13417. <https://doi.org/10.1111/imr.13417>
23. Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, Listos J, Gutowska I, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF-κB Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 2;22(19):10701. <https://doi.org/10.3390/ijms221910701>
24. Castillo-Rodríguez RA, Trejo-Solís C, Cabrera-Cano A, Gómez-Manzo S, Dávila-Borja VM. Hypoxia as a Modulator of Inflammation and Immune Response in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 May 4;14(9):2291. <https://doi.org/10.3390/cancers14092291>
25. Beckers C, Pruschy M, Vetrugno I. Tumor hypoxia and radiotherapy: A major driver of resistance even for novel radiotherapy modalities. *Semin Cancer Biol*. 2024;98:19–30. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.11.006>
26. Devarajan N, Manjunathan R, Ganesan SK. Tumor hypoxia: The major culprit behind cisplatin resistance in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;162:103327. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103327>
27. An X, Yu W, Liu J, Tang D, Yang L, Chen X. Oxidative cell death in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death Dis*. 2024;15(8):556. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06939-5>
28. Muller PA, van de Sluis B, Groot AJ, Verbeek D, Vonk WI, Maine GN, et al. Nuclear-cytosolic transport of COMMD1 regulates NF-κappaB and HIF-1 activity. *Traffic*. 2009;10(5):514–527. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2009.00892.x>
29. Bahrami A, Khalaji A, Bahri Najafi M, Sadati S, Raisi A, Abolhassani A, et al. NF-kappaB pathway and angiogenesis: insights into colorectal cancer development and therapeutic targets. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):610. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-02168-w>
30. Patel M, Horgan PG, McMillan DC, Edwards J. NF-kappaB pathways in the development and progression of colorectal cancer. *Transl Res*. 2018;197:43–56. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.02.002>
31. Vallespi MG, Pimentel G, Cabrales-Rico A, Garza J, Oliva B, Mendoza O, et al. Antitumor efficacy, pharmacokinetic and biodistribution studies of the anticancer peptide CIGB-552 in mouse models. *J Pept Sci*. 2014;20(11):850–859. <https://doi.org/10.1002/psc.2676>
32. Daghero H, Fernández Massó JR, Astrada S, Guerra Vallespi M, Bollati-Fogolin M. The Anticancer Peptide CIGB-552 Exerts Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Effects through COMMD1. *Molecules*. 2020 Dec 31;26(1):152. <https://doi.org/10.3390/molecules26010152>
33. van de Sluis B, Groot AJ, Vermeulen J, van der Wall E, van Diest PJ, Wijmenga C, et al. COMMD1 Promotes pVHL and O2-Independent Proteolysis of HIF-1alpha via HSP90/70. *PLoS One*. 2009 Oct 5;4(10):e7332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007332>

34. Panda B, Tripathy A, Patra S, Kullu B, Tabrez S, Jena M. Imperative connotation of SODs in cancer: Emerging targets and multifactorial role of action. *IUBMB Life*. 2024;76(9):592–613. <https://doi.org/10.1002/iub.2821>
35. Das S, Maji S, Raturaj, Bhattacharya I, Saha T, Naskar N, Gupta A. Retromer retrieves the Wilson disease protein ATP7B from endolysosomes in a copper-dependent manner. *J Cell Sci*. 2020 Dec 24;133(24):jcs246819. <https://doi.org/10.1242/jcs.246819>
36. Vonk WI, Kakkar V, Bartuzi P, Jaarsma D, Berger R, Hofker MH, et al. The Copper Metabolism MURR1 domain protein 1 (COMMD1) modulates the aggregation of misfolded protein species in a client-specific manner. *PLoS One*. 2014;9(4):e92408. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092408>
37. Chun KS, Joo SH. Modulation of Reactive Oxygen Species to Overcome 5-Fluorouracil Resistance. *Biomol Ther (Seoul)*. 2022;30(6):479–489. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2022.017>
38. Vallespi MG, Mestre B, Marrero MA, Uranga R, Rey D, Lugiollo M, et al. A first-in-class, first-in-human, phase I trial of CIGB-552, a synthetic peptide targeting COMMD1 to inhibit the oncogenic activity of NF-kappaB in patients with advanced solid tumors. *Int J Cancer*. 2021;149(6):1313–1321. <https://doi.org/10.1002/ijc.33695>
39. Vallespi MG, Rodriguez JC, Seoane LC, Alvarez P, Santana H, Garay H, et al. The first report of cases of pet dogs with naturally occurring cancer treated with the antitumor peptide CIGB-552. *Res Vet Sci*. 2017 Oct;114:502–510. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.09.029>
40. Soleimani A, Rahmani F, Ferns GA, Ryzhikov M, Avan A, Hassanian SM. Role of the NF-kappaB signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. *Gene*. 2020;726:144132. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144132>
41. Tran CG, Goffredo P, Mott SL, Hart A, You YN, Vauthey JN, et al. The impact of KRAS mutation, microsatellite instability, and tumor laterality on the prognosis of nonmetastatic colon cancer. *Surgery*. 2022;171(3):657–665. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.10.043>
42. Evertsson S, Sun XF. Protein expression of NF-kappaB in human colorectal adenocarcinoma. *Int J Mol Med*. 2002;10(5):547–550. <https://doi.org/10.3892/ijmm.10.5.547>
43. Hoye E, Kanduri C, Torgunrud A, Lorenz S, Edwin B, Larsen SG, et al. Enrichment of Cancer-Associated Fibroblasts, Macrophages, and Up-Regulated TNF-alpha Signaling in the Tumor Microenvironment of CMS4 Colorectal Peritoneal Metastasis. *Cancer Med*. 2025;14(1):e70521. <https://doi.org/10.1002/cam4.70521>
44. Rejali L, Seifollahi Asl R, Sanjabi F, Fatemi N, Asadzadeh Aghdai H, et al. Principles of Molecular Utility for CMS Classification in Colorectal Cancer Management. *Cancers*. 2023;15(10):2746. <https://doi.org/10.3390/cancers15102746>
45. Gelfo V, Romaniello D, Mazzeschi M, Sgarzi M, Grilli G, Morselli A, et al. Roles of IL-1 in Cancer: From Tumor Progression to Resistance to Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 20;21(17):6009. <https://doi.org/10.3390/ijms21176009>
46. Gomez Rodriguez Y, Oliva Arguelles B, Riera-Romo M, Fernandez-De-Cossio J, Garay HE, Fernandez Masso J, Guerra Vallespi M. Synergic effect of anticancer peptide CIGB-552 and Cisplatin in lung cancer models. *Mol Biol Rep*. 2022;49(4):3197–3212. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07152-3>
47. Fu X, Deng X, Xiao W, Huang B, Yi X, Zou Y. Downregulation of NEAT1 sensitizes gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells to gemcitabine through modulation of the miR-506-3p/ZEB2/EMT axis. *Am J Cancer Res*. 2021;11(8):3841–3856. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34522453>
48. Miller AL, Garcia PL, Gamblin TL, Vance RB, Yoon KJ. Development of gemcitabine-resistant patient-derived xenograft models of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Drug Resist*. 2020;3(3):572–585. <https://doi.org/10.20517/cdr.2020.35>
49. Iqbal MJ, Kabeer A, Abbas Z, Siddiqui HA, Calina D, Sharifi-Rad J, Cho WC. Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01398-5>
50. Wan ML, Wang Y, Zeng Z, Deng B, Zhu BS, Cao T, et al. Colorectal cancer (CRC) as a multifactorial disease and its causal correlations with multiple signaling pathways. *Biosci Rep*. 2020 Mar 27;40(3):BSR20200265. <https://doi.org/10.1042/bsr20200265>
51. Ramadass V, Vaiyapuri T, Tergaonkar V. Small Molecule NF-kappaB Pathway Inhibitors in Clinic. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14). <https://doi.org/10.3390/ijms21145164>
52. Hansen TF, Qvortrup C, Pfeiffer P. Angiogenesis Inhibitors for Colorectal Cancer. A Review of the Clinical Data. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 1;13(5):1031. <https://doi.org/10.3390/cancers13051031>
53. Zhao Y, Xing C, Deng Y, Ye C, Peng H. HIF-1α signaling: Essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies. *Genes Dis*. 2023 Mar 30;11(1):234–251. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.02.039>
54. Basak D, Uddin MN, Hancock J. The role of oxidative stress and its counteractive utility in colorectal cancer (CRC). *Cancers* 2020;12(11):3336. <https://doi.org/10.3390/cancers12113336>
55. Gu Y, Yang R, Zhang Y, Guo M, Takehiro K, Zhan M, Yang L, Wang H. Molecular mechanisms and therapeutic strategies in overcoming chemotherapy resistance in cancer. *Mol Biomed*. 2025 Jan 6;6(1):2. <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00239-2>
56. Zińczuk J, Maciejczyk M, Zaręba K, Romaniuk W, Markowski A, Kędra B, et al. Antioxidant Barrier, Redox Status, and Oxidative Damage to Biomolecules in Patients with Colorectal Cancer. Can Malondialdehyde and Catalase Be Markers of Colorectal Cancer Advancement? *Biomolecules*. 2019 Oct 22;9(10):637. <https://doi.org/10.3390/biom9100637>

57. Eskander G, Abdelhamid SG, Wahdan SA, Radwan SM. Insights on the crosstalk among different cell death mechanisms. *Cell Death Discov.* 2025 Feb 10;11(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02328-9>
58. König S, Strassheimer F, Brandner NI, Schröder JH, Urban H, Harwart LF, et al. Superoxide dismutase 1 mediates adaptation to the tumor microenvironment of glioma cells via mammalian target of rapamycin complex 1. *Cell Death Discov.* 2024 Aug 26;10(1):379. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02145-6>
59. Warsingih, Irawan B, Labeda I, Lusikooy RE, Sampetoding S, Kusuma MI, et al. Association of superoxide dismutase enzyme with staging and grade of differentiation colorectal cancer: A cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 Sep 2;58:194–199. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.08.032>

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. Accessed: 22.05.2025.
3. Sung H, Siegel RL, Laversanne M, Jiang C, Morgan E, Zahwe M, et al. Colorectal cancer incidence trends in younger versus older adults: an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet Oncol.* 2025;26(1):51–63. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00600-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00600-4)
4. Fedyanin M. Yu., Gladkov O. A., Gordeev S. S., Karachun A. M., Kozlov N. A., Mamedli Z. Z., et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. Malignant tumours. 2024;14(3S2-1):263–322. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>
5. Kim R, Tehfe M, Kavan P, Chaves J, Kortmansky JS, Chen EX, et al. Pembrolizumab Plus mFOLFOX7 or FOLFIRI for Microsatellite Stable/Mismatch Repair-Proficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-651 Cohorts B and D. *Clin Colorectal Cancer.* 2024 Jun;23(2):118–127.e6. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2024.03.001>
6. Babyshkina N, Popova N, Grigoryev E, Dronova T, Gervas P, Dobrodeev A, et al. Long-term response with the atypical reaction to nivolumab in microsatellite stability metastatic colorectal cancer: A case report. *Drug Target Insights.* 2024;18:4–7. <https://doi.org/10.33393/dti.2024.2637>
7. Zeineddine FA, Zeineddine MA, Yousef A, Gu Y, Chowdhury S, Dasari A, et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. *NPJ Precis Oncol* 2023;7(1):16. <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00353-4>
8. Duta-Ion SG, Juganaru IR, Hotinceanu IA, Dan A, Burtavel LM, Coman MC, Focsa IO, Zaruha AG, Codreanu PC, Bohiltea LC, Radoi VE. Redefining Therapeutic Approaches in Colorectal Cancer: Targeting Molecular Pathways and Overcoming Resistance. *Int J Mol Sci.* 2024 Nov 21;25(23):12507. <https://doi.org/10.3390/ijms252312507>
9. Chen X, Zhao Z, Laster KV, Liu K, Dong Z. Advancements in therapeutic peptides: Shaping the future of cancer treatment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2024 Nov;1879(6):189197. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189197>
10. Astrada S, Fernández Massó JR, Vallespi MG, Bollati-Fogolin M. Cell Penetrating Capacity and Internalization Mechanisms Used by the Synthetic Peptide CIGB-552 and Its Relationship with Tumor Cell Line Sensitivity. *Molecules.* 2018 Mar 30;23(4):801. <https://doi.org/10.3390/molecules23040801>
11. Fernández Massó JR, Oliva Argüelles B, Tejeda Y, Astrada S, Garay H, Reyes O, et al. The Antitumor Peptide CIGB-552 Increases COMMD1 and Inhibits Growth of Human Lung Cancer Cells. *J Amino Acids.* 2013;2013:251398. <https://doi.org/10.1155/2013/251398>
12. Riera-Romo M. COMMD1: A Multifunctional Regulatory Protein. *J Cell Biochem.* 2018 Jan;119(1):34–51. <https://doi.org/10.1002/jcb.26151>
13. Yong X, Zhou C, Billadeau DD, Jia D. Commanding the Commander: structure of a key protein machinery in endosomal trafficking. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):295. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01568-4>
14. van de Sluis B, Mao X, Zhai Y, Groot AJ, Vermeulen JF, van der Wall E, et al. COMMD1 disrupts HIF-1alpha/beta dimerization and inhibits human tumor cell invasion. *J Clin Invest.* 2010;120(6):2119–2130. <https://doi.org/10.1172/JCI40583>
15. Vonk WI, Wijmenga C, Berger R, van de Sluis B, Klomp LW. Cu,Zn superoxide dismutase maturation and activity are regulated by COMMD1. *J Biol Chem.* 2010;285(37):28991–29000. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.101477>
16. Stewart DJ, Short KK, Maniaci BN, Burkhead JL. COMMD1 and PtdIns(4,5)P(2) interaction maintain ATP7B copper transporter trafficking fidelity in HepG2 cells. *J Cell Sci.* 2019;132(19). <https://doi.org/10.1242/jcs.231753>
17. Maine GN, Mao X, Muller PA, Komarck CM, Klomp LW, Burstein E. COMMD1 expression is controlled by critical residues that determine XIAP binding. *Biochem J* 2009;417(2):601–609. <https://doi.org/10.1042/BJ20080854>

18. Cho S, McDonough E, Graf J, Shia J, Firat C, Urganci N, et al. Integrated multiplex analysis of cell death regulators in stage II colorectal cancer suggests patients with 'persister' cell profiles fail to benefit from adjuvant chemotherapy. *BMJ Oncol.* 2024;3(1):e000362. <https://doi.org/10.1136/bmjonc-2024-000362>
19. You G, Zhou C, Wang L, Liu Z, Fang H, Yao X, Zhang X. COMMD proteins function and their regulating roles in tumors. *Front Oncol.* 2023;13:1067234. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1067234>
20. Bae T, Hallis SP, Kwak MK. Hypoxia, oxidative stress, and the interplay of HIFs and NRF2 signaling in cancer. *Exp Mol Med.* 2024 Mar;56(3):501–514. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01180-8>
21. Bardelčíková A, Šoltys J, Mojžiš J. Oxidative stress, inflammation and colorectal cancer: an overview. *Antioxidants.* 2023;12(4):901. <https://doi.org/10.3390/antiox12040901>
22. Li L, Xu T, Qi X. Balanced regulation of ROS production and inflammasome activation in preventing early development of colorectal cancer. *Immunol Rev.* 2025;329(1):e13417. <https://doi.org/10.1111/imr.13417>
23. Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, Listos J, Gutowska I, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF-κB Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 2;22(19):10701. <https://doi.org/10.3390/ijms221910701>
24. Castillo-Rodríguez RA, Trejo-Solís C, Cabrera-Cano A, Gómez-Manzo S, Dávila-Borja VM. Hypoxia as a Modulator of Inflammation and Immune Response in Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 May 4;14(9):2291. <https://doi.org/10.3390/cancers14092291>
25. Beckers C, Pruschy M, Vetrugno I. Tumor hypoxia and radiotherapy: A major driver of resistance even for novel radiotherapy modalities. *Semin Cancer Biol.* 2024;98:19–30. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.11.006>
26. Devarajan N, Manjunathan R, Ganesan SK. Tumor hypoxia: The major culprit behind cisplatin resistance in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;162:103327. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103327>
27. An X, Yu W, Liu J, Tang D, Yang L, Chen X. Oxidative cell death in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death Dis.* 2024;15(8):556. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06939-5>
28. Muller PA, van de Sluis B, Groot AJ, Verbeek D, Vonk WI, Maine GN, et al. Nuclear-cytosolic transport of COMMD1 regulates NF-κappaB and HIF-1 activity. *Traffic.* 2009;10(5):514–527. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2009.00892.x>
29. Bahrami A, Khalaji A, Bahri Najafi M, Sadati S, Raisi A, Abolhassani A, et al. NF-κappaB pathway and angiogenesis: insights into colorectal cancer development and therapeutic targets. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):610. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-02168-w>
30. Patel M, Horgan PG, McMillan DC, Edwards J. NF-κappaB pathways in the development and progression of colorectal cancer. *Transl Res.* 2018;197:43–56. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.02.002>
31. Vallespi MG, Pimentel G, Cabrales-Rico A, Garza J, Oliva B, Mendoza O, et al. Antitumor efficacy, pharmacokinetic and biodistribution studies of the anticancer peptide CIGB-552 in mouse models. *J Pept Sci.* 2014;20(11):850–859. <https://doi.org/10.1002/psc.2676>
32. Daghero H, Fernández Massó JR, Astrada S, Guerra Vallespi M, Bollati-Fogolin M. The Anticancer Peptide CIGB-552 Exerts Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Effects through COMMD1. *Molecules.* 2020 Dec 31;26(1):152. <https://doi.org/10.3390/molecules26010152>
33. van de Sluis B, Groot AJ, Vermeulen J, van der Wall E, van Diest PJ, Wijmenga C, et al. COMMD1 Promotes pVHL and O2-Independent Proteolysis of HIF-1α via HSP90/70. *PLoS One.* 2009 Oct 5;4(10):e7332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007332>
34. Panda B, Tripathy A, Patra S, Kullu B, Tabrez S, Jena M. Imperative connotation of SODs in cancer: Emerging targets and multifactorial role of action. *IUBMB Life.* 2024;76(9):592–613. <https://doi.org/10.1002/iub.2821>
35. Das S, Maji S, Raturaj, Bhattacharya I, Saha T, Naskar N, Gupta A. Retromer retrieves the Wilson disease protein ATP7B from endolysosomes in a copper-dependent manner. *J Cell Sci.* 2020 Dec 24;133(24):jcs246819. <https://doi.org/10.1242/jcs.246819>
36. Vonk WI, Kakkar V, Bartuzi P, Jaarsma D, Berger R, Hofker MH, et al. The Copper Metabolism MURR1 domain protein 1 (COMMD1) modulates the aggregation of misfolded protein species in a client-specific manner. *PLoS One.* 2014;9(4):e92408. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092408>
37. Chun KS, Joo SH. Modulation of Reactive Oxygen Species to Overcome 5-Fluorouracil Resistance. *Biomol Ther (Seoul).* 2022;30(6):479–489. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2022.017>
38. Vallespi MG, Mestre B, Marrero MA, Uranga R, Rey D, Lugiollo M, et al. A first-in-class, first-in-human, phase I trial of CIGB-552, a synthetic peptide targeting COMMD1 to inhibit the oncogenic activity of NF-κappaB in patients with advanced solid tumors. *Int J Cancer.* 2021;149(6):1313–1321. <https://doi.org/10.1002/ijc.33695>
39. Vallespi MG, Rodriguez JC, Seoane LC, Alvarez P, Santana H, Garay H, et al. The first report of cases of pet dogs with naturally occurring cancer treated with the antitumor peptide CIGB-552. *Res Vet Sci.* 2017 Oct;114:502–510. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.09.029>
40. Soleimani A, Rahmani F, Ferns GA, Ryzhikov M, Avan A, Hassanian SM. Role of the NF-κappaB signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. *Gene.* 2020;726:144132. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144132>
41. Tran CG, Goffredo P, Mott SL, Hart A, You YN, Vauthey JN, et al. The impact of KRAS mutation, microsatellite instability, and tumor laterality on the prognosis of nonmetastatic colon cancer. *Surgery.* 2022;171(3):657–665. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.10.043>

42. Evertsson S, Sun XF. Protein expression of NF-kappaB in human colorectal adenocarcinoma. *Int J Mol Med*. 2002;10(5):547–550. <https://doi.org/10.3892/ijmm.10.5.547>
43. Hoye E, Kanduri C, Torgunrud A, Lorenz S, Edwin B, Larsen SG, et al. Enrichment of Cancer-Associated Fibroblasts, Macrophages, and Up-Regulated TNF-alpha Signaling in the Tumor Microenvironment of CMS4 Colorectal Peritoneal Metastasis. *Cancer Med*. 2025;14(1):e70521. <https://doi.org/10.1002/cam4.70521>
44. Rejali L, Seifollahi Asl R, Sanjabi F, Fatemi N, Asadzadeh Aghdai H, et al. Principles of Molecular Utility for CMS Classification in Colorectal Cancer Management. *Cancers*. 2023;15(10):2746. <https://doi.org/10.3390/cancers15102746>
45. Gelfo V, Romaniello D, Mazzeschi M, Sgarzi M, Grilli G, Morselli A, et al. Roles of IL-1 in Cancer: From Tumor Progression to Resistance to Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 20;21(17):6009. <https://doi.org/10.3390/ijms21176009>
46. Gomez Rodriguez Y, Oliva Arguelles B, Riera-Romo M, Fernandez-De-Cossio J, Garay HE, Fernandez Masso J, Guerra Vallespi M. Synergic effect of anticancer peptide CIGB-552 and Cisplatin in lung cancer models. *Mol Biol Rep*. 2022;49(4):3197–3212. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07152-3>
47. Fu X, Deng X, Xiao W, Huang B, Yi X, Zou Y. Downregulation of NEAT1 sensitizes gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells to gemcitabine through modulation of the miR-506-3p/ZEB2/EMT axis. *Am J Cancer Res*. 2021;11(8):3841–3856. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34522453>
48. Miller AL, Garcia PL, Gamblin TL, Vance RB, Yoon KJ. Development of gemcitabine-resistant patient-derived xenograft models of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Drug Resist*. 2020;3(3):572–585. <https://doi.org/10.20517/cdr.2020.35>
49. Iqbal MJ, Kabeer A, Abbas Z, Siddiqui HA, Calina D, Sharifi-Rad J, Cho WC. Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01398-5>
50. Wan ML, Wang Y, Zeng Z, Deng B, Zhu BS, Cao T, et al. Colorectal cancer (CRC) as a multifactorial disease and its causal correlations with multiple signaling pathways. *Biosci Rep*. 2020 Mar 27;40(3):BSR20200265. <https://doi.org/10.1042/bsr20200265>
51. Ramadass V, Vaiyapuri T, Tergaonkar V. Small Molecule NF-kappaB Pathway Inhibitors in Clinic. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14). <https://doi.org/10.3390/ijms21145164>
52. Hansen TF, Qvortrup C, Pfeiffer P. Angiogenesis Inhibitors for Colorectal Cancer. A Review of the Clinical Data. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 1;13(5):1031. <https://doi.org/10.3390/cancers13051031>
53. Zhao Y, Xing C, Deng Y, Ye C, Peng H. HIF-1α signaling: Essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies. *Genes Dis*. 2023 Mar 30;11(1):234–251. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.02.039>
54. Basak D, Uddin MN, Hancock J. The role of oxidative stress and its counteractive utility in colorectal cancer (CRC). *Cancers* 2020;12(11):3336. <https://doi.org/10.3390/cancers12113336>
55. Gu Y, Yang R, Zhang Y, Guo M, Takehiro K, Zhan M, Yang L, Wang H. Molecular mechanisms and therapeutic strategies in overcoming chemotherapy resistance in cancer. *Mol Biomed*. 2025 Jan 6;6(1):2. <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00239-2>
56. Zińczuk J, Maciejczyk M, Zaręba K, Romaniuk W, Markowski A, Kędra B, et al. Antioxidant Barrier, Redox Status, and Oxidative Damage to Biomolecules in Patients with Colorectal Cancer. Can Malondialdehyde and Catalase Be Markers of Colorectal Cancer Advancement? *Biomolecules*. 2019 Oct 22;9(10):637. <https://doi.org/10.3390/biom9100637>
57. Eskander G, Abdelhamid SG, Wahdan SA, Radwan SM. Insights on the crosstalk among different cell death mechanisms. *Cell Death Discov*. 2025 Feb 10;11(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02328-9>
58. König S, Strassheimer F, Brandner NI, Schröder JH, Urban H, Harwart LF, et al. Superoxide dismutase 1 mediates adaptation to the tumor microenvironment of glioma cells via mammalian target of rapamycin complex 1. *Cell Death Discov*. 2024 Aug 26;10(1):379. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02145-6>
59. Warsingih, Irawan B, Labeda I, Lusikooy RE, Sampetoding S, Kusuma MI, et al. Association of superoxide dismutase enzyme with staging and grade of differentiation colorectal cancer: A cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Sep 2;58:194–199. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.08.032>

Информация об авторах:

Фернандес Массо Хулио Рауль ✉ – PhD, фармацевтический департамент, Центр генной инженерии и биотехнологии, г. Гавана, Куба
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0858-8465>, Scopus Author ID: 57189256780

Олива Аргуэльес Бризаида – MsC, фармацевтический департамент, Центр генной инженерии и биотехнологии, г. Гавана, Куба
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4422-675X>

Карлио Альварес Майдель – MsC, фармацевтический департамент, Центр генной инженерии и биотехнологии, г. Гавана, Куба; программа исследований лимфомы и геномики, Институт исследований онкологии, г. Беллинтона, Швейцария
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4718-050X>

Эрнандес Берналь Франсиско – PhD, дирекция клинических испытаний Центр генной инженерии и биотехнологии, г. Гавана, Куба
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1857-4219>

Лимонта Фернандес Миладис – PhD, департамент развития бизнеса, Центр геномной инженерии и биотехнологии, г. Гавана, Куба
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1664-5255>, Scopus Author ID: 24528909600

Ху Юэмин – PhD, кафедра биоинформатики, факультет естественных наук, Чжэцзянский университет, г. Ханчжоу, Китайская Народная Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2174-5987>

Чен Мин – PhD, кафедра биоинформатики, факультет естественных наук, Чжэцзянский университет, г. Ханчжоу, Китайская Народная Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9677-1699>

Человский Дмитрий Игоревич – Проект Пелима, Инновационный центр Сколково, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6103-3078>

Information about authors:

Fernández Massó Julio Raúl ✉ – PhD, Pharmaceutical Department, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0858-8465>, Scopus Author ID: 57189256780

Oliva Arguelles Brizaida – MsC, Pharmaceutical Department, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4422-675X>

Carpio Alvarez Maidel – MsC, Pharmaceutical Department, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba; Lymphoma & Genomics Research Program, Institute of Oncology Research, Bellinzona, Switzerland
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4718-050X>

Hernandez Bernal Francisco – PhD, Clinical Research Direction, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1857-4219>

Limonta Fernández Miladys – PhD, Business Development Department, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1664-5255>, Scopus Author ID: 24528909600

Yueming Hu – PhD, Department of Bioinformatics, College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou, China
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2174-5987>

Chen Ming – PhD, Department of Bioinformatics, College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou, China
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9677-1699>

Dmitry I. Chelovsky – MD, Pelima Project, Skolkovo Innovation Center, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6103-3078>

Участие авторов:

Фернандес Массо Х. Р. – научное руководство, привлечение средств, концептуализация, написание исходного текста, итоговые выводы;
Олива Аргуэльес Б. – поиск литературных данных, анализ литературных данных;
Карпио Альварес М. – поиск литературных данных; анализ литературных данных;
Эрнандес Берналь Ф. – обзор и редактирование;
Лимонта Фернандес М. – привлечение средств, концептуализация, обзор;
Юэмин Х. – привлечение средств, обзор;
Чен М. – привлечение средств, научное руководство, обзор и редактирование;
Человский Д. И. – привлечение средств, концептуализация, обзор и редактирование.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Fernandez Masso J. R. – scientific supervision, fundraising, conceptualization, writing of original text, final conclusions;
Oliva Arguelles B. – literature search, literature analysis;
Carpio Alvarez M. – literature search, literature analysis;
Hernandez Bernal F. – review and editing;
Limonta Fernandez M. – fundraising, conceptualization, review;
Yueming H. – fundraising, review;
Chen M. – fundraising, scientific supervision, review and editing;
Chelovsky D. I. – fundraising, conceptualization, review and editing.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



3.1.25. Лучевая диагностика КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Компьютерная томография в диагностике синдрома грудного выхода

Л. А. Титова, А. А. Грицай✉, Е. М. Толстых, С. И. Маркс, Н. В. Ищенко, М. В. Анисимов,
А. Ю. Гончарова, И. А. Баранов, Л. А. Хаецкая

Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация

✉ x-ray73@mail.ru

Аннотация

Синдром грудного выхода (СГВ) представляет собой группу клинических синдромов, вызванных врожденным или приобретенным сдавлением плечевого сплетения или подключичных сосудов при их прохождении через верхнюю грудную апертуру. Симптоматика СГВ варьирует в зависимости от формы синдрома: нейрогенная форма (боль и парестезии в руке, слабость мышц кисти, атрофия мышц тенара), венозная форма (отек и цианоз конечности, видимые коллатерали, тромбоз подключичной вены), артериальная форма (ишемия руки, дистальные эмболии, аневризмы подключичной артерии).

Современный алгоритм диагностики включает физикальное обследование (тест Эдсона, проба Райта, тест гиперабдукции) и инструментальные методы диагностики. К ним относятся рентгенография для выявления костных аномалий, ультразвуковое исследование с доплером для оценки кровотока, магнитно-резонансная томография для оценки мягкотканых структур и компьютерная томографическая ангиография (КТ-ангиография), которая является «золотым стандартом» для диагностики сосудистых форм СГВ. В представленном наблюдении у пациента с длительным анамнезом болей в плечевом поясе при помощи динамической КТ-ангиографии выявлен редкий случай билатерального СГВ, обусловленного гиперостозом ключиц и динамической компрессией подключичных вен с признаками хронического тромбоза.

СГВ требует комплексного диагностического подхода с обязательным использованием современных методов визуализации. Динамическая КТ-ангиография является методом выбора для подтверждения диагноза. Ранняя диагностика позволяет предотвратить серьезные осложнения (тромбоз, ишемия). Персонализированный подход с использованием 3D-технологий улучшает результаты лечения. Таким образом, комплексный диагностический подход способствует предотвращению прогрессирования заболевания и помогает в планировании оперативного лечения.

Ключевые слова:

синдром грудного выхода, нейроваскулярная компрессия, КТ-ангиография, динамическая визуализация, 3D-моделирование, клиническое наблюдение

Для цитирования: Титова Л. А., Грицай А. А., Толстых Е. М., Маркс С. И., Ищенко Н. В., Анисимов М. В., Гончарова А. Ю., Баранов И. А., Хаецкая Л. А. Компьютерная томография в диагностике синдрома грудного выхода. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(2): 106–113. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-9> EDN: IXOGAG

Для корреспонденции: Грицай Андрей Александрович – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация

Адрес: 394036, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

E-mail: x-ray73@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8237-3907>, eLibrary SPIN-код: 4311-6986, AuthorID: 1246982

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От пациента было получено письменное добровольное информированное согласие на проведение исследования и публикацию описания клинического наблюдения.

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 26.02.2025; одобрена после рецензирования 28.05.2025; принята к публикации 06.06.2025.

© Титова Л. А., Грицай А. А., Толстых Е. М., Маркс С. И., Ищенко Н. В., Анисимов М. В., Гончарова А. Ю., Баранов И. А., Хаецкая Л. А., 2025

Computed tomography in terms of thoracic outlet syndrome diagnosis

L. A. Titova, A. A. Gridsay[✉], E. M. Tolstykh, S. I. Marks, N. V. Ischenko, M. V. Anisimov, A. Yu. Goncharova, I. A. Baranov, L. A. Haetskaya

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

✉ x-ray73@mail.ru

Abstract

Thoracic outlet syndrome (TOS) comprises a group of clinical syndromes caused by congenital or acquired compression of the brachial plexus or subclavian vessels during their passage through the superior thoracic aperture.

Clinical manifestations vary by TOS type: neurogenic form (arm pain/paresthesia, hand muscle weakness, thenar atrophy), venous form (limb edema/cyanosis, visible collaterals, subclavian vein thrombosis), arterial form (arm ischemia, distal emboli, subclavian artery aneurysms).

The modern diagnostic algorithm includes physical examination (Edson test, Wright test, hyperabduction test) and instrumental diagnostic methods. These include radiography to detect bone abnormalities, ultrasound with Doppler to assess blood flow, MRI to assess soft tissue structures, and CT angiography, which is the "gold standard" for diagnosing vascular forms of TOS.

In the presented case, dynamic CT angiography revealed a rare instance of bilateral TOS in a patient with a long-standing history of shoulder girdle pain, caused by clavicular hyperostosis, dynamic subclavian vein compression, chronic thrombosis signs.

TOS requires comprehensive diagnostics with advanced imaging. Dynamic CT angiography is the preferred confirmatory method. Early diagnosis prevents severe complications (thrombosis, ischemia). Personalized 3D modeling enhances treatment outcomes and surgical planning. Thus, an integrated diagnostic approach helps to prevent the progression of the disease and helps in planning surgical treatment.

Keywords:

thoracic outlet syndrome, neurovascular compression, CT angiography, dynamic imaging, 3D modeling, clinical case reports

For citation: Titova L. A., Gridsay A. A., Tolstykh E. M., Marks S. I., Ischenko N. V., Anisimov M. V., Goncharova A. Yu., Baranov I. A., Haetskaya L. A. Computed tomography in terms of thoracic outlet syndrome diagnosis. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(2): 106–113. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-9> EDN: IXOGAG

For correspondence: Andrey A. Gridsay – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Address: 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation

E-mail: x-ray73@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8237-3907>, eLibrary SPIN-код: 4311-6986, AuthorID: 1246982

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. A written voluntary informed consent was obtained from the patient to publish the description of the clinical observation.

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 26.02.2025; approved after reviewing 28.05.2025; accepted for publication 06.06.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром грудного выхода (СГВ) – это группа симптомов, вызванных сдавлением нервно-сосудистых структур верхнего грудного выхода. Существует три распространенных места компрессии структур подключичной вены, подключичной артерии и плечевого сплетения: межлестничный треугольник, реберно-ключичное пространство и заднегрудное малое пространство [1].

Как нейрогенный, так и сосудистый компоненты могут способствовать появлению симптомов СГВ: сдавление подключичной вены и артерии вызывает отек, цианоз и снижение притока крови к рукам. Боль, дизестезия, онемение и слабость обычно обусловлены нейрогенным поражением [2, 3].

Этиологическими факторами развития СГВ являются аномальное прикрепление первого ребра, врожденное шейное ребро, аномалия ребра или ключицы (врожденная аномалия, несросшиеся переломы, мозоль, болезнь Педжета, опухоль кости), удлинённый поперечный отросток С7, гипертрофия мышц, надключичная опухоль или лимфаденопатия.

В клинической практике формы можно классифицировать на венозные, артериальные и нейрогенные. Также применяется классификация Wilbourn A. J. (2001 г.): артериальные, венозные, травматические нейроваскулярные или просто травматические, нейрогенные неспецифические или смешанные формы [4].

По данным Altuwaijri T. A., нейрогенная форма СГВ составляет от 80 до 90 % всех диагностированных случаев [5]. Случаи сосудистого СГВ встречаются реже и составляет от 3 до 4 %, артериальная форма составляет около 1–2 % от всех диагностированных случаев [6].

Клиническая оценка играет ключевую роль в диагностике СГВ, сочетая надлежащий анамнез и физикальное обследование с провокационными тестами. Тем не менее, диагноз СГВ часто является диагнозом исключения, и его подтверждение может быть сложным из-за отсутствия специфичности. Визуализирующие исследования могут подтвердить компрессию нервных сосудов и выявить локализацию и степень компрессии. В настоящее время не существует общепринятой кодификации терапевтических методов диагностики, и хирургический подход к лечению данной патологии является стандартным вариантом, что подчеркивает важность надежной и точной диагностики с использованием методов визуализации [3].

Раннее выявление признаков и симптомов СГВ является важным этапом в предотвращении прогрессирования заболевания и своевременном планировании эффективного лечения [7].

Приводим описание клинического наблюдения пациента с целью оценки состояния грудного выхода, включающего симптомы, вызванные сдавлением нервно-сосудистых структур верхнего грудного выхода.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 20 лет, предъявляет жалобы на болевой синдром в области левого плечевого пояса и верхней конечности с выраженным усилением болезненности при поднятии руки выше горизонтального уровня.

Результаты физикального обследования пациента: при осмотре отмечается асимметрия плечевого пояса за счет опущения левого плеча. Наблюдается умеренный отек и цианоз левой верхней конечности. Выявлено снижение кожной чувствительности по локтевой поверхности левого предплечья и кисти. При пальпации в над- и подключичной областях слева определяется локальная болезненность, повышенный тонус лестничных мышц. Справа аналогичные изменения не выявлены.

Были проведены провокационные тесты (слева). Тест Райта: при поднятии и отведении руки кзади отмечается исчезновение пульса на лучевой артерии. Тест на венозный застой: после 1–2 мин. удержания руки в поднятом положении визуализируется набухание подкожных вен и акроцианоз кисти.

С учетом данных физикального обследования и положительных провокационных проб, свидетельствующих о компрессии нейрососудистых структур, для верификации диагноза были проведены следующие инструментальные исследования.

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) была выявлена эхографическая картина компрессии левой подключичной вены в реберно-ключичном промежутке при выполнении динамических проб, что является косвенным признаком венозного варианта СГВ. Также выявлялся турбулентный поток в месте компрессии. Постстенотическая дилатация с наличием тромба в просвете.

Рекомендована компьютерная томографическая ангиография (КТ-ангиография) с провокационными пробами для уточнения степени и протяженности компрессии.

При КТ-ангиографии в состоянии покоя и с отведением рук выявлены анатомические изменения: экзостозы, которые визуализируются с обеих сторон (преимущественно слева), на нижних поверхностях ключиц. Приводят к уменьшению расстояния между ключицами и первыми ребрами (рис. 1 А, Б).

Правая сторона: подключичная вена контрастирована однородно. Реберно-ключичное расстояние: в покое – 4,5 мм, при поднятии руки – 2 мм. Положение сосудов: в покое подключичные артерия и вена расположены

позади сужения; при поднятии руки вена смещается вперед и компримируется между ключицей и первым ребром. Размеры вены при компрессии: ширина – 14 мм, толщина – на уровне бугорка гиперостоза 2 мм, кпереди от бугорка – 4 мм, кзади от бугорка – 6 мм.

Левая сторона (более выраженные изменения): реберно-ключичное расстояние: в покое – 2 мм (уже,

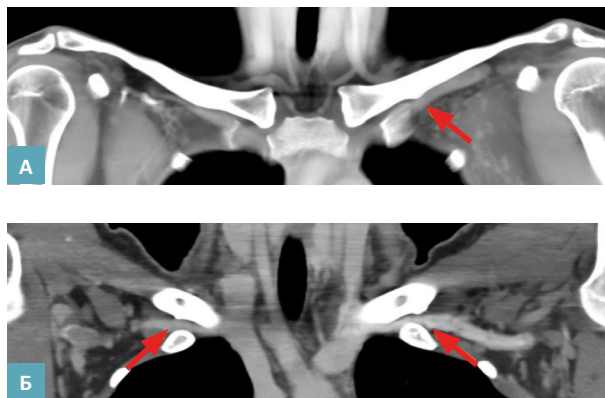


Рис. 1. КТ-ангиография. Мультипланарная реконструкция во фронтальной плоскости. Оценка компрессии подключичной артерии на уровне ключицы: А) в состоянии покоя; Б) при отведении левой руки. С обеих сторон (более выражено слева) визуализируются экзостозы нижних поверхностей ключиц, приводящие к уменьшению пространства между ключицами и первыми ребрами.

Fig. 1. CT angiography with multiplanar reconstruction in the frontal plane. Assessment of subclavian artery compression at the level of the clavicle: A) at rest; B) with the left arm abducted. Bilateral exostoses (more prominent on the left) are seen on the inferior surfaces of the clavicles, resulting in reduced space between the clavicles and first ribs.

чем справа), при поднятии руки – 2 мм. Положение вены: в покое артерия и вена расположены позади сужения (рис. 2 А, Б); при поднятии руки вена смещается вперед, компримируется, контрастирование снижено. Состояние вены: дистальнее уровня компрессии – контрастирование сохранено, проксимальнее – неравномерное сужение, деформация, частичный тромбоз (рис. 3).

Коллатерали: расширение подкожных вен передней грудной стенки слева (рис. 4).

Заключение: КТ-признаки: СГВ. Гиперостоз нижних поверхностей ключиц. Реберно-ключичная компрессия подключичных вен с обеих сторон (более выражена слева). Хронический тромбоз, рубцовая деформация подключичной и подмышечной вен слева. Венозные коллатерали слева.

ОБСУЖДЕНИЕ

СГВ остается сложной диагностической и терапевтической задачей в клинической практике. Диагностика СГВ часто затруднена из-за вариативности клинической картины и отсутствия патогномоничных симптомов. По данным исследований, до 50 % пациентов изначально получают ошибочный диагноз [7].

Рентгенография грудной клетки и шейного отдела позвоночника является первым этапом диагностики, позволяя выявить костные аномалии – шейные ребра, деформации ключиц и позвонков (например, гипертрофированный поперечный отросток С7), а также межпозвоночные дископатии, вызывающие

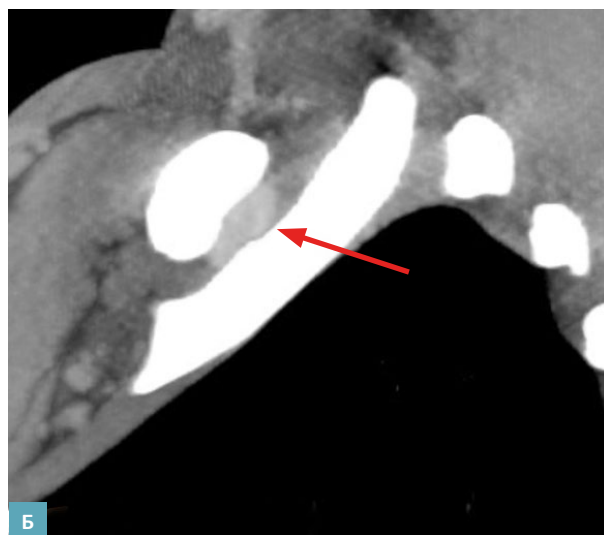


Рис. 2. КТ-ангиография. Мультипланарная реконструкция во фронтальной (А) и сагиттальной (Б) плоскостях на уровне ключицы и первого ребра при отведении симптоматической руки. Подключичная вена смещается кпереди и компримируется между ключицей и первым ребром.

Fig. 2. CT angiography with multiplanar reconstruction in the frontal (A) and sagittal (B) planes at the level of the clavicle and first rib upon abduction of the arm with the symptom. The subclavian vein is displaced anteriorly and compressed between the clavicle and first rib.

шейно-плечевую невралгию. Кроме того, обычная рентгенограмма грудной клетки может исключить наличие крупных опухолей в грудной полости [8]. Однако рентгенография имеет существенные ограничения в диагностике СГВ. Так, по данным Kushwaha A. и соавт., рентген выявляет только 12–15 % клинически значимых аномалий при СГВ [7]. Исследование не позволяет визуализировать мягкотканые структуры, а также оценить состояние сосудов (подключичных артерии и вены), нервных стволов (плечевого сплетения), мышц и связок [8].

УЗИ обладает чувствительностью всего 60–70 %, которая зависит от квалификации специалиста [9]. Основные недостатки метода связаны со сложностью визуализации структур в реберно-ключичном промежутке, риском ложноположительных и ложно-



Рис. 3. КТ-ангиография. Мультипланарная реконструкция во фронтальной плоскости на уровне левой подключичной вены при отведении симптоматической руки. Выявляется деформация и неравномерное сужение подключичной вены, а также наличие тромба в просвете плечевой вены.

Fig. 3. CT angiography with multiplanar reconstruction in the frontal plane at the level of the left subclavian vein upon abduction of the symptomatic arm. Deformation and uneven narrowing of the subclavian vein are revealed, along with the presence of a thrombus within the lumen of the brachial vein.

отрицательных заключений, невозможностью адекватно оценить аномалии первого ребра (гиперостоз, деформации), костные экзостозы ключицы, пространственные соотношения в реберно-ключичном промежутке. Кроме того, возникают сложности при проведении провокационных проб: ультразвуковое окно перекрывается ключицей при отведении руки [10].

При проведении компьютерной томографии (КТ) обязательно должно быть указано подозрение на СГВ, поскольку протокол исследования должен быть адаптирован к этим показаниям. Визуализация грудного выхода часто требует специальных протоколов и позиционирования, которые не присущи стандартным протоколам КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела позвоночника или грудной клетки. КТ обычно проводится в «нейтральном» и «напряженном» положениях. Изображения получаются от локтя к дуге аорты с приведенными руками (нейтральными) с последующей абдукцией (напряженной) и повторной визуализацией. Когда показано контрастирование, сканирование выполняется с помощью контралатеральной антекубитальной внутривенной инъекции либо с задержкой эмпирического сканирования от 15 до 20 с, либо с болюсным отслеживанием над восходящей аортой [1]. Некоторые специалисты добавляют дополнительный шаг в виде размещения контралатеральной руки в абдукции (с симптоматическим ипсилатеральным плечом в нейтральном положении) для минимизации артефакта полосы.

Zurkiya O. и соавт. был предложен протокол КТ-исследования, включающий сбор данных до введения контрастного вещества, за которым следует артериальная фаза с болюсным введением половины контрастного вещества с приведением симптоматической руки и отводом бессимптомной или менее



Рис. 4. КТ-ангиография. Мультипланарная реконструкция во фронтальной плоскости на уровне II–III ребер (передняя грудная стенка). Визуализируется расширение подкожных вен слева, обусловленное компенсаторным коллатеральным кровотоком (стрелка).

Fig. 4. CT angiography with multiplanar reconstruction in the frontal plane at the level of the II–III ribs (anterior chest wall). Dilatation of the subcutaneous veins on the left is visualized, secondary to compensatory collateral blood flow (arrow).

симптоматической руки, и вторая артериальная фаза после введения оставшейся половины контрастного вещества с отведением симптоматической руки и приведением контралатеральной руки [10]. В исследовании Khalilzadeh O. и соавт. было продемонстрировано стандартное обследование при расположении рук пациента в нейтральном положении, без каких-либо дополнительных сканирований после провокационных маневров с целью снижения дозы облучения. В качестве метода постобработки авторы предлагают реконструировать КТ-изображения при толщине среза 1 мм и 2 мм с определенными трехмерными изображениями грудного выхода [2]. При подозрении на венозную форму СГВ может быть добавлена дополнительная инфузия контрастного вещества в предкубитальную вену непораженной или менее пораженной стороны (для минимизации артефакта полосы из-за контрастного вещества в инъекционной вене) для максимального увеличения потока разбавленного контрастного вещества в венозную систему пораженной руки. Это может помочь улучшить идентификацию любой внешней компрессии, венозного тромба или любой другой аномалии, потенциально приводящей к клинически симптоматическому венозному СГВ [2]. Johnson B. L. и соавт. продемонстрировали преимущества КТ-ангиографии, выполняемой в состоянии покоя и компрессионными пробами для исследования сосудистых структур грудного отдела. Эта методика позволяет отлично визуализировать любой стеноз сосудов, обусловленный как мягкими тканями, так и костными аномалиями. Кроме того, КТ позволяет легко обнаруживать любые предрасполагающие анатомические факторы и проводить эффективную дифференциальную диагностику с другими патологическими состояниями, такими как апикальные опухоли легких. В соответствии с критериями Американского колледжа радиологии (American College of Radiology – ACR), важны все следующие элементы: время получения изображения в соответствии с введением контрастного вещества и реконструкция/переформатирование трехмерных

визуализаций для артериальной, а не для венозной оценки [1].

Динамическая КТ-ангиография является «золотым стандартом» для диагностики сосудистых форм СГВ (чувствительность метода составляет 95 %, специфичность – 98 %) [6]. Метод позволяет визуализировать компрессию в различных положениях руки. Выявляет преходящие стенозы, которые не видны в состоянии покоя.

В представленном клиническом наблюдении применение комплексного подхода, включающего физикальное обследование, УЗИ и КТ-ангиографию с провокационными пробами (отведение и приведение рук), позволило диагностировать динамическую компрессию подключичных вен и выявить анатомические предпосылки (гиперостоз ключицы). Это подчеркивает важность индивидуальной оценки степени компрессии и ее клинической значимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СГВ является одной из ключевых причин хронической ишемии верхних конечностей и неврологических нарушений. Заболевание сложно диагностировать из-за полиморфной клинической картины, характерной для других патологий (стенокардия, остеохондроз, межреберная невралгия, плечелопаточный периаартрит и др.).

Комплексный диагностический подход, включающий физикальное обследование, УЗИ и КТ-ангиографию с провокационными пробами (отведение/приведение рук) позволяет точно определить локализацию компрессии подключичных вен, артерий и плечевого сплетения, оценить взаимодействие сосудов с окружающими тканями (мышцы, костные структуры, связки) и установить клинически значимые анатомические аномалии (гиперостоз ключицы, шейные ребра). Полученные данные не только способствуют верификации диагноза, но и являются основой для планирования хирургического лечения, направленного на декомпрессию пораженных структур.

Список источников / References

1. Li N, Dierks G, Vervaeke HE, Jumonville A, Kaye AD, Myrcik D, et al. Thoracic Outlet Syndrome: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021 Mar 1;10(5):962. <https://doi.org/10.3390/jcm10050962>
2. Khalilzadeh O, Glover M, Torriani M, Gupta R. Imaging Assessment of Thoracic Outlet Syndrome. *Thorac Surg Clin*. 2021 Feb;31(1):19-25. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.09.002>
3. Panther EJ, Reintgen CD, Cueto RJ, Hao KA, Chim H, King JJ. Thoracic outlet syndrome: a review. *J Shoulder Elbow Surg*. 2022 Nov;31(11):e545-e561. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2022.06.026>
4. Wilbourn AJ. 10 most commonly asked questions about thoracic outlet syndrome. *Neurologist*. 2001 Sep;7(5):309-12. <https://doi.org/10.1097/00127893-200109000-00008>

5. Altuwaijri TA. Comparison of duplex ultrasound and hemodynamic assessment with computed tomography angiography in patients with arterial thoracic outlet syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 9;101(36):e30360. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000030360>
6. Rizzo S, Talei Franzesi C, Cara A, Cassina EM, Libretti L, Pironcini E, et al. Diagnostic and Therapeutic Approach to Thoracic Outlet Syndrome. *Tomography*. 2024 Sep 1;10(9):1365-1378. <https://doi.org/10.3390/tomography10090103>
7. Kushwaha A, Nayak U, Buggaveeti R, Budharapu A, Vaidyanathan A, Munnangi A. Trans-Cervical Approach To The Thoracic Outlet Syndrome. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024 Aug;76(4):3532-3536. <https://doi.org/10.1007/s12070-024-04597-9>
8. Cavanna AC, Giovanis A, Daley A, Feminella R, Chipman R, Onyeukwu V. Thoracic outlet syndrome: a review for the primary care provider. *J Osteopath Med*. 2022 Aug 29;122(11):587-599. <https://doi.org/10.1515/jom-2021-0276>
9. Expert Panels on Vascular Imaging, Thoracic Imaging, and Neurological Imaging; Zurkiya O, Ganguli S, Kalva SP, Chung JH, Shah LM, Majdalany BS, et al. ACR Appropriateness Criteria® Thoracic Outlet Syndrome. *J Am Coll Radiol*. 2020 May;17(5S):S323–S334. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.01.029>
10. Stegemann E, Larbig J, Stegemann B, Portig I, Prescher H, Bürger T. Validity of Ultrasound for the Diagnosis of Arterial Thoracic Outlet Syndrome. *EJVES Vasc Forum*. 2024 Feb 14;61:92-98. <https://doi.org/10.1016/j.ejvsf.2024.02.003>

Информация об авторах:

Титова Лилия Александровна – д.м.н., заведующая кафедрой инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8421-3411>, eLibrary SPIN: 9157-4149, AuthorID: 606593, Scopus Author ID: 57200567055

Грицай Андрей Александрович [✉] – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0004-8237-3907>, eLibrary SPIN: 4311-6986, AuthorID: 1246982

Толстых Елена Михайловна – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4123-1177>, eLibrary SPIN: 5901-7333, AuthorID: 794960, Scopus Author ID: 57201184239

Маркс Светлана Ивановна – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4156-127X>, eLibrary SPIN: 2762-5466, AuthorID: 736516

Ищенко Наталья Владимировна – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0306>, eLibrary SPIN: 7735-9012, AuthorID: 606595

Анисимов Михаил Викторович – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
eLibrary AuthorID: 260467

Гончарова Анна Юрьевна – ассистент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0719-8078>, eLibrary SPIN: 7754-2647, AuthorID: 1094817

Баранов Илья Альбертович – ассистент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6258-7906>, eLibrary SPIN: 7640-5197, AuthorID: 1094842

Хаецкая Лидия Александровна – клинический ординатор кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация

Information about authors:

Liliya A. Titova – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8421-3411>, eLibrary SPIN: 9157-4149, AuthorID: 606593, Scopus Author ID: 57200567055

Andrey A. Gridsay [✉] – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8237-3907>, eLibrary SPIN: 4311-6986, AuthorID: 1246982

Elena M. Tolstykh – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4123-1177>, eLibrary SPIN: 5901-7333, AuthorID: 794960, Scopus Author ID: 57201184239

Svetlana I. Marks – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4156-127X>, eLibrary SPIN: 2762-5466, AuthorID: 736516

Natalia V. Ischenko – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0306>, eLibrary SPIN: 7735-9012, AuthorID: 606595

Mikhail V. Anisimov – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
eLibrary AuthorID: 260467

Anna Yu. Goncharova – Assistant of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0719-8078>, eLibrary SPIN: 7754-2647, AuthorID: 1094817

Ilya A. Baranov – Assistant of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6258-7906>, eLibrary SPIN: 7640-5197, AuthorID: 1094842

Lidiya A. Haetskaya – Clinical resident of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Участие авторов:

Титова Л. А. – концепция исследования, интерпретация данных визуализации, написание и редактирование рукописи;
Грицай А. А. – разработка методологии исследования, анализ литературных данных, клиническая интерпретация результатов;
Толстых Е. М. – сбор и систематизация клинических данных, подготовка иллюстративного материала;
Маркс С. И. – выполнение и анализ инструментальных исследований (КТ, МРТ), обработка изображений;
Ищенко Н. В. – анализ лабораторных показателей, ведение медицинской документации;
Анисимов М. В. – проведение 3D-реконструкций, техническая обработка визуализационных данных;
Гончарова А. Ю. – сбор и систематизация клинических данных, подготовка иллюстративного материала;
Баранов И. А. – клиническое наблюдение пациента, интерпретация симптомов.
Хаецкая Л. А. – анализ лабораторных показателей, ведение медицинской документации.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Titova L. A. – research concept, interpretation of imaging data, writing and editing of the manuscript;
Gridsay A. A. – development of research methodology, analysis of literature data, clinical interpretation of results;
Tolstykh E. M. – collection and systematization of clinical data, preparation of illustrative material;
Marks S. I. – conduction and analysis of the instrumental examinations (CT, MRI), image processing;
Ischenko N. V. – analysis of laboratory parameters, maintenance of medical records;
Anisimov M. V. – carrying out 3D reconstructions, technical processing of visualization data;
Goncharova A. Yu. – collection and systematization of clinical data, preparation of illustrative materials;
Baranov I. A. – clinical observation of the patient, interpretation of symptoms;
Haetskaya L. A. – analysis of laboratory parameters, maintenance of medical records.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Метастатическое поражение головного мозга при раке предстательной железы

П. Г. Березин^{1✉}, В. П. Дору-Товт^{1,2}, К. М. Ньюшко³

¹ Тамбовский областной онкологический клинический диспансер, г. Тамбов, Российская Федерация

² Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ berezinpetr@yandex.ru

Аннотация

Головной мозг – одна из наиболее редких локализаций метастазирования рака предстательной железы (РПЖ) с частотой встречаемости менее 2 %. Метастазы РПЖ в головном мозге связаны с неблагоприятным прогнозом из-за выраженной симптоматики, что, как правило, значительно ухудшает качество жизни. Медиана выживаемости таких пациентов составляет от 2 до 12 мес. после постановки диагноза. Прогноз выживаемости определяется вариантом гистологического строения первичной опухоли, своевременным лечением основного заболевания, размерами, локализацией и количеством метастатических очагов в головном мозге. Ввиду редкости состояния в настоящее время не существует крупных клинических исследований, посвященных метастатическому поражению головного мозга при РПЖ и не разработан алгоритм лечения данной группы пациентов.

В данной статье представлены клинические наблюдения пациентов, больных РПЖ с метастатическим поражением головного мозга. Был проведен анализ влияния локализации метастатических очагов на прогноз заболевания, детализированы клинические характеристики пациентов с интракраниальными метастазами, описаны методы лечения и исходы выживаемости.

Клинические наблюдения 2 пациентов, получивших комбинированную терапию – гормонотерапию в сочетании с химиотерапией, хирургическим и лучевым лечением на область удаленного метастаза в головном мозге. В первом клиническом наблюдении выживаемость после выявления заболевания составила 16 мес., после выявления метастатического поражения головного мозга – 12 мес., во втором клиническом наблюдении 13 мес. и 2 мес. соответственно. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга метастатическое поражение правой затылочной области обнаружено в 1-м случае и правой гемисферы мозжечка – во 2-м случае наблюдения. В обоих случаях по данным МРТ малого таза диагностирована местно-распространенная опухоль предстательной железы. По данным комплексного радиологического обследования у больных верифицированы отдаленные метастазы, имело место наличие метакронного поражения головного мозга. Причиной смерти больных явилось прогрессирование РПЖ в виде метастатического поражения головного мозга.

В клинической практике метастазы в головном мозге при РПЖ как изолированное поражение встречаются крайне редко. Описание клинического состояния пациентов и тяжести течения заболевания является важным в представлении опыта лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова:

рак предстательной железы, метастазы, головной мозг, методы лечения, клиническое наблюдение

Для цитирования: Березин П. Г., Дору-Товт В. П., Ньюшко К. М. Метастатическое поражение головного мозга при раке предстательной железы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(2): 114–123. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-10> EDN: QZNJZI

Для корреспонденции: Березин Пётр Георгиевич – врач-онкоуролог ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация

Адрес: 392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Московская, д. 29Б

E-mail: berezinpetr@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>, eLibrary SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266, Scopus Author ID: 57208280280

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От законных представителей получено письменное добровольное согласие на публикацию описания клинического наблюдения.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: один из авторов, К. М. Ньюшко, является членом редколлегии журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 21.03.2025; одобрена после рецензирования 02.06.2025; принята к публикации 06.06.2025.

Metastatic brain lesions in prostate cancer

P. G. Berezin^{1✉}, V. P. Doru-Tovt^{1,2}, K. M. Nyushko³

¹ Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation

² Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation

³ Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

✉ berezinpetr@yandex.ru

Abstract

The brain is one of the rarest locations of prostate cancer (PC) metastasis with a frequency of less than 2 %. PC metastases in the brain are associated with an unfavorable prognosis due to severe symptoms, which, as a rule, significantly impairs the quality of life. The median survival rate of such patients ranges from 2 to 12 months after diagnosis. The prognosis of survival is determined by the variant of the histological structure of the primary tumor, timely treatment of the underlying disease, size, localization and number of metastatic foci in the brain. Due to the rarity of the condition, there are currently no major clinical studies on metastatic brain damage in prostate cancer and no treatment algorithm has been developed for this group of patients.

This article presents clinical observations of patients with prostate cancer with metastatic brain damage. The influence of the localization of metastatic foci on the prognosis of the disease was analyzed, the clinical characteristics of patients with intracranial metastases were detailed, treatment methods and survival outcomes were described.

Clinical observations of 2 patients who received combination therapy, i.e. hormonal therapy in combination with chemotherapy, surgery and radiation treatment for the area of distant metastasis in the brain. In the first clinical case, survival after detection of the disease was 16 months, after detection of metastatic brain lesion – 12 months, in the second clinical case – 13 months and 2 months, respectively. During magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, a metastatic lesion of the right occipital lobe was detected in 1 case and the right hemisphere of the cerebellum in 2 cases of observation. In both cases, an MRI scan of the pelvis revealed a locally advanced prostate tumor. According to a comprehensive radiological examination, distant metastases were verified in patients, and metachronous brain damage occurred. The cause of death of the patients was the progression of prostate cancer in the form of metastatic brain damage.

In clinical practice, brain metastases in prostate cancer as an isolated lesion are extremely rare. A description of the clinical condition of patients and the severity of the disease is important in presenting the treatment experience for this category of patients.

Keywords:

prostate cancer, metastases, brain, treatment methods, clinical observation

For citation: Berezin P. G., Doru-Tovt V. P., Nyushko K. M. Metastatic brain lesions in prostate cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(2): 114–123. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-10> EDN: QZNJZI

For correspondence: Petr G. Berezin – MD, Oncourologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation

Address: 29B Moskovskaya str., Tambov, 392000, Russian Federation

E-mail: berezinpetr@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>, eLibrary SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266, Scopus Author ID: 57208280280

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013.

A written voluntary consent has been obtained from the legal representatives to publish the description of the clinical observation.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Kirill M. Nyushko is the Member Editorial Board of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 21.03.2025; approved after reviewing 02.06.2025; accepted for publication 06.06.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто возникающих онкоурологических заболеваний у мужчин в Российской Федерации. Частота выявления заболевания увеличивается благодаря проведению скрининговых программ и внедрению современных методов диагностики и в клиническую практику [1–3]. Среди выявленных 44 706 новых случаев РПЖ местно-распространенные и метастатические стадии составили 40,3 %.

Наиболее частыми локализациями метастазов при РПЖ являются кости осевого скелета – 90 %, лимфатические узлы – 10,6 %, висцеральные поражения: легкие – 9,1 %, печень – 10,2 % [4, 5]. Вторичное пораже-

ние головного мозга – явление редкое и составляет менее 2 %. Прогноз для жизни данных пациентов крайне неблагоприятный [6, 7]. Стратегия лечения больных РПЖ с метастазами в головном мозге является актуальной проблемой, так как не определена последовательность этапов проводимой терапии, а стандартная системная терапия имеет неудовлетворительные результаты выживаемости.

Приводим описание клинических наблюдений пациентов с целью анализа влияния локализации метастатических очагов на прогноз заболевания.

Клиническое наблюдение 1

Пациент 64 лет. В декабре 2022 г. обратился за медицинской помощью с жалобами на затруднен-

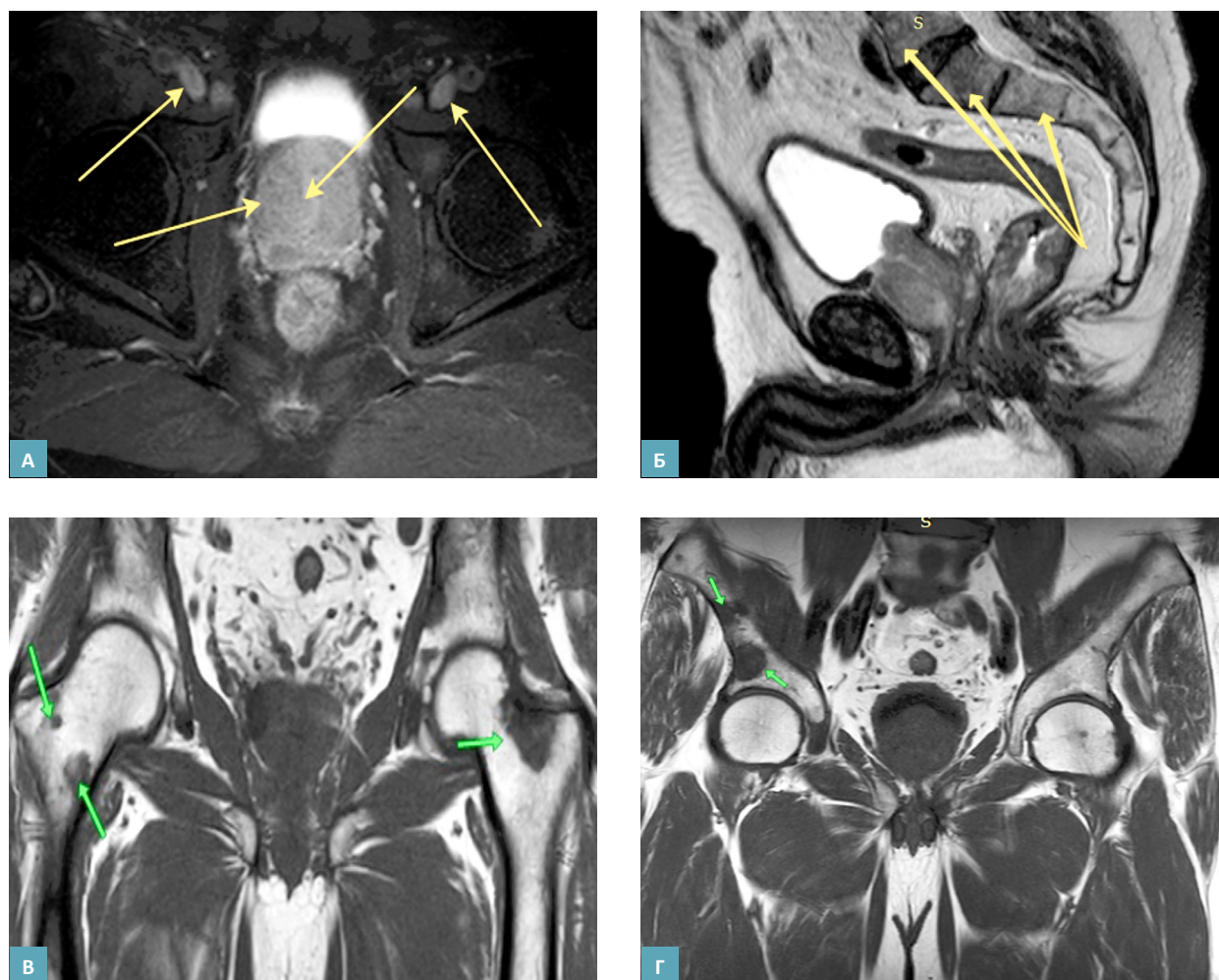


Рис. 1. МРТ-исследование малого таза с контрастированием: А – локализация процесса в предстательной железе и лимфоузлах (желтые стрелки); Б – метастазы в крестец (желтые стрелки); В – метастазы в шейку бедренных костей слева и справа (зеленые стрелки); Г – метастазы в кости таза (правая подвздошная кость) (зеленые стрелки).

Fig. 1. Contrast MRI of the small pelvis. A – localization of the process in the prostate gland and lymph nodes (yellow arrows); Б – metastases to the sacrum (yellow arrows); В – metastases to the neck of the femoral bones on the left and right (green arrows); Г – metastases to the pelvic bone (right ilium) (green arrows).

ное мочеиспускание, никтuriю и высокий уровень ПСА (94,2 нг/мл), выявленные при прохождении диспансеризации в поликлинике по месту жительства. При пальцевом ректальном исследовании предстательной железы определялось опухолевое поражение левой доли без изменения капсулы железы. До момента обращения к специалисту дополнительного лечения не получал. В декабре 2022 г. выполнена биопсия предстательной железы. По данным гистологического анализа – ацинарная аденокарцинома Глисон 6 ISUP Грейд 1.

В январе 2023 г. проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза с контрастированием, по данным которой было установлено увеличение предстательной железы 45 × 51 × 46 мм (рис. 1 А–Г). В левой половине периферической зоны обнаружен участок ткани пониженного сигнала размером 19 × 7 мм без поражения капсулы железы, отмечается снижение интенсивности магнитно-резонансного сигнала от транзиторной зоны. Выявлено увеличение лимфоузлов таза (внутренние и наружные подвздошные справа – 15 × 15 мм по короткой оси). Категория изменений по шкале PI – RADS 4.

По данным остеосцинтиграфии определялось метастатическое поражение костей таза – шейка правой и левой бедренной кости: 12 × 14 мм и 13 × 16 мм, 32 × 23 мм соответственно, подвздошная кость справа 2 очага: 23 × 19 мм и 25 × 23 мм, тела позвонков L 5, S1-S2 – очаги до 30 мм в диаметре.

В январе 2023 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде появления мозговой симптоматики – головокружения, головных болей, сужение полей зрения. Проведено МРТ головного мозга с контрасти-

рованием (клариксан), по данным которой выявлена метастатическая опухоль правой затылочной доли размером 76 × 48 × 64 мм, накапливающую контрастное вещество (рис. 2). Выполнена остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc-пирфотехом, по результатам которой обнаружены множественные метастазы в костях (череп, плечевые кости, грудина, ребра, ключицы левая лопатка, позвоночник (все отделы), кости таза, бедренные кости. Метастатические очаги представлены на рис. 3.

При компьютерной томографии (КТ) грудной и брюшной полости метастатического поражения лимфоузлов и внутренних органов не выявлено.

Из неврологического статуса: общемозговая симптоматика – головные боли. Очаговая симптоматика – сужение полей зрения, признаки поражения зрительного пути в правом полушарии головного мозга. Менингеальная симптоматика – нет. Черепно-мозговые нервы – обоняние сохранено, центральное зрение без патологии. Левосторонняя гомонимная гемианопсия. Движения глазных яблок в полном объеме. В позе Ромберга стоит напряженно. Функцию тазовых органов контролирует.

Учитывая наличие выраженной симптоматики, определяющей клиническое течение заболевания, в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России 09.02.2023 г. выполнено микрохирургическое удаление опухоли правой затылочной области с нейрофизиологическим мониторингом проводящих путей мозга.

Март 2023 г. – пересмотр гистологических препаратов (Клиника Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования,

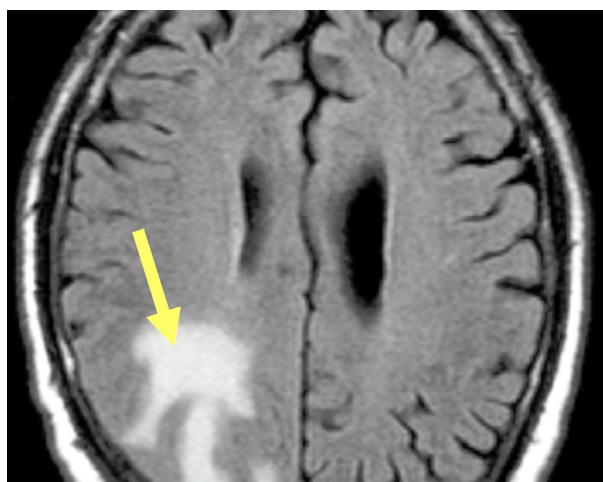


Рис 2. МРТ головного мозга с контрастированием (клариксан). Контраст-позитивная метастатическая опухоль правой затылочной доли (желтая стрелка).

Fig. 2. Contrast MRI of the brain (clariscan). Contrast-positive metastatic tumor of the right occipital lobe (yellow arrow).

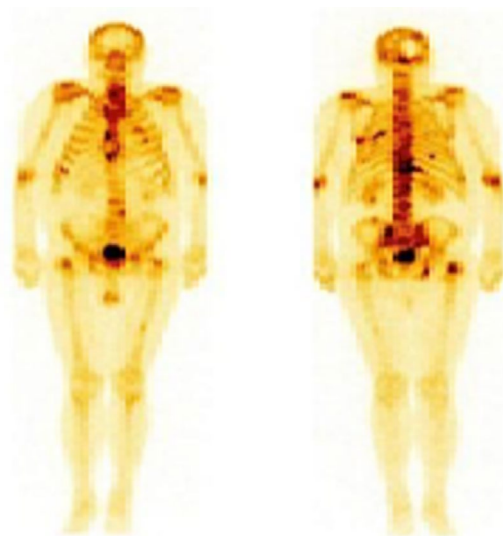


Рис. 3. Остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc-пирфотехом

Fig. 3. Osteoscintigraphy with ^{99m}Ts-pirfotech

г. Москва) – ацинарная аденокарцинома простаты – 9 баллов по Глисон (4+5).G3. Прогностическая группирующая группа V.

Установлен клинический диагноз: рак предстательной железы стадия 4 cT2bN1M1b, с. (по классификации TNM). Метастаз в головной мозг, множественные метастазы в костях, лимфоузлах таза. Высокий риск прогрессирования. Глисон – 9 (4+5). Молекулярно-генетическое исследование на мутации в генах BRCA 1/2 методом NGS – клинически значимых мутаций не выявлено.

Гистологическое заключение – метастаз аденокарциномы предстательной железы. Учитывая гистологическое строение удаленной метастатической опухоли, пациенту в марте 2023 г. (через месяц после хирургического лечения) проведена лучевая терапия в дозе 30 Гр на ложе удаленного метастаза правой затылочной доли по методике VMAT; РОД 6, 0 Гр. Количество фракций 5.

С декабря 2022 г. проводилось комбинированное лечение в виде кастрационной терапии аналогами лютоинизирующего гормона релизинг гормона ЛГРГ (диферелин 11,25 мг п/к 1 раз в 3 мес.) в сочетании с доцетакселом из расчета дозы препарата 75 мг/м² каждые 21 день – 6 курсов.

Через 6 мес. лечения – стабилизация со стороны первичной опухоли предстательной железы и метастатически пораженных лимфоузлов таза, костей скелета, но имеет место возникновение метакронной опухоли (аденокарцинома) прямой кишки. Результаты МРТ малого таза и головного мозга представлены на рис. 4–6.

Смерть больного в мае 2024 г. на фоне продолжающейся гормонотерапии диферелином и проведения 8

курсов доцетаксела, от прогрессирования рака предстательной железы. Выживаемость составила 16 мес. от начала заболевания и 12 мес. от момента выявления метастатического поражения головного мозга.

Клиническое наблюдение 2

Пациент 62 лет. В сентябре 2022 г. обратился за медицинской помощью с жалобами на боли в позвоночнике и затрудненное мочеиспускание. Уровень ПСА – 8,1 нг/мл. При ректальном осмотре предстательной железы выявлено поражение левой доли, капсулы и семенных пузырьков. МРТ органов малого таза с контрастным усилением (klarискан) от 29.09.2022 г. – опухоль предстательной железы в периферической и транзитной зоне с инвазией в семенные пузырьки PIRADS 5 (рис. 7). В октябре 2022 г. выполнена остеосцинтиграфия: метастазы левой плечевой кости, тела 6, 7, 10 грудной позвонки 7 ребро слева (рис. 8). По результатам гистологического исследования: ацинарная аденокарцинома предстательной железы, Глисон 8 (4+4).

Установлен диагноз: C61 Рак предстательной железы стадия 4 T3bN0M1b Глисон 8(4+4). Метастазы в костях (7 ребро слева, 6, 7, 10 грудной позвонок, левая плечевая кость), ISUP гр 4.

Сопутствующее заболевание: рак левой грудной железы. Состояние после хирургического лечения от 2015 г. В процессе лечения тамоксифеном в постоянном режиме.

С учетом критериев CHAARTED и LATITUDE пациенту с сентября 2022 по сентябрь 2023 г. назначена комбинированная терапия – АДТ (Элигард 45 мг п/к 1 раз в 6 мес. + доцетаксел 75 мг/м²–6 курсов лечения).

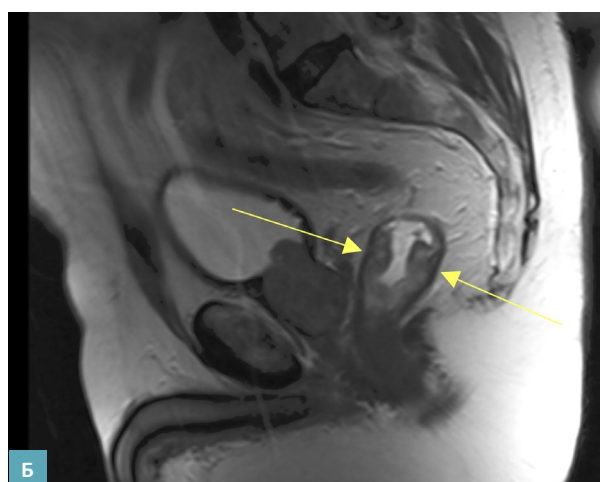
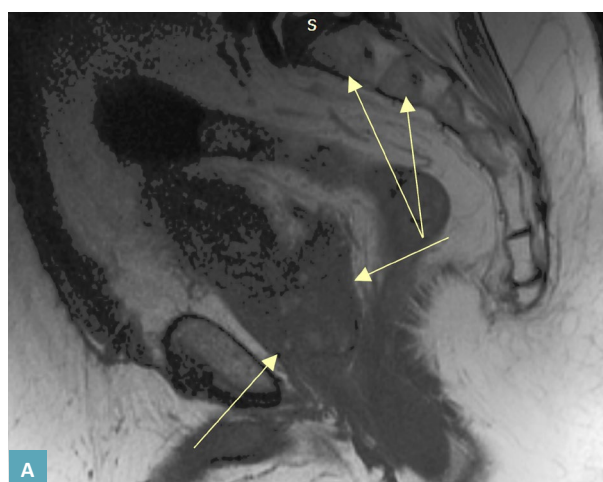


Рис. 4. МРТ малого таза через 6 мес. лечения: А – стабилизация процесса со стороны предстательной железы и метастатических очагов в крестце (желтые стрелки); Б – метакронная опухоль (аденокарцинома) прямой кишки (желтые стрелки).

Fig. 4. MRI of the small pelvis after 6 months of treatment. A – stabilization of the process from the prostate gland and metastatic foci in the sacrum (yellow arrows); Б – metachronous tumor (adenocarcinoma) of the rectum (yellow arrows).

Через 12 мес. после проведения 6 курсов доцетаксела и продолжающейся АДТ агонистами ЛГРГ от начала заболевания – метастаз в мозжечок (правая гемисфера) (рис. 9). Через месяц после хирургического удаления метастатического поражения мозжечка – жидкость в области послеоперационной зоны размерами 76 × 69 × 48 мм и остаточная опухоль мозжечка (рис. 10).

Неврологический статус: из общемозговой симптоматики – головокружение, рвота 1 раз в день, очаговая симптоматика – неустойчивость в позе

Ромберга, сознание сохранено (по шкале ком Глазго 15 баллов). Зрачки D = S. Фотореакция живая. Положительные корнеальные рефлексы. Глотание, фонация не нарушены. Сухожильные рефлексы D = S. Функцию тазовых органов контролирует. Менингеальных знаков нет. Патологических стопных знаков нет.

25.09.2023 г. – микрохирургическое удаление метастаза из правой гемисферы мозжечка (ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурден-

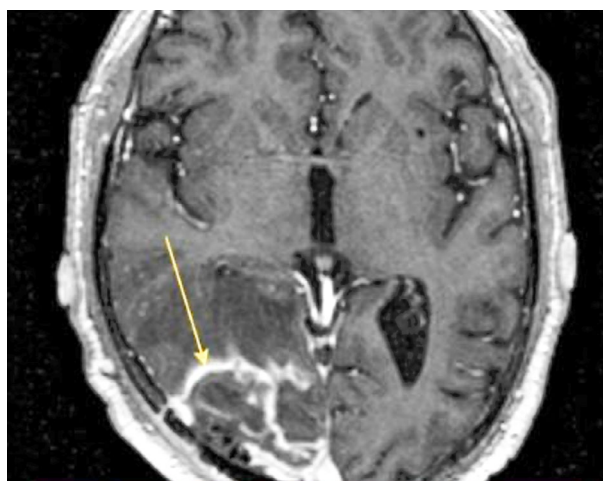


Рис. 5. МРТ головного мозга через 1 мес. после хирургического лечения. Геморрагическое пропитывание после хирургического удаления метастаза правой затылочной области (желтая стрелка).

Fig. 5. MRI of the brain 1 month after surgical treatment. Hemorrhagic infiltration after surgical removal of metastasis of the right occipital region (yellow arrow).



Рис. 6. МРТ головного мозга через 6 мес. после хирургического лечения. Сохраняется отек тканей головного мозга в послеоперационной области после лучевой терапии в дозе 30 гр (желтая стрелка).

Fig. 6. MRI of the brain 6 months after surgical treatment. Brain tissue edema persists in the postoperative area after radiation therapy at a dose of 30 gy (yellow arrow).



Рис. 7. МРТ органов малого таза с контрастным усилением (кларискан). Опухоль предстательной железы периферической и транзиторной зоны с инвазией в семенные пузырьки (желтые стрелки).

Fig. 7. MRI of the pelvic organs with contrast enhancement (clariscan). A tumor of the prostate gland of the peripheral and transient zone with invasion of the seminal vesicles (yellow arrows).

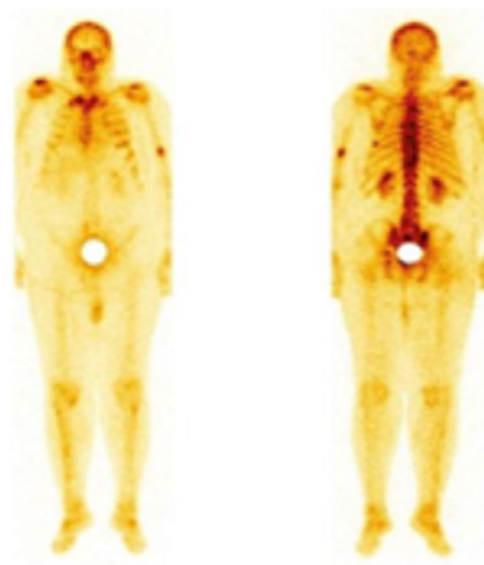


Рис. 8. Остеосцинтиграфия

Fig. 8. Osteoscintigraphy

ко» Минздрава России). Гистологическое заключение – вторичное злокачественное новообразование из карциномы предстательной железы.

Дата смерти 03.11.2023 г. через месяц после хирургического удаления метастатической опухоли мозжечка. В течение периода наблюдения с сентября 2022 по ноябрь 2023 г. больной получал АДТ – элигардом в дозе 45 мг п/к на 6 мес. лечения в постоянном режиме + доцетаксел 6 курсов в дозе 75 мг/м². Выживаемость составила 13 мес. от начала заболевания и 2 мес. от момента выявления метастатического поражения головного мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ

В клиническом течении РПЖ метастатическое поражение головного мозга является редкой мишенью, на долю которого приходится от 0,2–2 % среди всех метастазов в головном мозге при различных злокачественных новообразованиях [8, 9]. При наличии интракраниальных метастазов наиболее частой локализацией являются: внутримозговое – 80 %, мозжечок до 8 %, ствол мозга – 3 % [9]. Наличие внутримозговых метастазов коррелирует с лучшей выживаемостью по сравнению с локализацией метастазов



Рис. 9. МРТ головного мозга с контрастированием (klariscan) в сагиттальной (А) и аксиальной проекции (Б). Опухоль правой гемисферы мозжечка размерами 52 × 32 × 36 мм (желтые стрелки).

Fig. 9. MRI of the brain with contrast (clariscan) in sagittal projection (A) and axial projection (B). Tumor of the right hemisphere of the cerebellum measuring 52 × 32 × 36 mm (yellow arrows).

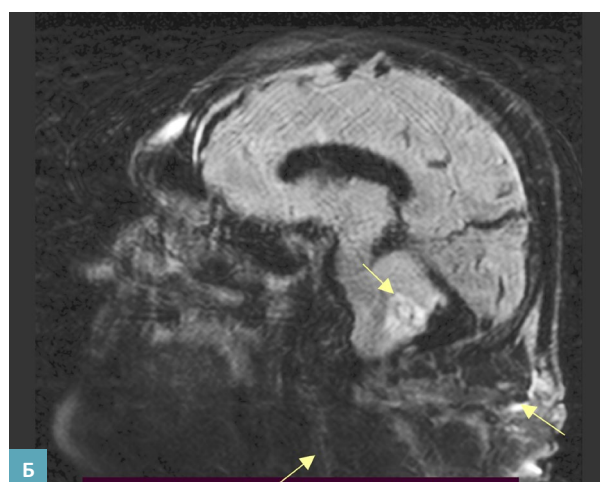
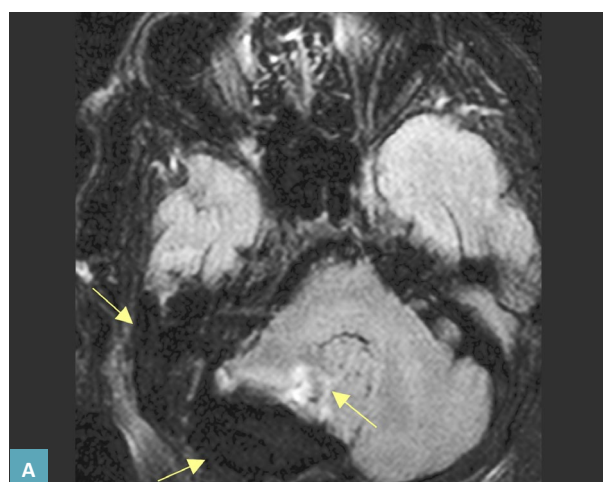


Рис. 10. МРТ головного мозга в аксиальной (А) и сагиттальной проекции (Б). Остаточная опухоль мозжечка (желтые стрелки).

Fig. 10. MRI of the brain in axial projection (A) and sagittal projection (B). Residual tumor of the cerebellum (yellow arrows).

в стволе мозга и мозжечке. Медиана общей продолжительности жизни при внутримозговых метастазах составляет 5,4 мес., при метастазах в мозжечок – 2,6 мес. [10].

Клиническое течение метастатического поражения головного мозга разнообразное. Наиболее частыми являются общемозговые симптомы: головная боль – 65 %, тошнота и слабость – 45 %, изменение полей зрения – 23 %, атаксия – 19 % [11]. В литературе описаны и бессимптомное течение заболевания [7], частота метастатического поражения головного мозга выявленных на аутопсии составляет 1–6 % [12].

К факторам риска метастатического поражения головного мозга при РПЖ относят висцеральное поражение (печень, легкие), особые варианты гистологического строения опухоли: нейроэндокринные, неацинарные, внутрипротоковые опухоли и высокий индекс Глисона (9–10 баллов). В 2018 г. G. Kanyilmaz и соавт. в исследовании, в котором приняли участие 339 больных РПЖ с рентгенологически подтвержденными метастазами, установили, что у всех больных с наличием интракраниальных метастатических очагов, сумма баллов по шкале Глисона составила ≥ 7 [9].

В представленных клинических наблюдениях у пациентов имелось метастатическое поражение головного мозга, сопровождающееся общемозговой симптоматикой и зрительными нарушениями – сужение полей зрения, атаксией. В обоих случаях высокий риск прогрессирования – ISUP G 4. В первом клиническом наблюдении сумма баллов по Глисон 9 (4 + 5), во втором 8 (4 + 4). В этой связи специалистам, занимающимся лечением больных РПЖ, сле-

дует учитывать индекс Глисона, поскольку высокий уровень показателя свидетельствует об определенном риске и вероятности метастатического поражения головного мозга.

Не установлен оптимальный подход в лечении больных РПЖ с метастатическим поражением головного мозга. В настоящее время основным лечением данных пациентов является проведение комбинированной терапии, а наличие одиночного метастаза предполагает нейрохирургическое удаление в сочетании с лучевой и комбинированной лекарственной терапией. Считается, что для улучшения эффективности лечения пациентов с метастатическим раком предстательной железы необходимо использовать максимально агрессивные подходы, включая химиотерапию с таксанами, возможно, в качестве компонентов тримодальных вариантов лечения, в комбинации с новыми гормональными препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описанных клинических наблюдениях у пациентов, больных РПЖ было установлено метастазирование в правое полушарие головного мозга и мозжечок. Следует учитывать эту особенность клинического течения заболевания при проведении дифференциальной диагностики. Необходимо помнить о бессимптомном течении метастатических поражений головного мозга при прогрессировании РПЖ, поэтому точная и своевременная диагностика имеет решающее значение для раннего начала терапии и улучшения результатов лечения.

Список источников

1. Состояние онкологической помощи населения России в 2023 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024, 262 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. Дата обращения: 03.06.2025
2. Костин А. А., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Рак предстательной железы. Принципы ранней диагностики. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016;4:68–76.
3. Костин А. А., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Прогнозирование развития рака предстательной железы. Мультидисциплинарный подход. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2017;1(25):60–67.
4. Rajeswaran K, Muzio K, Briones J, Lim-Fat MJ, Tseng CL, Smoragiewicz M, et al. Prostate Cancer Brain Metastasis: Review of a Rare Complication with Limited Treatment Options and Poor Prognosis. J Clin Med. 2022 Jul 18;11(14):4165. <https://doi.org/10.3390/jcm11144165>
5. Flannery T, Kano H, Niranjan A, Monaco EA 3rd, Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery as a therapeutic strategy for intracranial metastatic prostate carcinoma. J Neurooncol. 2010 Feb;96(3):369–374. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9966-5>
6. Bhambhani HP, Greenberg DR, Srinivas S, Hayden Gephart M. Prostate Cancer Brain Metastases: A Single-Institution Experience. World Neurosurg. 2020 Jun;138:e445–e449. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.02.152>
7. McBean R, Tatkovics A, Wong DC. Intracranial Metastasis from Prostate Cancer: Investigation, Incidence, and Imaging Findings in a Large Cohort of Australian Men. J Clin Imaging Sci. 2021 Apr 24;11:24. https://doi.org/10.25259/jcis_52_2021

8. de Oliveira Barros EG, Meireles Da Costa N, Palmero CY, Ribeiro Pinto LF, Nasciutti LE, Palumbo A Jr. Malignant invasion of the central nervous system: the hidden face of a poorly understood outcome of prostate cancer. *World J Urol.* 2018 Dec;36(12):2009–2019. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2392-6>
9. Kanyılmaz G, Aktan M, Yavuz BB, Koç M. Brain metastases from prostate cancer: A single-center experience. *Turk J Urol.* 2018 Jun 5;45(4):279–283. <https://doi.org/10.5152/tud.2018.74555>
10. Caffo O, Gernone A, Ortega C, Sava T, Cartenì G, Facchini G, et al. Central nervous system metastases from castration-resistant prostate cancer in the docetaxel era. *J Neurooncol.* 2012 Mar;107(1):191–196. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0734-y>
11. Son Y, Chialastri P, Scali JT, Mueller TJ. Metastatic Adenocarcinoma of the Prostate to the Brain Initially Suspected as Meningioma by Magnetic Resonance Imaging. *Cureus.* 2020 Dec 25;12(12):e12285. <https://doi.org/10.7759/cureus.12285>
12. Tremont-Lukats IW, Bobustuc G, Lagos GK, Lolas K, Kyritsis AP, Puduvalli VK. Brain metastasis from prostate carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 2003 Jul 15;98(2):363–368. <https://doi.org/10.1002/cncr.11522>

References

1. The state of oncological care for the Russian population in 2023. Edited by Kaprin A. D., Starinskii V. V., Shakhzadova A. O. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024, 262 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. Accessed: 03.06.2025
2. Kostin AA, Kulchenko NG, Tolkachev AO. Prostate cancer. Principles of early diagnosis. *RUDN Journal of Medicine.* 2016;4:68–76. (In Russ.).
3. Kostin AA, Kulchenko NG, Tolkachev AO. Forecasting the development of cancer of prostate. multidisciplinary approach Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health). 2017;1(25):60–67. (In Russ.).
4. Rajeswaran K, Muzio K, Briones J, Lim-Fat MJ, Tseng CL, Smoragiewicz M, et al. Prostate Cancer Brain Metastasis: Review of a Rare Complication with Limited Treatment Options and Poor Prognosis. *J Clin Med.* 2022 Jul 18;11(14):4165. <https://doi.org/10.3390/jcm11144165>
5. Flannery T, Kano H, Niranjana A, Monaco EA 3rd, Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery as a therapeutic strategy for intracranial metastatic prostate carcinoma. *J Neurooncol.* 2010 Feb;96(3):369–374. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9966-5>
6. Bhambhani HP, Greenberg DR, Srinivas S, Hayden Gephart M. Prostate Cancer Brain Metastases: A Single-Institution Experience. *World Neurosurg.* 2020 Jun;138:e445–e449. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.02.152>
7. McBean R, Tatkovics A, Wong DC. Intracranial Metastasis from Prostate Cancer: Investigation, Incidence, and Imaging Findings in a Large Cohort of Australian Men. *J Clin Imaging Sci.* 2021 Apr 24;11:24. https://doi.org/10.25259/jcis_52_2021
8. de Oliveira Barros EG, Meireles Da Costa N, Palmero CY, Ribeiro Pinto LF, Nasciutti LE, Palumbo A Jr. Malignant invasion of the central nervous system: the hidden face of a poorly understood outcome of prostate cancer. *World J Urol.* 2018 Dec;36(12):2009–2019. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2392-6>
9. Kanyılmaz G, Aktan M, Yavuz BB, Koç M. Brain metastases from prostate cancer: A single-center experience. *Turk J Urol.* 2018 Jun 5;45(4):279–283. <https://doi.org/10.5152/tud.2018.74555>
10. Caffo O, Gernone A, Ortega C, Sava T, Cartenì G, Facchini G, et al. Central nervous system metastases from castration-resistant prostate cancer in the docetaxel era. *J Neurooncol.* 2012 Mar;107(1):191–196. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0734-y>
11. Son Y, Chialastri P, Scali JT, Mueller TJ. Metastatic Adenocarcinoma of the Prostate to the Brain Initially Suspected as Meningioma by Magnetic Resonance Imaging. *Cureus.* 2020 Dec 25;12(12):e12285. <https://doi.org/10.7759/cureus.12285>
12. Tremont-Lukats IW, Bobustuc G, Lagos GK, Lolas K, Kyritsis AP, Puduvalli VK. Brain metastasis from prostate carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 2003 Jul 15;98(2):363–368. <https://doi.org/10.1002/cncr.11522>

Информация об авторах:

Березин Пётр Георгиевич  – врач-онкоуролог ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>, eLibrary SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266, Scopus Author ID: 57208280280

Дору-Товт Василий Петрович – к.м.н., главный врач ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация;
доцент Медицинского института ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г. Р. Державина», г. Тамбов, Российская Федерация

Нюшко Кирилл Михайлович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>, eLibrary SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466, Scopus Author ID: 56901354500

Information about authors:

Petr G. Berezin ✉ – MD, Oncurologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>, eLibrary SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266, Scopus Author ID: 57208280280

Vasily P. Doru-Tovt – Cand. Sci. (Medicine), Head Physician, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation; Associate Professor, Medical Institute, Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation

Kirill M. Nyushko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher at the Department of Oncurology, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>, eLibrary SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266, Scopus Author ID: 57208280280

Участие авторов:

Березин П. Г. – концепция исследования, написание исходного текста статьи, анализ данных, итоговые выводы;
Дору-Товт В. П. – анализ результатов исследования и итоговых выводов, помощь в организации диагностических исследований;
Нюшко К. М. – научное руководство, участие в редактировании статьи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Berezin P. G. – research concept, writing the source text of the article, data analysis, final conclusions;
Doru-Tovt V. P. – analysis of research results and final conclusions, assistance in the organization of diagnostic studies;
Nyushko K. M. – scientific guidance, participation in the editing of the article.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ**

Research'n Practical Medicine Journal

