



ISSN 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL  
MEDICINE JOURNAL

Том 13

**№ 2**

**2026**

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:**

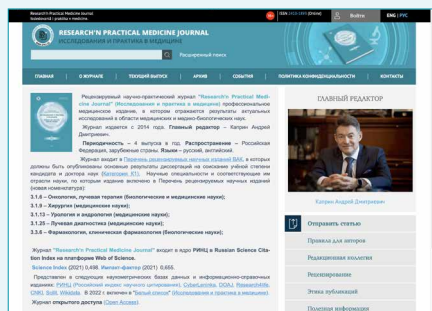
способствовать развитию медицины и внедрению достижений в диагностике и лечении заболеваний в клиническую практику.

**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.



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)

[www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru)



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

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](mailto:info@rpmj.ru)

Сетевое издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор), регистрационный номер Эл № ФС 77-58914 от 5 августа 2014 года. 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](mailto:edition@rpmj.ru)  
Телефон: +7 (903) 547-04-62  
Сайт: [www.rpmj.ru](http://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.

Выпуск принят к публикации 18.06.2026 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**

## ПЕРЕВОДЧИК

**Акобова Ребека**

## ДИЗАЙНЕР

**Ходосов Сергей Иванович**

## 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

**Гудымович 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

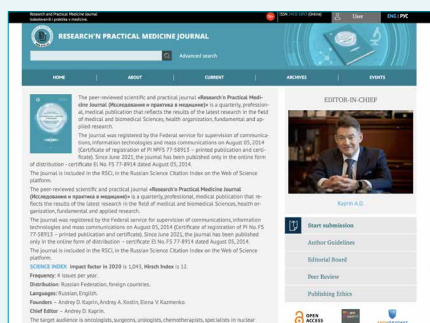
The peer-reviewed scientific and practical Journal «**Research'n Practical Medicine Journal**» (Issled. prakt. med.) is a professional medical publication that reflects the results of current research in the field of medical and biomedical sciences.

**The Purpose of the Journal:**  
to facilitate the development of medicine and the implementation of achievements in the diagnosis and treatment of diseases into clinical 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.



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.

[www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru)



Open Access Journal  
Creative Commons Attribution 4.0 License.

**Publisher: «Quasar» LLC**

Address:  
31/2, 1<sup>st</sup> Vladimirskaya str.,  
Moscow 111401, Russia  
E-mail: [info@rpmj.ru](mailto:info@rpmj.ru)

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications.  
Registration number EL No. FS 77-58914 dated 05.08.2014.  
Frequency: 4 issues per year.

**Founders:**

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

**Editorial office**

Address:  
3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russia  
E-mail: [edition@rpmj.ru](mailto:edition@rpmj.ru)  
Phone: +7 (903) 547-04-62  
[www.rpmj.ru](http://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 18.06.2026



#### 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**

#### TRANSLATOR

##### **Rebeca Hakobova**

#### DESIGNER

##### **Sergei I. Khodosov**

#### 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

Риск продолженного роста лимфатических мальформаций у детей:  
клинико-анатомические предикторы и шкала прогноза  
*Г. А. Полев, Н. С. Грачев, А. Г. Румянцев, Р. С. Оганесян, Е. Ю. Яременко* ..... 8

Влияние внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под  
давлением на спаечный процесс при комбинированном лечении  
рака яичников с перитонеальным канцероматозом  
*А. С. Дзасохов, В. А. Асташов, С. О. Гуняков, А. В. Туриев*..... 24

Особенности содержания стероидных гормонов и их рецепторов  
в митохондриях аденокарциномы эндометрия в зависимости от  
степени дифференцировки опухоли и наличия сахарного диабета  
*В. А. Бандовкина, Е. М. Франциянц, Е. А. Озеркова, Е. И. Сурикова,  
И. В. Нескубина, А. И. Шихлярова, А. П. Меньшенина, М. Л. Адамян,  
А. О. Адамян, Ю. А. Фоменко, Д. С. Петров*..... 34

Возможности комплексного соматического профилирования  
опухолевой ткани для персонализированного подхода при выборе  
лечения различных злокачественных новообразований  
*А. П. Чернова, М. В. Макарова, О. С. Мишина, М. С. Беленикин,  
А. А. Криницына, О. В. Сагайдак, Е. Н. Куликова, М. В. Немцова* ..... 47

Вариации числа копий генов, регулирующих функционирование  
митохондрий, при доброкачественных и злокачественных  
новообразованиях тела матки  
*О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Д. С. Кутилин, П. С. Качесова, Е. А. Шейко,  
А. И. Шихлярова, И. В. Нескубина, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, А. О. Адамян,  
В. М. Женило, В. А. Меньшенина, А. А. Верескунова, Е. А. Озеркова*..... 67

Планиметрические исследования ран с применением  
нейросетевой технологии  
*Н. О. Михайлов, А. А. Глухов, А. А. Андреев, А. Ю. Лаптиёва,  
А. П. Остроушко, О. В. Судаков, М. В. Аралова*..... 79

Оценка фармакологической эффективности экстракта шикши черной  
при аллоксан-индуцированном диабете у крыс  
*Н. В. Плаксен, С. Г. Пономарчук, Л. В. Устинова, А. А. Саликова,  
Д. С. Жигаев, О. М. Степачева, А. Л. Шевченко*..... 91

## Обзоры

Стандартизированный алгоритм построения радиомических  
моделей МРТ для диагностики рака предстательной железы Grade  
Group  $\geq 1$  и  $\geq 3$ : рекомендации на основе систематического обзора,  
метаанализа и оценки методологического качества (RQS/METRICS)  
*О. В. Крючкова, Е. В. Щепкина, А. И. Кузнецов, Е. В. Заря, С. В. Епифанова,  
Н. А. Рубцова, Б. Я. Алексеев, А. Э. Талышинский*..... 104

Современные диагностические критерии адренокортикальных  
опухолей: от морфологии к молекулярной классификации  
*Д. В. Буланов, Ф. М. Колзин, С. А. Дадаян, Е. Ю. Бердюгина, И. И. Полубков* ..... 120

Клиническое  
наблюдение

Клинический случай лечения HER2/neu положительного рака  
молочной железы с метастазами в головном мозге  
*Г. В. Афонин, А. Е. Глухарева, Е. И. Куприянова, А. А. Софийчук,  
А. С. Белохвостова, Н. А. Фалалеева, С. А. Иванов, А. Д. Каприн* ..... 131

## Original articles

- Risk of disease progression in pediatric lymphatic malformations: predictors and a clinical risk score  
*G. A. Polev, N. S. Grachev, A. G. Rumyantsev, R. S. Oganessian, E. Iu. Iaremenko* ..... 8
- Impact of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy on adhesion formation in the combined treatment of ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis  
*A. S. Dzasokhov, V. A. Astashov, S. O. Gunyakov, A. V. Turiev* ..... 24
- Features of steroid hormone and receptor content in the mitochondria of endometrial adenocarcinoma according to tumor differentiation grade and the presence of type 2 diabetes mellitus  
*V. A. Bandovkina, E. M. Frantsiyants, E. A. Ozerkova, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, A. I. Shikhlyarova, A. P. Menshenina, M. L. Adamyan, A. O. Adamyan, Yu. A. Fomenko, D. S. Petrov* ..... 34
- Potential of comprehensive somatic profiling tumor tissue for a personalized approach to treatment selection in various malignant neoplasms  
*A. P. Chernova, M. V. Makarova, O. S. Mishina, M. S. Belenikin, A. A. Krinitsina, O. V. Sagaydak, E. N. Kulikova, M. V. Nemtsova* ..... 47
- The copy number variations of genes regulating mitochondrial function in benign and malignant uterine body neoplasms  
*O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, D. S. Kutilin, P. S. Kachesova, E. A. Sheiko, A. I. Shikhlyarova, I. V. Neskubina, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, A. O. Adamyan, V. M. Zhenilo, V. A. Menshenina, A. A. Vereskunova, E. A. Ozerkova* ..... 67
- Planimetric wound assessment using neural network technology  
*N. O. Mikhailov, A. A. Glukhov, A. A. Andreev, A. Yu. Laptiyova, A. P. Ostroushko, O. V. Sudakov, M. V. Aralova* ..... 79
- Evaluation of the pharmacological efficacy of black crowberry (*Empetrum nigrum* L.) extract in a rat model of alloxan-induced diabetes  
*N. V. Plaksen, S. G. Ponomarchuk, L. V. Ustinova, A. A. Salikova, D. S. Zhigaev, O. M. Stepacheva<sup>1</sup>, A. L. Shevchenko* ..... 91

## Reviews

- Standardized algorithm for developing MRI-based radiomics models for detecting Grade Group  $\geq 1$  and  $\geq 3$  prostate cancer: recommendations from a systematic review, meta-analysis, and methodological quality assessment (RQS/METRICS)  
*O. V. Kryuchkova, E. V. Schepkina, A. I. Kuznetsov, E. V. Zarya, S. V. Epifanova, N. A. Rubtsova, B. Ya. Alekseev, A. E. Talyshinskii* ..... 104
- Contemporary diagnostic criteria for adrenocortical neoplasms: from morphology to molecular classification  
*D. V. Bulanov, F. M. Kolzin, S. A. Dadayan, E. Yu. Berdyugina, I. I. Polubkov* ..... 120

## Clinical case report

- Treatment of HER2/neu-positive breast cancer with brain metastases: a clinical case  
*G. V. Afonin, A. E. Glukhareva, E. I. Kupriyanova, A. A. Sofiychuk, A. S. Belokhvostova, N. A. Falaleeva, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin* ..... 131



## Риск продолженного роста лимфатических мальформаций у детей: клиничко-анатомические предикторы и шкала прогноза

Г. А. Полев<sup>1,2</sup>, Н. С. Грачев<sup>1,3</sup>, А. Г. Румянцев<sup>1</sup>, Р. С. Оганесян<sup>1</sup>, Е. Ю. Яременко<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ильинская больница, г. Красногорск, Московская область, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

✉ selvaggio@yandex.ru

### Аннотация

Лимфатические мальформации (ЛМ) у детей характеризуются длительным и волнообразным течением с риском продолженного роста после лечения. Выявление независимых предикторов и разработка клинически применимой шкалы риска способны улучшить выбор тактики лечения и планирование катамнестического наблюдения.

**Цель исследования.** Выявить независимые клиничко-анатомические предикторы продолженного роста или повторного увеличения ЛМ у детей после хирургического лечения на основе многофакторного анализа.

**Пациенты и методы.** Ретроспективное одноцентровое когортное исследование выполнено в 2012–2022 гг. Включено 115 пациентов в возрасте до 17 лет включительно, получивших хирургическое лечение (включая обширные резекционные вмешательства), склеротерапию или комбинированный подход. Первичной конечной точкой являлся первый эпизод продолженного роста или повторного увеличения ЛМ, преимущественно по данным МРТ с контрастным усилением. Проведены ROC-анализ для выбора порога объема, многофакторная логистическая регрессия с бутстрэп-валидацией и анализ времени до события методами Каплана–Мейера и Кокса.

**Результаты.** Медиана наблюдения составила 11,0 (3,2; 27,0) мес. от индексного вмешательства. Событие зарегистрировано у 22/115 (19,1 %) пациентов. На последнем визите уменьшение объема  $\geq 50\%$  или полный ответ отмечены у 95/115 (82,6 %) пациентов, уменьшение  $< 50\%$  – у 15/115 (13,0 %), продолжающийся рост – у 5/115 (4,3 %). Независимыми факторами риска являлись пре- или неонатальный дебют (OR 4,08; 95 % ДИ 1,10–15,05;  $p = 0,035$ ), предоперационный объем  $\geq 90\text{ см}^3$  (OR 4,06; 95 % ДИ 1,09–15,15;  $p = 0,037$ ) и первичная операция вне референс-центра (OR 5,93; 95 % ДИ 1,73–20,36;  $p = 0,005$ ); агрессивное анатомическое распространение демонстрировало тенденцию к увеличению риска (OR 2,82;  $p = 0,092$ ). Дискриминация модели была высокой (AUC 0,812; 95 % ДИ 0,708–0,916) и сохранялась после внутренней валидации (AUC<sub>0,632+</sub> = 0,812). Аддитивная шкала стратифицировала риск события: 6,0 % (95 % ДИ 1,9–17,4) при  $\leq 1$  балла, 10,3 % (95 % ДИ 3,2–28,7) при 2 баллах и 44,4 % (95 % ДИ 28,8–61,2) при  $\geq 3$  баллах. Медиана бессобытийной выживаемости составила 65,2 мес.; различий по типу лечения не выявлено (log-rank  $p = 0,699$ ).

**Заключение.** Риск прогрессирования ЛМ определяется преимущественно ранней манифестацией заболевания, исходным объемом поражения и предшествующей операцией вне референс-центра; агрессивное анатомическое распространение демонстрировало тенденцию к увеличению. Разработанная шкала риска может использоваться для персонализации наблюдения и планирования лечения; необходима ее внешняя валидация.

**Ключевые слова:** лимфатические мальформации, сосудистые мальформации, дети, область шеи, продолженный рост, прогрессирование, факторы риска, прогноз, бессобытийная выживаемость, прогностическая модель, стратификация риска

**Для цитирования:** Полев Г. А., Грачев Н.С., Румянцев А. Г., Оганесян Р.С., Яременко Е. Ю. Риск продолженного роста лимфатических мальформаций у детей: клиничко-анатомические предикторы и шкала прогноза. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(2): 8-23. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-1> EDN: WJMLXA

**Для корреспонденции:** Яременко Екатерина Юрьевна – лаборант группы хирургии головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

E-mail: selvaggio@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, eLibrary SPIN: 3203-9151, AuthorID: 996245, Scopus Author ID: 57202806377, WoS ResearcherID: QJV-7952-2026

## Risk of disease progression in pediatric lymphatic malformations: predictors and a clinical risk score

G. A. Polev<sup>1,2</sup>, N. S. Grachev<sup>1,3</sup>, A. G. Rumyantsev<sup>1</sup>, R. S. Oganesyan<sup>1</sup>, E. Iu. Iaremenko<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

✉ [selvaggio@yandex.ru](mailto:selvaggio@yandex.ru)

### Abstract

Lymphatic malformations (LMs) in children are characterized by a prolonged and fluctuating clinical course with a risk of continued growth or recurrent enlargement after treatment. Identification of independent predictors and development of a clinically applicable risk score may improve treatment planning and long-term follow-up strategies.

**Purpose of the study.** To identify independent clinical and anatomical predictors of continued growth or recurrent enlargement of lymphatic malformations in children after initiation of surgical treatment using multivariable analysis.

**Patients and methods.** A retrospective single-center cohort study was conducted between 2012 and 2022. A total of 115 patients aged 17 years or younger were included who underwent surgical treatment (including extensive resection procedures), sclerotherapy, or combined treatment. The primary endpoint was the first episode of continued growth or recurrent enlargement of LM, defined predominantly by contrast-enhanced magnetic resonance imaging findings. Receiver operating characteristic analysis was used to determine the optimal lesion volume threshold. Multivariable logistic regression with bootstrap validation and time-to-event analysis using Kaplan–Meier and Cox methods were performed.

**Results.** The median follow-up after the index intervention was 11.0 (3.2–27.0) months. The event occurred in 22 of 115 patients (19.1 %). At the last follow-up visit, a ≥50 % reduction in lesion volume or complete response was observed in 95 of 115 patients (82.6 %), a <50 % reduction in 15 of 115 patients (13.0 %), and ongoing growth in 5 of 115 patients (4.3 %). Independent risk factors included prenatal or neonatal onset (OR 4.08; 95 % CI 1.10–15.05;  $p = 0.035$ ), preoperative lesion volume  $\geq 90 \text{ cm}^3$  (OR 4.06; 95 % CI 1.09–15.15;  $p = 0.037$ ), and previous surgery outside a referral center (OR 5.93; 95 % CI 1.73–20.36;  $p = 0.005$ ). Aggressive anatomical spread demonstrated a trend toward increased risk (OR 2.82;  $p = 0.092$ ). Model discrimination was high (AUC 0.812; 95 % CI 0.708–0.916) and remained stable after internal validation (AUC<sub>0.632+</sub> = 0.812). The additive score stratified the risk of the event as 6.0 % (95 % CI 1.9–17.4) for patients with  $\leq 1$  point, 10.3 % (95 % CI 3.2–28.7) for those with 2 points, and 44.4 % (95 % CI 28.8–61.2) for those with  $\geq 3$  points. Median event-free survival was 65.2 months. No significant differences were observed between treatment approaches (log-rank  $p = 0.699$ ).

**Conclusion.** In this cohort, the risk of continued growth in pediatric lymphatic malformations was primarily associated with early disease onset, baseline lesion volume, and previous surgery outside a referral center, whereas extensive anatomical involvement demonstrated a trend toward increased risk. The proposed risk stratification score may support individualized follow-up and treatment planning; however, external validation is required.

**Keywords:** lymphatic malformation, vascular malformations, children, neck, continued growth, progression, risk factors, prognosis, event-free survival, prognostic model, risk stratification

**For citation:** Polev G. A., Grachev N. S., Rumyantsev A. G., Oganesyan R. S., Iaremenko E. Iu. Risk of disease progression in pediatric lymphatic malformations: predictors and a clinical risk score. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2026; 13(2): 8-23. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-1> EDN: WJMLXA

**For correspondence:** Ekaterina Yu. Iaremenko – Laboratory assistant of the Department of Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation  
Address: 1 Samora Mashela str., Moscow, 117997, Russian Federation  
E-mail: [selvaggio@yandex.ru](mailto:selvaggio@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, eLibrary SPIN: 3203-9151, AuthorID: 996245, Scopus Author ID: 57202806377, WoS ResearcherID: QJV-7952-2026

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Клиническая презентация лимфатических мальформаций (ЛМ) характеризуется выраженной вариабельностью: от стабильных очагов до длительно рецидивирующего/прогрессирующего процесса с эпизодами воспаления, кровоизлияния и компрессионных симптомов. При этом основная цель лечения в реальной практике часто определяется не «эрадикацией» поражения, а снижением функционального и косметического ущерба, контролем осложнений и уменьшением «лечебной нагрузки» на пациента и его семью [1]. Такая клиническая специфика осложняет унификацию конечных точек и построение валидных прогностических моделей.

Ключевая методологическая проблема современных исследований исходов ЛМ – гетерогенность определения «события» при анализе бессобытийной выживаемости (EFS/PFS/RFS) и других конечных точек анализа времени до события. В разных работах событием считают рецидив/продолженный рост, радиологическое прогрессирование, необходимость повторного вмешательства, клиническое обострение (например, отек с обращением в стационар), а также композитные исходы, объединяющие изменения объема, функции и качества жизни [2–5]. Это приводит к снижению сопоставимости результатов между центрами и ограничивает качество метаанализов, поскольку одно и то же «улучшение» или «неудача лечения» может фиксироваться по разным критериям исхода и в разные временные точки, при отсутствии стандартизированных правил цензурирования и единого протокола контрольной визуализации [6]. В систематических обзорах, посвященных ЛМ головы и шеи, показано, что наиболее распространенной практикой отчетности остается использование категорий объемного ответа (включая пороги  $\geq 50\%$  и  $100\%$  редукции) и фиксация рецидива как повторного увеличения после первоначального уменьшения; однако ключевые методологические параметры, включая выбор исходной временной точки анализа (T0) и определение момента наилучшего достигнутого ответа (nadir), а также интервалы контрольных исследований и правила цензурирования, описываются неполно и неоднородно [7–9]. Следовательно, даже при наличии формально схожих исходов («recurrence-free survival», «progression-free survival») сопоставление эффектов между исследованиями может быть методологически некорректным.

Одновременно с этим, вопрос предикторов продолженного роста и рецидива ЛМ имеет непосредственное клиническое значение, поскольку позволяет обоснованно выбирать тактику лечения, планировать объем и «радикальность» вмешательства, опреде-

лять интенсивность и длительность послеоперационного наблюдения, стратифицировать риск повторных вмешательств и функционально значимых исходов. Современная литература относительно последовательно указывает на ряд факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением и большей «лечебной нагрузкой»: возраст пациента и наличие компрессионных симптомов, микроцистный/смешанный фенотип, высокая стадия по De Serres, диффузное распространение, а также частичный ответ на первичное интервенционное вмешательство [2, 10, 11].

Важной особенностью исследований ЛМ является ограниченная применимость классических онкологических критериев радикальности (R0-резекция) и прогрессирования опухоли, поскольку ЛМ представляют собой врожденную мальформацию с возможными повторными эпизодами роста. Поэтому при анализе исходов «радикальность» (объем удаления или редукции поражения) целесообразно оценивать на основе клинических данных и стандартизированной визуализации с количественной оценкой остаточного объема и учетом цели вмешательства (полное удаление, субтотальное удаление или уменьшение объема поражения), что повышает корректность анализа времени до события [12]. Кроме того, данные длительных наблюдений показывают риск поздних событий, вследствие чего короткие сроки катamnестического наблюдения недостаточны для надежной оценки бессобытийной выживаемости и анализа предикторов рецидива/продолженного роста [11, 13, 14].

Для ЛМ характерно длительное течение с возможностью повторной активации роста поражения, что связано с сохраняющейся пролиферативной активностью лимфатических эндотелиальных клеток и зависимостью их поведения от сигнальных путей PI3K/AKT, VEGF-C/VEGFR3 и MAPK [15]. В клинической практике это проявляется неравномерной динамикой роста ЛМ и нередко требует повторных вмешательств, поэтому анализ только времени до первого события не всегда отражает реальное течение процесса. В связи с этим при планировании исследований необходимо заранее определить, как учитывать повторные вмешательства и изменения тактики лечения, что соответствует современным методическим рекомендациям по формулировке конечных точек [16].

Таким образом, актуальность исследования предикторов продолженного роста ЛМ определяется сочетанием трех обстоятельств: а) высокой клинической и социальной значимости рецидивирующего/прогрессирующего течения с повторными вмешательствами и функциональными последствиями; б) выраженной методологической неоднородности

определения «события» и правил наблюдения/цензурирования, ограничивающей сопоставимость данных и качество синтеза доказательств; в) необходимостью стандартизировать оценку остаточного поражения, объема редукции и протоколы визуализации, чтобы обеспечить валидность моделей анализа времени до события и клиническую интерпретируемость факторов риска.

**Цель исследования:** выявить независимые клинико-анатомические предикторы продолженного роста или повторного увеличения ЛМ у детей после хирургического лечения на основе многофакторного анализа.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Ретроспективное когортное одноцентровое исследование, выполненное на базе отделения онкологии и детской хирургии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. В исследование включались пациенты, получавшие лечение в период с января 2012 по декабрь 2022 г. Данные получены из медицинской документации центра и материалов катamnестического наблюдения.

### Соблюдение этических стандартов

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (протокол № 5/2023 от 20.06.2023). При обращении пациентов за медицинской помощью получалось письменное информированное добровольное согласие от пациентов или их законных представителей на использование результатов обследования и лечения с научной целью. Перед проведением статистического анализа данные были обезличены для обеспечения конфиденциальности информации о пациентах. Личные идентификаторы были удалены или заменены кодами, не позволяющими идентифицировать участников. Доступ к исходным данным был ограничен исследовательской группой, участвующей в анализе данных.

### Участники исследования

Критерии включения: в исследование включались пациенты, соответствующие всем следующим критериям: возраст до 17 лет включительно на момент лечения; диагноз ЛМ, подтвержденный клиническими, визуализационными и/или морфологическими данными; проведение хирургического лечения в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева в виде хирургического удаления, склеротерапии или комбинированного подхода, первично либо после лечения по месту жительства.

Критерии невключения: пациенты не включались, если выполненное вмешательство не предполагало выполнения эндоваскулярной склеротерапии, хирургического удаления или циторедукции ЛМ.

Критерии исключения: пациенты исключались при отсутствии данных последующего клинического наблюдения и/или контрольных визуализационных исследований, необходимых для установления факта события либо проведения цензурирования при анализе времени до продолженного роста ЛМ.

### Сбор данных и катamnестическое наблюдение

Сбор катamnестических данных осуществлялся при очных визитах пациентов в центр и при дистанционных консультациях с передачей медицинской документации по защищенным каналам связи.

Длительность наблюдения оценивалась по двум временным шкалам: от момента первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ; от даты индексного вмешательства, использовавшейся в анализе времени до события.

### Определение исходов

#### Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой являлся первый эпизод продолженного роста/рецидива ЛМ, определяемый как увеличение остаточного компонента поражения либо повторный рост после ранее достигнутого уменьшения. Учитывая врожденную природу ЛМ, использование термина «рецидив» носило условный характер и не подразумевало опухолевого рецидива в онкологическом смысле.

Регистрация события основывалась преимущественно на данных лучевой диагностики, главным образом МРТ с контрастным усилением. Событие фиксировалось при документированном увеличении размеров поражения по данным визуализации, соответствующем продолженному росту либо повторному увеличению остаточного компонента. Клинические проявления учитывались для оценки значимости выявленной динамики, однако их отсутствие не исключало регистрацию события при наличии убедительных радиологических признаков увеличения ЛМ.

Наблюдение проводилось по унифицированному протоколу: оценка ранней динамики выполнялась по данным ультразвукового исследования через 3 мес., основная оценка ответа – по данным МРТ с контрастным усилением через 6 мес. При клиническом ухудшении выполнялась внеплановая визуализация, и событие могло быть зарегистрировано ранее планового обследования. Датой события считалась дата первого инструментального исследования, на котором выявлены признаки продолженного роста или повторного увеличения ЛМ.

В анализе времени до события точкой отсчета считалась дата начала интервенционного лечения в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – первого вмешательства, направленного на редукцию объема поражения: хирургического удаления и/или склеротерапии. Несмотря на то что при склеротерапии и комбинированных подходах лечение могло носить этапный характер и включать плановые повторные вмешательства, именно первое вмешательство рассматривалось как начало периода наблюдения, поскольку оно соответствовало моменту первичного терапевтического воздействия и переходу пациента в фазу активного лечения в условиях референс-центра. Плановые повторные этапы склеротерапии или комбинированного лечения сами по себе не рассматривались как событие, если не сопровождалось документированным продолженным ростом или рецидивом ЛМ. Такой подход позволял унифицировать временную шкалу между пациентами и отражал клиническую практику, при которой последующие этапы лечения рассматривались как продолжение начатой терапевтической стратегии.

Пациенты, у которых к моменту последнего наблюдения не было зарегистрировано прогрессирования ЛМ, рассматривались как цензурированные на дату последней клинико-инструментальной оценки.

#### **Вторичный исход: категория клинического ответа**

На момент последнего наблюдения состояние пациентов классифицировалось по степени ответа на лечение с учетом клинической динамики и изменения объема поражения:

- продолженный рост остаточного компонента или повторное увеличение ЛМ после ранее достигнутой редукции;
- редукция объема менее 50 % и/или минимальный клинический эффект;
- редукция объема на 50 % и более и/или выраженный либо полный клинический ответ.

Данная классификация использовалась исключительно для описательного анализа и не применялась при расчете первичной конечной точки времени до события.

#### **Оценка объема лимфатической мальформации**

Объем поражения определялся по данным инструментальной визуализации, преимущественно МРТ с контрастным усилением, на основании линейных измерений очага.

В статистическом анализе использовался объем ЛМ, зафиксированный по данным последнего инструментального исследования, выполненного непосредственно перед индексным вмешательством в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

#### **Исследуемые предикторы**

В качестве кандидатов в прогностические факторы были заранее определены клинические и анатомические характеристики, потенциально связанные с риском неблагоприятного исхода:

- метод хирургического лечения, включая хирургическое удаление, склеротерапию и комбинированный подход;
- возраст дебюта заболевания и агрегированный признак раннего дебюта;
- наличие компрессионной симптоматики и связанных с ней респираторных нарушений, дисфагии или неврологического дефицита, обусловленных компрессией органов-мишеней патологически измененными тканями ЛМ;
- предоперационный объем ЛМ как непрерывный показатель и после определения клинически применимого порогового значения;
- анатомическое распространение (стадия по De Serres, билатеральность, кросс-хиоидальное распространение, выход за пределы шеи);
- морфологический тип мальформации (микро-, макроцистный или смешанный тип);
- наличие предшествующего хирургического вмешательства по месту жительства;
- композитный показатель агрессивного распространения (билатеральное и/или кросс-хиоидальное расположение).

#### **Статистический анализ**

Статистическая обработка данных выполнялась в Microsoft Excel; анализ проводился в IBM SPSS Statistics v.26,0 и Stata/MP v.16,0. Количественные показатели описывались как медиана с указанием квартилей и диапазона значений – Me (Q1; Q3; min; max), категориальные – как абсолютные значения и проценты. Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовались критерии Манна – Уитни или Краскела – Уоллиса с апостериорными сравнениями по Манну – Уитни с поправкой Бонферрони. Категориальные переменные сравнивались с использованием  $\chi^2$  Пирсона,  $\chi^2$  отношения правдоподобия либо точного критерия Фишера.

Предоперационный объем ЛМ анализировался как непрерывная переменная; дополнительно для клинической интерпретации определялся порог по ROC-анализу с использованием индекса Юдена.

Для выявления факторов, ассоциированных с продолженным ростом или рецидивом ЛМ, применялась логистическая регрессия. Кандидатные переменные определялись *a priori* на основании клинической значимости. С учетом ограниченного числа событий анализ выполнялся в серии клинически обоснованных моделей, включавших не более

четырёх предикторов одновременно. Окончательная модель выбиралась на основании ее клинической интерпретируемости и прогностических характеристик. Дискриминационная способность оценивалась по площади под ROC-кривой, точность прогноза – по Brier score, калибровка – по показателям calibration-in-the-large и калибровочному наклону.

Внутренняя валидация выполнялась методом бутстрэп-ресэмплинга (1000 повторов) с повторной оценкой модели в каждом ресэмпле, вычислением оптимизма ее характеристик и получением скорректированных показателей дискриминации, точности и калибровки. На основе окончательной модели формировалась упрощенная аддитивная шкала риска.

Бессобытийная выживаемость оценивалась методом Каплана – Мейера; сравнение кривых выполнялось с использованием критериев log-rank и Breslow. Для количественной оценки различий риска во времени применялась модель пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При множественных апостериорных сравнениях применялась поправка Бонферрони с использованием скорректированного уровня значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 115 пациентов. Медиана длительности наблюдения составила 17,6 (3,4; 42,4) мес. от первичной госпитализации и 11,0 (3,2; 27,0) мес. от индексного вмешательства. За период катамнеза продолженный рост или повторное увеличение ЛМ были зарегистрированы у 22/115 (19,1 %) пациентов; остальные наблюдения были цензурированы. Оценка медианы бессобытийной выживаемости (65,2 мес.) превышала медиану наблюдения и интерпретировалась с осторожностью ввиду ограниченного числа событий.

На момент последнего визита полный клинический ответ или уменьшение объема  $\geq 50$  % отмечены у 95/115 (82,6 %) пациентов; уменьшение  $< 50$  % и/или неполный клинический ответ – у 15/115 (13,0 %); продолжающийся рост – у 5/115 (4,3 %). Факт события, зарегистрированного в ходе наблюдения, не всегда совпадал с категорией исхода на последнем визите.

Сравнительный анализ исходных клинико-анатомических характеристик пациентов в зависимости от наличия продолженного роста или рецидива представлен в табл. 1.

Согласно данным, представленным в табл. 1, неблагоприятная динамика чаще наблюдалась у пациентов с ранним дебютом заболевания: пре- или неонатальная манифестация отмечалась у 81,8 % (18/22)

пациентов с событием против 47,3 % (44/93) без него ( $\chi^2_{(1)} = 9,200$ ;  $p = 0,002$ ). Пациенты с развитием события также характеризовались меньшим возрастом на момент верификации диагноза ( $U = 492,500$ ;  $p = 0,003$ ), более коротким периодом от дебюта заболевания до его верификации ( $U = 731,000$ ;  $p = 0,038$ ), в том числе ввиду наличия более частой компрессионной симптоматики ( $\chi^2_{(1)} = 6,333$ ;  $p = 0,012$ ) и большим предоперационным объемом поражения ( $U = 609,500$ ;  $p = 0,003$ ) соответственно.

Наиболее выраженные различия касались признаков топографо-анатомической распространенности ЛМ: билатеральное расположение выявлялось у 50,0 % (11/22) пациентов с событием против 9,7 % (9/93) без него ( $\chi^2_{(1)} = 16,634$ ;  $p < 0,001$ ), а крессиоидальное распространение – у 68,2 % против 40,9 % соответственно ( $\chi^2_{(1)} = 5,397$ ;  $p = 0,020$ ). Наличие предшествующего вмешательства по месту жительства также ассоциировалось с развитием события ( $\chi^2_{(1)} = 7,247$ ;  $p = 0,007$ ).

При этом важно отметить, что риск продолженного роста или повторного увеличения ЛМ не зависел от типа вмешательства, выполненного в НМИЦ ДГОИ ( $\chi^2_{(2)} = 1,494$ ;  $p = 0,474$ ). Ассоциации с типом ЛМ и шкалой CDS носили пограничный характер ( $p = 0,056$  и  $p = 0,057$  соответственно).

В целом полученные данные подтверждали клинико-анатомическую природу формирования риска неблагоприятного исхода и послужили основанием для последующего регрессионного анализа с целью оценки независимого вклада выявленных факторов.

Однофакторный логистический регрессионный анализ использовался как этап предварительной оценки направленности ассоциаций потенциальных предикторов. Порог предоперационного объема ЛМ определяли по индексу Юдена; статистически оптимальное значение 86,5 см<sup>3</sup> было округлено до клинически применимого порога  $\geq 90$  см<sup>3</sup>. Порог был получен на той же когорте и требует внешней валидации.

В многофакторные модели включались клинически обоснованные переменные с учетом ограниченного числа событий; результаты однофакторного анализа не рассматривались как единственный критерий отбора.

В окончательную многофакторную модель, представленную в табл. 2, вошли предикторы, отражающие раннюю манифестацию заболевания, исходную распространенность поражения и анамнез предшествующего хирургического лечения. Независимыми факторами риска неблагоприятной динамики являлись пре- или неонатальный дебют клинической презентации (OR 4,08; 95 % ДИ 1,10–15,05;  $p = 0,035$ ), предоперационный объем ЛМ  $\geq 90$  см<sup>3</sup> (OR 4,06; 95 %

**Таблица 1. Ассоциации исходных характеристик пациентов с развитием продолженного роста или рецидива лимфатической мальформации**  
**Table 1. Associations between baseline patient characteristics and the development of continued growth or recurrence of lymphatic malformations**

Показатель / Parameter	Выборочная совокупность / Study cohort, n = 115	Наличие продолженного роста/рецидива / Continued growth/recurrence, n = 22	Отсутствие продолженного роста/рецидива / No continued growth/recurrence, n = 93	Результаты статистического анализа / Statistical analysis
Пренатальный / Prenatal	20 (17,4)	5 (22,7)	15 (16,1)	
Неонатальный (0–28 сут) / Neonatal (0–28 days)	42 (36,5)	13 (59,1)	29 (31,2)	$\chi^2_{(3)} = 11,585$ $p = 0,009$
От 1 мес. до 1 года / 1 month to 1 year	12 (10,4)	–	12 (12,9)	
Старше 1 года / Older than 1 year	41 (35,7)	4 (18,2)	37 (39,8)	
Ранний дебют клинической презентации (пре- или неонатальный период) / Early clinical presentation (prenatal or neonatal period), n (%)	62 (53,9)	18 (81,8)	44 (47,3)	$\chi^2_{(1)} = 9,200$ $p = 0,002$
Возраст пациента на момент верификации корректного диагноза, мес. / Age at confirmation of correct diagnosis, months	17,2 (1,7; 46,8; 0,0; 210,9)	1,9 (0,1; 14,5; 0,0; 210,9)	22,3 (2,3; 59,5; 0,0; 174,6)	U = 492,500 $p = 0,003$
Возраст пациента на момент первичной госпитализации в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, мес. / Age at first admission to the Dmitry Rogachev National Medical Research Center, months	25,0 (5,3; 67,0; 1,1; 215,6)	28,0 (5,2; 76,3; 1,2; 174,3)	24,3 (5,0; 64,7; 1,1; 215,6)	U = 1011,000 $p = 0,932$
Длительность наблюдения от дебюта до верификации корректного диагноза, мес. / Time from disease onset to confirmation of correct diagnosis, months	2,3 (0,5; 12,3; 0,0; 145,5)	0,8 (0,1; 3,3; 0,0; 112,1)	2,7 (0,6; 15,1; 0,0; 145,5)	U = 731,000 $p = 0,038$
Наличие жалоб на компрессионную симптоматику <sup>1</sup> / Presence of compression-related symptoms <sup>1</sup> , n (%)	46 (40,0)	14 (63,6)	32 (34,4)	$\chi^2_{(1)} = 6,333$ $p = 0,012$
Категория CDS шкалы до операции и/или склерозирования / CDS score category before surgery and/or sclerotherapy, n (%)	56 (48,7)	6 (27,3)	50 (53,8)	
Тяжелое / Severe	48 (41,7)	12 (54,5)	36 (38,7)	$\chi^2_{(1)} = 5,724$ $p = 0,057$
Очень тяжелое / Very severe	11 (9,6)	4 (18,2)	7 (7,5)	
Предоперационный объем лимфатической мальформации, см <sup>3</sup> / Preoperative lymphatic malformation volume, cm <sup>3</sup>	90,0 (36,0; 180,0; 1,9; 2573,9)	137,0 (90,0; 224,9; 33,0; 2573,9)	71,0 (26,8; 160,5; 1,9; 1417,0)	U = 609,500 $p = 0,003$

**Таблица 1 (продолжение). Ассоциации исходных характеристик пациентов с развитием продолженного роста или рецидива лимфатической мальформации**  
**Table 1 (continued). Associations between baseline patient characteristics and the development of continued growth or recurrence of lymphatic malformations**

Показатель / Parameter	Выборочная совокупность / Study cohort, n = 115	Наличие продолженного роста/рецидива / Continued growth/recurrence, n = 22	Отсутствие продолженного роста/рецидива / No continued growth/recurrence, n = 93	Результаты статистического анализа / Statistical analysis
I	22 (19,6)	2 (10,0)	20 (21,7)	
Классификация De Serres <sup>2</sup> / De Serres classification <sup>2</sup> , n (%)	36 (32,1)	2 (10,0)	34 (37,0)	$\chi^2_{(3)} = 16,852$ $p = 0,001$
III	37 (33,0)	7 (35,0)	30 (32,6)	
V	17 (15,2)	9 (45,0)	8 (8,7)	
Билатеральное расположение ЛМ / Bilateral LM involvement, n (%)	20 (17,4)	11 (50,0)	9 (9,7)	$\chi^2_{(1)} = 16,634$ $p < 0,001$
Кросс-хиоидальное распространение ЛМ / Cross-hyooid extension of LM, n (%)	53 (46,1)	15 (68,2)	38 (40,9)	$\chi^2_{(1)} = 5,397$ $p = 0,020$
Выход за границы шеи / Extension beyond the neck, n (%)	79 (68,7)	18 (81,8)	61 (65,6)	$\chi^2_{(1)} = 2,178$ $p = 0,140$
Тип ЛМ / LM type, n (%),				
Микроцистная (< 1 см) / Microcystic (< 1 cm)	15 (13,0)	6 (27,3)	9 (9,7)	
Смешанная / Mixed	48 (41,7)	10 (45,5)	38 (40,9)	$\chi^2_{(2)} = 5,754$ $p = 0,056$
Макроцистная (> 1 см) / Macrocytic (> 1 cm)	52 (45,2)	6 (27,3)	46 (49,5)	
Наличие микроцистного или смешанного типа ЛМ / Presence of microcystic or mixed LM type, n (%)	63 (54,8)	16 (72,7)	47 (50,5)	$\chi^2_{(1)} = 3,536$ $p = 0,060$
Наличие первичного хирургического вмешательства по месту жительства <sup>3</sup> / Previous primary surgery performed at the local hospital <sup>3</sup> , n (%)	22 (19,1)	9 (40,9)	13 (14,0)	$\chi^2_{(1)} = 7,247$ $p = 0,007$
Тип хирургического вмешательства в условиях НИИЦ ДГОИ / Type of treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center, n (%)				
Склеротерапия / Sclerotherapy	60 (52,2)	10 (45,5)	50 (53,8)	
Комбинированная терапия / Combined therapy	21 (18,3)	6 (27,3)	15 (16,1)	$\chi^2_{(2)} = 1,494$ $p = 0,474$
Хирургическое удаление / Surgical excision	34 (29,6)	6 (27,3)	28 (30,1)	

<sup>1</sup> – жалобы на наличие респираторных нарушений, дисфагии, неврологического дефицита; <sup>2</sup> – также были отмечены 2,6 % (3/115) случая IV стадии (билатеральное супрахиоидальное расположение), а также 0,9 % (1/115) случая билатерального инфрахиоидального расположения, который был отнесен к V стадии; <sup>3</sup> – по месту жительства было выполнено 12,2 % (14/115) попыток удаления ЛМ и 7,0 % (8/115) инцизионных биопсий. Количественные данные представлены в формате Me (Q1; Q3; min; max).

<sup>1</sup> – compression-related symptoms included respiratory impairment, dysphagia, and neurological deficits; <sup>2</sup> – in addition, 2.6 % (3/115) of patients had stage IV disease (bilateral suprahyoid involvement), and 0.9 % (1/115) had bilateral infrahyoid involvement, which was classified as stage V; <sup>3</sup> – previous procedures performed at local hospitals included attempted lymphatic malformation excision in 12.2 % (14/115) of patients and incisional biopsy in 7.0 % (8/115) of patients. Quantitative data are presented as median (Q1; Q3; min; max).

ДИ 1,09–15,15;  $p = 0,037$ ), а также наличие первичного хирургического вмешательства вне референс-центра (OR 5,93; 95 % ДИ 1,73–20,36;  $p = 0,005$ ).

Для характеристики топографической распространенности поражения использован композитный по-

казатель «агрессивное распространение», объединяющий билатеральное и/или кросс-хиоидальное расположение ЛМ. Этот признак демонстрировал тенденцию к увеличению риска продолженного роста или рецидива (OR 2,82; 95 % ДИ 0,843–9,435;

**Таблица 2. Многофакторная модель риска продолженного роста/рецидива лимфатической мальформации**  
**Table 2. Multivariable model for the risk of continued growth/recurrence of lymphatic malformations**

Изучаемые переменные / Studied variables	B(SE)	OR <sup>1</sup>	95% ДИ / CI	$p$
Константа / Constant	-4,411 (0,900)	0,012	-	< 0,001
Пре- или неонатальный период дебюта клинической презентации / Prenatal or neonatal onset of clinical presentation	1,405 (0,666)	4,076	1,104–15,045	0,035
Предоперационный объем ЛМ $\geq 90 \text{ см}^3$ / Preoperative LM volume $\geq 90 \text{ см}^3$	1,401 (0,672)	4,059	1,088–15,151	0,037
Агрессивное распространение ЛМ <sup>2</sup> / Aggressive anatomical spread of LM <sup>2</sup>	1,037 (0,616)	2,821	0,843–9,435	0,092
Наличие первичного хирургического вмешательства вне референс-центра / Previous primary surgical intervention outside a referral center	1,780 (0,629)	5,932	1,729–20,357	0,005

<sup>1</sup> – OR рассчитано как  $\text{Exp}(B)$  регрессионного коэффициента; <sup>2</sup> – переменная «Агрессивное распространение ЛМ» включает билатеральное и/или кросс-хиоидальное расположение; Шаг 1:  $R^2 = 0,345$  (Nagelkerke), 0,233 (Cox & Snell);  $\chi^2$  - модели 14,877;  $p = 0,021$ ; Метод ввода переменных – Backward LR.

<sup>1</sup> – OR was calculated as  $\text{Exp}(B)$  of the regression coefficient; <sup>2</sup> – the variable “Aggressive anatomical spread of LM” included bilateral and/or cross-hyoid involvement. Model performance at Step 1:  $R^2 = 0.345$  (Nagelkerke), 0.233 (Cox & Snell); model  $\chi^2 = 14.877$ ,  $p = 0.021$ . Variables were entered using the Backward LR method.

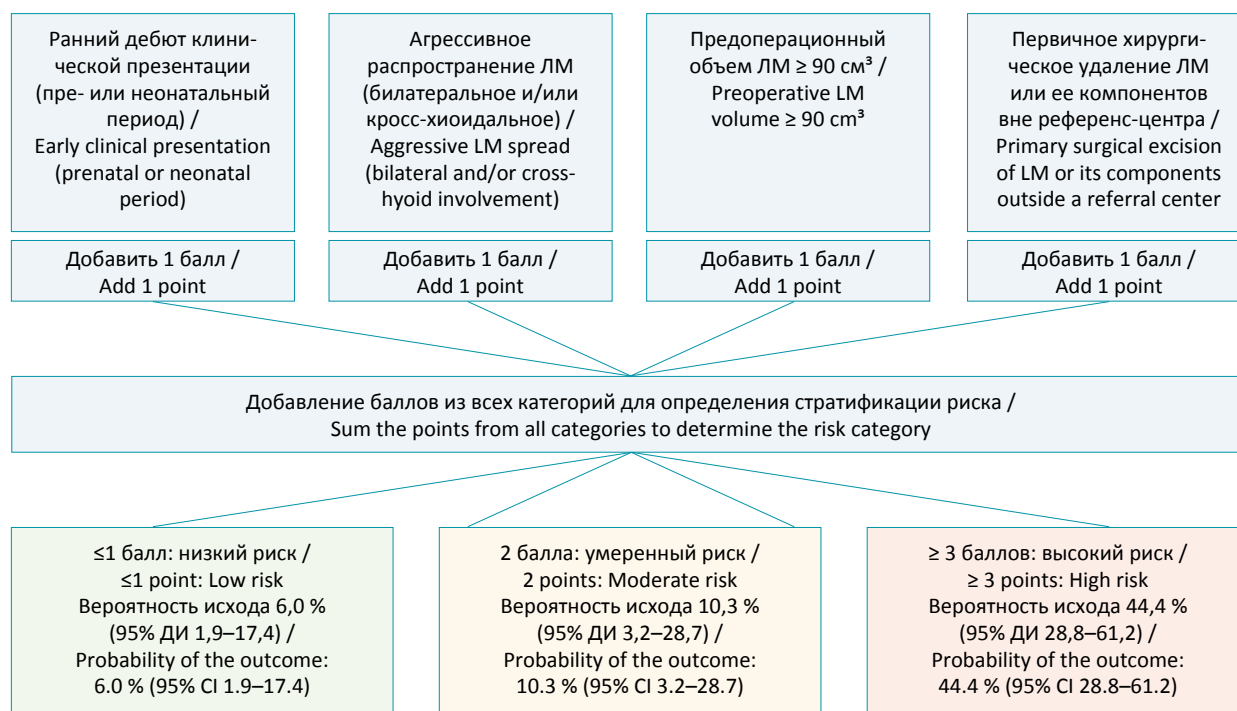


Рис. 1. Балльная шкала стратификации риска продолженного роста или рецидива лимфатической мальформации

Fig. 1. Prognostic scoring system for risk stratification of continued growth or recurrence of lymphatic malformations

$p = 0,092$ ).

Построенная прогностическая модель была статистически значимой ( $\chi^2 = 14,877$ ;  $p = 0,021$ ) и характеризовалась удовлетворительной объясняющей способностью ( $R^2$  Nagelkerke = 0,345). Дискриминационная способность модели оценивалась по ROC-анализу индивидуальных предсказанных вероятностей неблагоприятного исхода и была высокой: площадь под ROC-кривой составила 0,812 (SE 0,053; 95 % ДИ 0,708–0,916). При выборе оптимального порога классификации по индексу Юдена ( $\text{phat} \geq 0,23$ ) чувствительность составила 77,3 %, специфичность – 75,3 %.

Для оценки устойчивости модели выполнена внутренняя валидация методом бутстрэп-ресэмплинга (1000 повторов). Внутривыборочные характеристики модели составили: AUC 0,812, Brier score 0,112, calibration-in-the-large 0 и калибровочный наклон 1,0. По результатам бутстрэп-валидации отмечалось лишь минимальное снижение прогностических характеристик; скорректированные значения оставались близкими к внутривыборочным. Оценка AUC 0,632+ составила 0,812 (SE 0,046; 95 % ДИ 0,722–0,902). Калибровочные показатели сохранялись удовлетворительными, а коэффициент глобальной усадки, равный 1,0, не указывал на выраженное переобучение модели.

Таким образом, совокупность показателей дискриминации, калибровки и устойчивости модели свидетельствовала о приемлемых прогностических свойствах и позволила использовать полученные коэффициенты в качестве статистической основы для разработки балльной шкалы стратификации риска продолженного роста или рецидива ЛМ, алгоритм

которой представлен на рис. 1.

Балльная шкала, представленная на рис. 1, была разработана на основе предикторов, включенных в окончательную многофакторную модель. Каждому признаку присваивался один балл. Несмотря на различия величин регрессионных коэффициентов, использование равных весов позволило снизить риск переобучения в условиях ограниченной выборки и обеспечить клиническую применимость шкалы без существенной потери ее прогностических свойств.

Суммарный показатель варьировал от 0 до 4 баллов и использовался для стратификации пациентов на три категории риска. Частота продолженного роста или рецидива возрастала монотонно с увеличением суммарного балла и составила 6,0 % (95 % ДИ 1,9–17,4) в группе низкого риска ( $\leq 1$  балла), 10,3 % (95 % ДИ 3,2–28,7) в группе умеренного риска (2 балла) и 44,4 % (95 % ДИ 28,8–61,2) в группе высокого риска ( $\geq 3$  баллов).

Дискриминационная способность шкалы (AUC 0,812; 95 % ДИ 0,717–0,908) оставалась сопоставимой с параметрами исходной регрессионной модели, что свидетельствует о сохранении прогностической информации при ее упрощении. Полученные результаты подтверждают клиническую применимость предложенной шкалы для стратификации риска продолженного роста или рецидива ЛМ при условии последующей внешней валидации.

С учетом того, что клиническое значение неблагоприятного исхода определяется не только фактом его развития, но и сроками его возникновения после хирургического лечения, следующим этапом иссле-

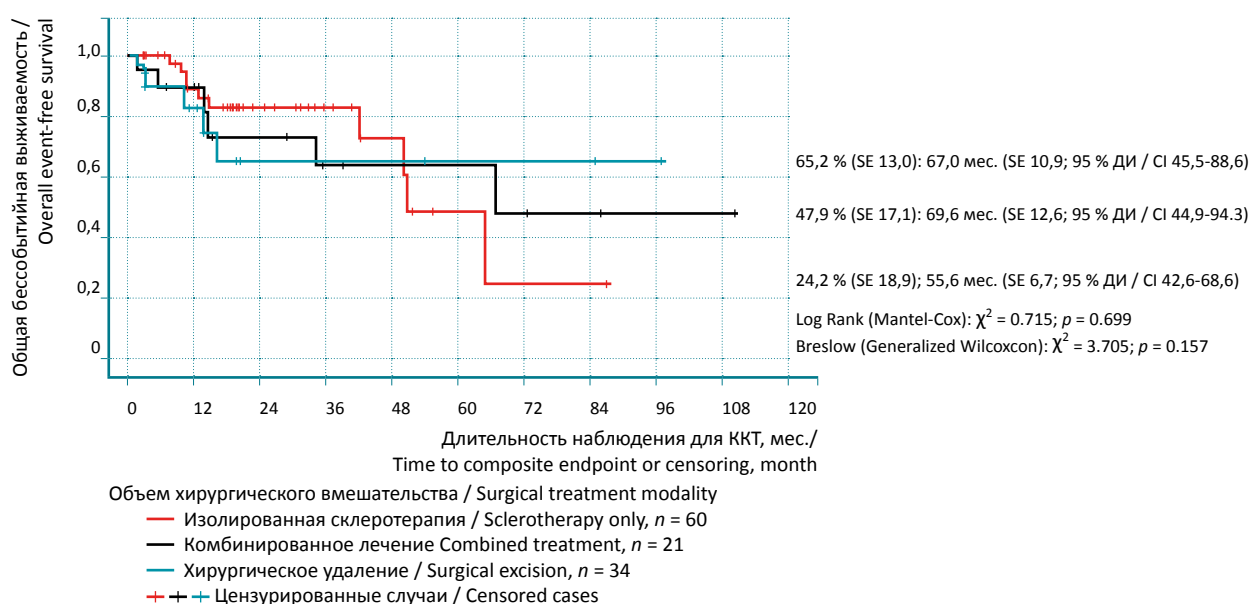


Рис. 2. Кумулятивная бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от объема хирургического вмешательства

Fig. 2. Cumulative event-free survival of patients according to treatment modality

дования стала оценка бессобытийной выживаемости пациентов. В общей когорте вероятность отсутствия продолженного роста или рецидива постепенно снижалась по мере увеличения длительности наблюдения; большинство событий регистрировалось в первые годы после вмешательства. Медиана бессобытийной выживаемости составила 65,2 мес. (SE 12,2; 95 % ДИ 41,2–89,1).

Важно отметить, что при сравнении бессобытийной выживаемости в зависимости от лечебной тактики (изолированная склеротерапия, комбинированное лечение, хирургическое удаление) статистически значимых различий выявлено не было (log-rank  $\chi^2 = 0,715$ ;  $p = 0,699$ ; Breslow  $\chi^2 = 3,705$ ;  $p = 0,157$ ), что отражено на рис. 2. При интерпретации временных показателей следует учитывать особенности протокола наблюдения: после склеротерапии основная оценка ответа проводилась через 6 мес., поскольку ранняя динамика могла отражать продолжающийся терапевтический эффект. При этом неблагоприятная клиническая динамика, подтвержденная инструментальной визуализацией, регистрировалась как событие независимо от срока ее возникновения. Анализ кратности вмешательств показал существенные различия между лечебными подходами. Повторные процедуры ( $\geq 2$ ) потребовались у 56,8 % (46/81) пациентов после склеротерапии и у 32,7 % (18/55) после хирургического удаления. Медианное число вмешательств на пациента было выше в группе склеротерапии (2 [1–3] против 1 [1–2];

Mann-Whitney  $U = 2702,5$ ;  $p = 0,022$ ). Связь типа вмешательства с необходимостью повторных процедур была статистически значимой ( $\chi^2_{(1)} = 7,613$ ;  $p = 0,006$ ; Fisher  $p = 0,008$ ; OR = 2,70). Таким образом, несмотря на отсутствие различий в бессобытийной выживаемости между лечебными подходами, стратегии лечения существенно различались по потребности в повторных вмешательствах. Это отражает различия терапевтической тактики и должно учитываться при интерпретации эффективности лечения.

В отличие от сравнения лечебных подходов, стратификация пациентов по разработанной балльной шкале сопровождалась расхождением кривых бессобытийной выживаемости, что отражено на рис. 3. В группе низкого риска вероятность сохранения благоприятного течения оставалась высокой, тогда как у пациентов группы высокого риска бессобытийная выживаемость была заметно ниже и сопровождалась более частым развитием событий в течение периода наблюдения. При формальном статистическом сравнении кривых выявлена пограничная статистическая значимость различий (log-rank  $\chi^2 = 5,898$ ;  $p = 0,052$ ). При использовании критерия Breslow, более чувствительного к ранним событиям, статистически значимых различий получено не было ( $\chi^2 = 2,743$ ;  $p = 0,254$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о тенденции к различиям между группами риска, однако их интерпретация ограничена небольшим числом событий и требует осторожности.

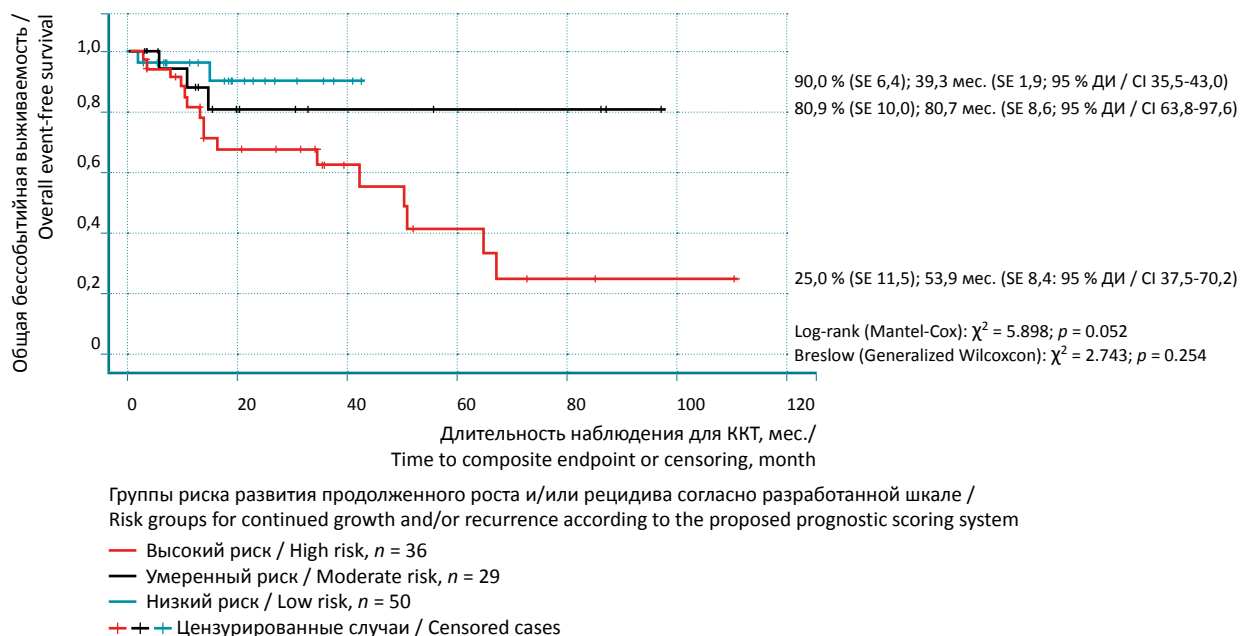


Рис. 3. Кумулятивная бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от групп риска продолженного роста и/или рецидива лимфатической мальформации, сформированных на основании разработанной балльной шкалы

Fig. 3. Cumulative event-free survival according to risk groups for continued growth and/or recurrence of lymphatic malformations based on the proposed prognostic scoring system

С учетом расхождения кривых бессобытийной выживаемости выполнена количественная оценка различий сроков развития неблагоприятного исхода с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, включавшей категорию риска по разработанной шкале. Омнибус-тест коэффициентов модели показал пограничную статистическую значимость ассоциации категорий риска со временем до события ( $\chi^2_{(2)} = 5,889$ ;  $p = 0,053$ ). Сходный результат получен при сравнении моделей по критерию отношения правдоподобий ( $\chi^2_{(2)} = 6,035$ ;  $p = 0,049$ ).

Отношение рисков для умеренной группы не отличалось от низкой (HR = 1,001; 95 % ДИ 0,197–5,080;  $p = 0,999$ ), тогда как в группе высокого риска отмечалось более чем трехкратное увеличение риска развития неблагоприятного исхода (HR = 3,086; 95 % ДИ 0,867–10,983;  $p = 0,082$ ). Отсутствие статистической значимости отдельных оценок, вероятно, связано с ограниченным числом событий и недостаточной статистической мощностью анализа времени до события.

Резюмируя, в целом результаты указывают на последовательное увеличение частоты и темпов развития продолженного роста или рецидива по мере повышения категории риска разработанной шкалы стратификации риска, несмотря на ограниченное число событий.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании риск неблагоприятной динамики ЛМ определялся преимущественно клинико-анатомическими характеристиками поражения, тогда как тип лечебного вмешательства не оказывал значимого влияния на вероятность события. Независимыми предикторами продолженного роста/рецидива являлись ранняя манифестация заболевания (OR 4,08), исходный объем поражения  $\geq 90$  см<sup>3</sup> (OR 4,06) и наличие предшествующего хирургического вмешательства вне референс-центра (OR 5,93); агрессивное распространение демонстрировало тенденцию к увеличению риска (OR 2,82).

Полученные нами результаты согласуются с современными представлениями о ЛМ как о врожденных сосудистых аномалиях, биологическая активность и длительное течение которых могут быть связаны с соматическими мутациями. Наиболее часто заболевание ассоциировано с активирующими вариантами в гене PIK3CA, выявляемыми примерно у 80 % пациентов и приводящими к активации сигнального каскада PI3K-AKT-mTOR [15, 17, 18]. Однако молекулярный спектр ЛМ шире: у части пациентов без мутаций PIK3CA обнаруживаются активирующие варианты BRAF, включая мутацию V600E, что указывает на вовлечение альтернативных сигнальных путей, включая MAPK-

каскад, и подчеркивает генетическую гетерогенность заболевания [19]. При этом морфологически такие поражения могут быть неотличимы, что затрудняет прогнозирование течения заболевания исключительно на основании клинико-анатомических характеристик.

Экспериментальные данные также свидетельствуют, что рост ЛМ поддерживается не только внутриклеточной активацией сигнальных путей, но и лимфангиогенными факторами микроокружения. В моделях PIK3CA-позитивных поражений блокада VEGF-C приводила к замедлению их роста, тогда как регуляция оси Angiopoietin-2/Tie влияла на жизнеспособность и ремоделирование эндотелия. В совокупности эти механизмы подтверждают возможность увеличения остаточного компонента ЛМ даже после лечения при сохранении лимфангиогенной активности [20, 21].

Важным наблюдением является расхождение между фактом регистрации события и состоянием пациента на момент последнего визита: несмотря на эпизоды продолженного роста/«рецидива» в ходе наблюдения, признаки активного заболевания сохранялись лишь у 4,3 % (5/115) пациентов, тогда как у 82,6 % (95/115) отмечен полный ответ или уменьшение объема  $\geq 50$  %. Подобное расхождение согласуется с данными современных систематических обзоров, где подчеркивается гетерогенность критериев оценки исходов, волнообразное течение заболевания и возможность стабилизации после повторных вмешательств или изменения тактики лечения [2, 7]. Данные наблюдения подтверждаются и результатами крупных клинических серий, демонстрирующих вариабельность ответа на склеротерапию и длительную динамику заболевания. С практической точки зрения это подчеркивает необходимость различать «событие» в анализе времени до исхода и текущее состояние заболевания на последнем визите. Первый показатель отражает риск развития неблагоприятной динамики в ходе наблюдения, тогда как второй характеризует наличие или отсутствие активных проявлений заболевания на момент оценки, что концептуально соответствует различию между отсутствием признаков заболевания и наличием активного заболевания в онкологических исходах.

Несмотря на сопоставимые показатели бессобытийной выживаемости, лечебные подходы различались по кратности вмешательств. В нашей когорте повторные процедуры потребовались у 56,8 % пациентов после склеротерапии и у 32,7 % после хирургического удаления. Это отражает этапный характер склеротерапии и согласуется с клиническими сериями и наблюдениями, где различия между методами проявляются преимущественно в лечебной нагрузке, а не в конечных исходах [2, 4, 22, 23]. Таким образом, сопоставимость долгосрочных результатов не исклю-

чает существенных различий в стратегии лечения и интенсивности терапии.

Полученные данные подтверждают необходимость стандартизации определения события, временной точки отсчета и протоколов наблюдения при исследованиях сосудистых мальформаций, что соответствует современным инициативам по формированию унифицированного набора исходов (core outcome sets) [6, 24].

Сильной стороной исследования является комплексная оценка прогностических факторов с внутренней валидацией модели и разработкой клинически применимой шкалы риска. Ограничениями являются ретроспективный дизайн, ограниченное число событий и относительно короткий период наблюдения, что может влиять на точность оценки временных исходов.

Таким образом, полученные результаты поддерживают использование разработанной шкалы как предварительного инструмента клинической стратификации риска продолженного роста/рецидива ЛМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной когорте показано, что прогноз ЛМ определяется преимущественно биологией и анатомией поражения, тогда как выбор метода первичного лечения влияет главным образом на траекторию терапии, но не на вероятность неблагоприятной динамики. Разработанная шкала стратификации риска позволяет выделять группы пациентов с существенно различной вероятностью прогрессирования и может использоваться для персонализации наблюдения и планирования лечения. Полученные результаты также подчеркивают необходимость стандартизированного определения исходов и временных точек отсчета при исследованиях сосудистых мальформаций. Несмотря на ограничения ретроспективного дизайна и числа событий, данные создают основу для дальнейшей проспективной проверки модели и ее внешней валидации.

## Список источников

1. Fransén J, Frisk S, Ghaffarpour N. Lymphatic malformations revisited: Genetics, clinics and future directions. *Presse Med.* 2025 Sep;54(3):104293. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2025.104293>
2. Embrechts JLA, Hiddinga S, Bot JC, Hendrickx JJ, van Eekelen R, Ket JCF, et al. Surgery versus sclerotherapy versus combined therapy in head and neck lymphatic malformations in the pediatric population: systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024 Sep;281(9):4529–4539. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08661-6>
3. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, Fukao T. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 13;14(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1118-1>
4. De Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K, Tollefson M, Brinjikji W. Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020 Jan;8(1):154–164. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.09.007>
5. Alqutub A, Baamir NJ, Mofti Z, Zawawi F, Al-Khatib T. Sclerotherapy vs. surgical excision for lymphatic malformations of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024 Nov;281(11):5571–5617. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08793-9>
6. Balakrishnan K, Bauman N, Chun RH, Darrow DH, Grimmer JF, Perkins JA, et al. Standardized outcome and reporting measures in pediatric head and neck lymphatic malformations. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 May;152(5):948–953. <https://doi.org/10.1177/0194599815577602>
7. Huerta CT, Beres AL, Englum BR, Gonzalez K, Levene T, Wakeman D, et al.; American Pediatric Surgical Association Outcomes and Evidence-Based Practice Committee. Management and Outcomes of Pediatric Lymphatic Malformations: A Systematic Review From the APSA Outcomes and Evidence-Based Practice Committee. *J Pediatr Surg.* 2024 Oct;59(10):161589. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2024.05.019>
8. Zhao J, Thompson E, Weiss CR, Walsh J. Treatments and Outcomes of Pediatric Head and Neck Lymphatic Malformations: A 20-Year Single Institution Experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025 Mar;172(3):1026–1035. <https://doi.org/10.1002/ohn.1077>
9. Hollman D, Cheema H, Yu AC, Mahinpey N, AlZahrani F. Medical Therapies for Pediatric Lymphatic Malformations: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2025 Oct 31;30(3):12034754251386785. <https://doi.org/10.1177/12034754251386785>
10. Raveh E, de Jong AL, Taylor GP, Forte V. Prognostic factors in the treatment of lymphatic malformations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Oct;123(10):1061–1065. <https://doi.org/10.1001/archotol.1997.01900100035004>
11. Bonilla-Velez J, Moore BP, Cleves MA, Buckmiller L, Richter GT. Surgical resection of macrocystic lymphatic malformations of the head and neck: Short and long-term outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Jul;134:110013. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110013>
12. Balakrishnan K, Menezes MD, Chen BS, Magit AE, Perkins JA. Primary surgery vs primary sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Jan;140(1):41–45. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.5849>

13. Hyvönen H, Salminen P, Kyrklund K. Long-term outcomes of lymphatic malformations in children: An 11-year experience from a tertiary referral center. *J Pediatr Surg.* 2022 Dec;57(12):1005–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.07.024>
14. Lei ZM, Huang XX, Sun ZJ, Zhang WF, Zhao YF. Surgery of lymphatic malformations in oral and cervicofacial regions in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Sep;104(3):338–344. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.12.025>
15. Petkova M, Ferby I, Mäkinen T. Lymphatic malformations: mechanistic insights and evolving therapeutic frontiers. *J Clin Invest.* 2024 Mar 15;134(6):e172844. <https://doi.org/10.1172/jci172844>
16. Kahan BC, Hindley J, Edwards M, Cro S, Morris TP. The estimands framework: a primer on the ICH E9(R1) addendum. *BMJ.* 2024 Jan 23;384:e076316. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076316>
17. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JV, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):1048-54.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.069>
18. Zenner K, Cheng CV, Jensen DM, Timms AE, Shivaram G, Bly R, et al. Genotype correlates with clinical severity in PIK3CA-associated lymphatic malformations. *JCI Insight.* 2019 Nov 1;4(21):e129884. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.129884>
19. Zenner K, Jensen DM, Dmyterko V, Shivaram GM, Myers CT, Paschal CR, et al. Somatic activating BRAF variants cause isolated lymphatic malformations. *HGG Adv.* 2022 Mar 15;3(2):100101. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2022.100101>
20. Martinez-Corral I, Zhang Y, Petkova M, Ortsäter H, Sjöberg S, Castillo SD, et al. Blockade of VEGF-C signaling inhibits lymphatic malformations driven by oncogenic PIK3CA mutation. *Nat Commun.* 2020 Jun 8;11(1):2869. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16496-y>
21. Sun RW, Zhang H, Mehdi SJ, Bowen JK, Burnett AK, Richter GT, et al. Rescue of Angiopoietin-2 Inhibits Proliferation of Lymphatic Malformation Endothelial Cells. *FASEB J.* 2025 Dec 31;39(24):e71308. <https://doi.org/10.1096/fj.202502078r>
22. Elluru RG, Balakrishnan K, Padua HM. Lymphatic malformations: diagnosis and management. *Semin Pediatr Surg.* 2014 Aug;23(4):178–185. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.07.002>
23. Сагоян Г. Б., Качанов Д. Ю., Грачев Н. С., Митрофанова А. М., Моисеенко Р. А., Ворожцов И. Н. и др. Случай врожденной незрелой тератомы головы и шеи. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017;16(3):73–80. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-3-73-80>
24. Horbach SER, van der Horst CMAM, Blei F, van der Vleuten CJM, Frieden IJ, Richter GT, Tan ST, Muir T, Penington AJ, Boon LM, Spuls PI; OVAMA Consensus Group. Development of an international core outcome set for peripheral vascular malformations: the OVAMA project. *Br J Dermatol.* 2018 Feb;178(2):473–481. <https://doi.org/10.1111/bjd.16029>

## References

1. Fransén J, Frisk S, Ghaffarpour N. Lymphatic malformations revisited: Genetics, clinics and future directions. *Presse Med.* 2025 Sep;54(3):104293. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2025.104293>
2. Embrechts JLA, Hiddinga S, Bot JC, Hendrickx JJ, van Eekelen R, Ket JCF, et al. Surgery versus sclerotherapy versus combined therapy in head and neck lymphatic malformations in the pediatric population: systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024 Sep;281(9):4529–4539. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08661-6>
3. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, Fukao T. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 13;14(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1118-1>
4. De Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K, Tollefson M, Brinjikji W. Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020 Jan;8(1):154–164. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.09.007>
5. Alqutub A, Baamir NJ, Mofti Z, Zawawi F, Al-Khatib T. Sclerotherapy vs. surgical excision for lymphatic malformations of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024 Nov;281(11):5571–5617. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08793-9>
6. Balakrishnan K, Bauman N, Chun RH, Darrow DH, Grimmer JF, Perkins JA, et al. Standardized outcome and reporting measures in pediatric head and neck lymphatic malformations. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 May;152(5):948–953. <https://doi.org/10.1177/0194599815577602>
7. Huerta CT, Beres AL, Englum BR, Gonzalez K, Levene T, Wakeman D, et al.; American Pediatric Surgical Association Outcomes and Evidence-Based Practice Committee. Management and Outcomes of Pediatric Lymphatic Malformations: A Systematic Review From the APSA Outcomes and Evidence-Based Practice Committee. *J Pediatr Surg.* 2024 Oct;59(10):161589. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2024.05.019>
8. Zhao J, Thompson E, Weiss CR, Walsh J. Treatments and Outcomes of Pediatric Head and Neck Lymphatic Malformations: A 20-Year Single Institution Experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025 Mar;172(3):1026–1035. <https://doi.org/10.1002/ohn.1077>
9. Hollman D, Cheema H, Yu AC, Mahinpey N, AlZahrani F. Medical Therapies for Pediatric Lymphatic Malformations: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2025 Oct 31;30(3):12034754251386785. <https://doi.org/10.1177/12034754251386785>
10. Raveh E, de Jong AL, Taylor GP, Forte V. Prognostic factors in the treatment of lymphatic malformations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Oct;123(10):1061–1065. <https://doi.org/10.1001/archotol.1997.01900100035004>

11. Bonilla-Velez J, Moore BP, Cleves MA, Buckmiller L, Richter GT. Surgical resection of macrocystic lymphatic malformations of the head and neck: Short and long-term outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Jul;134:110013. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110013>
12. Balakrishnan K, Menezes MD, Chen BS, Magit AE, Perkins JA. Primary surgery vs primary sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Jan;140(1):41–45. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.5849>
13. Hyvönen H, Salminen P, Kyrklund K. Long-term outcomes of lymphatic malformations in children: An 11-year experience from a tertiary referral center. *J Pediatr Surg.* 2022 Dec;57(12):1005–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.07.024>
14. Lei ZM, Huang XX, Sun ZJ, Zhang WF, Zhao YF. Surgery of lymphatic malformations in oral and cervicofacial regions in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Sep;104(3):338–344. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.12.025>
15. Petkova M, Ferby I, Mäkinen T. Lymphatic malformations: mechanistic insights and evolving therapeutic frontiers. *J Clin Invest.* 2024 Mar 15;134(6):e172844. <https://doi.org/10.1172/jci172844>
16. Kahan BC, Hindley J, Edwards M, Cro S, Morris TP. The estimands framework: a primer on the ICH E9(R1) addendum. *BMJ.* 2024 Jan 23;384:e076316. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076316>
17. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JV, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):1048-54.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.069>
18. Zenner K, Cheng CV, Jensen DM, Timms AE, Shivaram G, Bly R, et al. Genotype correlates with clinical severity in PIK3CA-associated lymphatic malformations. *JCI Insight.* 2019 Nov 1;4(21):e129884. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.129884>
19. Zenner K, Jensen DM, Dmyterko V, Shivaram GM, Myers CT, Paschal CR, et al. Somatic activating BRAF variants cause isolated lymphatic malformations. *HGG Adv.* 2022 Mar 15;3(2):100101. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2022.100101>
20. Martinez-Corral I, Zhang Y, Petkova M, Ortsäter H, Sjöberg S, Castillo SD, et al. Blockade of VEGF-C signaling inhibits lymphatic malformations driven by oncogenic PIK3CA mutation. *Nat Commun.* 2020 Jun 8;11(1):2869. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16496-y>
21. Sun RW, Zhang H, Mehdi SJ, Bowen JK, Burnett AK, Richter GT, et al. Rescue of Angiopoietin-2 Inhibits Proliferation of Lymphatic Malformation Endothelial Cells. *FASEB J.* 2025 Dec 31;39(24):e71308. <https://doi.org/10.1096/fj.202502078r>
22. Elluru RG, Balakrishnan K, Padua HM. Lymphatic malformations: diagnosis and management. *Semin Pediatr Surg.* 2014 Aug;23(4):178–185. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.07.002>
23. Sagoyan GB, Kachanov DY, Grachev HC, Mitrofanova AM, Moiseenko RA, Vorozhtcov IN, et al. Congenital immature teratoma of head and neck: case report. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2017;16(3):73–80. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-3-73-80>
24. Horbach SER, van der Horst CMAM, Blei F, van der Vleuten CJM, Frieden IJ, Richter GT, Tan ST, Muir T, Penington AJ, Boon LM, Spuls PI; OVAMA Consensus Group. Development of an international core outcome set for peripheral vascular malformations: the OVAMA project. *Br J Dermatol.* 2018 Feb;178(2):473–481. <https://doi.org/10.1111/bjd.16029>

#### Информация об авторах:

Полев Георгий Александрович – к.м.н., старший научный сотрудник отдела хирургии головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; руководитель Центра хирургии головы и шеи АО «Ильинская больница», г. Красноярск, Московская область, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7175-6417>, eLibrary SPIN: 7778-3356, AuthorID: 755277, Scopus Author ID: 57190161294, WoS ResearcherID: AAI-3085-2020

Грачев Николай Сергеевич – д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. профессора Л.П. Александрова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, eLibrary SPIN: 2836-2349, AuthorID: 774141, Scopus Author ID: 22940708600

Румянцев Александр Григорьевич – д.м.н., профессор, академик РАН, Заслуженный врач Российской Федерации, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, eLibrary SPIN: 2227-6305, AuthorID: 494544, Scopus Author ID: 7004956629, WoS ResearcherID: V-3038-2017

Оганесян Раиса Суменовна – врач-детский хирург отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1698-2956>, eLibrary SPIN: 3617-0340, AuthorID: 697289, Scopus Author ID: 57196464284, WoS ResearcherID: LKJ-6977-2024

Яременко Екатерина Юрьевна ✉ – лаборант группы хирургии головы и шеи с реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, eLibrary SPIN: 3203-9151, AuthorID: 996245, Scopus Author ID: 57202806377, WoS ResearcherID: QJV-7952-2026


**Information about authors:**

Georgiy A. Polev – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation; Director of the Head and Neck Surgery Center, Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7175-6417>, eLibrary SPIN: 7778-3356, AuthorID: 755277, Scopus Author ID: 57190161294, WoS ResearcherID: AAJ-3085-2020

Nikolai S. Grachev – Dr. Sci. (Medicine), Professor, General Director, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, eLibrary SPIN: 2836-2349, AuthorID: 774141, Scopus Author ID: 22940708600

Alexander G. Rumyantsev – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, eLibrary SPIN: 2227-6305, AuthorID: 494544, Scopus Author ID: 7004956629, WoS ResearcherID: V-3038-2017

Raisa S. Oganesyana – Pediatric Surgeon of the Department of Oncology, Head and Neck Surgery and Neurosurgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1698-2956>, eLibrary SPIN: 3617-0340, AuthorID: 697289, Scopus Author ID: 57196464284, WoS ResearcherID: LKJ-6977-2024

Ekaterina Yu. Iaremenko  – Laboratory assistant of the Department of Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, eLibrary SPIN: 3203-9151, AuthorID: 996245, Scopus Author ID: 57202806377, WoS ResearcherID: QJV-7952-2026

**Участие авторов:**

Полев Г. А. – определение концепции, разработка методологии, пересмотр и редактирование рукописи, проведение исследования, работа с данными, анализ данных, визуализация;  
Грачев Н. С. – руководство исследованием, определение концепции, разработка методологии, пересмотр и редактирование рукописи;  
Румянцев А. Г. – руководство исследованием, определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи;  
Оганесян Р. С. – работа с данными;  
Яременко Е. Ю. – работа с данными, анализ данных, визуализация.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

**Contribution of the authors:**

Polev G. A. – conceptualization, methodology development, investigation, data curation, formal analysis, visualization, review and editing of the manuscript;  
Grachev N. S. – supervision, conceptualization, methodology development, review and editing of the manuscript;  
Rumyantsev A. G. – supervision, conceptualization, review and editing of the manuscript;  
Oganesyana R. S. – data curation;  
Iaremenko E. Yu. – data curation, formal analysis, visualization.  
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

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

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (протокол № 5/2023 от 20.06.2023). При обращении пациентов за медицинской помощью получали письменное информированное добровольное согласие от пациентов или их законных представителей на использование результатов обследования и лечения с научной целью.

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

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

**Compliance with ethical standards:** the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study protocol was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Protocol No. 5/2023 dated June 20, 2023). Written informed consent for the use of examination and treatment data for scientific purposes was obtained from all patients or their legal representatives at the time of seeking medical care.

**Funding:** this work was not funded.



## Влияние внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением на спаечный процесс при комбинированном лечении рака яичников с перитонеальным канцероматозом

А. С. Дзасохов<sup>1</sup>, В. А. Асташов<sup>1</sup>, С. О. Гуняков<sup>2✉</sup>, А. В. Туриев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский областной онкологический диспансер, г. Балашиха, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация

✉ [sergey.gunyaakov@mail.ru](mailto:sergey.gunyaakov@mail.ru)

### Аннотация

**Цель исследования.** Оценить динамику индекса перитонеальной адгезии (РАI) и количества вовлеченных анатомических регионов брюшной полости у пациенток, больных раком яичников и перитонеальным канцероматозом в процессе последовательных сеансов внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД).

**Пациенты и методы.** Выполнено одноцентровое наблюдательное исследование с интраоперационной оценкой спаечного процесса у 87 пациенток. РАI и количество вовлеченных регионов брюшной полости определяли на этапах выполнения 3-х сеансов ВАХД и при проведении диагностической лапароскопии отсроченного этапа. Для интервальных сравнений использовали доступные завершённые пары наблюдений. Основным оцениваемым показателем была динамика суммарного РАI; вторичной конечной точкой – динамика количества вовлеченных регионов и итоговая направленность изменений к отсроченной лапароскопии.

**Результаты.** Между 1-м и 2-м сеансами ВАХД снижение РАI зарегистрировано у 57 (65,5 %) пациенток, отсутствие изменений – у 24 (27,6 %), повышение – у 6 (6,9 %); среднее изменение составило – 2,7 балла ( $p < 0,0001$ ). Между 2-м и 3-м сеансами снижение РАI отмечено у 35 (38,9 %) пациенток, отсутствие изменений – у 53 (58,9 %), повышение – у 2 (2,2 %); среднее изменение составило 0,89 балла ( $p < 0,0001$ ). Между 3-м сеансом ВАХД и отсроченной лапароскопией снижение РАI наблюдалось у 14 (16,1 %) пациенток, отсутствие изменений – у 70 (80,5 %), повышение – у 3 (3,4 %); среднее изменение составило 0,10 балла ( $p = 0,006$ ). Итоговое снижение РАI от исходного уровня до отсроченной лапароскопии зарегистрировано у 56 (64,4 %) пациенток, отсутствие изменений – у 22 (25,3 %), повышение – у 9 (10,3 %); среднее суммарное изменение составило 3,7 балла ( $p < 0,0001$ ). Аналогичная направленность выявлена для количества вовлеченных регионов: итоговое снижение показателя зарегистрировано у 54 (62,1 %) пациенток, отсутствие изменений – у 24 (27,6 %), повышение – у 9 (10,3 %); среднее суммарное изменение составило 1,32 балла ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Последовательное применение ВАХД ассоциировано со снижением выраженности и распространенности спаечного процесса брюшной полости, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности ВАХД и технологической осуществимости повторных лапароскопических вмешательств.

**Ключевые слова:** рак яичников, перитонеальный канцероматоз, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, перитонеальные спайки, индекс перитонеальной адгезии

**Для цитирования:** Дзасохов А. С., Асташов В. А., Гуняков С. О., Туриев А. В. Влияние внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением на спаечный процесс при комбинированном лечении рака яичников с перитонеальным канцероматозом. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(2): 24-33. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-2> EDN: RHPTDG

**Для корреспонденции:** Гуняков Сергей Олегович – клинический ординатор по направлению «Детская онкология» ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация  
Адрес: 123098, Российская Федерация, г. Москва, ул. Живописная д. 46, стр. 8  
E-mail: [sergey.gunyaakov@mail.ru](mailto:sergey.gunyaakov@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4796-8249>, eLibrary SPIN: 6585-3210, AuthorID: 1284212

## Impact of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy on adhesion formation in the combined treatment of ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis

A. S. Dzasokhov<sup>1</sup>, V. A. Astashov<sup>1</sup>, S. O. Gunyakov<sup>2</sup>✉, A. V. Turiev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

<sup>2</sup> State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

✉ [sergey.gunyakov@mail.ru](mailto:sergey.gunyakov@mail.ru)

### Abstract

**Purpose of the study.** To assess the dynamics of the Peritoneal Adhesion Index (PAI) and the number of involved anatomical regions of the abdominal cavity in patients with ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis during consecutive sessions of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC).

**Patients and methods.** A single-center observational study with intraoperative assessment of adhesive status was performed in 87 patients. PAI and the number of involved abdominal regions were determined during three PIPAC sessions and at delayed diagnostic laparoscopy. Available completed paired observations were used for interval comparisons. The primary endpoint was the change in total PAI; secondary endpoints were changes in the number of involved regions and the overall direction of changes by the time of delayed laparoscopy. The statistical significance of paired changes was assessed using the sign test.

**Results.** Between the 1st and 2nd PIPAC sessions, a decrease in PAI was recorded in 57 patients (65.5 %), no change in 24 (27.6 %), and an increase in 6 (6.9 %); the mean change was  $-2.7$  points ( $p < 0.0001$ ). Between the 2nd and 3rd PIPAC sessions, a decrease in PAI was observed in 35 patients (38.9 %), no change in 53 (58.9 %), and an increase in 2 (2.2 %); the mean change was 0.89 points ( $p < 0.0001$ ). Between the 3rd PIPAC session and delayed laparoscopy, a decrease in PAI was observed in 14 patients (16.1 %), no change in 70 (80.5 %), and an increase in 3 (3.4 %); the mean change was 0.10 points ( $p = 0.006$ ). Overall, a decrease in PAI from baseline to delayed laparoscopy was recorded in 56 patients (64.4 %), no change in 22 (25.3 %), and an increase in 9 (10.3 %); the mean cumulative change was 3.7 points ( $p < 0.0001$ ). A similar pattern was observed for the number of involved regions: an overall decrease was recorded in 54 patients (62.1 %), no change in 24 (27.6 %), and an increase in 9 (10.3 %); the mean cumulative change was 1.32 points ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** The sequential use of PIPAC was associated with a reduction in the severity and extent of abdominal adhesions, indicating a favorable safety profile of PIPAC and the technical feasibility of repeated laparoscopic procedures.

**Keywords:** ovarian cancer, peritoneal carcinomatosis, pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, peritoneal adhesions, Peritoneal Adhesion Index

**For citation:** Dzasokhov A. S., Astashov V. A., Gunyakov S. O., Turiev A. V. Impact of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy on adhesion formation in the combined treatment of ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(2): 24-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-2> EDN: RHPTDG

**For correspondence:** Sergey O. Gunyakov – MD, Resident doctor, Pediatric Oncology Department, State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Address: 46/8 Zhivopisnaya str. Moscow, 123098, Russian Federation

E-mail: [sergey.gunyakov@mail.ru](mailto:sergey.gunyakov@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4796-8249>, eLibrary SPIN: 6585-3210, AuthorID: 1284212

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Эпителиальный рак яичников (РЯ) является одной из наиболее прогностически неблагоприятных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. По данным GLOBOCAN 2022 в 2022 г. зарегистрировано 324 603 новых случая и 206 956 смертей от РЯ; стандартизованные по возрасту мировые показатели составили 6,7 на 100 000 для заболеваемости и 4,0 на 100 000 для смертности [1]. Значительная доля пациенток с диагнозом РЯ при первом обращении уже имеет диссеминацию метастазов по брюшине, а у большинства больных после проведенного лечения, несмотря на достижения хирургии и лекарственной терапии, в относительно короткие сроки возникает рецидив, частым компонентом которого бывает перитонеальный канцероматоз. Современные международные клинические рекомендации подчеркивают ключевую роль комплексного подхода с акцентом на полную первичную хирургическую циторедукцию, стратификацию по молекулярным и генетическим характеристикам опухоли и персонализированный выбор системной терапии (цитостатическая терапия, антиангиогенная терапия, PARP-ингибиторы), однако проблема контроля перитонеального компонента болезни остается нерешенной [2, 3].

Перитонеальные метастазы при РЯ биологически и клинически отличны от висцеральных очагов: лекарственная экспозиция в узлах карциноматоза хуже вследствие повышенного интерстициального давления, фиброза стромы и нарушенной перфузии, что снижает биодоступность цитостатиков и способствует лекарственной устойчивости [4–6]. Это послужило предпосылкой для развития локорегионарных методов противоопухолевой терапии, нацеленных на перитонеальную поверхность, включая гипертермическую интраперитонеальную химиотерапию и внутрибрюшную аэрозольную химиотерапию под давлением (ВАХД). Методика ВАХД, предложенная в начале 2010-х годов, позволяет вводить раствор цитостатиков в виде аэрозоля под давлением непосредственно в брюшную полость с применением видеоэндоскопического доступа. Для ВАХД характерно равномерное распределение лекарственного аэрозоля по брюшине и благоприятная фармакокинетика: высокие внутритканевые концентрации при низкой системной резорбции [4–7].

Эффективность проведения ВАХД продемонстрирована в систематическом обзоре Tempfer С. и соавт., в котором авторы суммировали экспериментальные данные о равномерном распределении цитостатиков по брюшине и глубоком проникновении в ткань метастазов при 3515 процедурах у 1547 пациентов. При

этом токсичность была управляемой, качество жизни сохранялось; в ряде работ отмечены объективные ответы и медиана общей выживаемости порядка 11–14 мес. [5]. Исследование Baggaley А. Е. и соавт., в рамках IDEAL-подхода, подтверждает воспроизводимость техники и возможность применения в режиме повторных циклов, а также активное развитие комбинированных стратегий [6]. По данным обзора Alyami М. и соавт., повторная ВАХД выполнима в 64 % случаев, хирургические осложнения редки (около 3 % в проспективных сериях), а частота  $\geq$  G3 нежелательных явлений после процедур составляла 12–15 %; установлен клинический ответ и стабилизация при удовлетворительном профиле переносимости [4]. В многоцентровом американском исследовании фазы I у больных РЯ с перитонеальными метастазами режим цисплатин 10,5 мг/м<sup>2</sup> и доксорубин 2,1 мг/м<sup>2</sup> продемонстрировал хорошую переносимость, ожидаемо низкую системную резорбцию; внутриперитонеальный контроль достигнут у больных даже при неэффективности прошлых линий терапии, при этом ограничением клинической эффективности оставалась внебрюшинная прогрессия [8]. Ряд исследований I–II фаз показал, что оксалиплатин в дозах до 120 мг/м<sup>2</sup> при ВАХД показывает хорошую переносимость и удовлетворительный профиль безопасности [7].

Современные данные демонстрируют перспективность применения ВАХД в составе паллиативных мер по контролю перитонеального процесса у пациенток с рецидивирующим платинорезистентным РЯ. В проспективном исследовании PARROT у 82 % пациенток установлена клиническая польза и сохранение качества жизни; медиана времени до прогрессирования составила 12 мес. в отобранной когорте ( $\leq$  2 предшествующих линий), что подчеркивает необходимость точного отбора пациентов и стандартизации оценки эффекта [9]. В международных руководствах ВАХД рассматривается как развивающаяся технология, перспективная в рамках клинических исследований у пациенток с изолированным перитонеальным метастатическим поражением; при этом хирургическая циторедукция в объеме R0 и системная терапия остаются стандартом лечения РЯ с перитонеальным канцероматозом, а доказательная база локорегионарных методик продолжает формироваться [2–6].

Одним из важных клинических аспектов при перитонеальном метастатическом процессе являются послеоперационные перитонеальные спайки. Спаечный процесс в брюшной полости возникает у подавляющего большинства пациентов после операций на органах брюшной полости и таза и в ряде случаев может быть ассоциирован с хронической абдоминальной или тазовой болью, кишечной непроходимостью

стью и техническими трудностями при реинтервенциях. Этиопатогенез спаечного процесса брюшины многофакторен и включает нарушения фибринолиза, локальное воспаление и гипоксию тканей [10, 11]. В условиях повторных лапароскопий – как требует протокол ВАХД – значение объективной, воспроизводимой оценки спаечного процесса возрастает, поскольку он влияет на доступ, безопасность, эффективность и воспроизводимость процедуры.

С целью унификации описания спаечного процесса предложен индекс перитонеальной адгезии (PAI – от англ. Peritoneal Adhesion Index) – количественная макроскопическая шкала, суммирующая распространенность и выраженность спаек в анатомических регионах брюшной полости; ее внедрение повышает сопоставимость исследований и качество отчетности об интраоперационных находках [12]. Применение PAI особенно целесообразно при серийных вмешательствах (например, при повторных циклах ВАХД), когда требуется динамическая оценка спаечного процесса как потенциального фактора риска и самостоятельного клинического исхода.

Поиск новых методов лечения РЯ с перитонеальными метастазами является актуальной задачей. ВАХД представляет собой клинически апробированную технологию локорегионарной химиотерапии с благоприятной фармакокинетикой и хорошим профилем безопасности, эффективную в отношении резистентного к системному химиотерапевтическому лечению нерезектабельного канцероматоза. Стандартизированная оценка перитонеальных спаек с помощью PAI необходима как для определения осуществимости равномерного распределения лекарственного аэрозоля при процедуре ВАХД и корректной интерпретации результатов диагностической лапароскопии при ВАХД, так и для оценки выраженности нежелательных явлений методики ВАХД с точки зрения развития спаечного процесса брюшины после этой процедуры.

**Цель исследования:** оценить динамику индексом перитонеальной адгезии (PAI) и количества вовлеченных анатомических регионов брюшной полости у пациенток, больных РЯ и перитонеальным канцероматозом в процессе последовательных сеансов внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выполнено одноцентровое исследование с серийной интраоперационной оценкой адгезивного статуса у пациенток, получавших ВАХД в составе комбинированного лечения. Настоящий анализ был сфокусирован на внутригрупповой динамике

показателей PAI и количества вовлеченных регионов брюшной полости; прямое межгрупповое сравнение в итоговую версию рукописи не включалось.

В исследование вошли 87 пациенток с гистологически подтвержденным эпителиальным РЯ и перитонеальным канцероматозом, которым по решению мультидисциплинарного консилиума было показано комбинированное лечение с использованием ВАХД.

Критерии включения: возраст 18–75 лет; гистологически подтвержденный первичный местнораспространенный РЯ с признаками перитонеального поражения: перитонеальный карциноматоз, специфический перитонеальный экссудат и метастатическое поражение брюшины по УЗИ/КТ/МРТ/ПЭТ-КТ, интраоперационной ревизии; подписанное информированное согласие.

Критерии невключения/исключения: возраст > 75 лет; тяжелая сопутствующая патология в стадии обострения/субкомпенсации; экстраабдоминальные метастазы; экстраперитонеальные метастазы в паренхиматозных органах брюшной полости (кроме серозной оболочки); другая злокачественная опухоль (синхронная/метахронная), за исключением метахронных > 2 лет в ремиссии; выраженный спаечный процесс брюшной полости; кахексия; ECOG 3–4; беременность или грудное вскармливание; иные состояния, мешающие безопасному выполнению протокола (в т.ч. перфорации полых органов, недавние резекции с анастомозами/ушиванием и т.п.); отказ пациентки от лечения на любом этапе.

Не являлись исключением: ранее проведенная неоадьювантная химиотерапия; предыдущее неоптимальное хирургическое лечение (овариэктомия/аднексэктомия).

План лечения включал три последовательные сеанса ВАХД с последующей отсроченной диагностической лапароскопией. На каждом этапе до выполнения манипуляций, способных изменить адгезивный статус, проводили ревизию брюшной полости, картирование спаек и регистрацию PAI. Далее выполняли лечебный этап ВАХД согласно локальному протоколу центра. Во время каждой лапароскопии проводили мультифокальную биопсию брюшины.

Для анализа использовали четыре точки наблюдения: PAI-1/Регионы-1 – перед 1-м сеансом ВАХД; PAI-2/Регионы-2 – перед 2-м сеансом; PAI-3/Регионы-3 – перед 3-м сеансом; PAI-LS/Регионы-LS – при отсроченной диагностической лапароскопии.

PAI определяли макроскопически по стандартизированной шкале в 10 анатомических регионах брюшной полости (A-I, L). Каждому региону присваивали балл от 0 до 3: 0 – спайки отсутствуют; 1 – пленчатые спайки, допускающие тупую диссекцию; 2 – плотные спайки, требующие острой диссекции; 3 – очень

плотные или васкуляризованные спайки с высоким риском травмы. Дополнительно рассчитывали число вовлеченных регионов (количество областей с PAI > 0) [12].

Все показатели фиксировали до адгезиолиза, коагуляции или других вмешательств, способных повлиять на выраженность спаек. Для снижения межоператорной вариабельности использовали единый протокол ревизии и последовательность действий: первичная оценка PAI – фото/видеофиксация – лечебный этап.

Основной оцениваемый показатель – динамика суммарного PAI между последовательными этапами наблюдения. Вторичными конечными точками были динамика количества вовлеченных регионов и итоговая направленность изменений от исходного уровня до отсроченной лапароскопии.

### Статистический анализ

Описательные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для парных интервальных сравнений использовали критерий знаков, поскольку шкала PAI носит порядковый характер. Уровень статистической значимости принимали равным 0,05. Для отдельных интервалов анализировали все доступные завершённые пары наблюдений, поэтому число наблюдений могло различаться между сравнениями.

Для статистической обработки результатов была использована программа Statistica 13.3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Внутригрупповой анализ показал устойчивое преобладание благоприятной направленности изменений как для PAI, так и для числа вовлеченных регионов на протяжении всех этапов наблюдения (табл. 1). Наиболее выраженное снижение показателей наблюдалось между первой и второй оценками, после чего траектория переходила в фазу стабилизации без признаков кумулятивного нарастания спаечного процесса.

Между 1-м и 2-м сеансами ВАХД снижение по суммарному индексу PAI зарегистрировано у 57 (65,5 %) пациенток, отсутствие изменений – у 24 (27,6 %), повышение – у 6 (6,9 %); между 2-м и 3-м сеансами: снижение – у 34 (38,9 %) пациенток, отсутствие изменений – у 52 (58,9 %), повышение – у 1 (2,2 %) (рис. 1). К моменту отсроченной лапароскопии преобладала стабилизация показателя (80,5 % наблюдений) при сохранении статистически значимой общей направленности к уменьшению.

Итоговый анализ от исходного уровня до отсроченной лапароскопии (PAI-1→PAI-LS) показал снижение PAI у 56 (64,4 %) пациенток, отсутствие изменений – у 22 (25,3 %), повышение – у 9 (10,3 %). Среднее суммарное изменение составило –3,7 балла ( $p < 0,0001$ ), что указывает на стойкое уменьшение выраженности спаечного процесса у большинства пациенток.

Отмечена аналогичная тенденция при анализе вовлеченных регионов брюшной полости. Между 1-м и 2-м сеансами ВАХД уменьшение показателя

**Таблица 1. Межэтапная динамика индекса PAI и количества вовлеченных регионов**  
**Table 1. Interval dynamics of the PAI and the number of involved regions**

Показатель / Indicator	Интервал / Interval	<i>n</i>	Снижение / Decrease, <i>n</i> (%)	Без изменений / No change, <i>n</i> (%)	Повышение / Increase, <i>n</i> (%)	Среднее изменение, / Mean change, <i>p</i>
PAI	PAI-1→PAI-2	87	57 (65,5)	24 (27,6)	6 (6,9)	-2,70; $p < 0,0001$
	PAI-2→PAI-3	87	34 (38,9)	52 (58,9)	1 (2,2)	-0,89; $p < 0,0001$
	PAI-3→PAI-LS	87	14 (16,1)	70 (80,5)	3 (3,4)	-0,10; $p = 0,006$
Регионы / Regions	1→2	87	49 (56,3)	32 (36,8)	6 (6,9)	-0,82; $p < 0,0001$
	2→3	87	22 (25,3)	64 (73,6)	1 (1,1)	-0,49; $p < 0,0001$
	3→LS	87	10 (11,5)	73 (83,9)	4 (4,6)	-0,01; $p = 0,015$

зарегистрировано у 49 (56,3 %) пациенток, отсутствие изменений – у 32 (36,8 %), повышение – у 6 (6,9 %). Между 2-м и 3-м сеансами ВАХД снижение наблюдалось у 22 (25,3 %) пациенток, на этапе отсроченной лапароскопии преобладала стабилизация (83,9 % наблюдений) (рис. 2).

В суммарном анализе от исходного уровня до отсроченной лапароскопии снижение количества вовлеченных регионов отмечено у 54 (62,1 %) пациенток, отсутствие изменений – у 24 (27,6 %), повышение – у 9 (10,3 %). Среднее суммарное изменение составило  $-1,32$  ( $p < 0,0001$ ), что подтверждает уменьшение анатомической распространенности спаек (рис. 3).

Совокупность полученных данных указывает на отсутствие неблагоприятного кумулятивного влияния повторных сеансов ВАХД на спаечный процесс. Напротив, как интегральная выраженность спаек (PAI),

так и анатомическая распространенность спаечных изменений уменьшались преимущественно после первого интервала наблюдения, а в дальнейшем стабилизировались без изменений к исходному уровню.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные демонстрируют воспроизводимое снижение интегрального PAI и количества вовлеченных регионов уже после первого сеанса ВАХД с дальнейшей стабилизацией и поддерживающим регрессом на последующих этапах без признаков кумулятивного усугубления спаечного процесса к моменту отсроченной диагностической лапароскопии при РЯ. Этот эффект имеет непосредственную практическую ценность, поскольку качество и безопасность повторных лапароскопических доступов при мультисесси-

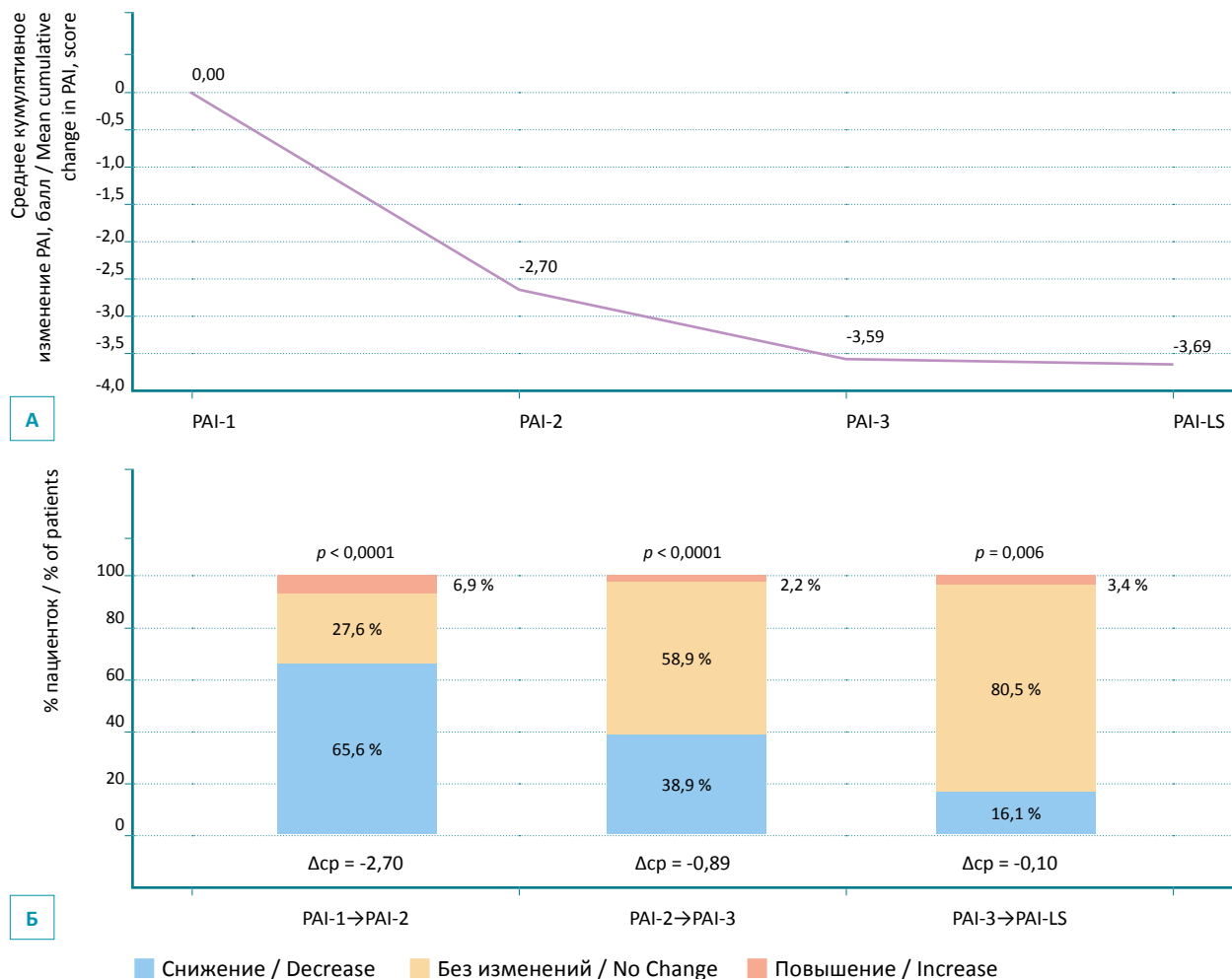


Рис. 1. Динамика PAI на фоне последовательных сеансов ВАХД. А – среднее кумулятивное изменение PAI относительно исходного уровня; Б – распределение направленности изменений между последовательными оценками.

Fig. 1. PAI dynamics during repeated PIPAC procedures. A - the mean cumulative change in PAI relative to baseline; B - the direction of interval changes.

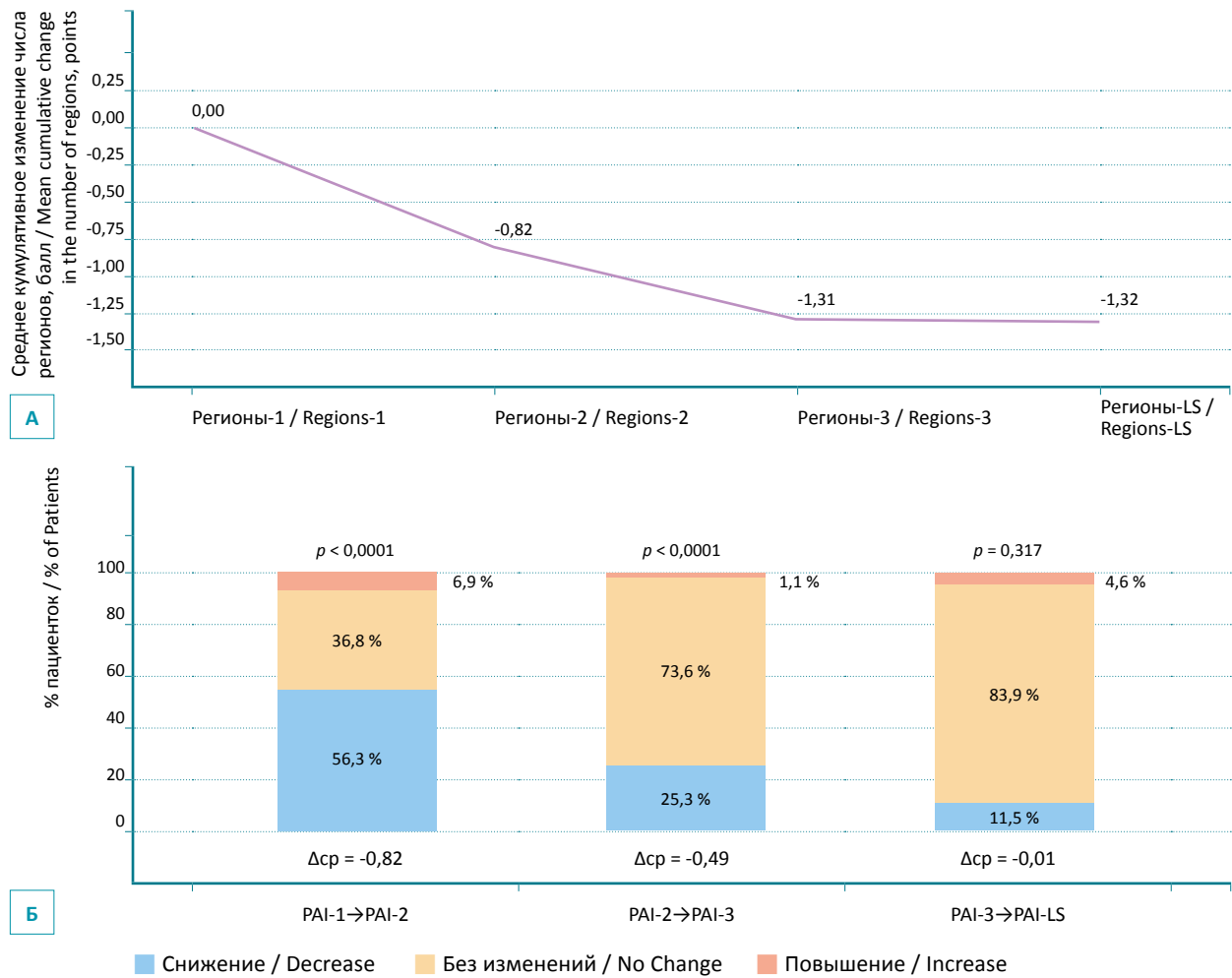


Рис. 2. Динамика количества вовлеченных анатомических регионов на фоне последовательных сеансов ВАХД. А – среднее кумулятивное изменение показателя относительно исходного уровня; Б – распределение направленности изменений между последовательными оценками.

Fig. 2. Dynamics of the number of involved anatomical regions during repeated PIPAC procedures. A - the mean cumulative change relative to baseline; Б - the direction of interval changes.

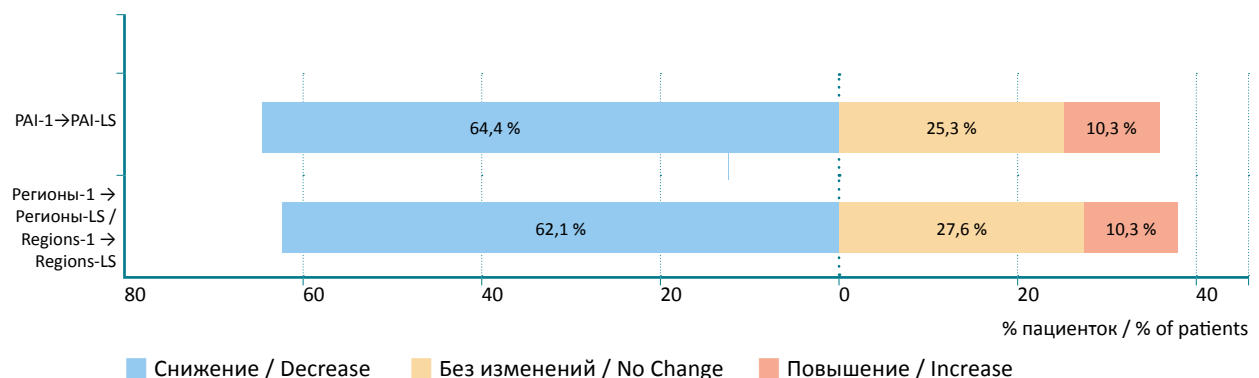


Рис. 3. Распределение направленности изменений показателей PAI и количества вовлеченных регионов от исходного уровня до отсроченной лапароскопии

Fig. 3. Overall direction of change in PAI and the number of involved regions from baseline to delayed laparoscopy

онных протоколах лечения зависят от сохранения и предсказуемости анатомических ориентиров [12].

Современные руководства подчеркивают, что рецидивирующее течение РЯ сопровождается перитонеальной диссеминацией, а контроль внутрибрюшинного компонента болезни остается ключевой клинической задачей [2, 3]. ВАХД рассматривается как рациональная локорегионарная технология с благоприятной фармакокинетикой (высокие внутритканевые концентрации при низкой системной экспозиции) и приемлемым профилем переносимости [4–6]. Анализ публикаций демонстрирует низкую частоту серьезных хирургических осложнений; в большинстве исследований отмечено сохранение качества жизни пациентов на стабильном уровне [4–6, 9]. Результаты нашего исследования дополняют эти данные важным технологическим аспектом: последовательное применение ВАХД не сопровождается нарастанием спаечного процесса – напротив, отмечено достоверное снижение PAI и сокращение распространенности спаек, что согласуется с данными о высокой доле пациентов, завершающих плановые циклы без конверсии и без существенного усложнения доступа [4, 9].

Научную значимость представляет сопоставление режимов ВАХД с результатами ранних клинических испытаний. Исследования с оксалиплатином и комбинацией цисплатина с доксорубицином подтвердили переносимость и низкую системную экспозицию препаратов при адекватном тканевом насыщении, что объясняет потенциальную безопасность для мезотелия и снижение риска воспалительно-фиброзного ответа, приводящего к нарастанию спаек [7, 8]. В исследованиях показано, что отсутствие негативной динамики PAI при оценке отдаленных результатов косвенно отражает благоприятный профиль локальной токсичности в условиях повторных воздействий ВАХД [4, 5, 7–9].

Формирование послеоперационных спаек – следствие дисбаланса между фибриногенезом и фибринолизом, поддерживаемого локальным воспалением, гипоксией и повреждением мезотелия [10–13]. Важным аспектом протокола ВАХД является строгое соблюдение последовательности действий: объективизация адгезивного статуса до любых манипуляций и минимизация травмы тканей. Этот факт, наряду с малыми суммарными дозами цитостатиков и аэрозольной формой введения препаратов, вероятно, ограничивают интенсивность перитонеального воспаления. Уменьшение PAI уже после первого сеанса ВАХД можно рассматривать как совокупный эффект деликатной техники доступа, адекватного контроля воспаления и потенциального «выравнивания» поверхности брюшины на фоне противоопухолевого ответа, что ведет к снижению как выраженности, так и распространенности спаек [4, 5, 7, 12–13].

Важное значение для операционной стратегии имеет вывод, касающийся динамики PAI: ожидаемое «плато» PAI после первого выраженного снижения PAI не сопровождается последующим «дрейфом» к исходному уровню. Таким образом, стабильная воспроизводимость планирования установки портов и стандартного картирования брюшины на протяжении всего лечебного курса обеспечивает снижение числа затруднений при лапароскопии, сокращение времени, затрачиваемого на адгезиолизис, а также уменьшение риска кровоточивости из васкуляризованных спаек [12].

Системная терапия остается стандартом для большинства пациенток с РЯ, и ВАХД является перспективным методом комбинированного подхода у пациенток с изолированным или доминирующим перитонеальным поражением [2–6]. Отсутствие риска развития спаечной болезни облегчает реализацию этапов терапии и имеет важное значение при планировании стратегии контроля внутрибрюшинного компонента, при которой сохранение доступа определяет возможность продолжения локорегионарной терапии.

Дизайн с фокусом на внутригрупповую динамику показателей ограничивает возможность прямого межгруппового сравнения динамики PAI, а оператор-зависимый характер макроскопических оценок остается источником варибельности. Тем не менее использование стандартизированной шкалы PAI, фиксирование показателей и согласованность двух независимых метрик (PAI и количество вовлеченных регионов) уменьшают риск систематической ошибки [12]. Целесообразны многоцентровые проспективные исследования с обязательной фото/видеофиксацией, стратификацией по биотипу опухоли и унификацией режимов ВАХД [4–6, 9, 13, 14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном исследовании показано, что последовательное применение ВАХД ассоциировано со статистически значимым и клинически благоприятным снижением суммарного PAI и количества вовлеченных регионов, что подтверждает технологическую осуществимость и предсказуемость повторных лапароскопических доступов в рамках мультисессионных протоколов лечения.

Перспективным направлением для дальнейшего развития доказательной базы эффективности ВАХД при РЯ являются многоцентровые проспективные исследования с унификацией режимов методики, стратификацией по биотипу опухоли и оценкой дополнительных показателей: качество жизни, частота спаечных осложнений, необходимость повторных хирургических вмешательств.

## Список источников / References

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Ovary – Fact sheet (GLOBOCAN-2022, ver. 1.1.1, 08.02.2024). Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/25-ovary-fact-sheet.pdf>. Accessed: 18.10.2025.
2. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al.; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Oct;34(10):833–848. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011>
3. Perez-Fidalgo JA, Gálvez-Montosa F, Guerra EM, Madariaga A, Manzano A, Martín-Lorente C, et al. SEOM-GEICO clinical guideline on epithelial ovarian cancer (2023). *Clin Transl Oncol*. 2024 Nov;26(11):2758–2770. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03531-3>
4. Alyami M, Hübner M, Grass F, Bakrin N, Villeneuve L, Laplace N, Passot G, Glehen O, Kepenekian V. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):e368–e377. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30318-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30318-3)
5. Tempfer C, Giger-Pabst U, Hilal Z, Dogan A, Rezniczek GA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal carcinomatosis: systematic review of clinical and experimental evidence with special emphasis on ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Aug;298(2):243–257. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4784-7>
6. Baggaley AE, Lafaurie GBRC, Tate SJ, Boshier PR, Case A, Prosser S, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): updated systematic review using the IDEAL framework. *Br J Surg*. 2022 Dec 13;110(1):10–18. <https://doi.org/10.1093/bjs/znac284>
7. Kim G, Tan HL, Sundar R, Lieske B, Chee CE, Ho J, et al. PIPAC-OX: A Phase I Study of Oxaliplatin-Based Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy in Patients with Peritoneal Metastases. *Clin Cancer Res*. 2021 Apr 1;27(7):1875–1881. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-2152>
8. Nakamura B, Senguttuvan R, Ruel NH, Frankel PH, Yost SE, Cole S, et al. Safety and Efficacy of Cisplatin and Doxorubicin Pressurized Intraperitoneal Aerosolized Chemotherapy (PIPAC) in Patients with Ovarian Cancer with Peritoneal Metastases: A Multicenter US Phase I Trial. *Ann Surg Oncol*. 2026 Jan;33(1):415–425. <https://doi.org/10.1245/s10434-025-18432-0>
9. Vizzielli G, Giudice MT, Nardelli F, Costantini B, Salutati V, Inzani FS, et al. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) Applied to Platinum-Resistant Recurrence of Ovarian Tumor: A Single-Institution Experience (ID: PARROT Trial). *Ann Surg Oncol*. 2024 Feb;31(2):1207–1216. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14648-0>
10. Fatehi Hassanabad A, Zarzycki AN, Jeon K, Deniset JF, Fedak PWM. Post-Operative Adhesions: A Comprehensive Review of Mechanisms. *Biomedicines*. 2021 Jul 22;9(8):867. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080867>
11. Canis M, Botchorishvili R, Bourdel N, Gremeau AS, Curinier S, Rabischong B. Pelvic adhesions and fertility: Where are we in 2018? *J Visc Surg*. 2018 Jun;155 Suppl 1:S11–S15. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2018.02.004>
12. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, Campanati L, Poiasina E, Bertoli P, et al. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the "ignored iceberg" of medicine and surgery. *World J Emerg Surg*. 2013 Jan 31;8(1):6. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-8-6>
13. ten Broek RP, Issa Y, van Santbrink EJ, Bouvy ND, Kruitwagen RF, Jeekel J, Bakum EA, Rovers MM, van Goor H. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. *BMJ*. 2013 Oct 3;347:f5588. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5588>
14. Ten Broek RPG, Krielen P, Di Saverio S, Coccolini F, Biffi WL, Ansaloni L, et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg*. 2018 Jun 19;13:24. <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0185-2>

### Информация об авторах:

Дзасохов Алексей Сергеевич – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, eLibrary SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196, Scopus Author ID: 57991081900

Асташов Владимир Леонидович – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1075-3797>, eLibrary SPIN: 2917-3217, AuthorID: 1084592, Scopus Author ID: 6508241054

Гуныakov Сергей Олегович ✉ – клинический ординатор по направлению «Детская онкология» ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4796-8249>, eLibrary SPIN: 6585-3210, AuthorID: 1284212

Туриев Артур Валерьевич – врач-онколог онкогинекологического отделения ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, eLibrary AuthorID: 610061, Scopus Author ID: 59184474800

**Information about authors:**

Aleksey S. Dzasokhov – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Oncogynecology Department, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, eLibrary SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196, Scopus Author ID: 57991081900

Vladimir L. Astashov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Physician, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1075-3797>, eLibrary SPIN: 2917-3217, AuthorID: 1084592, Scopus Author ID: 6508241054

Sergey O. Gunyakov <sup>✉</sup> – MD, Resident doctor, Pediatric Oncology Department, State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4796-8249>, eLibrary SPIN: 6585-3210, AuthorID: 1284212

Artur V. Turiev – MD, Oncologist of Oncogynecological Department, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, eLibrary AuthorID: 610061, Scopus Author ID: 59184474800

**Участие авторов:**

Дзасохов А. С. – разработка концепции и дизайна научной работы, научное редактирование;  
Асташов В. Л. – научное редактирование;  
Гуняков С. О. – сбор материала исследования, редактирование;  
Туриев А. В. – научное редактирование.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

**Contribution of the authors:**

Dzasokhov A. S. – development of study conception, scientific editing;  
Astashov V. L. – scientific editing;  
Guniakov S. O. – data collection, editing;  
Turiev A. V. – scientific editing.  
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.  
**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания №661 от 09.04.2021). Информированное согласие получено от всех участников исследования.  
**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Conflict of interest:** the authors state that there are no conflicts of interest to disclose.  
**Compliance with ethical standards:** the study was conducted in accordance with the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, revised in 2013). The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract from meeting protocol No. 661 dated April 9, 2021). Written informed consent was obtained from all study participants.  
**Funding:** this work was not funded.



## Особенности содержания стероидных гормонов и их рецепторов в митохондриях аденокарциномы эндометрия в зависимости от степени дифференцировки опухоли и наличия сахарного диабета

В. А. Бандовкина<sup>1</sup>, Е. М. Франциянц<sup>1</sup>, Е. А. Озеркова<sup>1</sup>, Е. И. Сурикова<sup>1</sup>, И. В. Нескубина<sup>1</sup>, А. И. Шихлярова<sup>1</sup>, А. П. Меньшенина<sup>1</sup>, М. Л. Адамян<sup>1</sup>, А. О. Адамян<sup>2</sup>, Ю. А. Фоменко<sup>1</sup>, Д. С. Петров<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ [valerryana@yandex.ru](mailto:valerryana@yandex.ru)

### Аннотация

Митохондрии играют ключевую роль в клеточном метаболизме, синтезе стероидных гормонов и регуляции окислительно-восстановительного баланса. Роль митохондриального стероидогенеза в прогрессии аденокарциномы эндометрия (АЭ), особенно на фоне сахарного диабета 2-го типа (СД2), остается малоизученной.

**Цель исследования.** Определение концентраций стероидных гормонов и их рецепторов в митохондриальной фракции ткани АЭ степеней дифференцировки G1–G3 в сравнении с интактным эндометрием, а также оценка модифицирующего влияния СД2 на данные показатели.

**Пациенты и методы.** В митохондриях, выделенных из опухолевой ткани 92 больных АЭ (G1–G3) и морфологически нормального эндометрия (контроль) методом дифференциального центрифугирования, стандартными ИФА наборами определяли содержание гормонов: эстрадиола (E2), эстриола (E3), эстрогена (E1) и их рецепторов (RE $\alpha$ , RE $\beta$ ), тестостерона (T) и его рецептора (RA), прогестерона (P4) и его рецептора (RP4), кортизола и холестерина. Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica 10.

**Результаты.** В митохондриях АЭ G1–G2 уровень эстрадиола в 2 раза выше, чем в контроле, тогда как при G3 была повышена концентрация эстриола в среднем в 2 раза. В митохондриях всех опухолей был повышен уровень T и кортизола в 1,6 раза и более чем в 2 раза соответственно. Содержание P4 было повышено в митохондриях АЭ G1–G2 в 2,3–3,8 раза, но снижено в 4,3–5,9 раза, по сравнению с митохондриями контроля. В митохондриях всех опухолей были повышены RA и рецепторы эстрогенов, со снижением коэффициента RE $\alpha$ /RE $\beta$  в 1,7–3,6 раза, уровень RP4 повышен в митохондриях G1–G2 только при СД2, и при G3 независимо от СД2. При СД2 выявлено накопление холестерина в митохондриях всех опухолей.

**Заключение.** В митохондриях АЭ независимо от степени дифференцировки опухоли и СД2 повышены T, кортизол и рецепторы половых гормонов, что отражает метаболическую перестройку органелл. При G1–G2 доминирует эстрадиол, при G3 – эстриол, что может влиять на агрессивность опухоли. СД2 ассоциирован с накоплением холестерина в митохондриях, что может объяснять более тяжелое течение АЭ у таких пациентов.

**Ключевые слова:** аденокарцинома эндометрия G1–G3, митохондрии, стероидные гормоны, рецепторы, холестерин, кортизол, сахарный диабет 2-го типа

**Для цитирования:** Бандовкина В. А., Франциянц Е. М., Озеркова Е. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Меньшенина А. П., Адамян М. Л., Адамян А. О., Фоменко Ю. А., Петров Д. С. Особенности содержания стероидных гормонов и их рецепторов в митохондриях аденокарциномы эндометрия в зависимости от степени дифференцировки опухоли и наличия сахарного диабета. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(2): 34-46. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-3> EDN: PHLEDG

**Для корреспонденции:** Бандовкина Валерия Ахтямовна – д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

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

E-mail: [valerryana@yandex.ru](mailto:valerryana@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

## Features of steroid hormone and receptor content in the mitochondria of endometrial adenocarcinoma according to tumor differentiation grade and the presence of type 2 diabetes mellitus

V. A. Bandovkina<sup>✉</sup>, E. M. Frantsiyants<sup>1</sup>, E. A. Ozerkova<sup>1</sup>, E. I. Surikova<sup>1</sup>, I. V. Neskubina<sup>1</sup>, A. I. Shikhlyarova<sup>1</sup>, A. P. Menshenina<sup>1</sup>, M. L. Adamyan<sup>1</sup>, A. O. Adamyan<sup>2</sup>, Yu. A. Fomenko<sup>1</sup>, D. S. Petrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ [valerryana@yandex.ru](mailto:valerryana@yandex.ru)

### Abstract

Mitochondria play a key role in cellular metabolism, steroid hormone synthesis, and the regulation of redox homeostasis. However, the role of mitochondrial steroidogenesis in the progression of endometrial adenocarcinoma (EA), particularly in the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), remains poorly understood.

**Purpose of the study.** To determine the concentrations of steroid hormones and their receptors in the mitochondrial fraction of G1–G3 endometrial adenocarcinoma tissue compared with intact endometrium and to evaluate the modifying effect of type 2 diabetes mellitus on these parameters.

**Patients and methods.** Mitochondria were isolated by differential centrifugation from tumor tissue obtained from 92 patients with endometrial adenocarcinoma (G1–G3) and from morphologically normal endometrium (control group). Standard enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits were used to determine the concentrations of estradiol (E2), estriol (E3), estrone (E1) and their receptors (ER $\alpha$ , ER $\beta$ ), testosterone (T) and the androgen receptor (AR), progesterone (P4) and the progesterone receptor (PR), as well as cortisol and cholesterol. Statistical analysis was performed using Statistica 10 software.

**Results.** In the mitochondria of G1–G2 endometrial adenocarcinomas, the estradiol level was approximately twofold higher than in the control group, whereas G3 tumors demonstrated an approximately twofold increase in estriol concentration. Testosterone and cortisol levels were elevated in the mitochondria of all tumors by 1.6-fold and more than twofold, respectively. Progesterone content was increased by 2.3–3.8-fold in the mitochondria of G1–G2 tumors but decreased by 4.3–5.9-fold in comparison with the control mitochondria. The levels of androgen and estrogen receptors were elevated in the mitochondria of all tumors, whereas the ER $\alpha$ /ER $\beta$  ratio decreased by 1.7–3.6-fold. Progesterone receptor levels were increased in G1–G2 mitochondria only in patients with T2DM, whereas in G3 tumors they were elevated regardless of T2DM status. Type 2 diabetes mellitus was associated with cholesterol accumulation in the mitochondria of all tumors.

**Conclusion.** Regardless of tumor differentiation grade and the presence of type 2 diabetes mellitus, endometrial adenocarcinoma mitochondria are characterized by increased levels of testosterone, cortisol, and sex hormone receptors, reflecting profound metabolic reprogramming of these organelles. Estradiol predominates in G1–G2 tumors, whereas estriol is the dominant estrogen in G3 tumors, which may contribute to increased tumor aggressiveness. Type 2 diabetes mellitus is associated with mitochondrial cholesterol accumulation, which may partly explain the more severe clinical course of endometrial adenocarcinoma in these patients.

**Keywords:** G1–G3 endometrial adenocarcinoma, mitochondria, steroid hormones, receptors, cholesterol, cortisol, type 2 diabetes mellitus

**For citation:** Bandovkina V. A., Frantsiyants E. M., Ozerkova E. A., Surikova E. I., Neskubina I. V., Shikhlyarova A. I., Menshenina A. P., Adamyan M. L., Adamyan A. O., Fomenko Yu. A., Petrov D.S. Features of steroid hormone and receptor content in the mitochondria of endometrial adenocarcinoma according to tumor differentiation grade and the presence of type 2 diabetes mellitus. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2026; 13(2): 34-46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-3> EDN: PHLEDG

**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](mailto:valerryana@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Аденокарцинома эндометрия (АЭ) является одним из наиболее часто встречающихся гинекологических злокачественных новообразований. Эндометрий представляет собой уникальную и динамичную ткань, которая многократно подвергается регенерации, дифференцировке и отторжению функционального слоя под контролем стероидных гормонов в течение каждого менструального цикла, а также во время беременности. Аномалии стволовых клеток эндометрия связаны с развитием различных заболеваний матки, таких как женское бесплодие, эндометриоз и АЭ [1]. Хотя АЭ обычно считается гормоночувствительным раком, ее развитие также регулируется факторами окружающей среды и образа жизни. Одним из факторов риска развития АЭ является резистентность к инсулину, являющаяся важным компонентом многих метаболических нарушений, включая преддиабет, сахарный диабет 2-го типа (СД2), метаболический синдром и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Рост заболеваемости АЭ связан с ростом заболеваемости ожирением и СД2 во всем мире [2]. Исследования в области эпидемиологии показали, что ожирение является независимым фактором риска развития АЭ, при этом наблюдается положительная корреляция между индексом массы тела и частотой возникновения этого злокачественного новообразования. Кроме того, метаболические нарушения, в частности СД2, связаны с повышением частоты встречаемости и неблагоприятными клинико-патологическими особенностями АЭ. Гиперинсулинемия рассматривается как фактор риска АЭ, независящий от уровня эстрадиола [3]. Недифференцированные аденокарциномы эндометрия G3 характеризуются более агрессивным клиническим течением по сравнению с опухолями G1–G2 и часто относятся ко II типу (эстрогеннезависимые АЭ) [2].

Канцерогенез и рост опухоли включают метаболическое перепрограммирование обмена глюкозы, липидов и аминокислот, необходимое для прогрессии злокачественных клеток, их инвазии и метастазирования. Образование и прогрессирование рака тесно связаны с нарушениями в молекулярных путях, которые регулируют клеточную активность, включая производство энергии, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [4].

Митохондрии играют важную роль в клеточном метаболизме и регуляции уровня стероидных гормонов, иммунных реакций, пролиферации и дифференцировки клеток. Митохондрии являются многофункциональными органеллами, которые не только производят клеточную энергию посредством окисли-

тельного фосфорилирования (ОХРНОС), но и играют важную роль в продукции активных форм кислорода (АФК), в регуляции окислительно-восстановительного и кальциевого ( $\text{Ca}^{2+}$ ) гомеостаза, апоптоза и синтеза гормонов [5, 6]. При этом митохондрии в каждой клетке неоднородны и демонстрируют тканеспецифичное разнообразие в отношении энергетических предпочтений, белкового состава и метаболических функций [7].

Гормоны представляют собой биохимические регуляторы, управляющие гомеостазом и вызывающие специфические реакции, включая рост, метаболизм и стресс [8, 9]. С одной стороны митохондрии регулируют выработку и высвобождение различных гормонов, включая стероидные гормоны (глюкокортикоиды, минералокортикоиды, эстрогены, прогестероны и андрогены). С другой стороны, митохондриальный ОХРНОС и гомеостаз  $\text{Ca}^{2+}$  в свою очередь регулируются половыми гормонами [10, 11].

Опухолевые клетки характеризуются повышенным потреблением глюкозы для быстрого производства достаточного количества АТФ посредством гликолиза даже в условиях адекватной доступности кислорода [1]. Хотя эффект Варбурга является хорошо изученным метаболическим признаком злокачественных опухолей, окислительное фосфорилирование (ОХРНОС) подавляется не при всех типах рака. Современные исследования показывают, что некоторые злокачественные опухоли, включая АЭ, остаются зависимыми от митохондриального ОХРНОС, несмотря на активный гликолиз [12]. Нарушения гликолиза и повышенная митохондриальная активность ассоциированы с изменениями эстрогенового статуса при гиперплазии эндометрия и СПКЯ, что рассматривается как ранний признак АЭ. Эти данные позволяют предположить, что повышенная митохондриальная активность в опухолевых клетках сопровождается изменением гормонально-рецепторного статуса митохондрий. Поскольку в процессе производства митохондриями АТФ транспорт электронов приводит к образованию АФК, которые повреждают макромолекулы, включая митохондриальную ДНК (мтДНК), белки и липиды, эстрогены и андрогены защищают митохондрии от дегенеративных эффектов тканеспецифичным образом путем активации соответствующих рецепторов [13].

Полагают, что стероидные гормоны могут повлиять на структуру митохондриальной ДНК (мтДНК): в частности, они могут модулировать образование митохондриальных АФК, способных напрямую повреждать мтДНК, а также влиять на митохондриальный биогенез, что потенциально вызывает чрезмерную репликацию мтДНК и, как следствие, мутации. Механизмы селекции и накопления мутаций мтДНК в раковых клетках до настоящего времени остаются

предметом дискуссий; предполагается, что именно эти мутации могут обеспечивать селективное преимущество злокачественным клеткам. Высказывается гипотеза, согласно которой мутационные события в мтДНК предшествуют генетической нестабильности ядерного генома и за счет увеличения АФК повреждают ядерную ДНК способствуя развитию опухолей [14].

Что касается непосредственно АЭ, то в научной литературе имеются лишь отдельные работы, посвященные роли митохондрий в стероидогенезе при данной патологии. В частности, известно, что нарушения гликолиза и повышенная митохондриальная активность ассоциированы с изменениями эстрогенового статуса при гиперплазии эндометрия и СПКЯ, что рассматривается как ранний предиктор АЭ. Показано также, что окислительный стресс и митохондриальная дисфункция в клетках эндометриальной аденокарциномы проявляются в зависимости от степени дифференцировки опухоли: при низкодифференцированных (G3) опухолях выявлены наиболее выраженные изменения параметров свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты [15]. Однако систематических исследований, оценивающих комплекс изменений стероидных гормонов и их рецепторов непосредственно в митохондриях опухолевых клеток эндометрия в зависимости от степени дифференцировки, в литературе недостаточно. Практически отсутствуют данные о том, как наличие коморбидного СД2 – одного из ключевых метаболических нарушений, влияющих на риск развития и прогноз АЭ – модифицирует митохондриальный стероидогенез.

Таким образом, митохондрии, являясь ключевыми регуляторами клеточного метаболизма, участвуют в синтезе стероидных гормонов и поддержании окислительно-восстановительного баланса, а стероиды, в свою очередь, модулируют митохондриальную функцию через ядерные и митохондриальные рецепторы, однако роль митохондриального стероидогенеза при АЭ, особенно на фоне СД2, изучена недостаточно.

**Цель исследования:** определение концентраций стероидных гормонов и их рецепторов в митохондриальной фракции ткани АЭ степеней дифференцировки G1–G3 в сравнении с интактным эндометрием, а также оценка модифицирующего влияния СД2 на данные показатели.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проводили определение концентрации стероидных гормонов и их рецепторов в митохондриях, выделенных из образцов аденокарциномы матки, полученных в ходе хирургического удаления органа,

у пациенток с разной степенью злокачественности опухоли (G1, G2, G3) как с наличием, так и с отсутствием СД2. В исследование были включены 92 женщины, распределенных по группам следующим образом: группа G1 без СД2 ( $n = 12$ ); группа G1 + СД2 ( $n = 12$ ); группа G2 без СД2 ( $n = 12$ ); группа G2 + СД2 ( $n = 12$ ); группа G3 без СД2 ( $n = 12$ ); группа G3 + СД2 ( $n = 12$ ). Распространенность опухолевого процесса была в пределах Ia и Ib стадии. Контрольную группу составили 20 пациенток с миомой матки с нормальным уровнем глюкозы в крови, у которых при гистерэктомии был взят образец интактного эндометрия (морфологически подтвержденная ткань тела матки, не пораженная опухолевым процессом). Указанный объем выборки обеспечивает статистическую мощность, достаточную для выявления межгрупповых различий при проведении параметрического анализа и воспроизводимости полученных результатов. Все пациентки находились в постменопаузальном периоде (длительность менопаузы не менее 3 лет). Средний возраст обследованных женщин составил  $62,4 \pm 3,8$  года (разброс от 51 до 73 лет), при этом достоверных различий по возрасту между группами не выявлено. Всем пациенткам до операции проводили определение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак. У пациенток с верифицированным СД2 концентрация глюкозы составляла  $7,8 \pm 0,9$  ммоль/л, тогда как у женщин без диабета этот показатель не превышал  $5,0 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Все больные с СД2 получали пероральную сахароснижающую терапию (метформин) на момент включения в исследование.

Митохондрии выделяли по методу Егоровой М. В., Афанасьева С. А. [16] с применением хладагентов и дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA. Митохондриальные образцы (концентрация белка 4–6 г/л) до анализа хранили при  $-80$  °C в среде выделения. Концентрацию белка в образцах митохондрий определяли биуретовым методом (Ольвекс Диагностика, Россия) на автоматическом анализаторе ChemWell (Awareness Technology INC, USA). В образцах митохондрий методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровень половых стероидов и их рецепторов. Использовали стандартные наборы для ИФА производства Cusabio (Wuhan, Китай): эстрадиол (E2), эстриол (E3), тестостерон общий (T), прогестерон (P4), рецепторы эстрогенов  $\alpha$  и  $\beta$  (RE $\alpha$  RE $\beta$ ), рецепторы андрогенов (RA), кортизол, глутатион, холестерин. Измерение оптической плотности проводили на планшетном ридере (Infinite F50 Tecan, Austria) при длине волны 450 нм согласно инструкциям производителя наборов. Все образцы

анализировали в дубликатах, результаты рассчитывали по калибровочным кривым, построенным с использованием стандартных образцов, входящих в состав наборов. Проводили расчет коэффициентов соотношения рецепторов.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Данные таблиц представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего, за уровень статистической значимости при-

нимали  $p < 0,05$ . Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования показателей стероидных гормонов в образцах митохондрий опухоли представлены в табл. 1. Уровень холестерина – предшественника всех стероидных гормонов в митохондриях аденокарциномы G1 у пациенток без СД2 был в 1,3 раза ниже, чем в митохондриях контроля, тогда как при СД2 напротив, выше в 3,3 раза. Концентрация холестерина в митохондриях аденокарциномы G1 у пациенток с СД2 была в 4,4 раза выше, чем в митохондриях опухоли пациенток без СД2. В митохондриях аденокарциномы G2 у пациенток без СД2 концентрация холестерина не отличалась от по-

**Таблица 1. Концентрация стероидных гормонов в митохондриях опухоли аденокарциномы эндометрия в зависимости от степени злокачественности и наличия сахарного диабета 2-го типа**  
**Table 1. Concentrations of steroid hormones in mitochondria of endometrial adenocarcinoma tissue according to tumor grade and the presence of type 2 diabetes mellitus**

Группы / Groups	Эстрадиол, нг/мг б / Estradiol, ng/mg protein	Эстрон, нг/мг б / Estrone, pg/mg protein	Эстриол, нг/мг б / Estriol, ng/mg protein	Прогестерон, нг/мг б / Progesterone, ng/mg protein	Тестостерон, нг/мг б / Testosterone, ng/mg protein	Кортизол, нг/мг б / Cortisol, ng/mg protein	Холестерин, мкг/мг б / Cholesterol, μg/mg protein
Непораженный опухолью эндометрий / Tumor-free endometrium	40,8 ± 3,1	300,5 ± 3,8	0,85 ± 0,08	0,13 ± 0,01	0,14 ± 0,01	2,03 ± 0,18	0,043 ± 0,004
G1	79,5 ± 5,7 $p = 0,0000$	378 ± 29,5	0,9 ± 0,08	0,49 ± 0,04 $p = 0,0000$ $p^1 = 0,0027$	0,21 ± 0,02 $p = 0,0024$	4,79 ± 0,39 $p = 0,0000$	0,032 ± 0,003 $p = 0,0310$ $p^1 = 0,0000$
G1 + СД2 / G1 + T2DM	81,4 ± 8,8 $p = 0,0000$	317,7 ± 32,6	1,1 ± 0,12	0,3 ± 0,03 $p = 0,0000$	0,25 ± 0,03 $p = 0,0004$	5,58 ± 0,55 $p = 0,0000$	0,14 ± 0,02 $p = 0,0000$
G2	83,1 ± 6,0 $p = 0,0000$	364,4 ± 31,3	0,97 ± 0,07	0,28 ± 0,03 $p = 0,0000$	0,23 ± 0,02 $p = 0,0004$	4,35 ± 0,36 $p = 0,0000$	0,042 ± 0,004 $p^1 = 0,0000$
G2 + СД2 / G2 + T2DM	80,9 ± 9,4 $p = 0,0000$	380,9 ± 45,9	1,1 ± 0,14	0,35 ± 0,04 $p = 0,0000$	0,23 ± 0,02 $p = 0,0009$	5,55 ± 0,61 $p = 0,0000$	0,12 ± 0,01 $p = 0,0000$
G3	42,3 ± 3,4	477 ± 39,2 $p = 0,0006$	1,5 ± 0,13 $p = 0,0002$ $p^1 = 0,0486$	0,03 ± 0,004 $p = 0,0000$	0,199 ± 0,02 $p = 0,0063$	4,7 ± 0,39 $p = 0,0000$	0,05 ± 0,004 $p^1 = 0,0249$
G3 + СД2 / G3 + T2DM	39,9 ± 4,6	370 ± 39,0	2 ± 0,22 $p = 0,0000$	0,022 ± 0,003 $p = 0,0000$	0,2 ± 0,02 $p = 0,0125$	5,44 ± 0,62 $p = 0,0000$	0,07 ± 0,008 $p = 0,0033$

Примечание:  $p$  – статистически значимо по отношению к показателю митохондрий контроля;  $p^1$  – статистически значимо по отношению к показателю в митохондриях при сочетании АЭ с СД2.

Note:  $p$  – statistically significant compared with the corresponding value in control mitochondria;  $p^1$  – statistically significant compared with the corresponding value in mitochondria from endometrial adenocarcinoma associated with type 2 diabetes mellitus.

казателей контроля, и была ниже в 2,9 раза, по сравнению с образцами митохондрий пациенток с СД2. В митохондриях аденокарциномы G3 у пациенток без СД2 содержание холестерина не отличалось от показателей контроля, тогда как при СД2 превышало в 1,6 раза. В митохондриях аденокарциномы G3 у пациенток без СД2 уровень холестерина был значимо в 1,4 раза ниже, чем у пациенток с СД2.

Далее было установлено, что в митохондриях опухоли высокодифференцированной или умеренно дифференцированной АЭ (G1–G2) вне зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета уровень эстрадиола превышал показатели в митохондриях контроля в среднем в 2 раза, а концентрация эстрогена и эстриола не имела значимых отличий от показателей в контроле. В митохондриях низкодифференцированной АЭ (G3) у пациенток без СД2 и с СД2 концентрация эстрадиола не имела значимых отличий от уровня в митохондриях контрольных образцов, а уровень эстриола превышал показатели контроля в 1,8 раза у пациенток без СД2 и в 2,4 раза у паци-

енток с СД2. Концентрация эстрогена в митохондриях оказалась повышенной в 1,6 раза только у пациенток без СД2. Были выявлены статистически значимые отличия в содержании эстрадиола, эстрогена и эстриола между образцами опухоли G3 и G1, G2. Так, в митохондриях низкодифференцированной аденокарциномы, независимо от СД2 уровень эстрадиола был в 2 раза ниже, а эстриола выше в среднем в 1,6 раз, чем в митохондриях аденокарцином G2 и G1.

Концентрация P4 в митохондриях аденокарциномы G1 у пациенток без СД2 была в 3,8 раза выше, чем в митохондриях контроля, а при СД2 в 2,3 раза выше контроля и в 1,6 раз ниже, чем у пациенток без СД2. В митохондриях G2 аденокарциномы вне зависимости от наличия СД2 уровень P4 был выше, чем в контроле в 2,2–2,7 раза. При G3 аденокарциноме уровень P4 в митохондриях у пациенток без СД2 был ниже, чем в контроле в 4,3 раза, а при СД2 в 5,9 раз, кроме того, в митохондриях аденокарциномы G3 у пациенток с СД2 концентрация P4 была в 1,4 раза ниже, чем у пациенток без СД2.

**Таблица 2. Содержание рецепторов стероидных гормонов в митохондриях опухоли аденокарциномы эндометрия в зависимости от степени дифференцировки и наличия сахарного диабета 2-го типа**  
**Table 2. Concentrations of steroid hormone receptors in mitochondria of endometrial adenocarcinoma tissue according to tumor differentiation grade and the presence of type 2 diabetes mellitus**

Группы / Groups	REα, нг/мг б / ERα, ng/mg protein	REβ, нг/мг б / ERβ, ng/mg protein	RP4, нг/мг б / PR, ng/mg protein	RA, нг/мг б / AR, ng/mg protein	REα/REβ / ERα/ERβ
Непораженный опухолью эндометрий / Tumor-free endometrium	0,4 ± 0,03	1,6 ± 0,15	3,7 ± 0,34	0,73 ± 0,06	0,28 ± 0,04
G1	0,75 ± 0,07 <i>p</i> = 0,0000	4,9 ± 0,42 <i>p</i> = 0,0000 <i>p</i> <sup>1</sup> = 0,0000	3,8 ± 0,3 <i>p</i> <sup>1</sup> = 0,0001	1,4 ± 0,14 <i>p</i> = 0,0001	0,16 ± 0,01 <i>p</i> = 0,0043 <i>p</i> <sup>1</sup> = 0,0000
G1 + СД2 / G1 + T2DM	0,88 ± 0,09 <i>p</i> = 0,0000	13,3 ± 1,6 <i>p</i> = 0,0000	6,6 ± 0,62 <i>p</i> = 0,0001	1,3 ± 0,13 <i>p</i> = 0,0002	0,07 ± 0,01 <i>p</i> = 0,0001
G2	0,72 ± 0,05 <i>p</i> = 0,0000 <i>p</i> <sup>1</sup> = 0,0000	7,28 ± 0,59 <i>p</i> = 0,0000 <i>p</i> <sup>1</sup> = 0,0000	5,9 ± 0,63 <i>p</i> = 0,0027	1,7 ± 0,15 <i>p</i> = 0,0000	0,1 ± 0,006 <i>p</i> = 0,0000
G2 + СД2 / G2 + T2DM	2,0 ± 0,24 <i>p</i> = 0,0000	23,5 ± 2,3 <i>p</i> = 0,0000	0,4 ± 0,04 <i>p</i> = 0,0000 <i>p</i> <sup>1</sup> = 0,0000	2,0 ± 0,21 <i>p</i> = 0,0000	0,09 ± 0,01 <i>p</i> = 0,0003
G3	1,9 ± 0,16 <i>p</i> = 0,0000	12,4 ± 1,1 <i>p</i> = 0,0000	11,3 ± 0,88 <i>p</i> = 0,0000	2,4 ± 0,22 <i>p</i> = 0,0000	0,18 ± 0,02 <i>p</i> = 0,0250
G3 + СД2 / G3 + T2DM	2,3 ± 0,24 <i>p</i> = 0,0000	15,6 ± 1,6 <i>p</i> = 0,0000	19,7 ± 2,2 <i>p</i> = 0,0000 <i>p</i> <sup>1</sup> = 0,0004	2,6 ± 0,3 <i>p</i> = 0,0000	0,15 ± 0,01 <i>p</i> = 0,0094

Примечание: *p* – статистически значимо по отношению к показателю митохондрий контроля; *p*<sup>1</sup> – статистически значимо по отношению к показателю в митохондриях при сочетании АЭ с СД2.

Note: *p* – statistically significant compared with the corresponding value in control mitochondria; *p*<sup>1</sup> – statistically significant compared with the corresponding value in mitochondria from endometrial adenocarcinoma associated with type 2 diabetes mellitus.

Концентрация тестостерона во всех исследованных митохондриях в аденокарциномах (независимо от степени дифференцировки опухоли и наличия СД2) была выше в среднем в 1,6 раза, по сравнению с показателями в митохондриях контроля. Аналогичная тенденция отмечена и для содержания кортизола в митохондриях опухоли – оно превышало показатели в митохондриях контроля в 2,1–2,7 раза без значимых отличий в зависимости от степени дифференцировки опухоли или наличия коморбидной патологии.

Далее провели определение уровня рецепторов стероидных гормонов в митохондриях опухолей больных АЭ в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии – СД2 (табл. 2).

В образцах митохондрий аденокарциномы G1 у пациенток независимо от СД2 содержание рецепторов эстрогенов RE $\alpha$  превышало показатели в контроле в среднем в 2 раза, в митохондриях аденокарциномы G2 у пациенток без СД2 концентрация RE $\alpha$  была выше, чем в контроле в 1,8 раза, а при СД2 – в 5 раз. У больных аденокарциномой G3 без СД2 и с СД2 уровень RE $\alpha$  был выше, чем в контроле в среднем в 5,3 раза.

Содержание рецепторов эстрогенов RE $\beta$  в митохондриях аденокарциномы G1 у пациенток без СД2 превышало показатели в митохондриях контроля в 3,1 раза, а при СД2 – в 8,3 раза. Выявлены значимые отличия в уровне RE $\beta$  в митохондриях у пациенток в зависимости от коморбидной патологии – при СД2 концентрация RE $\beta$  была выше в 2,7 раза. Содержание RE $\beta$  в митохондриях аденокарциномы G2 у пациенток без СД2 превышало показатели в контроле в 4,6 раза, а при СД2 в 14,7 раза, при этом выявлены значимые различия – в 3,2 раза между подгруппами пациенток в зависимости от коморбидной патологии. Концентрация RE $\beta$  в митохондриях аденокарциномы G3 у пациенток без СД2 превышало показатели в контроле в 7,8 раза, а при СД2 – в 9,8 раза, без значимых отличий между подгруппами пациенток.

Уровень рецепторов прогестерона (RP4) в митохондриях аденокарциномы G1 у пациенток без СД2 не отличался от показателей в контроле, тогда как в митохондриях аденокарциномы G1 у пациенток с СД2 превышал контроль в 1,8 раза. Выявлены значимые отличия в содержании RP4 митохондриях в зависимости от коморбидной патологии – при СД2 выше в 1,7 раза. Концентрация RP4 в митохондриях аденокарциномы G2 у пациенток без СД2 была выше, чем в контроле в 1,6 раза, тогда как у пациенток с СД2, напротив, ниже в 9,3 раза. Также выявлены значимые отличия между подгруппами в зависимости от коморбидной патологии – при СД2 ниже в 14,8 раз. В митохондриях аденокарциномы G3

у пациенток без СД2 содержание RP4 превышало контроль в 3,1 раза, а при СД2 – в 5,3 раза.

Уровень андрогеновых рецепторов был повышен по сравнению с контролем во всех образцах митохондрий аденокарцином вне зависимости от наличия СД2: при G1 в среднем в 1,9 раза, при G2 в среднем в 2,5 раза, а при G3 в среднем в 3,4 раза.

Соотношение рецепторов эстрогенов RE $\alpha$ /RE $\beta$  в митохондриях аденокарциномы разной степени злокачественности независимо от СД2 было снижено в 1,7–3,6 раза. Минимальные показатели коэффициента RE $\alpha$ /RE $\beta$  были отмечены в митохондриях G1 + СД2, G2 и G2 + СД2 в 3,6, 2,5 и в 2,8 раза соответственно. Только в митохондриях, выделенных из опухоли G1 выявлены различия в коэффициенте соотношения в зависимости от наличия СД2: при СД2 RE $\alpha$ /RE $\beta$  был в 2,1 раза ниже, чем без коморбидной патологии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты показали, что в митохондриях АЭ независимо от степени дифференцировки и наличия СД2 повышены уровни тестостерона, кортизола, рецепторов эстрогенов (RE $\alpha$ , RE $\beta$ ) и RA при снижении соотношения RE $\alpha$ /RE $\beta$ . При высоко- и умереннодифференцированных опухолях (G1–G2) установлено повышение эстрадиола, тогда как при низкодифференцированных (G3) – эстриола. Содержание прогестерона повышено при G1–G2, но снижено при G3, тогда как уровень его рецептора (RP4) максимален при G3. Накопление холестерина в митохондриях выявлено только у пациенток с сахарным СД2, особенно при G1–G2.

Повышение тестостерона и его рецептора RA в митохондриях всех опухолей независимо от степени дифференцировки и наличия СД2 согласуется с литературными данными о том, что андрогены поддерживают митохондриальный биогенез, подавляют митофагию и защищают дыхательную цепь от окислительного повреждения [17, 18]. Однако в научной литературе отсутствуют прямые данные об уровнях тестостерона именно в митохондриях АЭ. В исследованиях на других гормонозависимых опухолях (рак предстательной железы, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак молочной железы) также описано повышение внутриклеточного тестостерона, опосредующее пролиферацию через активацию онкогенных сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR, MAPK и Wnt/ $\beta$ -катенина [19], однако митохондриальная фракция тестостерона ранее не оценивалась.

Интересным выявленным в исследовании фактом является переключение эстрогенового профиля в митохондриях: при G1–G2 доминирует повышение эстради-

ола, тогда как при G3 – эстриола. Литературные данные свидетельствуют о том, что у женщин с метаболическим синдромом и СД2 в постменопаузе отмечается более высокий уровень циркулирующих эстрогенов, продуцируемых жировой тканью [20], однако наши результаты показывают, что в митохондриях опухоли происходит не просто количественное, но качественное изменение эстрогенового баланса. Так как эстриол – основной эстроген беременности, его продукция резко возрастает в плаценте [21]. Можно предположить, что замещение эстрадиола на эстриол в митохондриях низкодифференцированной АЭ отражает потерю гормональной чувствительности, активацию альтернативных путей стероидогенеза и метаболическое перепрограммирование, сходное с фетоплацентарным фенотипом, что может быть одним из механизмов более агрессивного течения G3 опухолей.

В исследовании во всех митохондриях опухолей выявлено повышение RE $\alpha$  и RE $\beta$  со снижением соотношения RE $\alpha$ /RE $\beta$ . Максимальные концентрации RE $\alpha$  обнаружены в митохондриях G3 (независимо от диабета) и G2 на фоне диабета. Наши результаты согласуются с данными о том, что эстрогены стимулируют митохондриальный биогенез и продукцию АТФ через RE $\alpha$  и RE $\beta$ , опосредуя усиление дыхательной активности и синтеза АТФ посредством PKA-зависимого механизма, а также модулируют генерацию активных форм кислорода, антиоксидантную защиту и гомеостаз кальция [22]. Наличие функциональных рецепторов эстрогенов в митохондриях АЭ подтверждает концепцию о прямой регуляции митохондриальных функций стероидами [23]. Снижение соотношения RE $\alpha$ /RE $\beta$  может свидетельствовать об относительном преобладании RE $\beta$ , однако данных о митохондриальной локализации RE $\beta$  при данном заболевании все еще недостаточно.

Эстрогены и андрогены действуют на митохондрии как непосредственно через рецепторы, расположенные в органеллах, так и косвенно – через регуляцию ядерных генов, кодирующих митохондриальные белки. Аналогичным образом, эти гормоны контролируют митохондриальные функции, такие как продукция АФК и апоптоз, через киназные сигнальные пути, индуцированные рецепторами плазматической мембраны, или цитозольные сигнальные пептиды [18]. Вероятно, эстрогены и андрогены активируют сложные молекулярные механизмы, включающие перекрестные взаимодействия между митохондриями, ядром и плазматической мембраной, что обеспечивает защиту митохондрий в злокачественной опухоли эндометрия.

В нашем исследовании в отношении прогестерона и его рецептора выявлено следующее: уровень RP4 повышен в митохондриях G1–G2, но снижен при G3, тогда как концентрация RP4 максимальна в митохондриях G3, а также в G1–G2 только на фоне диабета.

Таким образом, в митохондриях низкодифференцированных опухолей наблюдается накопление рецептора на фоне дефицита лиганда. Подобное несоответствие ранее не описывалось при АЭ. Известно, что прогестерон через свой рецептор оказывает модулирующее влияние на окислительное фосфорилирование в митохондриях, тогда как перекисное окисление липидов ингибирует синтез прогестерона [24]. Кроме того, рецепторы эстрогенов и прогестерона функционируют преимущественно как лиганд-активируемые факторы транскрипции: RE активируют гены метаболизма глюкозы, аминокислот и жирных кислот, тогда как RP4 усиливает экспрессию генов, связанных с метаболизмом холестерина, стероидов, жирных кислот и нуклеотидов, а также активирует онкоген MYC [25]. Можно предположить, что при G3 аденокарциномы эндометрия происходит переключение с классического лиганд-зависимого пути передачи сигнала на альтернативные пути, включая неядерную активность митохондриального рецептора прогестерона, усиливающую клеточное дыхание за счет окислительного фосфорилирования [24]. Указанные изменения могут отражать формирование гормональной резистентности и способствовать более агрессивному течению опухолевого процесса.

Результаты нашего исследования показали, что уровень холестерина повышен в митохондриях только у пациенток с СД2, причем при G1–G2 разница с группой без коморбидности была более выражена, чем при G3. Известно, что структура клеточной мембраны и передача сигналов зависят от холестерина и фосфолипидов. Метаболиты холестерина участвуют в сигнальных путях, ассоциированных с раком, а нарушение его обмена является ключевым признаком онкогенеза [26]. Согласно литературным данным, накопление холестерина в митохондриях может приводить к нарушениям в биогенезе и функционировании митохондрий, проявляющимся в виде нарушения динамики деления и слияния, ингибирования окислительного фосфорилирования (OXPHOS) и окисления жирных кислот, а также увеличения генерации АФК. В то же время есть данные о том, что СД2 вызывает митохондриальную дисфункцию и нарушение метаболизма липидов и холестерина. Накопление холестерина в митохондриях *in vivo* нарушает митохондриальное окислительное фосфорилирование и является отличительной чертой различных хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые расстройства, болезнь Альцгеймера и рак [27]. В отличие от исследований на моделях диабетической нейропатии, где накопление холестерина в митохондриях мозга сопровождалось снижением нейростероидогенеза, в нашем исследовании повышенный холестерин сочетался с высокими уровнями стероид-

ных гормонов. Известно, что в митохондриях клеток плаценты содержание холестерина в пять раз выше, чем в других типах митохондрий, что связано с активным стероидогенезом [28]. Это позволяет предположить сохранную или даже повышенную активность ферментов стероидогенеза в митохондриях АЭ на фоне диабета.

Кортизол в нашем исследовании был повышен в митохондриях всех опухолей вне зависимости от степени дифференцировки и наличия СД2. Это согласуется с данными о том, что избыток кортизола подавляет Вах/Bcl-2-опосредованный апоптоз, увеличивая выживаемость опухолевых клеток [29]. При колоректальном раке в митохондриях опухолей возрастает содержание фактора, индуцирующего апоптоз (AIF), который за счет своей NADH/NADPH-оксидазной функции способствует выживанию злокачественных клеток [30]. Возможно, кортизол в митохондриях аденокарциномы эндометрия выполняет аналогичную про-выживающую функцию, стимулируя митохондриальный биогенез и окислительное фосфорилирование.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ряд ограничений. Размер выборки в каждой группе ( $n = 12$ ) позволяет выявлять преимущественно выраженные межгрупповые различия, но не исключает возможность статистических ошибок при анализе показателей с большей внутригрупповой вариабельностью. Следует также принимать во внимание, что все пациентки с СД2 получали метформин, который способен влиять на митохондриальный

метаболизм и чувствительность к стероидным гормонам; в связи с этим нельзя полностью исключить влияние проводимой терапии на изучаемые параметры. Контрольную группу составили пациентки с миомой матки, а не здоровые женщины, что обусловлено этическими ограничениями получения интактного эндометрия; тем не менее наличие морфологического подтверждения неизменной ткани эндометрия частично нивелирует данный методологический недостаток. Все пациентки находились в постменопаузе, что ограничивает возможность экстраполяции полученных данных на более молодых женщин с сохраненным менструальным циклом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В митохондриях АЭ выявлены значимые изменения уровней стероидных гормонов и их рецепторов по сравнению с митохондриями интактного эндометрия. От степени дифференцировки опухоли зависели эстрогеновый профиль (повышение эстрадиола при G1–G2 и эстриола при G3) и характер изменений системы прогестерон–рецептор (снижение прогестерона на фоне повышения его рецептора при G3). Независимо от степени дифференцировки и наличия СД2 в митохондриях опухоли повышены тестостерон, кортизол, рецепторы эстрогенов и андрогенов, что указывает на перестройку стероидогенеза в митохондриях опухоли. Коморбидный СД2 ассоциирован с накоплением холестерина в митохондриях.

## Список источников

1. Zhu X, Péault B, Yan G, Sun H, Hu Y, Ding L. Stem Cells and Endometrial Regeneration: From Basic Research to Clinical Trial. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2019;14(4):293–304. <https://doi.org/10.2174/1574888x14666181205120110>
2. Sidorkiewicz I, Józwick M, Niemira M, Krętowski A. Insulin Resistance and Endometrial Cancer: Emerging Role for microRNA. *Cancers (Basel).* 2020 Sep 8;12(9):2559. <https://doi.org/10.3390/cancers12092559>
3. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, Oaknin A. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):88. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>
4. Ajayi AF, Oyovwi MO, Akano OP, Akanbi GB, Adisa FB. Molecular pathways in reproductive cancers: a focus on prostate and ovarian cancer. *Cancer Cell Int.* 2025 Feb 3;25(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03658-5>
5. Dai M, Zhu XL, Liu F, Xu QY, Ge QL, Jiang SH, Yang XM, Li J, Wang YH, Wu QK, Ai ZH, Teng YC, Zhang ZG. Cholesterol Synthetase DHCR24 Induced by Insulin Aggravates Cancer Invasion and Progesterone Resistance in Endometrial Carcinoma. *Sci Rep.* 2017 Jan 23;7:41404. <https://doi.org/10.1038/srep41404>
6. Mahapatra G, Gao Z, Bateman JR 3rd, Lockhart SN, Bergstrom J, Piloso JE, et al. Peripheral Blood Cells From Older Adults Exhibit Sex-Associated Differences in Mitochondrial Function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2024 May 1;79(5):glae098. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac098>
7. Klinge CM. Estrogenic control of mitochondrial function. *Redox Biol.* 2020 Apr;31:101435. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101435>
8. Bordt EA, Smith CJ, Demarest TG, Bilbo SD, Kingsbury MA. Mitochondria, oxytocin, and vasopressin: unfolding the inflammatory protein response. *Neurotox. Res.* 2019;36(2), 239–256. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9962-7>
9. Buemann B, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin may have a therapeutical potential against cardiovascular disease possible pharmaceutical behavioural approaches. *Med Hypotheses.* 2020 May;138:109597. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109597>

10. Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Willis CM, Manferrari G, Rogall R, Fernandez-Vizarra E, et al. Neural stem cells traffic functional mitochondria via extracellular vesicles. *PLoS Biol.* 2021 Apr 7;19(4):e3001166. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001166>
11. Lynch S, Boyett JE, Smith MR, Giordano-Mooga S. Sex hormone regulation of proteins modulating mitochondrial metabolism, dynamics and inter-organellar cross talk in cardiovascular disease. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:610516. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.610516>
12. Ashton TM, McKenna WG, Kunz-Schughart LA, Higgins GS. Oxidative phosphorylation as an emerging target in cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2018;24(11):2482–2490. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3070>
13. López-Lluch G. Mitochondrial activity and dynamics changes regarding metabolism in ageing and obesity. *Mech. Ageing Dev.* 2017;162:108–121. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.12.005>
14. Musicco C, Cormio G, Pesce V, Loizzi V, Cicinelli E, Resta L, et al. Mitochondrial Dysfunctions in Type I Endometrial Carcinoma: Exploring Their Role in Oncogenesis and Tumor Progression. *Int J Mol Sci.* 2018 Jul 17;19(7):2076. <https://doi.org/10.3390/ijms19072076>
15. Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Немашкалова Л. А., Нескубина И. В., и др. Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в миоме матки и в эндометриальной аденокарциноме в зависимости от ее степени дифференцировки. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2025;6(1):50–59. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-6>
16. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;1-1.
17. Rottenberg H, Hoek JB. The mitochondrial permeability transition: Nexus of aging, disease and longevity. *Cells.* 2021 Jan 6;10(1):79. <https://doi.org/10.3390/cells10010079>
18. Tian X, Lou S, Shi R. From mitochondria to sarcopenia: role of 17 $\beta$ -estradiol and testosterone. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 20;14:1156583. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1156583>
19. Guo R, Shi L, Chen Y, Lin C, Yin W. Exploring the roles of ncRNAs in prostate cancer via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Front Immunol.* 2025 Mar 18;16:1525741. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1525741>
20. Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogens and female liver health. *Steroids.* 2018;133:38–43. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.10.015>
21. Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone research: past, current, and future. *Vitam. Horm.* 2018;108:1–28. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.02.002>
22. Damacena de Angelis C, Endoni BT, Nuno D, Lamping K, Ledolter J, Koval OM, Grumbach IM. Sex-specific differences in endothelial function are driven by divergent mitochondrial Ca<sup>2+</sup> handling. *J Am Heart Assoc.* 2022 Jul 5;11(13):e023912. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.023912>
23. Bajpai P, Koc E, Sonpavde G, Singh R, Singh KK. Mitochondrial localization, import, and mitochondrial function of the androgen receptor. *J Biol Chem.* 2019 Apr 19;294(16):6621–6634. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.006727>
24. Dai Q, Provost MP, Raburn DJ, Price TM. Progesterone Increases Mitochondria Membrane Potential in Non-human Primate Oocytes and Embryos. *Reprod Sci.* 2020 May;27(5):1206–1214. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00132-2>
25. Hussein S, Khanna P, Yunus N, Gatza ML. Nuclear Receptor-Mediated Metabolic Reprogramming and the Impact on HR+ Breast Cancer. *Cancers.* 2021;13:4808. <https://doi.org/10.3390/cancers13194808>
26. Lin X, Zheng J, Cai X, Liu L, Jiang S, Liu Q, Sun Y. Glycometabolism and lipid metabolism related genes predict the prognosis of endometrial carcinoma and their effects on tumor cells. *BMC Cancer.* 2024 May 8;24(1):571. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12327-1>
27. Solsona-Vilarrasa E, Fucho R, Torres S, Nuñez S, Nuño-Lámbarri N, Enrich C, et al. Cholesterol enrichment in liver mitochondria impairs oxidative phosphorylation and disrupts the assembly of respiratory supercomplexes. *Redox Biol.* 2019 Jun;24:101214. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101214>
28. Martinez F, Olvera-Sanchez S, Esparza-Perusquia M, Gomez-Chang E, Flores-Herrera O. Multiple functions of syncytiotrophoblast mitochondria. *Steroids.* 2015 Nov;103:11–22. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.09.006>
29. 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>
30. Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., и др. Содержание апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) в митохондриях клеток опухоли у больных колоректальным раком. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2025;6(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-2>


## References

1. Zhu X, Péault B, Yan G, Sun H, Hu Y, Ding L. Stem Cells and Endometrial Regeneration: From Basic Research to Clinical Trial. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2019;14(4):293–304. <https://doi.org/10.2174/1574888x14666181205120110>
2. Sidorkiewicz I, Jóźwik M, Niemira M, Krętowski A. Insulin Resistance and Endometrial Cancer: Emerging Role for microRNA. *Cancers (Basel).* 2020 Sep 8;12(9):2559. <https://doi.org/10.3390/cancers12092559>

3. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, Oaknin A. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):88. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>
4. Ajayi AF, Oyovwi MO, Akano OP, Akanbi GB, Adisa FB. Molecular pathways in reproductive cancers: a focus on prostate and ovarian cancer. *Cancer Cell Int*. 2025 Feb 3;25(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03658-5>
5. Dai M, Zhu XL, Liu F, Xu QY, Ge QL, Jiang SH, Yang XM, Li J, Wang YH, Wu QK, Ai ZH, Teng YC, Zhang ZG. Cholesterol Synthetase DHCR24 Induced by Insulin Aggravates Cancer Invasion and Progesterone Resistance in Endometrial Carcinoma. *Sci Rep*. 2017 Jan 23;7:41404. <https://doi.org/10.1038/srep41404>
6. Mahapatra G, Gao Z, Bateman JR 3rd, Lockhart SN, Bergstrom J, Piloso JE, et al. Peripheral Blood Cells From Older Adults Exhibit Sex-Associated Differences in Mitochondrial Function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2024 May 1;79(5):glae098. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac098>
7. Klinge CM. Estrogenic control of mitochondrial function. *Redox Biol*. 2020 Apr;31:101435. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101435>
8. Bordt EA, Smith CJ, Demarest TG, Bilbo SD, Kingsbury MA. Mitochondria, oxytocin, and vasopressin: unfolding the inflammatory protein response. *Neurotox. Res*. 2019;36(2), 239–256. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9962-7>
9. Buemann B, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin may have a therapeutical potential against cardiovascular disease possible pharmaceutical behavioural approaches. *Med Hypotheses*. 2020 May;138:109597. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109597>
10. Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Willis CM, Manferrari G, Rogall R, Fernandez-Vizarra E, et al. Neural stem cells traffic functional mitochondria via extracellular vesicles. *PLoS Biol*. 2021 Apr 7;19(4):e3001166. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001166>
11. Lynch S, Boyett JE, Smith MR, Giordano-Mooga S. Sex hormone regulation of proteins modulating mitochondrial metabolism, dynamics and inter-organellar cross talk in cardiovascular disease. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:610516. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.610516>
12. Ashton TM, McKenna WG, Kunz-Schughart LA, Higgins GS. Oxidative phosphorylation as an emerging target in cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2018;24(11):2482–2490. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3070>
13. López-Lluch G. Mitochondrial activity and dynamics changes regarding metabolism in ageing and obesity. *Mech. Ageing Dev*. 2017;162:108–121. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.12.005>
14. Musicco C, Cormio G, Pesce V, Loizzi V, Cicinelli E, Resta L, et al. Mitochondrial Dysfunctions in Type I Endometrial Carcinoma: Exploring Their Role in Oncogenesis and Tumor Progression. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 17;19(7):2076. <https://doi.org/10.3390/ijms19072076>
15. Surikova EI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Nemashkalova LA, Neskubina IV, et al. Free radical oxidation and antioxidant defense in uterine myoma and endometrioid adenocarcinoma depending on its degree of differentiation. *South Russian Journal of Cancer*. 2025;6(1):50–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-6>
16. Egorova MV, Afanasev SA. Isolation of mitochondria from animal and human cells and tissues: modern methods. *Siberian Medical Journal*. 2011;1-1. (In Russ.).
17. Rottenberg H, Hoek JB. The mitochondrial permeability transition: Nexus of aging, disease and longevity. *Cells*. 2021 Jan 6;10(1):79. <https://doi.org/10.3390/cells10010079>
18. Tian X, Lou S, Shi R. From mitochondria to sarcopenia: role of 17β-estradiol and testosterone. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 20;14:1156583. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1156583>
19. Guo R, Shi L, Chen Y, Lin C, Yin W. Exploring the roles of ncRNAs in prostate cancer via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Front Immunol*. 2025 Mar 18;16:1525741. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1525741>
20. Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogens and female liver health. *Steroids*. 2018;133:38–43. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.10.015>
21. Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone research: past, current, and future. *Vitam. Horm*. 2018;108:1–28. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.02.002>
22. Damacena de Angelis C, Endoni BT, Nuno D, Lamping K, Ledolter J, Koval OM, Grumbach IM. Sex-specific differences in endothelial function are driven by divergent mitochondrial Ca<sup>2+</sup> handling. *J Am Heart Assoc*. 2022 Jul 5;11(13):e023912. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.023912>
23. Bajpai P, Koc E, Sonpavde G, Singh R, Singh KK. Mitochondrial localization, import, and mitochondrial function of the androgen receptor. *J Biol Chem*. 2019 Apr 19;294(16):6621-6634. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.006727>
24. Dai Q, Provost MP, Raburn DJ, Price TM. Progesterone Increases Mitochondria Membrane Potential in Non-human Primate Oocytes and Embryos. *Reprod Sci*. 2020 May;27(5):1206-1214. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00132-2>
25. Hussein S, Khanna P, Yunus N, Gatza ML. Nuclear Receptor-Mediated Metabolic Reprogramming and the Impact on HR+ Breast Cancer. *Cancers*. 2021;13:4808. <https://doi.org/10.3390/cancers13194808>
26. Lin X, Zheng J, Cai X, Liu L, Jiang S, Liu Q, Sun Y. Glycometabolism and lipid metabolism related genes predict the prognosis of endometrial carcinoma and their effects on tumor cells. *BMC Cancer*. 2024 May 8;24(1):571. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12327-1>
27. Solsona-Vilarrasa E, Fucho R, Torres S, Nuñez S, Nuño-Lámbarri N, Enrich C, et al. Cholesterol enrichment in liver mitochondria impairs oxidative phosphorylation and disrupts the assembly of respiratory supercomplexes. *Redox Biol*. 2019 Jun;24:101214. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101214>

28. Martinez F, Olvera-Sanchez S, Esparza-Perusquia M, Gomez-Chang E, Flores-Herrera O. Multiple functions of syncytiotrophoblast mitochondria. *Steroids*. 2015 Nov;103:11-22. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.09.006>
29. 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>
30. Kit OI, Frantsiyants EM, Ilchenko SA, Bandovkina VA, Neskubina IV, Shikhlyarova AI, et al. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) content in tumor cell mitochondria from colorectal cancer patients. *South Russian Journal of Cancer*. 2025;6(2):14–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-2>

#### Информация об авторах:

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

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

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

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, WoS ResearcherID: AAG-8748-2019

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

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, eLibrary SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus AuthorID: 6507723229, WoS ResearcherID: Y-6275-2018

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


Адамян Мери Людвиковна – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3746>, eLibrary SPIN: 9929-3414, AuthorID: 710702, Scopus Author ID: 5879808700

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>

Фоменко Юрий Александрович – к.м.н., заместитель генерального директора по клинко-экспертной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6513-004X>, eLibrary SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

Петров Дмитрий Сергеевич – к.м.н., заместитель главного врача по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-1199>, eLibrary SPIN: 1855-3496, AuthorID: 736631

#### Information about authors:

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

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

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

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, WoS ResearcherID: AAG-8748-2019

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

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

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

Meri L. Adamyan – к.м.н., Researcher at the Department of Reproductive System Tumors, 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

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

Yurij A. Fomenko – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Clinical Expertise Work, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6513-004X>, eLibrary SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

Dmitry S. Petrov – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Chief Physician for Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-1199>, eLibrary SPIN: 1855-3496, AuthorID: 736631

#### Участие авторов:

Бандовкина В. А. – написание текста анализ и интерпретация данных;  
Франциянтс Е. М. – научное руководство, написание текста;  
Озеркова Е. А. – доработка текста, анализ и интерпретация данных;  
Сурикова Е. И. – доработка текста, анализ и интерпретация данных;  
Нескубина И. В. – итоговые выводы;  
Шихлярова А. И. – научное редактирование;  
Меньшенина А. П. – доработка текста, анализ и интерпретация данных;  
Адамян М. Л. – анализ и интерпретация данных;  
Адамян А. О. – техническое редактирование;  
Фоменко Ю. А. – анализ и интерпретация данных;  
Петров Д. С. – анализ и интерпретация данных.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

#### Contribution of the authors:

Bandovkina V. A. – manuscript drafting, data analysis and interpretation;  
Frantsiyants E. M. – study supervision, manuscript drafting;  
Ozerkova E. A. – manuscript revision, data analysis and interpretation;  
Surikova E. I. – manuscript revision, data analysis and interpretation;  
Neskubina I. V. – final conclusions;  
Shikhlyarova A. I. – scientific editing;  
Menshenina A. P. – manuscript revision, data analysis and interpretation;  
Adamyan M. L. – data analysis and interpretation;  
Adamyan A. O. – technical editing;  
Fomenko Yu. A. – data analysis and interpretation;  
Petrov D. S. – data analysis and interpretation.  
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

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

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

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

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

**Compliance with ethical standards:** the study was conducted in accordance with the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, revised 2013). The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Extract from Meeting Protocol No. 22 dated September 5, 2023). Written informed consent was obtained from all study participants.

**Funding:** this work was not funded.



## Возможности комплексного соматического профилирования опухолевой ткани для персонализированного подхода при выборе лечения различных злокачественных новообразований

А. П. Чернова<sup>1</sup>, М. В. Макарова<sup>2,3✉</sup>, О. С. Мишина<sup>2</sup>, М. С. Беленикин<sup>2</sup>, А. А. Криницына<sup>2</sup>, О. В. Сагайдак<sup>2</sup>, Е. Н. Куликова<sup>4</sup>, М. В. Немцова<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Салехардская окружная клиническая больница, г. Салехард, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский научный центр рентгенодиагностики Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Ноябрьская центральная городская больница, г. Ноябрьск, Российская Федерация

<sup>5</sup> Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова, г. Москва, Российская Федерация

✉ [makarova@evogenlab.ru](mailto:makarova@evogenlab.ru)

### Аннотация

**Цель исследования.** Оценка персонализации противоопухолевой терапии с использованием комплексного соматического профилирования (КСП) для пациентов с солидными опухолями.

**Пациенты и методы.** В статье приведены результаты исследования пациентов из Ямало-Ненецкого автономного округа с злокачественными новообразованиями (ЗНО) различных локализаций: рак молочной железы ( $n = 4$ ), колоректальный рак ( $n = 3$ ), рак желудка ( $n = 1$ ), рак шейки матки ( $n = 1$ ), рак яичников ( $n = 1$ ), рак предстательной железы ( $n = 1$ ). Молекулярно-генетические исследования проведены на основе панели Sentis™ Cancer+Discovery Panel (BGI). Биоматериал – опухолевая ткань (срезы FFPE), содержание опухолевых клеток в образце – не менее 20 %. Параметры высокопроизводительного секвенирования (NGS): глубина прочтения – не менее  $\times 900$  для образца опухоли, не менее  $\times 300$  – для контрольного образца (венозная кровь), размер вставки 140–210 п.н.о., Q30 > 80 %, охват > 90 %. Проводился анализ 689 генов, микросателлитной нестабильности (MSI), мутационной нагрузки (ТМВ) и герминальных вариантов в контрольном образце.

**Результаты.** В 8 из 11 (72,7 %) случаев выявлены клинически значимые соматические маркеры в опухолевой ткани, которые могут быть использованы для улучшения результатов лечения. Потенциальная коррекция плана лечения в 5 из 8 (62,5 %) представленных случаев подразумевает применение противоопухолевых лекарственных препаратов офф-лейбл и возможна только по решению врачебной комиссии. В 4 из 11 (36,4 %) случаев необходимо обследование родственников в связи с выявленными герминальными (наследуемыми) вариантами у пациентов.

**Заключение.** Применение КСП в клинической практике позволяет расширить персонализированный подход к лечению пациентов с метастатическими и прогрессирующими формами ЗНО за счет идентификации дополнительных потенциальных маркеров чувствительности или резистентности к противоопухолевым таргетным препаратам и иммунотерапии. Целесообразно продолжить оценку эффективности применения КСП на большей выборке.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, комплексное соматическое профилирование, высокопроизводительное секвенирование, таргетные препараты, микросателлитная нестабильность, мутационная нагрузка

**Для цитирования:** Чернова А. П., Макарова М. В., Мишина О. С., Беленикин М. С., Криницына А. А., Сагайдак О. В., Куликова Е. Н., Немцова М. В. Возможности комплексного соматического профилирования опухолевой ткани для персонализированного подхода при выборе лечения различных злокачественных новообразований. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(2): 47-66. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-4> EDN: ZWPPNF

**Для корреспонденции:** Макарова Мария Владимировна – врач-генетик, руководитель направления по онкогенетике, заместитель руководителя научно-медицинского отдела ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация; врач-генетик ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
Адрес: 119333, Российская Федерация, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6, стр. 1  
E-mail: [makarova@evogenlab.ru](mailto:makarova@evogenlab.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>, eLibrary SPIN: 1638-2012, AuthorID: 1064346, Scopus Author ID: 57214089679

## Potential of comprehensive somatic profiling tumor tissue for a personalized approach to treatment selection in various malignant neoplasms

A. P. Chernova<sup>1</sup>, M. V. Makarova<sup>2,3✉</sup>, O. S. Mishina<sup>2</sup>, M. S. Belenikin<sup>2</sup>, A. A. Krinitsina<sup>2</sup>, O. V. Sagaydak<sup>2</sup>, E. N. Kulikova<sup>4</sup>, M. V. Nemtsova<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Salekhard District Clinical Hospital, Salekhard, Russian Federation

<sup>2</sup> Evogen LLC, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Noyabrsk Central City Hospital, Noyabrsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

✉ makarova@evogenlab.ru

### Abstract

**Purpose of the study.** Evaluation of the therapy optimization for patients with solid tumors using comprehensive genomic profiling (CGP).

**Patients and methods.** The article presents the results of a study involving patients from the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug with malignant neoplasms of various localizations: breast cancer ( $n = 4$ ), colorectal cancer ( $n = 3$ ), gastric cancer ( $n = 1$ ), cervical cancer ( $n = 1$ ), ovarian cancer ( $n = 1$ ), and prostate cancer ( $n = 1$ ). Molecular genetic testing was performed using the Sentis™ Cancer+Discovery Panel (BGI). Biological material included FFPE tumor tissue sections containing >20 % tumor cells. Next-generation sequencing (NGS) parameters were as follows: sequencing depth > 900× for tumor samples and >300× for matched control samples (venous blood); insertion size ~140–210 bp; Q30 > 80 %; target coverage > 90 %. The analysis included 689 genes, microsatellite instability (MSI), tumor mutational burden (TMB), and germline pathogenic variants.

**Results.** Clinically significant somatic biomarkers were identified in 8 of 11 cases (72.7 %), enabling optimization of treatment strategies toward the most effective therapeutic approaches. In 5 of these 8 cases (62.5 %), treatment plan modification included the potential use of off-label therapy following approval by a multidisciplinary tumor board. Germline (inherited) variants were detected in 4 of 11 cases (36.4 %), indicating the need for genetic counseling and evaluation of relatives.

**Conclusion.** The implementation of CGP in clinical practice expands the possibilities for a personalized approach to the treatment of patients with metastatic and progressive malignant neoplasms through the identification of additional potential biomarkers of sensitivity or resistance to targeted anticancer agents and immunotherapy. Further evaluation of CGP effectiveness in a larger patient cohort appears warranted.

**Keywords:** malignant neoplasms, comprehensive genomic profiling, next-generation sequencing, targeted cell therapy, microsatellite instability, tumor mutational burden

**For citation:** Chernova A. P., Makarova M. V., Mishina O. S., Belenikin M. S., Krinitsina A. A., Sagaydak O. V., Kulikova E. N., Nemtsova M. V. Potential of comprehensive somatic profiling tumor tissue for a personalized approach to treatment selection in various malignant neoplasms. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(2): 47-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-4> EDN: ZWPPNF

**For correspondence:** Maria V. Makarova – medical geneticist, Head of the Oncogenetics Department, Deputy Head of the Scientific and Medical Department, Evogen LLC, Moscow, Russian Federation; medical geneticist, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russian Federation  
Address: Fotievoy street, 6, building 1, Moscow, 119333, Russian Federation  
E-mail: makarova@evogenlab.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>, eLibrary SPIN: 1638-2012, AuthorID: 1064346, Scopus Author ID: 57214089679

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Исследование вклада геномных aberrаций в развитие злокачественных новообразований (ЗНО) привело к открытию новых методов противоопухолевой терапии, а также формированию персонализированного подхода к лечению и наблюдению пациентов. Появление новых терапевтических мишеней, таргетных препаратов и ингибиторов иммунных контрольных точек, а также новых молекулярных маркеров способствовало изменению соматического тестирования от отдельных мишеней к комплексному соматическому профилированию (КСП) солидных опухолей. Преимущества этого метода для оптимизации лечения и улучшения прогноза заболевания еще не полностью изучены [1].

Количество одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) противоопухолевых препаратов, основанных на геномных биомаркерах, увеличивается, и ожидается, что проводимые клинические исследования приведут к появлению дополнительных схем лекарственной терапии в ближайшие годы [2]. Для эффективного использования новых противоопухолевых лекарственных препаратов необходима возможность обнаружения соответствующих клинических мишеней на молекулярном уровне: различных типов генетических изменений, связанных с течением и лечением опухолей, включая однонуклеотидные варианты, небольшие инсерции и делеции (инделлы), вариации числа копий (copy number variation – CNV), транслокации генов и варианты сплайсинга. Также важным дополнением КСП является необходимость обнаружения таких опухолевых маркеров, как микросателлитная нестабильность (microsatellite instability – MSI), мутационная нагрузка опухоли (tumor mutational burden – TMB) и дефицит гомологичной рекомбинации (homologous recombination deficiency – HRD). В сочетании с гистопатологическими данными значимые соматические варианты и новые опухолевые маркеры могут предоставить важную информацию для диагностики, стратификации риска, прогнозирования терапевтического ответа и резистентности при различных типах опухолей [3]. Также получение указанных данных необходимо для формирования потенциальных клинических рекомендаций, способных улучшить исходы лечения у пациентов.

Применение КСП позволяет оптимально использовать ограниченный объем полученного опухолевого материала и одновременно проводить скрининг множества параметров, поэтому этот метод все чаще становится предпочтительным в клиниче-

ской практике. Кроме того, доступное в некоторых тестах выявление герминальных вариантов, которые обуславливают предрасположенность к раку, позволяет проводить наблюдение и предложить профилактические программы до появления опухолей. До сих пор лишь несколько коммерческих панелей КСП были валидированы в диагностических лабораториях, включая FoundationONE CDx (F1CDx, 324 гена; FoundationMedicine) [4], TruSight Oncology 500 (TSO500, 523 гена; Illumina) [5] и OncoPrint Comprehensive assay v3 (OCAv3, 501 ген; ThermoFisher) [6].

В мировой литературе есть несколько примеров использования КСП в клинической практике у онкологических пациентов. По данным Julka P. K. и соавт. [7], 115 пациентам проведено NGS-тестирование с использованием панели FoundationOne®CDx (67,8 % женщин; медианный возраст – 57 лет). Наиболее распространенными локализациями были рак молочной железы ( $n = 35$ ), ЗНО желудочно-кишечного тракта ( $n = 22$ ), рак легкого ( $n = 18$ ) и ЗНО репродуктивной системы ( $n = 15$ ). При раке молочной железы обнаружены мутации *TP53*, активация *PI3K/AKT* и повторяющиеся амплификации *8p11–12/11q13*, а также редкие находки, такие как *IDH1 R132C*. При ЗНО желудочно-кишечного тракта преобладали мутации *KRAS/NRAS* и сигнального пути *WNT*, с признаками дефицита репарации неспаренных оснований (MMR, mismatch repair). При раке легкого наблюдались типичные для немелкоклеточного рака легкого драйверные изменения (*KRAS G12D*, слияния *RET*, мутации *PIK3CA*) и потеря опухолевых супрессоров, без случаев MSI. При ЗНО репродуктивной системы отмечалась сильная активация сигнального пути *PI3K*, мутации *TP53* и множественные амплификации онкогенов. FoundationOne®CDx рекомендовал одобренные FDA методы лечения, соответствующие типу опухоли, в 41,7 % случаев и off-label терапию в 50,4 % [7].

В рамках другого исследования FoundationOne®CDx проводилась проспективная оценка клинической эффективности КСП в качестве первой линии для ранее не получавших химиотерапию пациентов с распространенными солидными опухолями. Доступны данные 172 пациентов со средним периодом наблюдения 15,1 мес. (диапазон: 0,1–21,5 мес.). Медиана общей выживаемости не была достигнута. 39 пациентов (22,7 %) получали молекулярно-направленную терапию (МНТ) в течение этого периода наблюдения. Частота объективного ответа при терапии первой линии составила 56,3 % в группе МНТ ( $n = 16$ ) против 42,3 % в группе без МНТ ( $n = 137$ ), а при терапии второй линии – 26,3 % в группе МНТ ( $n = 19$ ) против 17,1 % в группе без МНТ ( $n = 82$ ). Что

касается показателя выживаемости без прогрессирования заболевания, при терапии второй линии МНТ ( $n = 12$ ) медианное значение составило 1,1, а у 4 (33,3 %) пациентов этот показатель был  $\geq 1,3$ , что указывает на потенциальную эффективность МНТ в изменении клинического исхода. Результаты данного исследования предполагают, что КСП перед стандартным лечением пациентов с распространенными солидными опухолями может оказаться клинически полезной стратегией для определения последующих методов противоопухолевой терапии [8].

В настоящее время КСП с применением панели FoundationOne<sup>®</sup> Medicine используется в России. Кузнецова О. А. и соавт. тестировали эту панель для опухолей желудочно-кишечного тракта [9]. В исследовании проанализированы особенности клинического применения КСП у пациентов с распространенными опухолями желудочно-кишечного тракта, которые получают МНТ, включая оценку продолжительности ответа на терапию. Авторы также проводили оценку распределения альтераций по шкале таргетируемости ESCAT в зависимости от нозологии, анализ показателей объективных ответов и общей выживаемости (ОВ) после назначения МНТ или стандартной терапии. Было установлено, что несмотря на увеличение частоты объективных ответов и выявленные различия в ОВ, использование доступных вариантов КСП приводит к смене тактики лечения у небольшой доли пациентов, всего 4 %. В другой работе были представлены результаты многоцентрового исследования 184 пациентов с солидными опухолями для оценки результатов таргетного секвенирования опухолевой ткани или циркулирующей опухолевой ДНК и осуществленного после получения этих данных лечения у пациентов [10]. Тест с использованием панели FoundationOne<sup>®</sup> Medicine преимущественно проводили пациентам с немелкоклеточным раком легкого и колоректальным раком, но были представлены и редкие опухоли: опухоль без первичного выявленного очага, мезотелиома плевры, мезотелиома брюшины, саркома Капоши и др. Основной проблемой, существенно ограничивающей широкое применение КСП в онкологической практике, авторы назвали отношение длительности и стоимости анализа к вероятности получения результата, которая определяет тактику лечения пациента.

В исследовании Шило П. С. и соавт. описаны результаты одноцентрового ретроспективного исследования 104 пациентов, которым проводилось КСП опухолевой ткани методом целевого секвенирования с использованием коммерчески доступных панелей большого размера (>300 генов) (OncoAtlas, FoundationOne). Комплексное соматическое профилирование было успешно выполнено у 87 (83,7 %)

пациентов. Потенциально таргетируемые изменения выявлены у 44,8 % пациентов, из которых 11 человек получили МНТ. У пациентов, получивших МНТ, медиана ОВ в группах составила 58 нед. в сравнении с 35 нед. в группе пациентов без МНТ ( $p = 0,097$ ). Авторы отмечают клиническую значимость КСП в персонализированном лечении солидных опухолей, но подчеркивают необходимость тщательного отбора пациентов для тестирования, что позволит повысить его эффективность и доступность [11].

В мировой литературе также описано несколько клинических случаев с использованием панели Sentis<sup>™</sup> Cancer+Discovery Panel (BGI). Исследователи из Чили проанализировали результаты лечения двух пациентов с метастазирующей аденокарциномой тонкой кишки. У одного из пациентов была проанализирована метастатическая ткань яичника, и было выявлено 15 соматических мутаций, 4 из которых были клинически значимыми и 11 с неопределенной клинической значимостью. Наиболее важные изменения включали известную мутацию *TP53* и ранее не описанные мутации *LRP1B*, *NABP2*, *DUSP4*. Пациенту назначен олапариб; на момент публикации у пациента сохранялось стабильное течение заболевания [12]. В исследовании Cordova-Delgado M. и соавт. описан случай 26-летней пациентки с ранним раком желудка, у которой первоначально наблюдалась стабилизация состояния после терапии первой линии CAPOX в сочетании с иммунотерапией. Однако со временем развилось прогрессирование заболевания, и ей была назначена терапия паклитакселом в сочетании с рамуцирумабом и иринотеканом. В поисках терапевтических альтернатив проведено КСП. Анализ выявил в общей сложности 18 соматических мутаций, включая *TP53* и *PIK3R1*, а также ранее не описанную герминальную мутацию в гене-супрессоре опухоли *SMAD4*. Кроме того, анализ обнаружил пути АКТ/mTOR и EGFR с терапевтическим потенциалом. К сожалению, клиническая эффективность ингибиторов АКТ/mTOR или таргетной терапии EGFR не была оценена [13]. В другом исследовании пациенту с рецидивирующим, не отвечающим на стандартную терапию агрессивным фиброматозом проведено генетическое тестирование, которое выявило мутацию p.T41A в гене *CTNNB1*, что предсказывало его чувствительность к ингибитору ЦОГ-2 целекоксибу. Опухоль быстро регрессировала после применения целекоксиба [14]. В исследовании Hou H. и соавт. анализ выявил отличительный генетический профиль у молодых пациентов с аденокарциномой легкого. В исследуемой когорте обнаружена высокая частота мутаций *EGFR/TP53*, что демонстрирует целесообразность персонализированного лечения в этой выборке пациентов [15].

В нашем исследовании демонстрируются возможности КСП на основе панели Sentis™ Cancer+Discovery Panel (BGI), которая пока не имеет широкого распространения в России. Основными ограничениями, которые затрудняют применение КСП в рутинной клинической практике, являются стоимость, временные затраты, а также отсутствие четких показаний к проведению КСП в клинических рекомендациях, одобренных Минздравом России. Так, в клинических рекомендациях «Опухоли невыявленной первичной локализации» 2024 г. только упоминается о возможности проведения соматического профилирования как дополнительного исследования [16].

Продолжение исследований по оценке эффективности применения КСП целесообразно для повышения эффективности терапии различных злокачественных новообразований. В данном исследовании представлены результаты пилотного проекта по использованию КСП на основе панели Sentis™ Cancer+Discovery Panel (BGI) у пациентов с солидными опухолями.

**Цель исследования:** оценка персонализации противоопухолевой терапии с использованием КСП для пациентов с солидными опухолями.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 11 пациентов старше 18 лет с метастатическими формами ЗНО или с прогрессирующим заболеванием. Все пациенты прошли лечение по месту жительства: в ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница» – 4 пациента, ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьская ЦГБ» – 5 пациентов, ГБУЗ ЯНАО «Новоуренгойская ЦГБ» – 2 пациента. Терапия проводилась согласно клиническим рекомендациям. Данные о пациентах представлены в табл. 1.

Исследование производилось методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на основе тестирования Sentis™ Cancer+Discovery Panel (BGI). Для исследования использовалось 2 типа биоматериала от каждого пациента: фиксированные в формалине парафинизированные образцы (опухолевой) ткани (FFPE) и образец венозной крови. Глубина прочтения при секвенировании образца опухолевой ткани составляет не менее 900х, образца крови – 300х. Минимальная доля опухолевых клеток в образце опухолевой ткани составляла не менее 20 %. Весь опухолевый биоматериал получен в течение 0–6 мес. до проведения исследования. Выделение ДНК из образца крови и образца опухолевой ткани проводилось с использованием автоматического нуклеинового экстрактора. Концентрация образца ДНК измерялась флуориметрическим методом (Qubit) и составляла не менее 200 нг. Полногеномное секвенирование осуществлялось на секвенаторе DNBSEQ-G400. Биоинформатическая обработка

проводилась с помощью платформы HALOS (Health Analysis in One-Step) от BGI Genomics.

В образце опухоли анализировалось 689 генов разной вовлеченности в процессы канцерогенеза, в образце крови дополнительно – 69 генов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами (табл. 2–5).

Отчет по результатам КСП включал: клинически значимые генетические варианты, выявленные в опухолевой ткани, названия таргетных препаратов, которые могут быть наиболее эффективны в зависимости от генетических особенностей опухоли, оценку потенциальной эффективности иммунотерапии при ее назначении, генетические варианты, ассоциированные с наследственными опухолевыми синдромами (определяются в контрольном образце крови), оценку полиморфизмов, ассоциированных с эффективностью химиотерапии, оценку TMB и MSI. Формирование отчета по результатам расширенного исследования соматических генетических маркеров методом NGS в образцах опухолевой ткани основано на соответствующих рекомендациях Ассоциации молекулярной патологии (AMP), Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Коллегии американских патологов (CAP) и клинических рекомендациях, одобренных Минздравом России. Выявленные соматические варианты классифицированы по трем категориям (уровни I–III) в зависимости от их клинического значения, включая влияние на терапевтические решения и прогностические данные: уровень I – клинически значимые варианты (уровень доказательности A и B); уровень II – варианты с потенциальной клинической значимостью (уровень доказательности C или D); уровень III – варианты с неопределенной клинической значимостью. В настоящем исследовании представлены только потенциально клинически значимые варианты уровней I–II.

TMB определяется как общее количество соматических мутаций на мегабазу или несинонимичных мутаций в опухолевом образце, включая однонуклеотидные замены, инсерции и делеции.

Микросателлитный повтор (MS) – это участок повторяющейся ДНК, в котором определенные короткие последовательности ДНК (длиной от 1–6 или более пар оснований) повторяются, как правило, 5–50 раз. Микросателлиты имеют более высокую скорость мутаций, чем другие участки ДНК, что приводит к высокому генетическому разнообразию. Тест включает анализ 1137 локусов MS.

MSI – нарушение системы репарации ДНК, результат действия дефектной системы репарации ошибочного спаривания нуклеотидов (MMR). По результатам исследования определяется наличие MSI или ее отсутствие (MSS).

**Таблица 1. Характеристика пациентов**  
**Table 1. Patient characteristics**

Пациент / Patient	Пол / Sex	Возраст / Age	Код МКБ-10, клинический диагноз, гистологический диагноз / ICD-10 code, clinical diagnosis, histological diagnosis	Результаты ранее проведенных исследований / Results of previous studies
1	Ж / F	58	C50.4 ЗНО правой молочной железы T2N1M1(pulm), IIB ст. Протоковая аденокарцинома / C50.4 Malignant neoplasm of the right breast, T2N1M1 (pulm), stage IIB. Ductal adenocarcinoma	В опухоли: <i>BRCA1/2</i> – отр. (NGS), mut <i>PIK3CA</i> (без дополнительного уточнения) ИГХ: ЭР- и ПР-позитивный, HER2/неу-негативный / Tumor: <i>BRCA1/2</i> negative (NGS), <i>PIK3CA</i> mutation (without additional specification). IHC: ER- and PR-positive, HER2/neu-negative
2	М / M	67	C18.0 ЗНО ободочной кишки T3N2M1 (hep, pulm), IV ст. Аденокарцинома, G3 / C18.0 Malignant neoplasm of the colon, T3N2M1 (hep, pulm), stage IV. Adenocarcinoma, G3	Результаты ПЦП: <i>KRAS</i> mut Q61H; <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> не выявлено ИГХ: HER2/неу – негативный тип / PCR results: <i>KRAS</i> mut. Q61H; <i>NRAS</i> and <i>BRAF</i> not detected. IHC: HER2/neu-negative
3	Ж / F	52	C50.8 ЗНО молочной железы T1cN1M0, IIa ст. Инфильтративная карцинома, G1 / C50.8 Malignant neoplasm of the breast, T1cN1M0, stage IIa. Invasive carcinoma, G1	ИГХ: люминальный А тип / IHC: luminal A subtype
4	М / M	48	C18.0 ЗНО печеночного изгиба ободочной кишки T3N1M1 (hep), IV ст. Аденокарцинома, G2 / C18.0 Malignant neoplasm of the hepatic flexure of the colon, T3N1M1 (hep), stage IV. Adenocarcinoma, G2	Результаты ПЦП: <i>KRAS</i> mut. / PCR results: <i>KRAS</i> mut.
5	М / M	67	C16.2 ЗНО желудка T2N0M1(per), IV ст. Аденокарцинома, G2 / C16.2 Malignant neoplasm of the stomach, T2N0M1 (per), stage IV. Adenocarcinoma, G2	–
6	Ж / F	58	C50.4 ЗНО молочной железы T2N0M0, прогрессирование, mts в печень. Инвазивная протоковая карцинома / C50.4 Malignant neoplasm of the breast, T2N0M0, progression, liver metastases. Invasive ductal carcinoma	–
7	Ж / F	44	C53 ЗНО шейки матки T3aN1M1, IVb ст. Плоскоклеточный рак, G2 / C53 Malignant neoplasm of the cervix, T3aN1M1, stage IVb. Squamous cell carcinoma, G2	ИГХ: опухоль HER2/неу-негативна, позитивна по экспрессии PD-L1 / IHC: HER2/neu-negative tumor, positive PD-L1 expression
8	Ж / F	61	C50.4 ЗНО молочной железы T2N1M0, II ст. Неспецифицированная карцинома / C50.4 Malignant neoplasm of the breast, T2N1M0, stage II. Carcinoma, not otherwise specified	ИГХ: ЭР- и ПР-негативный, HER2/неу-позитивный / IHC: ER- and PR-negative, HER2/neu-positive
9	Ж / F	52	C56 ЗНО яичников T3cN0M1, канцероматоз брюшины. Папиллярная аденокарцинома / C56 Malignant neoplasm of the ovary, T3cN0M1, peritoneal carcinomatosis. Papillary adenocarcinoma	–
10	М / M	73	C61 ЗНО предстательной железы T1bN0M0, I ст. Ацинарная аденокарцинома, G3 / C61 Malignant neoplasm of the prostate, T1bN0M0, stage I. Acinar adenocarcinoma, G3	–
11	Ж / F	42	C18.7 Злокачественное новообразование сигмовидной кишки T3N1M0, IIIb ст. Аденокарцинома, G2. <i>KRAS</i> mut. Прогрессирование: метастазы в печень / C18.7 Malignant neoplasm of the sigmoid colon, T3N1M0, stage IIIb. Adenocarcinoma, G2. <i>KRAS</i> mutation. Progression: liver metastases	–

Таблица 2. Список анализируемых генов (689 генов)

Table 2. List of analyzed genes (689 genes)

ABCB1	CCND2	DSCAM	FGF3	HNF1A	MAP3K13	NHEJ1	POU5F1	RYBP	TAP2
ABCG2	CCND3	DUSP4	FGF4	HOXB13	MAP3K14	NKX2-1	PPARG	RYR2	TBL1XR1
ABL1	CCNE1	DUT	FGF6	HRAS	MAP4K3	NKX3-1	PPM1D	RYR3	TBX3
ABRAXAS1	CD74	DYNC2H1	FGF10	HSD3B1	MAPK1	NLRP1	PPP2R1A	SCG5	TCF3
ACSL3	CD79B	E2F3	FGF12	HSD17B4	MAPK3	NOTCH1	PPP2R2A	SDC4	TCF4
ACVR1	CD274	EDC4	FGF14	HSP90AA1	MAPKAP1	NOTCH2	PPP4R2	SDHA	TCF7L2
ACVR2A	CD276	EGFR	FGF19	HSPA4	MAX	NOTCH3	PPP6C	SDHAF2	TEK
ACYP2	CDC27	EIF1AX	FGFR1	ICOSLG	MB21D2	NOTCH4	PRDM1	SDHB	TERT
ADGRA2	CDC42	EIF4A2	FGFR2	ID3	MC1R	NPM1	PRDM14	SDHC	TET1
AFF4	CDC73	ELAC2	FGFR3	IDH1	MCL1	NQO1	PREX2	SDHD	TET2
AJUBA	CDH1	ELF3	FGFR4	IDH2	MDC1	NR4A3	PRKAR1A	SEMA3C	TFE3
AKT1	CDH9	ELOC	FH	IFNGR1	MDH2	NRAS	PRKCI	SESN1	TGFBR1
AKT2	CDK4	EME1	FLCN	IGF1	MDM2	NSD1	PRKD1	SESN2	TGFBR2
AKT3	CDK6	EME2	FLI1	IGF1R	MDM4	NSD2	PRKDC	SESN3	TIPARP
ALK	CDK8	EML4	FLNA	IGF2	MECOM	NSD3	PRKN	SETD2	TMEM127
AMER1	CDK12	EMSY	FLT1	IGF2R	MED12	NT5C2	PRPF40B	SF3B1	TMPRSS2
APC	CDKN1A	EP300	FLT3	IKBKE	MEF2B	NTHL1	PRSS1	SGK1	TNFAIP3
APOB	CDKN1B	EPCAM	FLT4	IKZF1	MEN1	NTRK1	PTCH1	SH2B3	TNFRSF14
AR	CDKN1C	EPHA2	FOXA1	IL7R	MERTK	NTRK2	PTCH2	SH2D1A	TNFSF11
ARAF	CDKN2A	EPHA3	FOXL2	IL10	MET	NTRK3	PTEN	SHOC2	TOP1
ARID1A	CDKN2B	EPHA4	FOXO1	INHA	MGA	NUDT18	PTGIS	SHPRH	TOP3A
ARID1B	CDKN2C	EPHB1	FOXP1	INHBA	MGMT	NUF2	PTP4A1	SHQ1	TOPBP1
ARID2	CDRT4	EPPK1	FRAS1	INPP4A	MITF	NUTM1	PTPN11	SIPA1	TP53
ASXL1	CDX2	ERBB2	FUBP1	INPP4B	MKKN1	NYAP2	PTPRD	SLC7A8	TP53BP1
ATAD2	CEBPA	ERBB3	FYN	INSR	MLH1	PAK1	PTPRO	SLC28A3	TP63
ATF1	CETN2	ERBB4	G6PC	IRF2	MLH3	PAK5	PTPRS	SLC34A2	TPM3
ATM	CFTR	ERCC1	GAB2	IRF4	MMS19	PALB2	PTPRT	SLC45A3	TRAF2
ATR	CHD1	ERCC2	GABRA6	IRS2	MPL	PARP1	QKI	SLCO1B1	TRAF7
ATRX	CHEK1	ERCC3	GALNT12	JAK1	MRE11	PARP2	RAB35	SLX1A	TRRAP
AURKA	CHEK2	ERCC4	GATA1	JAK2	MS4A1	PARP3	RAC1	SLX4	TSC1
AURKB	CIC	ERCC5	GATA2	JAK3	MSH2	PARP4	RAC2	SMAD2	TSC2
AXIN1	CLK2	ERCC6	GATA3	JMJD1C	MSH3	PAX5	RAD21	SMAD3	TSHR
AXIN2	COL11A1	ERF	GATA4	JUN	MSH4	PAX8	RAD50	SMAD4	TUBB3
AXL	COL22A1	ERG	GATA6	KDM5C	MSH5	PBRM1	RAD51	SMARCA1	TYMS
B2M	COP1	ERRF1	GEN1	KDM6A	MSH6	PBX1	RAD51B	SMARCA4	U2AF1
BABAM2	CREB1	ESR1	GGH	KDR	MSI1	PCDH9	RAD51C	SMARCB1	UGT1A1
BACH1	CREBBP	ETV1	GID4	KEAP1	MSI2	PDCD1	RAD51D	SMARCD1	UMPS
BAP1	CRKL	ETV4	GLI1	KIAA1549	MST1	PDCD1LG2	RAD52	SMO	UNC5D
BARD1	CSDE1	ETV5	GNA11	KIF1B	MST1R	PDGFRA	RAD54B	SMYD3	UPF1
BCL2	CSF1R	ETV6	GNAQ	KIF5B	MTAP	PDGFRB	RAD54L	SNCAIP	USP6
BCL2A1	CSMD3	EWSR1	GNAS	KIT	MTDH	PKD1	RAF1	SOCS1	VEGFA
BCL2L1	CTCF	EXO1	GPS2	KLF6	MTHFR	PGR	RARA	SOD2	VHL
BCL6	CTLA4	EXOC2	GRB7	KLHL6	MTOR	PHF6	RASA1	SOS1	VTCN1
BCOR	CTNNA1	EXT1	GREM1	KLLN	MTRR	PHOX2B	RB1	SOX2	WEE1

Таблица 2 (продолжение). Список анализируемых генов (689 генов)

Table 2 (continued). List of analyzed genes (689 genes)

<i>BCR</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>EXT2</i>	<i>GRIN2A</i>	<i>KMT2A</i>	<i>MUC6</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>RBBP8</i>	<i>SOX4</i>	<i>WRN</i>
<i>BIRC2</i>	<i>CTNND2</i>	<i>EZH1</i>	<i>GRM3</i>	<i>KMT2B</i>	<i>MUC16</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>RBM10</i>	<i>SOX9</i>	<i>WT1</i>
<i>BIRC3</i>	<i>CUL3</i>	<i>EZH2</i>	<i>GSK3B</i>	<i>KMT2C</i>	<i>MUS81</i>	<i>PIK3CG</i>	<i>RECQL</i>	<i>SOX10</i>	<i>WWTR1</i>
<i>BLM</i>	<i>CUL4A</i>	<i>EZR</i>	<i>GSTP1</i>	<i>KMT2D</i>	<i>MUTYH</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>RECQL4</i>	<i>SOX17</i>	<i>XIAP</i>
<i>BMPR1A</i>	<i>CUL4B</i>	<i>FAM135B</i>	<i>H1-2</i>	<i>KMT5A</i>	<i>MYB</i>	<i>PIK3R2</i>	<i>REEP5</i>	<i>SPEN</i>	<i>XPA</i>
<i>BRAF</i>	<i>CXCR4</i>	<i>FAN1</i>	<i>H2AX</i>	<i>KNSTRN</i>	<i>MYC</i>	<i>PIK3R3</i>	<i>REL</i>	<i>SPINK1</i>	<i>XPC</i>
<i>BRCA1</i>	<i>CYLD</i>	<i>FANCA</i>	<i>H2BC5</i>	<i>KRAS</i>	<i>MYCL</i>	<i>PIM1</i>	<i>RET</i>	<i>SPOP</i>	<i>XPO1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>CYP2C8</i>	<i>FANCB</i>	<i>H3-3A</i>	<i>LAMA2</i>	<i>MYCN</i>	<i>PLAG1</i>	<i>RFC4</i>	<i>SPOPL</i>	<i>XRCC1</i>
<i>BRCC3</i>	<i>CYP2D6</i>	<i>FANCC</i>	<i>H3-3B</i>	<i>LATS1</i>	<i>MYD88</i>	<i>PLCG2</i>	<i>RHEB</i>	<i>SPRED1</i>	<i>XRCC2</i>
<i>BRD4</i>	<i>CYP11B1</i>	<i>FANCD2</i>	<i>H3-4</i>	<i>LATS2</i>	<i>MYOD1</i>	<i>PLK1</i>	<i>RHOA</i>	<i>SRC</i>	<i>XRCC3</i>
<i>BRF1</i>	<i>CYP17A1</i>	<i>FANCE</i>	<i>H3C1</i>	<i>LHCGR</i>	<i>MYSM1</i>	<i>PLK2</i>	<i>RICTOR</i>	<i>SRSF2</i>	<i>YAP1</i>
<i>BRIP1</i>	<i>CYP19A1</i>	<i>FANCF</i>	<i>H3C2</i>	<i>LIFR</i>	<i>NABP2</i>	<i>PLXNA1</i>	<i>RIT1</i>	<i>STAG1</i>	<i>YES1</i>
<i>BTK</i>	<i>DAXX</i>	<i>FANCG</i>	<i>H3C3</i>	<i>LIG4</i>	<i>NBN</i>	<i>PMAIP1</i>	<i>RNF43</i>	<i>STAG2</i>	<i>YWHAZ</i>
<i>C8orf34</i>	<i>DCUN1D1</i>	<i>FANCI</i>	<i>H3C4</i>	<i>LRP1B</i>	<i>NCOA2</i>	<i>PMS1</i>	<i>ROS1</i>	<i>STAT3</i>	<i>ZBTB16</i>
<i>CARD11</i>	<i>DDB2</i>	<i>FANCL</i>	<i>H3C6</i>	<i>LRRK1</i>	<i>NCOA3</i>	<i>PMS2</i>	<i>RPS6KA3</i>	<i>STAT5A</i>	<i>ZFH3</i>
<i>CARM1</i>	<i>DDR1</i>	<i>FANCM</i>	<i>H3C7</i>	<i>LRRK2</i>	<i>NCOA4</i>	<i>PNPLA3</i>	<i>RPS6KA4</i>	<i>STAT5B</i>	<i>ZFH4</i>
<i>CASP8</i>	<i>DDR2</i>	<i>FAT1</i>	<i>H3C8</i>	<i>LTK</i>	<i>NCOR1</i>	<i>PNRC1</i>	<i>RPS6KB2</i>	<i>STK11</i>	<i>ZMYM3</i>
<i>CASR</i>	<i>DICER1</i>	<i>FAT2</i>	<i>H3C10</i>	<i>LYN</i>	<i>NCOR2</i>	<i>POLD1</i>	<i>RRAGC</i>	<i>STK19</i>	<i>ZNF2</i>
<i>CBL</i>	<i>DIS3</i>	<i>FAT3</i>	<i>H3C11</i>	<i>LZTR1</i>	<i>NEGR1</i>	<i>POLE</i>	<i>RRAS</i>	<i>STK40</i>	<i>ZNF217</i>
<i>CBLB</i>	<i>DMC1</i>	<i>FAT4</i>	<i>H3C13</i>	<i>MALT1</i>	<i>NEIL2</i>	<i>POLG</i>	<i>RRAS2</i>	<i>SUFU</i>	<i>ZNF703</i>
<i>CBR3</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>FBXW7</i>	<i>H3C14</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>NF1</i>	<i>POLH</i>	<i>RSPO2</i>	<i>SUZ12</i>	<i>ZNF770</i>
<i>CBX4</i>	<i>DNTT</i>	<i>FCGR2B</i>	<i>HDAC1</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>NF2</i>	<i>POLM</i>	<i>RTKL1</i>	<i>SYK</i>	<i>ZNRF3</i>
<i>CCDC6</i>	<i>DOCK2</i>	<i>FCGR3A</i>	<i>HGF</i>	<i>MAP2K4</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>POLN</i>	<i>RUFY4</i>	<i>TAF1L</i>	<i>ZRSR2</i>
<i>CCNA2</i>	<i>DOT1L</i>	<i>FGD4</i>	<i>HLA-A</i>	<i>MAP3K1</i>	<i>NFKB1</i>	<i>POLQ</i>	<i>RUNX1</i>	<i>TAF15</i>	<i>NRG1</i>
<i>CCND1</i>	<i>DPYD</i>	<i>FGF2</i>	<i>HLA-B</i>	<i>MAP3K4</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>POT1</i>	<i>RXRA</i>	<i>TAP1</i>	

Исследование герминальных вариантов в контрольном образце (венозная кровь) осуществлялась в соответствии с рекомендациями ACMG [17].

Оценка клинической значимости выявленных герминальных вариантов проводилась с использованием автоматизированного биоинформатического алгоритма ООО «Эвоген», специализированных баз данных (OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man [18], NCBI – National Center for Biotechnology Information [19], VarSome – The Human Genomics Community [20], ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics [17]) и данных научной литературы.

В процессе исследования анализировались все варианты: патогенные, вероятно патогенные и варианты с неопределенной клинической значимостью онкоассоциированных генов. Варианты и полиморфизмы, классифицированные как нейтральные (доброкачественные, вероятно доброкачественные), в анализ не включались.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты проведенного КСП образцов опухолевой ткани представлены в табл. 6. Для каждого образца опухолевой ткани проанализировано 689 генов, ассоциированных с канцерогенезом. Для определения герминальных вариантов проанализированы образцы ДНК из лимфоцитов периферической крови. Показаниями для проведения исследования являлись прогрессирование онкологического заболевания, а также отсутствие эффекта от проводимого лечения. Исследование образцов опухолевой ткани проведено в качестве дополнительного, параллельно со стандартным тестированием отдельных маркеров согласно клиническим рекомендациям, либо после него.

### Клинический случай 1

Женщина, 58 лет. Диагноз: C50.4 Злокачественное новообразование правой молочной железы T2N1M1(pulm), IIB ст., ЭР- и ПР-позитивный,

HER2/неу-негативный. Протоковая аденокарцинома. Согласно ранее проведенным исследованиям у пациентки не выявлены клинически значимые герминальные варианты в генах *BRCA1* и *BRCA2* (NGS), выявлен соматический вариант в гене *PIK3CA*. На КСП направлен метастаз опухоли в легком и образец венозной крови.

В опухолевой ткани образца выявлено 13 клинически значимых соматических вариантов: *ESR1*

*c.1613A>G* (p.D538G) (1.85 %), *TP53 c.268\_269ins(19bp)* (p. S90Wfs\*65) (12.06 %), *FANCI c.2890-1G>A*, *FGFR1*; *CCND1*; *NSD3*; *ZNF703*; *FGF19*; *PAK1*; *EMSY*; *FGF4*; *FGF3*; *RUNX1* – увеличение числа копий. При исследовании вариант гена *PIK3CA* не выявлен.

Потенциально эффективным таргетным лекарственным препаратом, ассоциированным с маркером *ESR1*, является элацестрант. Из препаратов,

**Таблица 3. Гены, тестируемые на вариации числа копий**  
**Table 3. Genes tested for copy number variations**

<i>ABCB1</i>	<i>ABL1</i>	<i>ACVR2A</i>	<i>ADGRA2</i>	<i>AJUBA</i>	<i>AKT1</i>	<i>AKT2</i>	<i>ALK</i>	<i>APC</i>	<i>AR</i>
<i>ARAF</i>	<i>ATAD2</i>	<i>ATF1</i>	<i>ATM</i>	<i>ATR</i>	<i>ATRX</i>	<i>AURK A</i>	<i>AURKB</i>	<i>AXIN1</i>	<i>AXIN2</i>
<i>AXL</i>	<i>B2M</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCL2A1</i>	<i>BCL2L1</i>	<i>BCL6</i>	<i>BCOR</i>	<i>BCR</i>	<i>BIRC2</i>	<i>BIRC3</i>
<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRD4</i>	<i>CARD11</i>	<i>CBL</i>	<i>CBLB</i>	<i>CCND1</i>	<i>CCND2</i>	<i>CCND3</i>
<i>CCNE1</i>	<i>CD274</i>	<i>CD79B</i>	<i>CDH1</i>	<i>CDK12</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDK6</i>	<i>CDK8</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>CDKN2A</i>
<i>CDKN2B</i>	<i>CDKN2C</i>	<i>CDX2</i>	<i>CHD1</i>	<i>CHEK1</i>	<i>CREBBP</i>	<i>CRKL</i>	<i>CSF1R</i>	<i>CSMD3</i>	<i>CTNNB1</i>
<i>CTNND2</i>	<i>CUL4A</i>	<i>CYP11B1</i>	<i>DAXX</i>	<i>DDR1</i>	<i>DDR2</i>	<i>DIS3</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>DOT1L</i>	<i>EGFR</i>
<i>EIF4A2</i>	<i>ELAC2</i>	<i>ELF3</i>	<i>EMSY</i>	<i>EPHA2</i>	<i>EPHA3</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ERBB3</i>	<i>ERBB4</i>	<i>ERCC2</i>
<i>ERF</i>	<i>ERG</i>	<i>ESR1</i>	<i>ETV1</i>	<i>ETV5</i>	<i>ETV6</i>	<i>EWSR1</i>	<i>EXT1</i>	<i>EZH2</i>	<i>FANCA</i>
<i>FANCD2</i>	<i>FANCL</i>	<i>FBXW7</i>	<i>FCGR2B</i>	<i>FCGR3A</i>	<i>FGF10</i>	<i>FGF12</i>	<i>FGF14</i>	<i>FGF19</i>	<i>FGF3</i>
<i>FGF4</i>	<i>FGF6</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FGFR4</i>	<i>FLT1</i>	<i>FLT3</i>	<i>FLT4</i>	<i>FUBP1</i>
<i>GAB2</i>	<i>GATA1</i>	<i>GATA2</i>	<i>GATA3</i>	<i>GATA4</i>	<i>GNA11</i>	<i>GNAQ</i>	<i>GNAS</i>	<i>GRB7</i>	<i>H3-3A</i>
<i>H3-3B</i>	<i>HDAC1</i>	<i>HGF</i>	<i>HRAS</i>	<i>HSP90AA1</i>	<i>IDH1</i>	<i>IGF1</i>	<i>IGF1R</i>	<i>IKBKE</i>	<i>IL7R</i>
<i>INHBA</i>	<i>INPP4B</i>	<i>IRF4</i>	<i>IRS2</i>	<i>JAK1</i>	<i>JAK2</i>	<i>JAK3</i>	<i>JUN</i>	<i>KDM5C</i>	<i>KDM6A</i>
<i>KDR</i>	<i>KIT</i>	<i>KLF6</i>	<i>KLHL6</i>	<i>KMT2B</i>	<i>KMT2D</i>	<i>KRAS</i>	<i>LIFR</i>	<i>LIG4</i>	<i>LRP1B</i>
<i>LRRK2</i>	<i>LYN</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>MAP2K4</i>	<i>MAP3K13</i>	<i>MAPK1</i>	<i>MB21D2</i>	<i>MCL1</i>	<i>MDM2</i>
<i>MDM4</i>	<i>MECOM</i>	<i>MED12</i>	<i>MET</i>	<i>MITF</i>	<i>MLH1</i>	<i>MLH3</i>	<i>MPL</i>	<i>MRE11</i>	<i>MSH2</i>
<i>MSH3</i>	<i>MSH6</i>	<i>MTOR</i>	<i>MUC16</i>	<i>MYB</i>	<i>MYC</i>	<i>MYCL</i>	<i>MYCN</i>	<i>MYD88</i>	<i>NBN</i>
<i>NCOA2</i>	<i>NCOR1</i>	<i>NF1</i>	<i>NF2</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>NKX2- 1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NOTCH 3</i>
<i>NOTCH4</i>	<i>NPM1</i>	<i>NRAS</i>	<i>NRG1</i>	<i>NSD1</i>	<i>NSD3</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>	<i>PAK1</i>
<i>PALB2</i>	<i>PARP1</i>	<i>PARP2</i>	<i>PARP4</i>	<i>PAX5</i>	<i>PBRM1</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>PHF6</i>	<i>PIK3CA</i>
<i>PIK3CB</i>	<i>PIK3CG</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>PIM1</i>	<i>PLAG1</i>	<i>PMS2</i>	<i>POLD1</i>	<i>POLE</i>	<i>POLN</i>	<i>PPARG</i>
<i>PPM1D</i>	<i>PRDM1</i>	<i>PRKAR1A</i>	<i>PRKN</i>	<i>PTEN</i>	<i>PTPRD</i>	<i>RAC2</i>	<i>RAD21</i>	<i>RAD51</i>	<i>RAD51C</i>
<i>RAD52</i>	<i>RAF1</i>	<i>RARA</i>	<i>RB1</i>	<i>RECQL4</i>	<i>REL</i>	<i>RET</i>	<i>RHOA</i>	<i>RICTOR</i>	<i>RNF43</i>
<i>ROS1</i>	<i>RPS6KB2</i>	<i>RTEL1</i>	<i>RUNX1</i>	<i>RXRA</i>	<i>SDHC</i>	<i>SMAD 2</i>	<i>SMAD4</i>	<i>SMARCA 1</i>	<i>SMO</i>
<i>SOX10</i>	<i>SOX17</i>	<i>SOX2</i>	<i>SOX4</i>	<i>SOX9</i>	<i>SPOP</i>	<i>SRC</i>	<i>SRSF2</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAT3</i>
<i>STK11</i>	<i>SUZ12</i>	<i>TBL1XR1</i>	<i>TBX3</i>	<i>TERT</i>	<i>TFE3</i>	<i>TIPAR P</i>	<i>TMEM127</i>	<i>TOP1</i>	<i>TOP3A</i>
<i>TP53</i>	<i>TP63</i>	<i>TPM3</i>	<i>TRAF7</i>	<i>TRRAP</i>	<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>	<i>TSHR</i>	<i>VEGFA</i>	<i>WRN</i>
<i>WT1</i>	<i>XIAP</i>	<i>XPC</i>	<i>XPO1</i>	<i>XRCC3</i>	<i>YAP1</i>	<i>YES1</i>	<i>YWHAZ</i>	<i>ZNF217</i>	<i>ZNF703</i>

имеющих терапевтический ответ, но одобренных для лечения других типов опухоли, рекомендованы фулвестрант + абемациклиб, фулвестрант + палбоциклиб, ласофоксифен, довитиниб, палбоциклиб + летрозол, рибоциклиб + летрозол.

Выявлены генетические маркеры резистентности к некоторым лекарственным препаратам: эверолимус, фулвестрант + палбоциклиб, палбоциклиб, талазопариб, летрозол, тамоксифен. Выявленное увеличение копийности *CCND1* связано с возможным отсутствием эффективности иммунотерапии у пациента. Мутационная нагрузка в опухоли низкая. Микросателлитная нестабильность не выявлена, опухоль характеризуется микросателлитной стабильностью (MSS).

Герминальных вариантов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, не выявлено.

### Клинический случай 2

Мужчина, 67 лет. Диагноз: C18.0 Злокачественное новообразование ободочной кишки T3N2M1 (her, pulm), IV ст. Аденокарцинома, G3. Метастазы в легкие и печень. Предварительные результаты иммуногистохимического исследования (ИГХ): *KRAS* mut Q61H; *NRAS*, *BRAF* не выявлено, *HER2/neu* – негативный тип, MSS. Направлен метастаз в печени.

В опухолевой ткани выявлено 10 клинически значимых соматических вариантов: *KRAS* с.183A>T (p.Q61H) (35.33 %), *MTOR* с.6644C>T (p.S2215F) (17.05 %), *KMT2D* с.1113–1G>A, *APC* с.4459dup (p.T1487Nfs\*27) (33.72 %), *PPP2R1A* с.547C>T (p.R183W), *SOX9* с.825del (p. I275Mfs\*4), *ACVR2A* с.214G>T (p.E72\*), *SOX9* с.944dup (p.Y315\*), *FGFR1* с.2407G>T (p.E803\*), *KDM6A* с.4034+1G>A.

Потенциально эффективные таргетные лекарственные препараты: ниволумаб + бевацизумаб, регорафиниб.

Выявлены генетические маркеры резистентности к таким лекарственным препаратам, как цетуксимаб, панитумумаб. В качестве потенциально эффективных таргетных лекарственных препаратов для лечения ЗНО со схожими генетическими изменениями предложены эверолимус, олапариб, селуметиниб, сорафениб, темсиролимус, синтилимаб + бевацизумаб.

ТМВ – 9,6 мут./Mb (низкая), микросателлитной нестабильности не выявлено. Герминальных мутаций, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, не выявлено.

### Клинический случай 3

Женщина, 52 года. Диагноз: C50.8 Злокачественное новообразование молочной железы T1cN1M0, IIa ст.,

Таблица 4. Гены, тестируемые на наличие продуктов слияния  
Table 4. Genes tested for fusion products

<i>ABL1</i>	<i>ALK</i>	<i>ARID1A</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCOR</i>	<i>BRAF</i>	<i>CCND1</i>	<i>CDK12</i>	<i>CIC</i>	<i>CSF1R</i>
<i>CTLA4</i>	<i>EGFR</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ERG</i>	<i>ESR1</i>	<i>ETV1</i>	<i>ETV6</i>	<i>EWSR1</i>	<i>EXT1</i>	<i>FGFR1</i>
<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FOXO1</i>	<i>FOXP1</i>	<i>GLI1</i>	<i>JAK1</i>	<i>JAK2</i>	<i>KMT2A</i>	<i>LYN</i>	<i>MALT1</i>
<i>MET</i>	<i>MSH2</i>	<i>MYB</i>	<i>MYC</i>	<i>NCOA2</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>NR4A3</i>	<i>NRG1</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK 2</i>
<i>NTRK3</i>	<i>NUTM1</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>PGR</i>	<i>PPARG</i>	<i>RAF1</i>	<i>RARA</i>	<i>RET</i>	<i>ROS1</i>
<i>RUNX1</i>	<i>SUZ12</i>	<i>TERT</i>	<i>TFE3</i>	<i>TP53</i>	<i>WT1</i>				

Таблица 5. Гены, ассоциированные с риском развития наследственных онкологических заболеваний (наследственных опухолевых синдромов)  
Table 5. Genes associated with the risk of hereditary oncological diseases (hereditary tumor syndromes)

<i>ALK</i>	<i>APC</i>	<i>ATM</i>	<i>AXIN2</i>	<i>BARD1</i>	<i>BMPR1A</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRIP1</i>	<i>CDC73</i>
<i>CDH1</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CHEK2</i>	<i>EPCAM</i>	<i>EXT1</i>	<i>EXT2</i>	<i>FH</i>	<i>FLCN</i>
<i>MEN1</i>	<i>MET</i>	<i>MLH1</i>	<i>MLH3</i>	<i>MRE11A</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>MUTYH</i>	<i>NBN</i>	<i>NF1</i>
<i>NF2</i>	<i>NTRK1</i>	<i>PALB2</i>	<i>PMS1</i>	<i>PMS2</i>	<i>PTEN</i>	<i>RAD50</i>	<i>RAD51 C</i>	<i>RB1</i>	<i>RET</i>
<i>SDHAF2</i>	<i>SDHB</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHD</i>	<i>SMAD4</i>	<i>STK11</i>	<i>TMEM127</i>	<i>TP53</i>	<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>
<i>VHL</i>	<i>WT1</i>	<i>MAX</i>	<i>ATR</i>	<i>BLM</i>	<i>FANCA</i>	<i>KIT</i>	<i>MSH3</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PTCH1</i>
<i>RAD51D</i>	<i>SUFU</i>	<i>BAP1</i>	<i>CDK12</i>	<i>CHEK1</i>	<i>FANCL</i>	<i>PPP2R2A</i>	<i>RAD51B</i>	<i>RAD54L</i>	

Пациент / Patient	Пол / Sex	Возраст / Age	ЗНО / Malignant neoplasm	Выявленные клинически значимые генетические маркеры / Identified clinically significant genetic markers	Потенциальное изменение терапии на основании результатов исследования (да/нет) / Potential therapy modification based on the study results (yes/no)	Комментарий / Comment
1	Ж / F	58	Рак молочной железы / Breast cancer	Соматический вариант: <i>ESR1</i> с.1613A>G (p.D538G); варианты <i>PIK3CA</i> не выявлено / Somatic variant: <i>ESR1</i> с.1613A>G (p.D538G); no <i>PIK3CA</i> variants detected	Да / Yes	Не показана терапия аллелисидом в сочетании фулвестрантом, которая могла быть назначена при выявленном ранее варианте гена <i>PIK3CA</i> / Patient with breast cancer and absent <i>PIK3CA</i> variants will not be sensitive to alpelisib + fulvestrant
2	М / M	67	Колоректальный рак / Colorectal cancer	Соматический вариант: <i>KRAS</i> с.183A>T (p.Q61H) / Somatic variant: <i>KRAS</i> с.183A>T (p.Q61H)	Нет / No	Подтвержден результат ранее проведенного молекулярно-генетического исследования / Results of the previously performed molecular genetic study were confirmed
3	Ж / F	52	Рак молочной железы / Breast cancer	Клинически значимых генетических вариантов не выявлено / No clinically significant genetic variants detected	Нет / No	Нет / None
4	М / M	48	Колоректальный рак / Colorectal cancer	Соматический вариант: <i>EGFR</i> с.2369C>T (p.T790M); мутаций генов семейства <i>RAS</i> не выявлено / Somatic variant: <i>EGFR</i> с.2369C>T (p.T790M); no <i>RAS</i> family gene mutations detected	Да / Yes	Не выявлено вариантов генов семейства <i>RAS</i> и, следовательно, ассоциированной с ними резистентности к таргетным препаратам (цетуксимаб, панитумумаб); при варианте <i>EGFR</i> p.T790M может быть потенциально эффективен осимертиниб / Patient with colorectal cancer and absent <i>RAS</i> variants may be sensitive to the targeted therapy (cetuximab, panitumumab); osimertinib may potentially be effective in the presence of the <i>EGFR</i> p.T790M variant
5	М / M	67	Рак желудка / Gastric cancer	Соматические варианты: <i>FGFR2</i> с.755C>G (p.S252W), химерный ген <i>BCR-ABL1</i> / Somatic variants: <i>FGFR2</i> с.755C>G (p.S252W), <i>BCR-ABL1</i> fusion gene	Да / Yes	Лирафуратиниб – высокоselectивный ингибитор <i>FGFR2</i> , иматиниб – ингибитор протектинтирозинкиназы (Bcr-Abl тирозинкиназы) / Lirafuratinib is a highly selective <i>FGFR2</i> inhibitor; imatinib is a protein tyrosine kinase inhibitor (Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor)
6	Ж / F	58	Рак молочной железы / Breast cancer	Соматический вариант: <i>MSH6</i> с.3261del (p.Phe1088SerfsTer2); выявлена <i>MSI</i> / Somatic variant: <i>MSH6</i> с.3261del (p.Phe1088SerfsTer2); <i>MSI</i> detected	Да / Yes	Патогенный вариант <i>MSH6</i> :с.3261del (p.Phe1088SerfsTer2) может влиять на эффективность иммунотерапии, следует рассмотреть в сочетании с <i>MSI</i> / Patient with breast cancer and <i>MSH6</i> с.3261del (p.Phe1088SerfsTer2) somatic variant in combination with <i>MSI</i> may be sensitive to the immunotherapy

Таблица 6 (продолжение). Характеристики клинически значимых вариантов и возможности изменения или дополнения терапии  
Table 6 (continued). Characteristics of clinically significant variants and possibilities for therapy modification or intensification

Пациент / Patient	Пол / Sex	Возраст / Age	ЗНО / Malignant neoplasm	Выявленные клинически значимые генетические маркеры / Identified clinically significant genetic markers	Потенциальное изменение терапии на основании результатов исследования (да/нет) / Potential therapy modification based on the study results (yes/no)	Комментарий / Comment
7	Ж / F	44	Рак шейки матки / Cervical cancer	Герминальный (наследуемый) вариант: <i>POLE</i> (NM_006231.4): c.1107-1G>C, rs2043027502; мутационная нагрузка (TMB) ≥ 20 мут. / Mb – высокая / Germline variant: <i>POLE</i> (NM_006231.4): c.1107-1G>C, rs2043027502; tumor mutational burden (TMB) ≥ 20 mut/Mb – high	Да / Yes	TMB – прогностический маркер, ассоциированный с эффективностью иммунотерапии (ниволумаб ± ипилимумаб); нарушение репарации в связи с вариантом гена <i>POLE</i> ; обследование родственников для определения носительства варианта гена <i>POLE</i> / Patient with cervical cancer and <i>POLE</i> c.1107-1G>C germline variant in combination with high TMB value may be sensitive to the immunotherapy; screening of relatives for <i>POLE</i> variant carrier status is recommended
8	Ж / F	61	Рак молочной железы / Breast cancer	Соматический вариант: <i>ERBB2</i> (HER2/neu) увеличение числа копий. Герминальный вариант: <i>PALB2</i> (NM_024675.4): c.509_510del (p.Arg170IlefsTer14), rs15726123 / Somatic variant: <i>ERBB2</i> (HER2/neu) copy number gain. Germline variant: <i>PALB2</i> (NM_024675.4): c.509_510del (p.Arg170IlefsTer14), rs15726123	Да / Yes	Подтвержден статус: HER2/neu; нарушение репарации в связи с герминальным вариантом <i>PALB2</i> , потенциально эффективна иммунотерапия; рекомендован скрининг ЗНО других локализаций, обследование родственников для определения носительства варианта гена <i>PALB2</i> / HER2/neu-positive status confirmed; patient with breast cancer and <i>PALB2</i> c.509_510del (p.Arg170IlefsTer14) germline variant may be sensitive to the immunotherapy; screening for malignant neoplasms of other localizations and genetic testing of relatives for <i>PALB2</i> carrier status are recommended
9	Ж / F	52	Рак яичников / Ovarian cancer	Соматический вариант: <i>BRCA1</i> (NM_007294.3): c.4924_4926delinsAT. Герминальный вариант: <i>BRCA1</i> (NM_007294.4): c.5511G>A (p.Trp1837Ter), rs80356914 / Somatic variant: <i>BRCA1</i> (NM_007294.3): c.4924_4926delinsAT. Germline variant: <i>BRCA1</i> (NM_007294.4): c.5511G>A (p.Trp1837Ter), rs80356914	Да / Yes	Возможно рассмотрение вопроса о назначении PARP-ингибиторов, расширении объема хирургического лечения (профилактическая мастэктомия); нарушение репарации в связи с вариантом гена <i>BRCA1</i> ; рекомендован скрининг ЗНО других локализаций, обследование родственников для определения носительства варианта гена <i>BRCA1</i> / Patient with breast cancer and <i>BRCA1</i> c.5511G>A (p.Trp1837Ter) germline variant may be sensitive to the PARP inhibitors and may benefit from risk-reducing contralateral mastectomy; screening for malignant neoplasms of other localizations and genetic testing of relatives for <i>BRCA1</i> carrier status are recommended
10	М / M	73	Рак предстательной железы / Prostate cancer	Герминальный (наследуемый) вариант: <i>MSH2</i> (NM_000251.3): c.841del (p.Ser281GlnfsTer11) / Germline variant: <i>MSH2</i> (NM_000251.3): c.841del (p.Ser281GlnfsTer11)	Да / Yes	Возможно рассмотрение вопроса о применении иммунотерапии; нарушение репарации в связи с вариантом гена <i>MSH2</i> ; рекомендован скрининг ЗНО других локализаций, обследование родственников для определения носительства варианта гена <i>MSH2</i> / Patient with prostate cancer and <i>MSH2</i> c.841del (p.Ser281GlnfsTer11) germline variant may be sensitive to the immunotherapy; screening for malignant neoplasms of other localizations and genetic testing of relatives for <i>MSH2</i> carrier status are recommended
11	Ж / F	42	Колоректальный рак / Colorectal cancer	Соматический вариант: <i>KRAS</i> (NM_004985.5): c.35G>A (p.G12D) / Somatic variant: <i>KRAS</i> (NM_004985.5): c.35G>A (p.G12D)	Нет / No	Подтвержден результат ранее проведенного молекулярно-генетического исследования / Results of the previously performed molecular genetic study were confirmed

люминальный А тип. Инфильтративная карцинома, G1.

В опухолевой ткани не выявлено клинически значимых генетических вариантов.

Потенциально эффективные таргетные лекарственные препараты для исследуемого образца: не выявлено.

Генетические маркеры резистентности к лекарственным препаратам: не выявлено.

Генетических маркеров эффективности иммунотерапии: не выявлено.

ТМВ – низкая, микросателлитной нестабильности не выявлено.

Мутаций в генах, связанных с наследственными онкологическими заболеваниями (герминальных мутаций), не выявлено.

#### Клинический случай 4

Мужчина, 48 лет. Диагноз: C18.0 Злокачественное новообразование печеночного изгиба ободочной кишки T3N1M1 (her), IV ст. Аденокарцинома, G2. Результаты ранее проведенного исследования опухолевой ткани: *KRAS* mut.

В опухолевой ткани выявлен 1 клинически значимый соматический вариант – *EGFR* с.2369C>T (р.Т790М) (0.8 %). Потенциально эффективных таргетных препаратов определить не удалось. Генетических маркеров резистентности к лекарственным препаратам также не выявлено. Определены потенциально эффективные таргетные лекарственные препараты, предназначенные для лечения ЗНО со схожими генетическими изменениями: осимертиниб, афатиниб + цетуксимаб, лазертиниб, осимертиниб + нецитумумаб.

Не выявлено мутаций генов семейства *RAS*.

ТМВ – 0,56 мут./Mb (низкая), микросателлитная нестабильность не выявлена. Герминальных вариантов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, не выявлено.

#### Клинический случай 5

Мужчина, 67 лет. Диагноз: C16.2 Злокачественное новообразование желудка T2N0M1(per), IV ст. Аденокарцинома, G2.

В исследуемом образце выявлено 5 клинически значимых соматических вариантов: *FGFR2* с.755C>G (р.С252W) (0.6 %), *BCR-ABL1* Fusion (0.35 %), *MUC6* с.5536\_5554del (р.С1846Lfs\*44), *MUC6* с.1981\_1981+4del, *MUC6* с.5014\_5027del (р.Т1672Rfs\*29).

В качестве потенциально эффективных таргетных лекарственных препаратов для исследуемого образца можно рассматривать: лирафугратиниб – высоко-селективный ингибитор *FGFR2*, иматиниб – ингибитор протеинтирозинкиназы (*Bcr-Abl* тирозинкиназы),

аномального белка, продуцируемого при слиянии *BCR-ABL1* в результате хромосомной транслокации, известной как филадельфийская хромосома. Генетические маркеры резистентности к лекарственным препаратам не выявлены.

Определены потенциально эффективные таргетные лекарственные препараты, используемые для лечения других ЗНО со схожими генетическими изменениями: футибатиниб, пемигатиниб.

ТМВ – 2,82 мут./Mb (низкая), микросателлитная нестабильность не выявлена. Герминальных мутаций, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, не выявлено.

#### Клинический случай 6

Женщина, 58 лет. Диагноз: C50.4 Злокачественное новообразование молочной железы T2N0M0, прогрессирование, mts в печень. Инвазивная протоковая карцинома.

В опухолевой ткани выявлено 3 клинически значимых соматических варианта: *TP53* с.916C>T (р.Р306\*) (30.71 %), *FBXW7* с.1393C>T (р.Р465С) (28.85 %), *MSH6* с.3261del (р.Phe1088SerfsTer2) (4.97 %).

Определены потенциально эффективные лекарственные препараты, используемые для лечения других ЗНО со схожими генетическими изменениями: пазопаниб + вориностат, пембролизумаб, достарлимаб, ипаромлимаб, пукотенлимаб, серплулимаб, тислелизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб + тремелимуаб, ипилимумаб + ниволумаб, ниволумаб + ипилимумаб с последующим ниволумабом; пазопаниб, пиртобрутиниб, эверолимус, темсиролимуаб.

В опухоли выявлена микросателлитная нестабильность (MSI), ТМВ – 3.95 мут./Mb (низкая). Герминальных мутаций, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами не выявлено.

#### Клинический случай 7

Женщина, 44 года. Диагноз: C53 Злокачественное новообразование шейки матки T3aN1M1, IVb ст. Плоскоклеточный рак, G2. Метастазы в лимфоузлы. Состояние после радикальной лучевой терапии, химиотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии. Прогрессирование. По результатам ИГХ определено, что опухоль HER2/neu-негативна, позитивна по экспрессии PD-L1.

В опухолевой ткани выявлено 7 клинически значимых соматических вариантов: *BAP1* с.1379C>G (р.С460\*) (34.24 %), *LATS1* с.1385C>G (р.С462\*), *CREBBP* с.2071C>T (р.С691\*), *FAT1* с.13068C>A (р.С4356\*), *DOT1L* с.200+1G>T, *TRAF7* с.82-1G>A, *ETV5* с.46-1G>C.

Выявлены потенциально эффективные таргетные лекарственные препараты, используемые для лече-

ния других ЗНО со схожими генетическими изменениями: нирапариб, рукапариб, пембролизумаб+бевацизумаб, пембролизумаб, бевацизумаб.

ТМВ – 22.03 мут./Mb (высокая), микросателлитная нестабильность не выявлена. Выявлен ранее не описанный вероятно патогенный герминальный вариант, ассоциированный с повышенным риском развития колоректального рака: *POLE* (NM\_006231.4): с.1107–1G>C, rs2043027502 в гетерозиготном состоянии.

#### Клинический случай 8

Женщина, 61 год. Диагноз: C50.4 Злокачественное новообразование молочной железы T2N1M0, II ст., ЭР- и ПР-негативный, HER2/neu – позитивный. Неспецифицированная карцинома.

Выявлено 10 клинически значимых соматических вариантов: *ERBB2* (HER2/neu) (23.56 %) увеличение копийности, *TP53* с.671del p. (E224Gfs\*23) (12.34 %), *CHEK1* снижение копийности, *MYC*, *GRB7*, *CD79B*, *CDK12*, *ATAD2* увеличение копийности, *HSD17B4* с.571\_572del (p.T191Hfs\*4), *ZFH3* с.9073G>T (p.E3025\*).

Также выявлен герминальный (наследственный) вариант гена *PALB2* (NM\_024675.4): с.509\_510del (p.Arg170IlefsTer14), rs1515726123.

Выявлены потенциально эффективные противоопухолевые лекарственные препараты: трастузумаб дерукстефан, лапатиниб, фулвестрант + трастузумаб, лапатиниб + летрозол, нератиниб, пертузумаб, трастузумаб с гиалуронидазой, тамоксифен + трастузумаб, трастузумаб + пертузумаб, тукатиниб + трастузумаб, олапариб, рукапариб, трастузумаб + пертузумаб + палбоциклиб + фулвестрант.

Определены генетические маркеры резистентности к лекарственным препаратам: фулвестрант + палбоциклиб, палбоциклиб, талазопариб, абемациклиб, абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб.

ТМВ – 3.95 мут./Mb (низкая), образец характеризуется микросателлитной стабильностью (MSS).

#### Клинический случай 9

Женщина, 52 года. Диагноз: C56 Злокачественное новообразование яичников T3cNOM1, канцероматоз малого таза и брюшной полости. Папиллярная аденокарцинома.

В опухолевой ткани выявлено 17 клинически значимых соматических вариантов: *BRCA1* с.4924\_4926delinsAT (37.28 %) и с.5511G>A (50 %), *TP53* с.818G>A (p.R273H) (85.6 %), *KMT2C* с.143\_144delinsAA (p.F48\*), *ATM* с.5672\_5674+15del (23.53 %), *CCNE1*, *MYC*, *NFE2L2*, *MECOM*, *YAP1* увеличение копийности, *FANCA*, *CDKN2A*, *CDKN2B* снижение копийности, *LRP1B* с.10255C>T (p.Q3419\*), *KIF1B* с.3284+2\_3284+5del, *KIF1B* с.3918–2A>C, *EPCAM* с.76G>T(p.E26\*).

Также у пациентки выявлен герминальный вариант в гене *BRCA1* с.5511G>A (p.Trp1837Ter), rs80356914, ассоциированный с наследственным раком молочной железы и яичников.

Выявлены потенциально эффективные противоопухолевые лекарственные препараты: адавосертиб, рибоциклиб, пазопаниб, пиртобрутиниб, олапариб, олапариб + пембролизумаб, рукапариб, талазопариб, абемациклиб, палбоциклиб.

К выявленным соматическим вариантам, ассоциированным с эффективностью иммунотерапии, относятся ранее не описанный, вероятно патогенный вариант гена *ATM* (NM\_000051.3): с.5672\_5674+15del, ранее не описанный вероятно патогенный вариант гена *BRCA1* (NM\_007294.3): с.4924\_4926delinsAT (p.S1642Ifs\*16), *FANCA* (снижение копийности), *NFE2L2*, *YAP1* – повышение копийности.

ТМВ – 7.34 мут./Mb (низкая), опухоль характеризуется микросателлитной стабильностью.

#### Клинический случай 10

Мужчина, 72 года. Диагноз: C61 Злокачественное новообразование предстательной железы T1bNOM0, I ст. Ацинарная аденокарцинома, G3.

В опухолевой ткани выявлено 2 клинически значимых соматических варианта: *MET* с.2888–69\_2896del (0.4 %) и *ELF3* с.1002–1G>T (2.06 %).

Также выявлен герминальный вариант гена *MSH2* (NM\_001406674.1): с.841del (p.S281Qfs\*11) в гетерозиготном состоянии, ассоциированный с синдромом Линча и эффективностью иммунотерапии.

Определены потенциально эффективные таргетные лекарственные препараты для лечения других ЗНО со схожими генетическими изменениями: атезолизумаб, достарлимаб, ипаромлимаб, ниволумаб, пембролизумаб, пукотенлимаб, серплулимаб, тислелизумаб, капматиниб, кризотиниб, тепотиниб, авелумаб, дурвалумаб, дурвалумаб + тремелимуаб, ипилимумаб + ниволумаб, нирапариб + достарлимаб, ниволумаб + ипилимумаб, олапариб + дурвалумабамивантамаб, кабозантиниб.

Не выявлены маркеры резистентности к лекарственным препаратам.

ТМВ – 5.08 мут./Mb (низкая).

#### Клинический случай 11

Женщина, 42 года. Диагноз: C18.7 Злокачественное новообразование сигмовидной кишки T3N1M0, IIIb ст. Аденокарцинома, G2. *KRAS* mut. Прогрессирование: метастазы в печень.

В опухолевой ткани выявлено 5 клинически значимых соматических вариантов: *KRAS* с.35G>A (p.G12D) (18.98 %), *PIK3CA* с.1633G>A (p.E545K) (22.97 %), *TP53* с.824G>A (p.C275Y) (20.94 %), *APC* с.2388T>G (p.Y796\*), *APC* с.4251del (p.I1418\*).

В качестве потенциально эффективных противоопухолевых лекарственных препаратов для исследуемого образца определены: ниволумаб + бевацизумаб, регорафениб, селуметиниб, синтилимаб + бевацизумаб, сорафениб, алпелисиб, дактолисиб, ипатасертиб, пазопаниб + вориностат, афатиниб+селуметиниб, алпелисиб + биниметиниб, биниметиниб, биниметиниб + эрлотиниб, бортезомиб, дурвалумаб, пимасертиб + воксталисиб, селинексор + бортезомиб, траметиниб, бупарлисиб, капивасертиб, копанлисиб, пазопаниб, пиртобрутиниб.

Определены маркеры резистентности для лекарственных препаратов: цетуксимаб, панитумумаб.

TMV – 7.91 Mut/Mb (низкая), микросателлитная нестабильность не выявлена. Герминальных вариантов, ассоциированных с развитием наследственных опухолевых синдромов, не выявлено.

Таким образом, при использовании КСП у 11 пациентов с диагностированными ЗНО в 8 (72,7 %) случаях удалось выявить клинически значимые генетические изменения, на основании которых потенциально возможна коррекция лекарственной противоопухолевой терапии. Коррекция плана лечения в 5 из 8 представленных случаев подразумевает применение противоопухолевых лекарственных препаратов off-label и возможна только по решению врачебной комиссии. В 4 (36,4 %) случаях выявлены герминальные патогенные и вероятно патогенные варианты, что позволило расширить схемы лечения пациентов, а также направить на обследование родственников для выявления носителей вариантов и составления персонализированной программы обследования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая частота выявления драйверных мутаций и маркеров резистентности свидетельствует о возможной целесообразности применения КСП в рутинной клинической практике. Выявление специфических мутаций способствует назначению таргетной терапии. Так, обнаружение соматического варианта *ESR1* при раке молочной железы (ER+/HER2-) обосновывает потенциальное применение селективных разрушителей эстрогеновых рецепторов (элацестрант) [21]. Также применение КСП позволяет разрешать диагностические ограничения, связанные с гетерогенностью опухоли. Расхождение результатов тестирования по генам *PIK3CA* и *KRAS* между первичной опухолью и метастатическими очагами подтверждает литературные данные о клональной эволюции ЗНО и необходимости исследовать метастатический очаг, особенно при отсутствии ответа на проводимое исследование [22]. Более того, выявление нетипичных для определенной локализации му-

таций (например, *EGFR* T790M при колоректальном раке) предоставляет уникальный шанс на назначение эффективной off-label терапии (осимертиниб) по решению врачебного консилиума [23, 24].

Особого внимания заслуживает роль комплексного профилирования в оценке ответа на иммунотерапию и выявлении наследственных опухолевых синдромов. В нашем исследовании в 4 из 11 клинических случаев (36,3 %) выявлены герминальные варианты в генах, ассоциированных с дефектами репарации ДНК (*POLE*, *PALB2*, *BRCA1*, *MSH2*). Согласно актуальным научным данным, опухоли с нарушением систем репарации гомологичной рекомбинации или неспаренных оснований отличаются повышенной чувствительностью к препаратам платины и PARP-ингибиторам (олапариб, нирапариб) [25, 26]. Кроме того, выявление высокой мутационной нагрузки (ассоциированной с мутацией *POLE*) и MSI (на фоне мутаций *MSH6* и *MSH2*) служит предиктором эффективности препаратов для иммунотерапии (пембролизумаб, ниволумаб) [27, 28].

Помимо влияния на противоопухолевую терапию, выявление патогенных герминальных вариантов критически важно для прогнозирования рисков. Вариант гена *PALB2* у пациентки с диагнозом «рак молочной железы» также связан с повышенным риском рака поджелудочной железы и меланомы [29], а патогенный вариант в гене *BRCA1* также ассоциирован с наследственным раком поджелудочной железы (OMIM 614320). Выявленные наследственные онкологические синдромы (например, синдром Линча у пациента с диагнозом «рак предстательной железы») свидетельствуют о необходимости кардинального изменения тактики диспансерного наблюдения, требуя внедрения персонализированных программ скрининга ЗНО других локализаций и проведения каскадного генетического тестирования родственников пациента. Общие риски развития рака в течение жизни для людей с синдромом Линча: колоректальный рак – от 20 до 80 %, рак желудка – до 13 %, рак мочевыводящих путей (почечной лоханки, мочеточника, мочевого пузыря) – до 18 %, рак тонкой кишки, поджелудочной железы – около 1–6 %, рак гепатобилиарного тракта (печень/желчные протоки) – около 1–4 %, опухоли центральной нервной системы – около 1–3 %. Риск развития рака у женщин с синдромом Линча: рак эндометрия – 15–60 %, рак яичников – до 38 % [30]. Имеются научные данные о повышенном риске развития ЗНО молочной железы у носителей патогенных гетерозиготных вариантов гена *MSH2* [31].

КСП является клинически важным и целесообразным методом молекулярно-генетической диагностики у пациентов с солидными опухолями, применение

которого способствует выявлению новых терапевтических мишеней с учетом установленных маркеров эффективности и резистентности, опухолевой гетерогенности, вариантов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, а также уровней TMB и статуса MSI. Данные исследования способны оказать влияние на персонализацию лечения: от отмены потенциально неэффективных схем до назначения таргетной терапии, иммунотерапии, а также повлиять на тактику наблюдения пациента и/или его родственников учитывая риски развития ЗНО, ассоциированных с выявленным генетическим вариантом.

Таким образом, для подбора оптимальной противоопухолевой терапии наряду со стандартным генетическим тестированием может быть использовано расширенное молекулярно-генетическое исследование – КСП, основанное на технологиях высокопроизводительного секвенирования. Преи-

мущество данного метода заключается в возможности выбрать потенциально эффективный таргетный препарат и улучшить результаты лечения при ЗНО с метастатическим поражением или прогрессировании заболевания на фоне проведенной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение метода КСП в современной клинической практике может потенциально улучшить результаты лечения ЗНО и позволяет выявить новые соматические и герминальные маркеры – потенциальные новые мишени для оптимизации терапевтического подхода. Следует отметить, что эффективность применения КСП при выявлении значимых соматических вариантов может варьировать в зависимости от выборки пациентов. Целесообразно дальнейшее продолжение исследований по оценке эффективности применения КСП на большей выборке пациентов.

## Список источников

1. Chakravarty D, Solit DB. Clinical cancer genomic profiling. *Nat Rev Genet.* 2021 Aug;22(8):483–501. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00338-8>
2. Zhong L, Li Y, Xiong L, Wang W, Wu M, Yuan T, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 May 31;6(1):201. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>
3. Ida H, Koyama T, Mizuno T, Sunami K, Kubo T, Sudo K, et al. Clinical utility of comprehensive genomic profiling tests for advanced or metastatic solid tumor in clinical practice. *Cancer Sci.* 2022 Dec;113(12):4300–4310. <https://doi.org/10.1111/cas.15586>
4. Milbury CA, Creeden J, Yip WK, Smith DL, Pattani V, Maxwell K, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne®CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. *PLoS One.* 2022 Mar 16;17(3):e0264138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264138>
5. Froyen G, Volders PJ, Geerdens E, Berden S, Van der Meulen J, De Cock A, et al. Analysis of comprehensive genomic profiling of solid tumors with a novel assay for broad analysis in clinical diagnostics. *Mol Oncol.* 2025 Jun;19(6):1797–1810. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13812>
6. Vestergaard LK, Oliveira DNP, Poulsen TS, Høgdall CK, Høgdall EV. OncoPrint™ Comprehensive Assay v3 vs. OncoPrint™ Comprehensive Assay Plus. *Cancers (Basel).* 2021 Oct 18;13(20):5230. <https://doi.org/10.3390/cancers13205230>
7. Julka PK, Arya D, Gupta S. Comprehensive Genomic Profiling Across Diverse Solid Tumors: A Real-World Experience From India With FoundationOne®CDx Testing. *Cureus.* 2026 Jan 18;18(1):e101804 <https://doi.org/10.7759/cureus.101804>
8. Matsubara J, Mukai K, Kondo T, Yoshioka M, Kage H, Oda K, et al. First-Line Genomic Profiling in Previously Untreated Advanced Solid Tumors: 1-Year Follow-Up of the FIRST-Dx Study. *Cancer Sci.* 2025 Jul;116(7):1908–1919. <https://doi.org/10.1111/cas.70077>
9. Кузнецова О. А., Федянин М. Ю., Иванов М. В., Трякин А. А., Борщев Г. Г., Лебедева А. А. и соавт. Применение панелей комплексного молекулярного профилирования при опухолях желудочно-кишечного тракта. Обзор литературы и собственные результаты. *Материалы конгресса. Злокачественные опухоли.* 2023;13(3S1):7–17. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-7-17>
10. Степанова М. Л., Кузнецова О. А., Шило П. С., Моисеенко Ф. В., Абдулова Н. Х., Артемьева Е. В., и др. Персонализированная терапия при солидных опухолях: результаты ретроспективного многоцентрового исследования клинической применимости теста FoundationOne® Medicine. *Тазовая хирургия и онкология.* 2022;12(3):26–35. <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-3-26-35>
11. Шило П. С., Макаркина М. Л., Захаренко А. А. Предикторы успешной молекулярно-направленной терапии на основании данных комплексного геномного профилирования. *Наука и инновации в медицине.* 2025;10(1):63–68. <https://doi.org/10.35693/SIM646475>
12. Cordova-Delgado M, Pizarro G, Pinto MP, Herrera ME, Garrido M. Case Report: Molecular Features and Treatment Options for Small Bowel Adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2021 Mar 10;11:593561. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.593561>

13. Cordova-Delgado M, Pinto MP, Pizarro G, Koch E, Vargas C, Hernández M, et al. Proteogenomic analysis in an early onset diffuse gastric cancer patient revealed alterations in PIK3R1, TP53, SMAD4 and a potential role of the PI3K-AKT and EGFR pathways: a case report. *J Gastrointest Oncol.* 2022 Aug;13(4):2057–2064. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-780>
14. Yang S, Wang X, Jiang H, Wang Y, Li Z, Lu H. Effective treatment of aggressive fibromatosis with celecoxib guided by genetic testing. *Cancer Biol Ther.* 2017 Oct 3;18(10):757–760. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1373215>
15. Hou H, Zhu H, Zhao H, Yan W, Wang Y, Jiang M, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Young Chinese Patients with Lung Adenocarcinoma Identified a Distinctive Genetic Profile. *Oncologist.* 2018 Sep;23(9):1008–1015. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0629>
16. Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Региональная общественная организация «Общество Специалистов Поддерживающей Терапии в Онкологии», Российское общество детских онкологов и гематологов. Клинические рекомендации «Опухоли невыявленной первичной локализации», 2024 г. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/893\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/893_1)
17. American College of Medical Genetics and Genomics. Доступно по: <https://www.acmg.net/>
18. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. Доступно по: <https://omim.org>
19. База данных National Center for Biotechnology Information. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
20. База данных VarSome. The Human Genomics Community. Доступно по: <https://varsome.com/>
21. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol.* 2022 Oct 1;40(28):3246–3256. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00338> Erratum in: *J Clin Oncol.* 2023 Aug 10;41(23):3962. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01239>
22. McGranahan N, Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell.* 2017 Feb 9;168(4):613–628. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.018>
23. Holt ME, Misch A, Rao SK, Sturgill E, Jones C, Schlauch D, et al. De novo EGFR T790M mutations in a community-based oncology practice. *J Clin Oncol.* 2022;40(16\_suppl):3146
24. Maeda C, Shinada K, Murakami S, Saito H. Efficacy of osimertinib for lung squamous cell carcinoma with de novo EGFR T790M-positive: Case report and literature review. *Thorac Cancer.* 2023 Oct;14(28):2886–2889. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15081>
25. Feng Z, Shao D, Cai Y, Bi R, Ju X, Chen D, et al. Homologous recombination deficiency status predicts response to platinum-based chemotherapy in Chinese patients with high-grade serous ovarian carcinoma. *J Ovarian Res.* 2023 Mar 15;16(1):53. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01129-x>
26. Huang XZ, Jia H, Xiao Q, Li RZ, Wang XS, Yin HY, Zhou X. Efficacy and Prognostic Factors for PARP Inhibitors in Patients With Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 2020 Jun 16;10:958. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00958>
27. Palmeri M, Mehnert J, Silk AW, Jabbour SK, Ganesan S, Popli P, et al. Real-world application of tumor mutational burden-high (TMB-high) and microsatellite instability (MSI) confirms their utility as immunotherapy biomarkers. *ESMO Open.* 2022 Feb;7(1):100336. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100336>
28. Ringenbach S, et al. Tumor mutation burden in colorectal cancers with POLE exonuclease and non-exonuclease domain variants. *J Clin Oncol.* 2023;41:224–224. [https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4\\_suppl.224](https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4_suppl.224)
29. Zhou J, Wang H, Fu F, Li Z, Feng Q, Wu W, et al. Spectrum of PALB2 germline mutations and characteristics of PALB2-related breast cancer: Screening of 16,501 unselected patients with breast cancer and 5890 controls by next-generation sequencing. *Cancer.* 2020 Jul 15;126(14):3202–3208. <https://doi.org/10.1002/cncr.32905>
30. Lynch Syndrome. *Cancer.Net.* Доступно по: <https://www.cancer.net/cancer-types/lynch-syndrome>
31. Goldberg M, Bell K, Aronson M, Semotiuk K, Pond G, Gallinger S, Zbuk K. Association between the Lynch syndrome gene MSH2 and breast cancer susceptibility in a Canadian familial cancer registry. *J Med Genet.* 2017 Nov;54(11):742–746. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104542>

## References

1. Chakravarty D, Solit DB. Clinical cancer genomic profiling. *Nat Rev Genet.* 2021 Aug;22(8):483–501. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00338-8>
2. Zhong L, Li Y, Xiong L, Wang W, Wu M, Yuan T, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 May 31;6(1):201. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>
3. Ida H, Koyama T, Mizuno T, Sunami K, Kubo T, Sudo K, et al. Clinical utility of comprehensive genomic profiling tests for advanced or metastatic solid tumor in clinical practice. *Cancer Sci.* 2022 Dec;113(12):4300–4310. <https://doi.org/10.1111/cas.15586>
4. Milbury CA, Creeden J, Yip WK, Smith DL, Pattani V, Maxwell K, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne®CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. *PLoS One.* 2022 Mar 16;17(3):e0264138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264138>

5. Froyen G, Volders PJ, Geerdens E, Berden S, Van der Meulen J, De Cock A, et al. Analysis of comprehensive genomic profiling of solid tumors with a novel assay for broad analysis in clinical diagnostics. *Mol Oncol*. 2025 Jun;19(6):1797–1810. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13812>
6. Vestergaard LK, Oliveira DNP, Poulsen TS, Høgdall CK, Høgdall EV. OncoPrint™ Comprehensive Assay v3 vs. OncoPrint™ Comprehensive Assay Plus. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 18;13(20):5230. <https://doi.org/10.3390/cancers13205230>
7. Julka PK, Arya D, Gupta S. Comprehensive Genomic Profiling Across Diverse Solid Tumors: A Real-World Experience From India With FoundationOne®CDx Testing. *Cureus*. 2026 Jan 18;18(1):e101804 <https://doi.org/10.7759/cureus.101804>
8. Matsubara J, Mukai K, Kondo T, Yoshioka M, Kage H, Oda K, et al. First-Line Genomic Profiling in Previously Untreated Advanced Solid Tumors: 1-Year Follow-Up of the FIRST-Dx Study. *Cancer Sci*. 2025 Jul;116(7):1908–1919. <https://doi.org/10.1111/cas.70077>
9. Kuznetsova OA, Fedyanin MYu, Ivanov MV, Tryakin AA, Borshchev GG, Lebedeva AA, et al. Application of complex molecular profiling panels for tumors of the gastrointestinal tract. *Proceedings of congress. Malignant Tumoursis*. 2023;13(3S1):7–17. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-7-17> (In Russ.).
10. Stepanova ML, Kuznetsova OA, Shilo PS, Moiseenko FV, Abduloeva NK, Artemyeva EV, et al. Personalized therapy in solid tumors: results of a retrospective multicentre study of the clinical applicability of the FoundationOne® Medicine. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12(3):26–35. <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-3-26-35> (In Russ.).
11. Shilo PS, Makarkina ML, Zakharenko AA. Predictors of successful molecularly targeted therapy based on comprehensive genomic profiling data. *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(1):63–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.35693/SIM646475>
12. Cordova-Delgado M, Pizarro G, Pinto MP, Herrera ME, Garrido M. Case Report: Molecular Features and Treatment Options for Small Bowel Adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2021 Mar 10;11:593561. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.593561>
13. Cordova-Delgado M, Pinto MP, Pizarro G, Koch E, Vargas C, Hernández M, et al. Proteogenomic analysis in an early onset diffuse gastric cancer patient revealed alterations in PIK3R1, TP53, SMAD4 and a potential role of the PI3K-AKT and EGFR pathways: a case report. *J Gastrointest Oncol*. 2022 Aug;13(4):2057–2064. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-780>
14. Yang S, Wang X, Jiang H, Wang Y, Li Z, Lu H. Effective treatment of aggressive fibromatosis with celecoxib guided by genetic testing. *Cancer Biol Ther*. 2017 Oct 3;18(10):757–760. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1373215>
15. Hou H, Zhu H, Zhao H, Yan W, Wang Y, Jiang M, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Young Chinese Patients with Lung Adenocarcinoma Identified a Distinctive Genetic Profile. *Oncologist*. 2018 Sep;23(9):1008–1015. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0629>
16. The Association of Oncologists of Russia, the All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", the Regional Public Organization "Society of Specialists in Supportive Therapy in Oncology", the Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists. Clinical recommendations "Tumors of undetected primary localization", 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/893\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/893_1)
17. American College of Medical Genetics and Genomics. Available at: <https://www.acmg.net/>
18. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. Available at: <https://omim.org>
19. База данных National Center for Biotechnology Information. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
20. База данных VarSome. The Human Genomics Community. Available at: <https://varsome.com/> 20
21. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 1;40(28):3246–3256. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00338> Erratum in: *J Clin Oncol*. 2023 Aug 10;41(23):3962. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01239>
22. McGranahan N, Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell*. 2017 Feb 9;168(4):613–628. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.018>
23. Holt ME, Misch A, Rao SK, Sturgill E, Jones C, Schlauch D, et al. De novo EGFR T790M mutations in a community-based oncology practice. *J Clin Oncol*. 2022;40(16\_suppl):3146
24. Maeda C, Shinada K, Murakami S, Saito H. Efficacy of osimertinib for lung squamous cell carcinoma with de novo EGFR T790M-positive: Case report and literature review. *Thorac Cancer*. 2023 Oct;14(28):2886–2889. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15081>
25. Feng Z, Shao D, Cai Y, Bi R, Ju X, Chen D, et al. Homologous recombination deficiency status predicts response to platinum-based chemotherapy in Chinese patients with high-grade serous ovarian carcinoma. *J Ovarian Res*. 2023 Mar 15;16(1):53. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01129-x>
26. Huang XZ, Jia H, Xiao Q, Li RZ, Wang XS, Yin HY, Zhou X. Efficacy and Prognostic Factors for PARP Inhibitors in Patients With Ovarian Cancer. *Front Oncol*. 2020 Jun 16;10:958. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00958>
27. Palmeri M, Mehnert J, Silk AW, Jabbour SK, Ganesan S, Popli P, et al. Real-world application of tumor mutational burden-high (TMB-high) and microsatellite instability (MSI) confirms their utility as immunotherapy biomarkers. *ESMO Open*. 2022 Feb;7(1):100336. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100336>

28. Ringenbach S, et al. Tumor mutation burden in colorectal cancers with POLE exonuclease and non-exonuclease domain variants. *J Clin Oncol.* 2023;41:224–224. [https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4\\_suppl.224](https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4_suppl.224)
29. Zhou J, Wang H, Fu F, Li Z, Feng Q, Wu W, et al. Spectrum of PALB2 germline mutations and characteristics of PALB2-related breast cancer: Screening of 16,501 unselected patients with breast cancer and 5890 controls by next-generation sequencing. *Cancer.* 2020 Jul 15;126(14):3202–3208. <https://doi.org/10.1002/cncr.32905>
30. Lynch Syndrome. *Cancer.Net.* Доступно по: <https://www.cancer.net/cancer-types/lynch-syndrome>
31. Goldberg M, Bell K, Aronson M, Semotiuk K, Pond G, Gallinger S, Zbuk K. Association between the Lynch syndrome gene MSH2 and breast cancer susceptibility in a Canadian familial cancer registry. *J Med Genet.* 2017 Nov;54(11):742–746. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104542>

#### Информация об авторах:

Чернова Александра Петровна – врач-онколог, заведующая Центром амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», г. Салехард, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9006-4317>

Макарова Мария Владимировна ✉ – врач-генетик, руководитель направления по онкогенетике, заместитель руководителя научно-медицинского отдела ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация; врач-генетик ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>, eLibrary SPIN: 1638-2012, AuthorID: 1064346, Scopus Author ID: 57214089679

Мишина Олеся Сергеевна – врач-генетик, врач-лабораторный генетик, руководитель направления персонализированной медицины ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4845-4701>, eLibrary SPIN: 8777-3076, AuthorID: 1240576

Беленикин Максим Сергеевич – к.х.н., заведующий лабораторией, директор по лабораторно-исследовательской работе ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>, eLibrary AuthorID: 116722, Scopus Author ID: 6603558185

Криницына Анастасия Александровна – к.б.н., заместитель заведующего лабораторией ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0653-3655>, eLibrary SPIN: 9176-4832, AuthorID: 92029, Scopus Author ID: 8649047500, WoS ResearcherID: H-9801-2017

Сагайдак Олеся Владимировна – к.м.н., заместитель генерального директора ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>, eLibrary SPIN: 5996-6327, AuthorID: 892876, Scopus Author ID: 57202927559

Куликова Елена Николаевна – врач-онколог, заведующий Центром амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьская центральная городская больница», г. Ноябрьск, Российская Федерация; главный внештатный специалист-онколог Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0343-3359>

Немцова Марина Вячеславовна – д.б.н., профессор, эксперт по онкогенетике, врач-лабораторный генетик ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация; главный научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>, eLibrary SPIN: 6906-2960, AuthorID: 97850, Scopus Author ID: 6701509847

#### Information about authors:

Alexandra P. Chernova – oncologist, Head of the Center for Outpatient Oncology Care, Salekhard District Clinical Hospital, Salekhard, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9006-4317>

Maria V. Makarova ✉ – medical geneticist, Head of the Oncogenetics Department, Deputy Head of the Scientific and Medical Department, Evogen LLC; medical geneticist, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>, eLibrary SPIN: 1638-2012, AuthorID: 1064346, Scopus Author ID: 57214089679

Olesya S. Mishina – medical geneticist, laboratory geneticist, Head of the Personalized Medicine Department, Evogen LLC, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4845-4701>, eLibrary SPIN: 8777-3076, AuthorID: 1240576

Maxim S. Belenikin – Cand. Sci. (Chemistry), Head of the Laboratory, Director of Laboratory Research, Evogen LLC, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>, eLibrary AuthorID: 116722, Scopus Author ID: 6603558185

Anastasiya A. Krinitsina – Cand. Sci. (Biology), Deputy Head of the Laboratory, Evogen LLC, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0653-3655>, eLibrary SPIN: 9176-4832, AuthorID: 92029, Scopus Author ID: 8649047500, WoS ResearcherID: H-9801-2017

Olesya V. Sagaydak – Cand. Sci. (Medicine), Deputy General Director, Evogen LLC, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>, eLibrary SPIN: 5996-6327, AuthorID: 892876, Scopus Author ID: 57202927559

Elena N. Kulikova – oncologist, Head of the Center for Outpatient Oncology Care, Noyabrsk Central City Hospital; Chief External Oncology Specialist of the Department of Healthcare of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0343-3359>

Marina V. Nemtsova – Dr. Sci. (Biology), Professor, expert in oncogenetics, laboratory geneticist, Evogen LLC, Moscow, Russian Federation; Chief Researcher, Laboratory of Epigenetics, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>, eLibrary SPIN: 6906-2960, AuthorID: 97850, Scopus Author ID: 6701509847

#### Участие авторов:

Чернова А. П. – консультирование пациентов и сбор клинической информации, включение пациентов в исследование, написание статьи, общая редакция статьи, консультирование по отдельным вопросам;  
Макарова М. В. – разработка концепции исследования, написание статьи, анализ результатов секвенирования, формирование заключений по результатам, руководство исследованием;  
Мишина О. С. – общая редакция статьи, анализ результатов секвенирования, формирование заключений по результатам;  
Беленикин М. С. – анализ данных секвенирования, контроль качества;  
Креницына А. А. – анализ данных секвенирования, контроль качества;  
Сагайдак О. В. – разработка концепции исследования, консультирование по отдельным вопросам;  
Куликова Е. Н. – разработка концепции исследования, консультирование пациентов, общая редакция статьи, консультирование по отдельным вопросам, руководство исследованием;  
Немцова М. В. – написание и общая редакция статьи, анализ результатов секвенирования, консультирование по отдельным вопросам.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

#### Contribution of the authors:

Chernova A. P. – patient counseling and collection of clinical information, patient enrollment, manuscript writing, overall manuscript editing, consultation on specific issues;  
Makarova M. V. – development of the study concept, manuscript writing, analysis of sequencing results, preparation of the results, study supervision;  
Mishina O. S. – overall manuscript editing, analysis of sequencing results, preparation of the results;  
Belenikin M. S. – sequencing data analysis, quality control;  
Krinitsina A. A. – sequencing data analysis, quality control;  
Sagaydak O. V. – development of the study concept, consultation on specific issues;  
Kulikova E. N. – development of the study concept, patient counseling, overall manuscript editing, consultation on specific issues, study supervision;  
Nemtsova M. V. – manuscript writing and overall editing, analysis of sequencing results, consultation on specific issues.  
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

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

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено локальным этическим комитетом ООО «Эвоген» (протокол заседания № 2 от 11.11.2024 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Финансирование:** исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Обоснование комплексного подхода к диагностике, лечению и наблюдению пациентов с НОС и спорадическими формами онкологических заболеваний в Ямало-Ненецком автономном округе» при поддержке Ассоциации «Некоммерческое партнерство Российский Центр освоения Арктики» и Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа.

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

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the local ethics committee of Evogen LLC (Meeting Protocol No. 2 dated November 11, 2024). All patients signed informed consent forms for participation in the study.

**Funding:** the study was conducted within the framework of the research project "Rationale for a comprehensive approach to the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with hereditary cancer syndromes and sporadic forms of oncological diseases in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug" with the support of the Association "Non-Commercial Partnership Russian Center for Arctic Development" and the Department of Healthcare of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug.



## Вариации числа копий генов, регулирующих функционирование митохондрий, при доброкачественных и злокачественных новообразованиях тела матки

О. И. Кит<sup>1</sup>, Е. М. Франциянц<sup>1</sup>, Д. С. Кутилин<sup>1</sup>, П. С. Качесова<sup>1</sup>, Е. А. Шейко<sup>1</sup>, А. И. Шихлярова<sup>1</sup>, И. В. Нескубина<sup>1✉</sup>, В. А. Бандовкина<sup>1</sup>, И. В. Каплиева<sup>1</sup>, А. О. Адамян<sup>2</sup>, В. М. Женило<sup>2</sup>, В. А. Меньшенина<sup>3</sup>, А. А. Верескунова<sup>2</sup>, Е. А. Озеркова<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

✉ neskubina.irina@mail.ru

### Аннотация

**Цель исследования.** Изучить изменения копийности генов, продукты которых участвуют в поддержании структуры и функции митохондрий в тканях доброкачественных новообразований и эндометриоидной аденокарциномы (ЭА) тела матки разной степени дифференцировки.

**Материалы и методы.** В исследовании были использованы опухолевые ткани и нормальные ткани тела матки, полученные от 42 пациенток больных ЭА и 15 больных с миомой матки. Распространенность опухолевого процесса у пациенток с ЭА была в пределах Ia и Ib стадии, неоадьювантного лечения не проводилось. Из фрагментов опухолевых и нормальных тканей тела матки методом фенол-хлороформной экстракции выделяли ДНК и определяли относительную копийность генов методом ПЦР в режиме реального времени (Real-Time qPCR). Статистическая обработка выполнена с использованием U-критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

**Результаты.** У пациенток с ЭА G1 отмечалось снижение копийности ядерных и митохондриальных генов ( $MT-CO1 = 0,5$ ,  $mtTFB = 0,4$ ,  $mtSSB = 0,6$ ,  $MT-RNR2 = 0,3$ ,  $NRF1 = 0,4$ ) ( $p < 0,005$ ) и повышение копийности  $MGME1$  (2,4) ( $p < 0,005$ ). У пациенток с ЭА G2 наблюдается схожая картина с G1: снижение копийности генов  $MT-CO1$ ,  $mtTFB$ ,  $MT-RNR2$  и  $NRF1$  ( $p < 0,005$ ), кроме  $mtSSB$ . Также фиксировали повышение копийности  $MGME1$  (3,1) и  $POLRMT$  (1,8) ( $p < 0,005$ ). У пациенток с ЭА G3 установлено наиболее выраженное снижение копийности  $mtSSB$  и  $MT-RNR2$  в 5,0 раз относительно нормальной ткани, а также снижение копийности  $MGME1$  в 3,3 раза, что противоположно результатам при G1/G2.

**Заключение.** Выявлены различия в копийности генов, вовлеченных в функционирование митохондрий, между доброкачественными тканями и ЭА. Наиболее значимые изменения касаются снижения копийности ключевых митохондриальных генов ( $MT-CO1$ ,  $MT-RNR2$ ), ядерного гена  $mtSSB$  и аномальной копийности гена  $MGME1$  в опухолях. Данные предоставляют важную основу для понимания молекулярных механизмов развития ЭА и выявления потенциальных биомаркеров.

**Ключевые слова:** митохондрии, эндометриоидная аденокарцинома, миома, копийность генов, мтДНК

**Для цитирования:** Кит О. И., Франциянц Е. М., Кутилин Д. С., Качесова П. С., Шейко Е. А., Шихлярова А. И., Нескубина И. В., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Адамян А. О., Женило В. М., Меньшенина В. А., Верескунова А. А., Озеркова Е. А. Вариации числа копий генов, регулирующих функционирование митохондрий, при доброкачественных и злокачественных новообразованиях тела матки. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(2): 67-78. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-5> EON: OBDSQD

**Для корреспонденции:** Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

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

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

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

## The copy number variations of genes regulating mitochondrial function in benign and malignant uterine body neoplasms

O. I. Kit<sup>1</sup>, E. M. Frantsiyants<sup>1</sup>, D. S. Kutilin<sup>1</sup>, P. S. Kachesova<sup>1</sup>, E. A. Sheiko<sup>1</sup>, A. I. Shikhlyarova<sup>1</sup>, I. V. Neskubina<sup>1</sup>✉, V. A. Bandovkina<sup>1</sup>, I. V. Kaplieva<sup>1</sup>, A. O. Adamyan<sup>2</sup>, V. M. Zhenilo<sup>2</sup>, V. A. Menshenina<sup>3</sup>, A. A. Vereskunova<sup>2</sup>, E. A. Ozerkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

### Abstract

**Purpose of the study.** To study changes in the copy number of genes whose products are involved in maintaining the structure and function of mitochondria in tissues of benign neoplasms and endometrioid adenocarcinoma (EA) of the uterine body of varying degrees of differentiation.

**Materials and methods.** The study utilized tumor tissue and normal uterine tissue from 42 patients with endometrioid adenocarcinoma (EA) and 15 patients with uterine fibroids. The tumor burden in the EA patients was between stages Ia and Ib, and neoadjuvant treatment was not administered. DNA was isolated from tumor and normal uterine tissue fragments using phenol-chloroform extraction, and relative gene copy numbers were determined using real-time PCR (real-time qPCR). Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U-test with a Bonferroni correction.

**Results.** In patients with EA G1, a decrease in the copy number of nuclear and mitochondrial genes was observed ( $MT-CO1 = 0.5$ ,  $mtTFB = 0.4$ ,  $mtSSB = 0.6$ ,  $MT-RNR2 = 0.3$ ,  $NRF1 = 0.4$ ) ( $p < 0.005$ ) and an increase in the copy number of  $MGME1$  (2.4) ( $p < 0.005$ ). In patients with EA G2, a picture similar to G1 is observed: a decrease in the copy number of the genes  $MT-CO1$ ;  $mtTFB$ ,  $MT-RNR2$  and  $NRF1$  ( $p < 0.005$ ), except for  $mtSSB$ . An increase in the copy number of  $MGME1$  (3.1) and  $POLRMT$  (1.8) ( $p < 0.005$ ) was also recorded. In patients with EA G3, the most pronounced decrease in the copy number of  $mtSSB$  and  $MT-RNR2$  by 5.0 times relative to normal tissue was found, as well as a decrease in the copy number of  $MGME1$  by 3.3 times, which is the opposite of the results in G1/G2.

**Conclusion.** Significant differences in the copy number of genes involved in mitochondrial function were identified between benign uterine tissues and endometrioid adenocarcinoma. The most prominent alterations included reduced copy numbers of key mitochondrial genes ( $MT-CO1$  and  $MT-RNR2$ ), the nuclear gene  $mtSSB$ , and aberrant  $MGME1$  copy number changes in tumor tissues. These findings provide new insights into the molecular mechanisms underlying endometrioid adenocarcinoma development and may contribute to the identification of potential diagnostic and prognostic biomarkers.

**Keywords:** mitochondria, endometrioid adenocarcinoma, myoma, gene copy number, mtDNA

**For citation:** Kit O. I., Frantsiyants E. M., Kutilin D. S., Kachesova P. S., Sheiko E. A., Shikhlyarova A. I., Neskubina I. V., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Adamyan A. O., Zhenilo V. M., Menshenina V. A., Vereskunova A. A., Ozerkova E. A. The copy number variations of genes regulating mitochondrial function in benign and malignant uterine body neoplasms. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(2): 67-78. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-5>  
EDN: OBDSQD

**For correspondence:** Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

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

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В развитии злокачественных опухолей тела матки, являющимися самыми распространенными опухолями органов малого таза у женщин, ключевую роль могут играть следующие факторы: гиперэстрогения эндогенного или экзогенного происхождения, нарушения регуляции клеточного цикла, апоптоза и митохондриальная дисфункция. Действие эстрогенов на организм реализуется через взаимодействие с их рецепторами, активирующими в различных тканях гены-мишени, в том числе митохондриальные [1]. Аномалии в регуляции митохондриального генома приводят к снижению окислительного фосфорилирования, а также к ингибированию митохондриального пути апоптоза [2]. Исходя из вышесказанного, изучение особенностей молекулярного патогенеза аденокарциномы эндометрия, ассоциированных с митохондриальной дисфункцией, является перспективным направлением.

Являясь важнейшей органеллой ядросодержащих эукариотических клеток, митохондрии играют центральную роль в энергетическом обмене, поддержании окислительно-восстановительного баланса и регуляции апоптоза. Дисфункция митохондрий, обусловленная дефектами ферментов цикла трикарбоновых кислот, генетическими мутациями митохондриальной ДНК, дефектами митохондриальной цепи переноса электронов, окислительным стрессом или аномальными сигналами онкогенов и опухолевых супрессоров, наблюдается при широком спектре онкологических заболеваний у человека [3, 4].

Согласно исследованию Srinivasan S. и соавт. дисфункция митохондрий может приводить к повышенной продукции активных форм кислорода (АФК), нарушая нормальный окислительно-восстановительный баланс клеток и потенциально способствуя развитию и прогрессированию рака [5]. Опухолевые клетки могут уклоняться от апоптоза посредством различных механизмов, включая дисфункцию митохондрий и нарушение баланса проапоптотических и антиапоптотических белков [6, 7]. Дисфункция митохондрий может запускать изменения экспрессии ядерных генов через ретроградные сигнальные пути, что дополнительно способствует неопластической трансформации [8]. Митохондрии играют роль в гомеостазе кальция, и их дисфункция может привести к изменению уровня кальция в клетке, влияя на различные клеточные процессы и потенциально способствуя развитию опухоли [5].

Опухоли с низкой степенью дифференцировки и более агрессивным течением характеризуются дисфункцией митохондрий, возможно, из-за

большей зависимости от гликолиза (эффект Варбурга) и выраженности нарушений окислительно-восстановительного баланса. Хотя митохондриальная дисфункция всё еще сохраняется, высокодифференцированные опухоли могут проявлять гораздо большую зависимость от окислительного фосфорилирования с удержанием относительно стабильного клеточного метаболизма [9].

Понимание митохондриальных изменений при новообразованиях матки может привести к выявлению новых диагностических и прогностических маркеров рака эндометрия, а также способствовать открытию современных возможностей для разработки селективных противораковых методов лечения. Степень митохондриальной дисфункции при опухолях матки варьируется в зависимости от дифференцировки и агрессивности опухоли. Дальнейшее изучение специфических механизмов митохондриальной дисфункции при этих опухолях имеет важное значение для разработки эффективных диагностических и терапевтических стратегий [10].

В этом аспекте исследование показателей копийности генов (CNV) имеет большой потенциал. CNV представляет собой особую форму генетической вариабельности, отражающую число копий гена и опосредованно влияющую на его транскрипционную активность [11, 12]. В последние годы внимание исследователей привлекает показатель копийности как митохондриальных локусов, так и ядерных генов, связанных с регуляцией митохондрий, в качестве маркеров различных онкологических заболеваний, в том числе желудка [13, 14], легкого [15], кишечника [16], шейки матки и тела матки [17].

**Цель исследования:** изучить изменения копийности генов, продукты которых участвуют в поддержании структуры и функции митохондрий в тканях доброкачественных новообразований и эндометриальной аденокарциномы (ЭА) тела матки разной степени дифференцировки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На биоинформационном этапе исследования был выполнен анализ открытой базы данных TCGA (The Cancer Genome Atlas, <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>) для выявления при раке тела матки аномальной копийности генов, ассоциированных с митохондриальной дисфункцией. Данные о числе копий генов были получены из Genomic Data Commons Data Portal (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) с помощью TCGABiolinks (R v.4.0.0, Rstudio). Алгоритм GISTIC был использован для обнаружения областей генома, размер которых значительно изменялся в опухолевых образцах [18, 19].

В исследовании был использован биологический материал (опухолевые ткани и нормальные ткани тела матки), полученный от 42 пациенток больных ЭА (средний возраст  $60,8 \pm 2,9$  лет) и 15 больных с миомой матки (средний возраст  $49,4 \pm 2,5$  лет), проходивших специальное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Распространенность опухолевого процесса у пациенток была в пределах Ia и Ib стадии. По степени дифференцировки ЭА распределение биологического материала от пациентов по группам было следующее: в группе с G1 ЭА – 16 пациенток, из которых 14 с Ia стадией и 2 с Ib; в группе с G2 ЭА – 12 пациенток, из них 7 с Ia и 5 с Ib стадией; в группе с G3 ЭА – 14 пациенток: 5 Ia и 9 с Ib. Неoadьювантное лечение не проводилось. У всех пациенток были по-

лучены парные образцы опухолевой ткани и морфологически неизмененного эндометрия/миометрия (на расстоянии не менее 2 см от края опухоли). Для группы миом исследовали ткань узла и интактный миометрий. Различие в возрасте между группами пациенток учтено как потенциальный конфаундер при интерпретации результатов.

Из фрагментов опухолевых и нормальных тканей тела матки методом фенол-хлороформной экстракции выделяли ДНК. Препараты очищенной ДНК, после нормализации, использовали для определения относительной копийности генов методом ПЦР в режиме реального времени (Real-Time qPCR). С использованием базы данных NCBI GenBank ([www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank)) и онлайн инструмента Primer-BLAST

**Таблица 1. Функции генов и клиническая значимость при патологиях матки**  
**Table 1. Functions of the studied genes and their clinical significance in uterine pathologies**

Ген / Gene	Локализация / Localization	Основная функция / Primary function	Роль в онкогенезе рака тела матки / Role in endometrial cancer tumorigenesis
<i>MT-CO1</i>	Митохондрии / Mitochondria	Кодирует субъединицу цитохром-с-оксидазы (каталитическая субъединица комплекса IV дыхательной цепи) / Encodes cytochrome c oxidase subunit 1 (the catalytic subunit of respiratory chain complex IV)	Снижение → нарушение OXPHOS → активация HIF-1α / Reduced copy number → impaired oxidative phosphorylation (OXPHOS) → activation of HIF-1α
<i>MT-RNR2</i>	Митохондрии / Mitochondria	Кодирует 16S рРНК / Encodes mitochondrial 16S rRNA	Снижение → подавление синтеза митохондриальных белков / Reduced copy number → suppression of mitochondrial protein synthesis
<i>mtSSB</i>	Ядро / Nucleus	Связывание одноцепочечной мтДНК. Стабилизирует одноцепочечную мтДНК при репликации / Binds single-stranded mitochondrial DNA and stabilizes it during replication	Снижение → дестабилизация мтДНК / Reduced copy number → mitochondrial DNA destabilization
<i>MGME1</i>	Ядро / Nucleus	Эндонуклеаза репарации мтДНК, разрешает структуры «flap» мтДНК при репарации / Mitochondrial DNA repair endonuclease involved in processing mtDNA flap structures during repair	Противоречивая: гиперэкспрессия в G1/G2 → компенсация повреждений; гипоекспрессия в G3 → коллапс мтДНК / Complex role: increased copy number in G1/G2 → compensation for mitochondrial damage; decreased copy number in G3 → mtDNA collapse.
<i>ATAD3</i>	Ядро / Nucleus	Регуляция стабильности мтДНК, ядерно-митохондриальный «якорь» для транспорта холестерина / Regulates mitochondrial DNA stability; functions as a nucleo-mitochondrial anchor involved in cholesterol transport	Поддержание базовых функций митохондрий / Maintenance of essential mitochondrial functions
<i>TFAM</i>	Ядро / Nucleus	Фактор транскрипции мтДНК / Mitochondrial transcription factor A	Сохранение биогенеза мтДНК / Maintenance of mitochondrial DNA biogenesis
<i>POLG</i>	Ядро / Nucleus	ДНК-полимераза γ / DNA polymerase γ	Репликация мтДНК / Mitochondrial DNA replication
<i>mtTFB</i>	Ядро / Nucleus	Фактор метилирования мтДНК, регуляция транскрипции / Mitochondrial transcription factor B; involved in mtDNA methylation and transcriptional regulation	
<i>NRF1</i>	Ядро / Nucleus	Ядерный дыхательный фактор 1, регулятор биогенеза митохондрий / Nuclear respiratory factor 1; regulator of mitochondrial biogenesis	

([www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast)) были разработаны последовательности синтетических олигонуклеотидов, в том числе для референсных локусов (*ACTB*, *GAPDH*).

Реакцию амплификации проводили на термоциклере CFX96 (Bio-Rad, США) в 20 мкл ПЦР-смеси (вднк (не менее 0,5 нг), 0,2 мМ dNTP, 0,4 мкМ праймеры, 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1X ПЦР-буфер с интеркалирующим красителем EvaGreen и 0,1 е.а./мкл SynTaq ДНК-полимеразы), по следующей программе: 95 °С 4 минуты, 40 циклов: 95 °С 10 секунд, 58 °С 30 секунд (чтение оптического сигнала по каналу FAM) и 72 °С 15 секунд. Относительную копийность (rC) рассчитывали по формуле:  $rC = E^{-\Delta\Delta Ct}$  (при E = 1,99).

### Статистический анализ

Статистическую обработку результатов выполняли в программе Statistica 10.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения показателей оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Оценку различий проводили с использованием критерия Манна – Уитни и поправки Бонферрони на множественное сравнение. Различия считали значимыми при скорректированном  $p < 0,005$ . Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (IQR).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный биоинформационный анализ открытых баз данных позволил выявить ряд генетических локусов, изменение копийности которых ассоциировано с митохондриальной дисфункцией при раке тела матки – *MT-CO1*, *mtTFB*, *mtSSB*, *ATAD3*, *TFAM*, *POLG*, *TOP1MT*, *MGME1*, *TEFM*, *MT-RNR2*, *GCAT*, *NRF1*. Информация о функциях некоторых локусов представлена в табл. 1.

Показатель копийности данных генетических локусов был валидирован методом ПЦР-РВ в образцах тканей 42 пациенток с аденокарциномой и 15 пациенток с доброкачественными новообразованиями (миомы) тела матки.

Клиническая характеристика групп представлена в табл. 2. Группы были сопоставимы по стадии заболевания и индексу массы тела, однако различались по возрасту (что учтено в многофакторном анализе как ковариата).

В доброкачественных тканях большинство генов не показывало изменений, кроме *mtTFB* (повышение у 9 образцов, снижение у 6), *mtSSB* (повышение у 13 образцов) и *MGME1* (снижение у всех 15 образцов). У пациенток с доброкачественными ново-

Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика пациенток  
Table 2. Clinicopathological characteristics of the patients

Параметр / Parameter	Миома / Uterine leiomyoma (n = 15)	ЭА G1 / EA G1 (n = 16)	ЭА G2 / EA G2 (n = 12)	ЭА G3 / EA G3 (n = 14)
Возраст, лет / Age, years (M ± SD)	49,4 ± 2,5	58,2 ± 4,1	61,5 ± 3,8	63,1 ± 3,2
Стадия Ia/Ib / Stage IA/IB	–	14/2	7/5	5/9
Глубина инвазии < 50 % / ≥ 50 % / Depth of myometrial invasion < 50 % / ≥ 50 %	–	14/2	7/5	5/9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	28,1 ± 3,0	30,4 ± 4,2	31,1 ± 5,0	29,7 ± 4,5

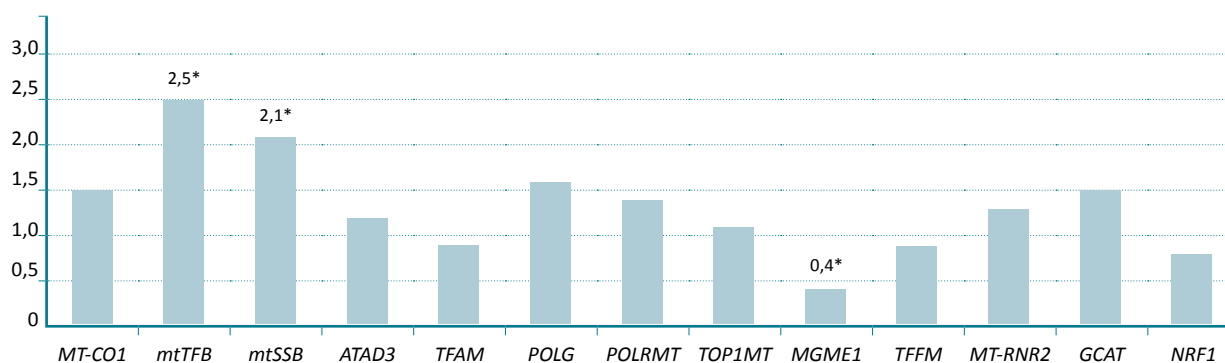


Рис. 1. Особенности копийности генов в тканях миом

Fig. 1. Gene copy number alterations in uterine leiomyoma tissues

бразованиями наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,005$ ) снижение копийности *MGME1* в 2,5 раза и увеличение копийности генов *mtTFB* и *mtSSB* в 2,5 и 2,1 раза соответственно относительно нормальных тканей (рис. 1, табл. 3). Копийность остальных генов была близка к норме (1,0).

При изучении аденокарцином установлено: копийность *MT-CO1* снижена в 36 образцах из 42, *mtSSB* – снижена во всех 42 образцах, а *MGME1* демонстрировало разнонаправленные изменения (повышение в 32 образцах, снижение в 10), *MT-RNR2* – снижение копийности в 41 образце, *NRF1* – снижение копий-

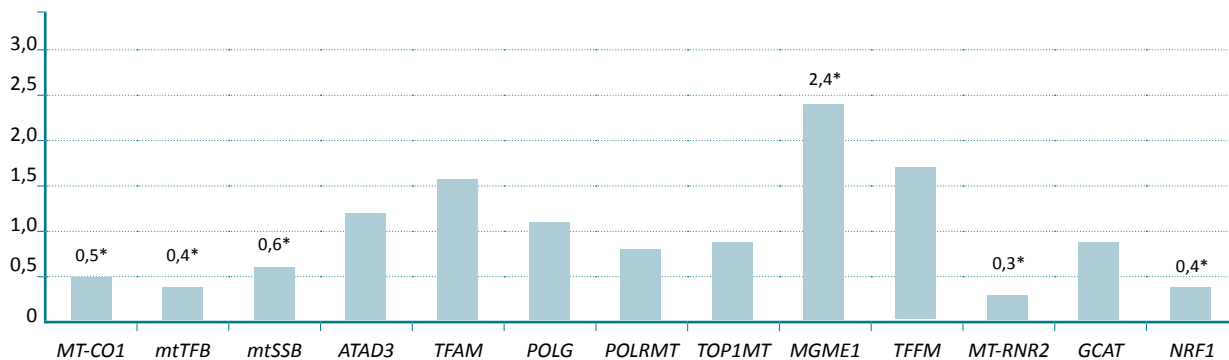


Рис. 2. Особенности копийности генов в тканях пациенток с аденокарциномой G1

Fig. 2. Gene copy number alterations in tissues from patients with grade 1 endometrioid adenocarcinoma (G1)

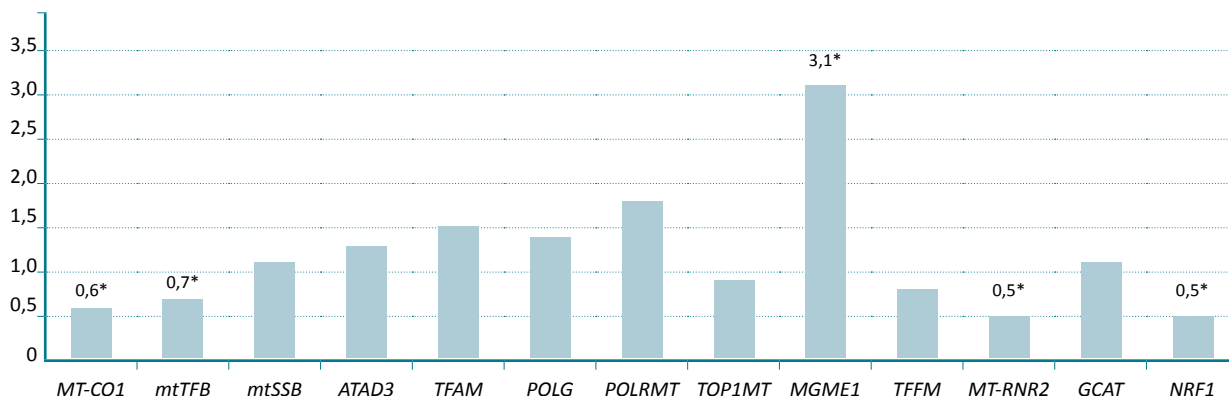


Рис. 3. Особенности копийности генов в тканях пациенток с аденокарциномой G2

Fig. 3. Gene copy number alterations in tissues from patients with grade 2 endometrioid adenocarcinoma (G2)

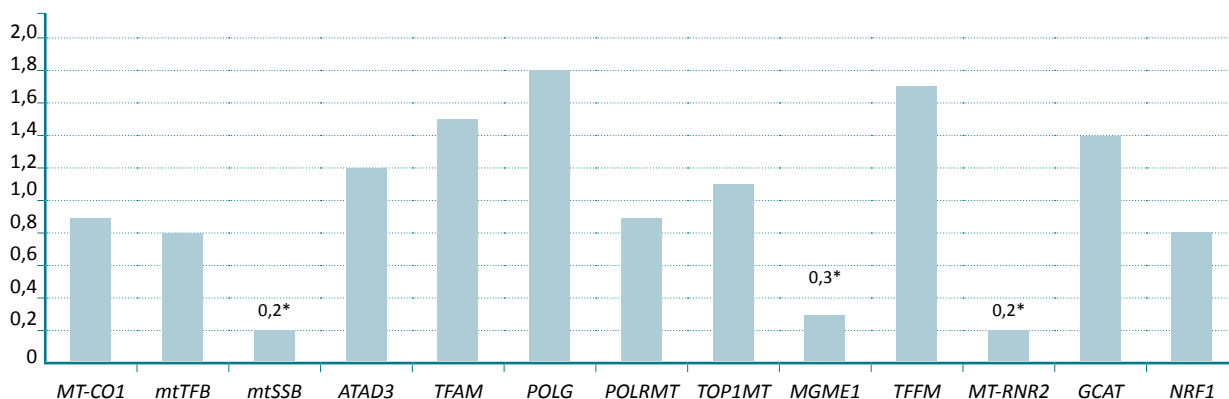


Рис. 4. Особенности копийности генов в тканях пациенток с аденокарциномой G3

Fig. 4. Gene copy number alterations in tissues from patients with grade 3 endometrioid adenocarcinoma (G3)

ности в 35 образцах, нет изменений в 7. Интересно, что гены *ATAD3*, *TFAM*, *POLG*, *POLRMT* и *TOP1MT* не показали изменений ни в одной группе. Т.е. гены, связанные с регуляцией митохондриальной ДНК (мтДНК) и транскрипцией (*MT-CO1*, *mtTFB*, *mtSSB*, *MT-RNR2*, *NRF1*), демонстрировали преобладающее снижение копийности у большинства пациентов.

У пациенток с аденокарциномой G1 наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,005$ ) резкое снижение копийности 5 генов (*MT-CO1* = 0,5, *mtTFB* = 0,4, *mtSSB* = 0,6, *MT-RNR2* = 0,3, *NRF1* = 0,4) и сильное повышение копийности *MGME1* (2,4) (рис. 2, табл. 3).

У пациенток с аденокарциномой G2 наблюдались схожие характеристики копийности генов с G1: статистически значимое ( $p < 0,005$ ) снижение копийности 4 генов (*MT-CO1* = 0,6, *mtTFB* = 0,7, *MT-RNR2* = 0,5, *NRF1* = 0,5). Также наблюдается статистически значимое ( $p < 0,005$ ) повышение копийности *MGME1* (3,1) и *POLRMT* (1,8) (рис. 3, табл. 3).

У пациенток с аденокарциномой G3 наблюдалось наиболее выраженное снижение копийности *mtSSB* и *MT-RNR2* в 5 раз относительно нормальной ткани ( $p < 0,005$ ), а также снижение копийности

*MGME1* в 3,3 раза ( $p < 0,005$ ), что противоположно результатам при G1/G2. Также следует отметить статистически не значимые изменения: *MT-CO1* (0,9) и *mtTFB* (0,8) ближе к норме, чем при G1/G2, копийность *TFAM* (1,5), *POLG* (1,8), *TEFM* (1,7) и *GCAT* (1,4) умеренно повышена (рис. 4, табл. 3).

Как видно из полученных результатов, аденокарциномы характеризуются массовым снижением копийности генов, критически важных для функционирования митохондрий (особенно *MT-CO1*, *mtSSB*, *MT-RNR2*), что может потенциально приводить к глубокой митохондриальной дисфункции в опухолевых клетках. Поведение гена *MGME1* (снижение при миоме, повышение при G1/G2 опухолях, значимое снижение при G3) указывает на его потенциальную ключевую роль в патогенезе аденокарцином, возможно, связанную с репарацией ДНК или поддержанием стабильности митохондриального генома. Это делает его перспективным маркером или мишенью. Снижение копийности *mtSSB* обнаружено во всех образцах аденокарцином, что делает этот генетический дефект практически универсальным для данного типа рака.

**Таблица 3. Относительная копийность генов, регулирующих функции митохондрий в тканях миомы и эндометриоидной аденокарциномы разной степени дифференцировки (медиана, IQR)**  
**Table 3. Relative copy numbers of genes involved in the regulation of mitochondrial function in uterine leiomyoma and endometrioid adenocarcinoma of different histological grades (median, IQR)**

Ген / Gene	Локализация / Localization	Миома / Uterine leiomyoma (n = 15)	ЭА G1 / EA G1 (n = 16)	ЭА G2 / EA G2 (n = 12)	ЭА G3 / EA G3 (n = 14)
<i>MT-CO1</i>	мтДНК / mtDNA	1,5 (0,9–1,6)	0,5 (0,3–0,7)*	0,6 (0,4–0,8)*	0,9 (0,7–1,2)
<i>MT-RNR2</i>	мтДНК / mtDNA	1,3 (0,8–1,4)	0,3 (0,2–0,5)*	0,5 (0,3–0,7)*	0,2 (0,1–0,4)*
<i>SSBP1</i> ( <i>mtSSB</i> )	ядерный / nuclear	2,1 (1,6–2,7)*	0,6 (0,4–0,9)*	1,1 (0,8–1,5)	0,2 (0,1–0,4)*
<i>TFB2M</i> ( <i>mtTFB</i> )	ядерный / nuclear	2,5 (1,9–3,1)*	0,4 (0,3–0,6)*	0,7 (0,5–1,0)*	0,8 (0,6–1,1)
<i>MGME1</i>	ядерный / nuclear	0,4 (0,3–0,6)*	2,4 (1,9–3,0)*	3,1 (2,4–3,8)*	0,3 (0,2–0,5)*
<i>NRF1</i>	ядерный / nuclear	0,8 (0,7–1,1)	0,4 (0,3–0,6)*	0,5 (0,3–0,8)*	0,8 (0,7–1,1)
<i>POLRMT</i>	ядерный / nuclear	1,4 (0,8–1,6)	0,7 (0,6–1,1)	1,8 (1,4–2,3)*	0,9 (0,9–1,6)
<i>TFAM</i>	ядерный / nuclear	0,9 (0,8–1,2)	1,5 (1,2–1,8)	1,0 (0,8–1,2)	1,5 (1,2–1,9)
<i>POLG</i>	ядерный / nuclear	1,6 (0,9–1,8)	1,1 (0,8–1,2)	1,0 (0,8–1,3)	1,8 (1,4–2,3)
<i>ATAD3A</i>	ядерный / nuclear	1,2 (0,8–1,3)	1,1 (0,9–1,3)	1,3 (1,1–1,5)	1,2 (0,9–1,5)
<i>TOP1MT</i>	ядерный / nuclear	1,1 (0,8–1,2)	0,9 (0,8–1,2)	0,9 (0,7–1,1)	1,1 (0,9–1,4)
<i>TEFM</i>	ядерный / nuclear	0,9 (0,8–1,2)	1,7 (1,0–1,9)	0,8 (0,6–1,0)	1,7 (1,3–2,2)
<i>GCAT</i>	ядерный / nuclear	1,5 (1,1–1,7)	0,9 (0,8–1,2)	1,1 (0,8–1,2)	1,4 (1,1–1,8)

\*  $p < 0,005$  по сравнению с соответствующей нормальной тканью (U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони).

IQR – интерквартильный размах (25-й–75-й процентиля).

\*  $p < 0.005$  compared with the corresponding normal tissue (Mann–Whitney U test with Bonferroni correction). IQR, interquartile range (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentiles).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные согласуются с глобальными тенденциями, но все же выделяются уникальные паттерны:

- конкордантность с *TCGA*: снижение копийности мтДНК-генов характерно для подтипа «low-copy number» (39 % случаев рака тела матки), ассоциированного с абберациями *P13K/WNT* [20, 21];
- дискордантность по *MGME1*: повышение *MGME1* в G1/G2 не описано в крупных когортах *TCGA*. Это может отражать уникальный механизм компенсации повреждений мтДНК в российской когорте [21];
- стабильность ядерных генов (*ATAD3*, *POLG*) соответствует данным о сохранности функций репликации ядерной ДНК при раке тела матки [19];
- частота изменений *mtSSB*: в нашем исследовании копийности *mtSSB* снижена у 100 % пациенток с аденокарциномой, тогда как в *TCGA* аналогичные изменения характерны лишь для 28 % MSI-подтипа [21].

Выявленные аномалии в копийности генов при аденокарциноме тела матки могут иметь важное клиническое значение, в том числе для молекулярной дифференциальной диагностики миом и аденокарцином разной степени злокачественности. Так, для миом характерна повышенная копийность *mtTFB* и *mtSSB*; для аденокарцином G1 – изменение копийности *MT-CO1*, *mtTFB*, *mtSSB*, *MGME1*, *MT-RNR2* и *NRF1*; для аденокарцином G2 – *MT-CO1*, *mtTFB*, *MGME1* и *MT-RNR2*; для аденокарцином G3 – *mtSSB*, *MGME1* и *MT-RNR2*. Комбинация данных маркеров может идентифицировать аденокарциному G1/G2/G3 и миому с чувствительностью > 90 %. При этом показатель копийности *MT-RNR2* является универсальным маркером аденокарцином тела матки, что согласуется с литературными данными. Известно, что глубокая супрессия *MT-RNR2* – индикатор G3 опухолей тела матки [20].

Также из литературы известны следующие прогностические корреляции:

- снижение копийности *mtSSB* ассоциировано с лимфоваскулярной инвазией ( $p = 0,01$ ) и метастазами в лимфоузлах (OR = 3,2; 95 % ДИ: 1,8–5,6) [21];

- гиперэкспрессия *MGME1* (как одно из следствий повышенной копийности этого гена) в G1/G2 коррелирует с лучшим ответом на иммунотерапию (ORR 45 % vs 12 % при нормальной экспрессии) [22].

Полученные в ходе исследования данные также могут иметь определенное значение для развития новых терапевтических стратегий при аденокарциноме тела матки. Так из литературы известно, что ингибиторы HIF-1 $\alpha$  (напр., PX-478) можно применять для опухолей с пониженной копийностью *MT-CO1*, а агонисты *MGME1* могут предотвратить переход G2→G3 [20].

Таким образом, представленное исследование показало, что аномалии в копийности генов, регулирующих митохондриальный геном, являются отличительной чертой аденокарциномы. *mtSSB* показал снижение числа копий в 100 % образцов аденокарциномы (медианное изменение: G1 = 0,6x; G3 = 0,2x;  $p < 0,0005$ ), тогда как в доброкачественных тканях наблюдалось увеличение числа копий в 86,7 % образцов (медиана = 2,1x). Аналогично, копийность *MT-CO1* (субъединица цитохром с-оксидазы) была снижена у 85,7 % пациенток с аденокарциномой (медиана = 0,5–0,9x) против стабильных показателей в образцах миом (1,5x). При этом стабильность генов *POLG* и *TFAM* указывает на то, что базовый аппарат репликации мтДНК остается относительно сохранным, тогда как гены регуляторных и вспомогательных белков (*SSBP1*, *TFB2M*) подвергаются более выраженным изменениям копийности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило фундаментальные различия в копийности генов, связанных с регуляцией функционирования митохондрий, между доброкачественными опухолями и аденокарциномами. Наиболее значимые изменения касаются снижения копийности генов *MT-CO1*, *mtSSB*, *MT-RNR2* и аномальной копийности гена *MGME1* в опухолях. Данные предоставляют важную основу для понимания молекулярных механизмов развития ЭА и выявления потенциальных биомаркеров.

## Список источников

1. Кutilin Д. С., Никитин И. С., Кит О. И. Особенности экспрессии генов некоторых транскрипционных факторов при малигнизации тканей тела матки. Успехи молекулярной онкологии. 2019;6(1):57–62. <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2019-6-1-57-62>
2. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World health organization, international agency for research on cancer, WHO Press, 2015. Adv Nutr. 2016;7(2):418–419. <https://doi.org/10.3945/an.116.012211>
3. Luo Y, Ma J, Lu W. The Significance of mitochondrial dysfunction in cancer. Int J Mol Sci. 2020;21(16):5598. <https://doi.org/10.3390/ijms21165598>

4. Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., и др. Содержание апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) в митохондриях клеток опухоли у больных колоректальным раком. Южно-Российский онкологический журнал. 2025;6(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-2>
5. Srinivasan S., Guha M., Kashina A., Avadhani N.G. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics-The cancer connection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2017;1858(8):602–614. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2017.01.004>
6. Książkowska-Łakoma K, Żyła M, Wilczyński JR. Mitochondrial dysfunction in cancer. *Prz Menopauzalny.* 2014 May;13(2):136–144. <https://doi.org/10.5114/pm.2014.42717>
7. Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Сурикова Е. И., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Немашкалова Л. А., Трепитаки Л. К. Состояние системы факторов апоптоза в митохондриях клеток кожи и опухоли при стандартном и стимулированном росте меланомы B16/F10 у самок мышей C57BL/6. *Исследования и практика в медицине.* 2021;8(1):8–19. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-1>
8. Hsu CC, Tseng LM, Lee HC. Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016 Jun;241(12):1281–1295. <https://doi.org/10.1177/1535370216641787>
9. van Gisbergen MW, Voets AM, Starmans MH, de Coo IF, Yadak R, Hoffmann RF, et al. How do changes in the mtDNA and mitochondrial dysfunction influence cancer and cancer therapy? Challenges, opportunities and models. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015 Apr-Jun;764:16–30. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.01.001>
10. Musicco C, Cormio G, Pesce V, Loizzi V, Cicinelli E, Resta L, et al. Mitochondrial Dysfunctions in Type I Endometrial Carcinoma: Exploring Their Role in Oncogenesis and Tumor Progression. *Int J Mol Sci.* 2018 Jul 17;19(7):2076. <https://doi.org/10.3390/ijms19072076>
11. Кутилин Д. С., Гусарева М. А., Кошелева Н. Г. Уровень копийности генетических локусов и малоинвазивная оценка эффективности лучевой терапии у больных раком прямой кишки. *Российский биотерапевтический журнал.* 2022;21(4):41–49. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-21-4-41-49>
12. Цандекова М. Р., Порханова Н. В., Кит О. И., Кутилин Д. С. Малоинвазивная молекулярная диагностика серозной аденокарциномы яичника высокой и низкой степени злокачественности. *Онкогинекология.* 2021;4(40):35–49. [https://doi.org/10.52313/22278710\\_2021\\_4\\_35](https://doi.org/10.52313/22278710_2021_4_35)
13. Кит О. И., Водолажский Д. И., Кутилин Д. С., Малейко М. Л., Двадненко К. В., Енин Я. С., и др. Копийность генов GSTP1, NFKB1 и локуса HV2 митохондриальной ДНК при некоторых гистологических типах рака желудка. *Успехи современного естествознания.* 2015;1–6:918–921.
14. Fernandes J, Michel V, Camorlinga-Ponce M, Gomez A, Maldonado C, De Reuse H, et al. Circulating mitochondrial DNA level, a non-invasive biomarker for the early detection of gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Nov;23(11):2430–2438. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0471>
15. Кутилин Д. С., Айрапетова Т. Г., Анистратов П. А., Пыльцин С. П., Лейман И. А., Чубарян А. В., и др. Изменение относительной копийности генетических локусов во внеклеточной ДНК у пациентов с аденокарциномой легкого. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2017; 3-2(195-2):74–82.
16. Xu Y, Zhou J, Yuan Q, Su J, Li Q, Lu X, Zhang L, Cai Z, Han J. Quantitative detection of circulating MT-ND1 as a potential biomarker for colorectal cancer. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021 Oct 1;21(5):577–586. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2021.5576>
17. Xu YC, Su J, Zhou JJ, Yuan Q, Han JS. Roles of MT-ND1 in Cancer. *Curr Med Sci.* 2023 Oct;43(5):869–878. <https://doi.org/10.1007/s11596-023-2771-0>
18. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Кутилин Д. С., Нескубина И. В., Бандовкина В. А., и др. Особенности копийности митохондриальных генов и транскриптов микроРНК в плазме крови больных аденокарциномой эндометрия и миомой. *Успехи молекулярной онкологии.* 2025;12(1):76–83. <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2025-12-1-76-83>
19. Цандекова М. Р., Порханова Н. В., Кутилин Д. С. Молекулярные подтипы серозной аденокарциномы яичника и выживаемость пациенток. *Онкогинекология.* 2022;4(44):4–24. [https://doi.org/10.52313/22278710\\_2022\\_4\\_4](https://doi.org/10.52313/22278710_2022_4_4)
20. Hazelton WD, Prest M, Chen L, Rouse K, Elkin EB, Ferris JS, et al. Trends in uterine cancer incidence and mortality: insights from a natural history model. *J Natl Cancer Inst.* 2025 Sep 1;117(9):1891–1903. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaf135>
21. Reznik E, Miller ML, Şenbabaoğlu Y, Riaz N, Sarungbam J, Tickoo SK, et al. Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers. *Elife.* 2016 Feb 22;5:e10769. <https://doi.org/10.7554/elife.10769>
22. Kang S., Kim Y. Current Unveiling Key Research Trends in Endometrial Cancer: A Comprehensive Topic Modeling Analysis. *Healthcare (Basel).* 2025;13(13):1567. <https://doi.org/10.3390/healthcare13131567>

## References

1. Kutilin DS, Nikitin IS, Kit OI. Features of some transcription factors gene expression in the malignancy tissues of the corpus uteri. *Advances in Molecular Oncology.* 2019;6(1):57–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2019-6-1-57-62>
2. McGuire S. *World Cancer Report 2014.* Geneva, Switzerland: World health organization, international agency for research on cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr.* 2016;7(2):418–419. <https://doi.org/10.3945/an.116.012211>

3. Luo Y, Ma J, Lu W. The Significance of mitochondrial dysfunction in cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5598 <https://doi.org/10.3390/ijms21165598>.
4. Kit OI, Frantsiyants EM, Ilchenko SA, Bandovkina VA, Neskubina IV, Shikhlyarova AI, et al. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) content in tumor cell mitochondria from colorectal cancer patients. *South Russian Journal of Cancer.* 2025;6(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-2>
5. Srinivasan S., Guha M., Kashina A., Avadhani N.G. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics-The cancer connection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2017;1858(8):602–614. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2017.01.004>
6. Księżakowska-Łakoma K, Żyła M, Wilczyński JR. Mitochondrial dysfunction in cancer. *Prz Menopauzalny.* 2014 May;13(2):136–144. <https://doi.org/10.5114/pm.2014.42717>
7. 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>
8. Hsu CC, Tseng LM, Lee HC. Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016 Jun;241(12):1281–1295. <https://doi.org/10.1177/1535370216641787>
9. van Gisbergen MW, Voets AM, Starmans MH, de Coo IF, Yadak R, Hoffmann RF, et al. How do changes in the mtDNA and mitochondrial dysfunction influence cancer and cancer therapy? Challenges, opportunities and models. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015 Apr-Jun;764:16–30. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.01.001>
10. Musicco C, Cormio G, Pesce V, Loizzi V, Cicinelli E, Resta L, et al. Mitochondrial Dysfunctions in Type I Endometrial Carcinoma: Exploring Their Role in Oncogenesis and Tumor Progression. *Int J Mol Sci.* 2018 Jul 17;19(7):2076. <https://doi.org/10.3390/ijms19072076>
11. Kutilin DS, Gusareva MA, Kosheleva NG. Genetic locus copy number variation level and minimally invasive assessment of radiation therapy efficiency in rectal cancer patients. *Russian Journal of Biotherapy.* 2022;21(4):41–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-21-4-41-49>
12. Tsandekova MR, Porkhanova NV, Kit OI, Kutilin DS. Minimally invasive molecular diagnosis of high-grade and low-grade serous adenocarcinoma of the ovary. *Oncogynecology.* 2021;4(40):35–49. (In Russ.). [https://doi.org/10.52313/22278710\\_2021\\_4\\_35](https://doi.org/10.52313/22278710_2021_4_35)
13. Kit OI, Vodolazhsky DI, Kutilin DS, Maleyko ML, Dvadenko KV, Enin YS, et al. THE Copy number of genes GSTP1, NFKB1 of mitochondrial DNA in some histological types of gastric cancer. *Advances in Current Natural Sciences.* 2015;1–6:918–921. (In Russ.).
14. Fernandes J, Michel V, Camorlinga-Ponce M, Gomez A, Maldonado C, De Reuse H, et al. Circulating mitochondrial DNA level, a non-invasive biomarker for the early detection of gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Nov;23(11):2430–2438. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0471>
15. Kutilin DS, Ayrapetova TG, Anistratov PA, Pyltsin SP, Leyman IA, Chubaryan AV, et al. Relative copy number variation of genetic loci in the cell-free DNA in patients with lung adenocarcinoma. *Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences.* 2017; 3-2(195-2):74–82. (In Russ.).
16. Xu Y, Zhou J, Yuan Q, Su J, Li Q, Lu X, Zhang L, Cai Z, Han J. Quantitative detection of circulating MT-ND1 as a potential biomarker for colorectal cancer. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021 Oct 1;21(5):577–586. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2021.5576>
17. Xu YC, Su J, Zhou JJ, Yuan Q, Han JS. Roles of MT-ND1 in Cancer. *Curr Med Sci.* 2023 Oct;43(5):869–878. <https://doi.org/10.1007/s11596-023-2771-0>
18. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Kutilin DS, Neskubina IV, Bandovkina VA, et al. Features of mitochondrial genes copy numbers and microRNA transcripts in endometrial adenocarcinoma and fibroids patients blood plasma. *Advances in Molecular Oncology.* 2025;12(1):76–83. <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2025-12-1-76-83>
19. Tsandekova MR, Porkhanova NV, Kutilin DS. Serous ovarian adenocarcinoma molecular subtypes and patient survival. *Oncogynecology.* 2022;4(44):4–24. (In Russ.). [https://doi.org/10.52313/22278710\\_2022\\_4\\_4](https://doi.org/10.52313/22278710_2022_4_4)
20. Hazelton WD, Prest M, Chen L, Rouse K, Elkin EB, Ferris JS, et al. Trends in uterine cancer incidence and mortality: insights from a natural history model. *J Natl Cancer Inst.* 2025 Sep 1;117(9):1891–1903. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaf135>
21. Reznik E, Miller ML, Şenbabaoğlu Y, Riaz N, Sarungbam J, Tickoo SK, et al. Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers. *Elife.* 2016 Feb 22;5:e10769. <https://doi.org/10.7554/elife.10769>
22. Kang S., Kim Y. Current Unveiling Key Research Trends in Endometrial Cancer: A Comprehensive Topic Modeling Analysis. *Healthcare (Basel).* 2025;13(13):1567. <https://doi.org/10.3390/healthcare13131567>

#### Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – д.м.н., академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, eLibrary SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, WoS ResearcherID: U-2241-2017

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

Кит О. И., Франциянц Е. М., Кутилин Д. С., Качесова П. С., Шейко Е. А., Шихлярова А. И., Нескубина И. В.<sup>✉</sup>, Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Адамян А. О., Женило В. М., Меньшенина В. А., Верескунова А. А., Озеркова Е. А. Вариации числа копий генов, регулирующих функционирование митохондрий, при доброкачественных и злокачественных новообразованиях тела матки

Кутилин Денис Сергеевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8942-3733>, eLibrary SPIN: 8382-4460, AuthorID: 794680, Scopus Author ID: 55328886800

Качесова Полина Сергеевна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, eLibrary SPIN: 5784-0475, AuthorID: 57159, Scopus Author ID: 55144158500, WoS ResearcherID: AAF-3998-2019

Шейко Елена Александровна – к.б.н., 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/0000-0002-6916-8996>, eLibrary SPIN: 7293-3480, AuthorID: 479978, Scopus Author ID: 6701477706, WoS ResearcherID: AAE-4016-2022

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2943-7655>, eLibrary SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus AuthorID: 6507723229, WoS ResearcherID: Y-6275-2018

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

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

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., доцент, 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, WoS ResearcherID: AAE-3540-2019

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>

Женило Вита Михайловна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-1493-8540>

Меньшенина Валерия Алексеевна – студент ФГАОВ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-4350-6521>

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

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

#### Information about authors:

Oleg I. Kit – Dr. Sci. (Medicine), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director General of the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, eLibrary SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, WoS ResearcherID: U-2241-2017

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

Denis S. Kutilin – Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8942-3733>, eLibrary SPIN: 8382-4460, AuthorID: 794680, Scopus Author ID: 55328886800

Polina S. Kachesova – Cand. Sci. (Biology), researcher at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, eLibrary SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500, WoS ResearcherID: AAF-3998-2019

Elena A. Sheiko – Cand. Sci. (Biology), senior researcher at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>, eLibrary SPIN: 7293-3480, AuthorID: 479978, Scopus Author ID: 6701477706, WoS ResearcherID: AAE-4016-2022

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

Irina V. Neskubina ✉ – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, eLibrary SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, WoS ResearcherID: AAE-3540-2019

Alla O. Adamyan – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-5101-7509>

Vita M. Zhenilo – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-1493-8540>

Valeriia A. Menshenina – student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-4350-6521>

Alexandra 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

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

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

#### Участие авторов:

Kit O. I. – научное редактирование;

Франциянц Е. М. – концепция и дизайн исследования;

Кутилин Д. С. – написание текста статьи, концепция и дизайн исследования;

Качесова П. С. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;

Шейко Е. А. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;

Шихлыарова А. И. – проверка критически важного интеллектуального содержания;

Нескубина И. В. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;

Бандовкина В. А. – редактирование текста статьи;

Каплиева И. В. – проверка критически важного интеллектуального содержания;

Адамян А. О. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;

Женило В. М. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;

Меньшенина В. А. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;

Верескунова А. А. – сбор и обработка материалов, оформление библиографии;

Озеркова Е. 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:

Kit O. I. – scientific editing;

Frantsiyants E. M. – concept and design of the study;

Kutilin D. S. – writing the article, concept and design of the study;

Kachesova P. S. – collection and processing of materials, statistical processing;

Sheiko E. A. – collection and processing of materials, statistical processing;

Shikhlyarova A. I. – review of critical intellectual content;

Neskubina I. V. – editing the text of the article, concept and design of the study;

Bandovkina V. A. – editing the text of the article;

Kaplieva I. V. – review of critical intellectual content;

Adamyan A. O. – collection and processing of materials, statistical processing;

Zhenilo V. M. – collection and processing of materials, statistical processing;

Menshenina V. A. – collection and processing of materials, statistical processing;

Vereskunova A. A. – collection and processing of materials, preparation of bibliography;

Ozerkova E. 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.

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

**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 No 22 утвержден 05.09.2023.

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

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

**Compliance with ethical standards:** the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Written informed consent was obtained from all patients for the collection and transfer of biological material for scientific research and government-funded projects conducted for public and social benefit. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 22, approved on September 5, 2023).

**Funding:** this work was not funded.

Статья поступила в редакцию 09.09.2025; одобрена после рецензирования 01.06.2026; принята к публикации 10.06.2026 г.

The article was submitted 09.09.2025; approved after reviewing 01.06.2026; accepted for publication 10.06.2026.



## Планиметрические исследования ран с применением нейросетевой технологии

Н. О. Михайлов<sup>1,2</sup>, А. А. Глухов<sup>1</sup>, А. А. Андреев<sup>1,2</sup>, А. Ю. Лаптиёва<sup>1,3✉</sup>, А. П. Остроушко<sup>1,3</sup>,  
О. В. Судаков<sup>1</sup>, М. В. Аралова<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины, г. Воронеж, Российская Федерация

<sup>3</sup> Клиническая больница «РЖД-Медицина г. Воронеж», г. Воронеж, Российская Федерация

<sup>4</sup> Воронежская областная клиническая больница No1, г. Воронеж, Российская Федерация

✉ [laptievaa@mail.ru](mailto:laptievaa@mail.ru)

### Аннотация

В клинической практике одним из ключевых методов контроля эффективности лечения ран мягких тканей является определение площади раневой поверхности. Нейросетевые технологии являются перспективным методом для расчета площади раневой поверхности, определения признаков течения раневого процесса и планирования персонализированного лечения в соответствии с клинической динамикой.

**Цель исследования.** Анализ результатов измерения площадей раневых поверхностей с использованием программы WoundVision.

**Материалы и методы.** Исследование проведено в трех блоках: стендовые испытания – схематические раны и муляжи, экспериментальные – у лабораторных животных и клинические – у пациентов с трофическими язвами. Сравнивали точность определения площади раневой поверхности с методом Л. Н. Поповой, программами для персонального компьютера ImageJ, UniversalDesktopRuler и WoundVision, мобильным приложением ImitoWound.

**Результаты.** Установлено, что точность расчета площади раны зависит от формы контура и кривизны поверхности. ImageJ и UniversalDesktopRuler систематически занижали результаты – средняя точность составила 80–88 %. Приложение ImitoWound демонстрировало стабильность получаемых результатов со средней точностью 92 %, но хуже справлялась с изогнутыми поверхностями. Программа WoundVision за счет применения нейросетевых технологий и 3D-сканирования продемонстрировала лучшие результаты в исследуемых группах. При использовании программы WoundVision при измерении схематических ран получена средняя площадь  $98,27 \pm 0,65$  %, муляжей –  $99,19 \pm 0,49$  %, ран у лабораторных животных –  $98,52 \pm 4,17$  %, у пациентов с трофическими язвами –  $98,52 \pm 4,17$  %.

**Заключение.** Разработанная программа WoundVision является наиболее точным методом из исследуемых аналогов. Однако имеется ряд ограничений, например, использование специализированной камеры. Тем не менее метод Л. Н. Поповой остается самым точным из существующих, но трудоемким из-за затрат времени на его реализацию и наличия ограничений.

**Ключевые слова:** раны, раневая поверхность, планиметрия, площадь ран, нейросетевые технологии

**Для цитирования:** Михайлов Н. О., Глухов А. А., Андреев А. А., Лаптиёва А. Ю., Остроушко А. П., Судаков О. В., Аралова М. В. Планиметрические исследования ран с применением нейросетевой технологии. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(2): 79-90. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-6> EDN: MOLMSJ

**Для корреспонденции:** Лаптиёва Анастасия Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры общей и амбулаторной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация; врач-хирург ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Воронеж», г. Воронеж, Российская Федерация

Адрес: 394036, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

E-mail: [laptievaa@mail.ru](mailto:laptievaa@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-1425>, eLibrary SPIN: 7626-9016, AuthorID: 1021173, Scopus Author ID: 57222068825

## Planimetric wound assessment using neural network technology

N. O. Mikhailov<sup>1,2</sup>, A. A. Glukhov<sup>1</sup>, A. A. Andreev<sup>1,2</sup>, A. Yu. Laptiyova<sup>1,3</sup>✉, A. P. Ostroushko<sup>1,3</sup>, O. V. Sudakov<sup>1</sup>, M. V. Aralova<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh, Russian Federation

<sup>3</sup> Clinical Hospital "RZD-Medicine Voronezh", Voronezh, Russian Federation

<sup>4</sup> Voronezh Regional Clinical Hospital No.1, Voronezh, Russian Federation

✉ [laptievaa@mail.ru](mailto:laptievaa@mail.ru)

### Abstract

In clinical practice, one of the key methods for monitoring the effectiveness of soft tissue wound treatment is the assessment of wound surface area. Neural network technologies represent a promising approach for calculating wound surface area, identifying signs of wound healing progression, and planning personalized treatment according to clinical dynamics.

**Purpose of the study.** To analyze the results of wound surface area measurements obtained using the WoundVision software.

**Materials and methods.** The study was conducted in three stages: bench testing using schematic wounds and wound models, experimental testing in laboratory animals, and clinical evaluation in patients with trophic ulcers. The accuracy of wound surface area assessment was compared using the L. N. Popova method, ImageJ, UniversalDesktopRuler, and WoundVision computer software, as well as the ImitoWound mobile application.

**Results.** The accuracy of wound area calculation was found to depend on contour shape and surface curvature. ImageJ and UniversalDesktopRuler systematically underestimated measurements, with an average accuracy of 80–88 %. The ImitoWound application demonstrated stable results with an average accuracy of 92 %, although its performance decreased on curved surfaces. Due to the implementation of neural network technologies and 3D scanning, the WoundVision software demonstrated the best results across all study groups. When using WoundVision, the mean accuracy of wound area measurements was  $98.27 \pm 0.65$  % for schematic wounds,  $99.19 \pm 0.49$  % for wound models,  $98.52 \pm 4.17$  % for wounds in laboratory animals, and  $98.52 \pm 4.17$  % for trophic ulcers in patients.

**Conclusion.** The developed WoundVision software demonstrated the highest accuracy among the evaluated methods. However, several limitations remain, including the need for a specialized camera. Nevertheless, the L. N. Popova method remains the most accurate currently available technique, although it is labor-intensive because of the time required for its implementation and its practical limitations.

**Keywords:** wounds, wound surface, planimetry, wound area, neural network technologies

**For citation:** Mikhailov N. O., Glukhov A. A., Andreev A. A., Laptiyova A. Yu., Ostroushko A. P., Sudakov O. V., Aralova M. V. Planimetric wound assessment using neural network technology. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(2): 79-90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-6>  
EDN: MOLMSJ

**For correspondence:** Anastasia Yu. Laptiyova – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh N.N. Burdenko State Medical University; surgeon, Clinical Hospital "RZD-Medicine Voronezh", Voronezh, Russian Federation  
Address: 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation  
E-mail: [laptievaa@mail.ru](mailto:laptievaa@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-1425>, eLibrary SPIN: 7626-9016, AuthorID: 1021173, Scopus Author ID: 57222068825

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема лечения ран мягких тканей сохраняет свою актуальность, что обусловлено высокой частотой встречаемости травм различного характера [1–4]. Для оценки эффективности лечения традиционно применяют планиметрические, биохимические и микробиологические методы, а также проводят морфологические и морфометрические исследования [5, 6]. Одним из наиболее эффективных и доступных методов в клинической практике является определение динамики сокращения площади ран, что является ключевым критерием оценки течения раневого процесса и регенерации мягких тканей. Снижение скорости закрытия раневого дефекта может являться одним из признаков развития раневой инфекции. По данным исследований, послеоперационные раневые инфекции составляют 14–16 % от всех внутрибольничных инфекций [7, 8].

Для проведения планиметрических исследований могут быть применены различные контактные методы контурной и весовой планиметрии, расчет площади с использованием геометрических формул, мобильные приложения, программы для персональных компьютеров, сканеры и лазерные сетки [9–17]. Несмотря на многообразие методов, существующие способы расчета площади раневых поверхностей имеют ряд недостатков: результаты измерений при использовании контактных методов зачастую субъективны и зависят от исследователя, а 3D-решения отличаются высокой стоимостью и ограниченной доступностью.

Развитие нейросетевых технологий открывает новые возможности в лечении ран мягких тканей: можно распознавать контуры раневых дефектов и рассчитывать их площадь, определять признаки течения раневого процесса и планировать персонализированное лечение в соответствии с клинической динамикой.

Для выполнения планиметрических исследований сотрудниками кафедры общей и амбулаторной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Воронеж, Российская Федерация) совместно с ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (г. Воронеж, Российская Федерация) была разработана программа WoundVision, основанная на применении нейросетевых технологий и 3D-камеры [18, 19].

**Цель исследования:** анализ результатов измерения площадей раневых поверхностей с использованием программы WoundVision.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено сравнение точности расчета площади раневой поверхности с применением программ для персонального компьютера ImageJ (NIH, США), UniversalDesktopRuler (AVPSoft, Россия) и WoundVision (ООО «ИИМЕДСКАН», Россия), мобильного приложения ImitoWound (imito AG, Швейцария) и ручного метода Л. Н. Поповой.

Критериями отбора программ для персонального компьютера ImageJ и UniversalDesktopRuler стали их функциональность и доступность. Выбор мобильного приложения ImitoWound обусловлен наибольшей точностью измерений согласно данным проведенных ранее исследований [20].

Программа WoundVision основана на применении нейросетевых технологий и 3D-камеры. Для корректной работы требуется специальная камера Intel RealSense D415, позволяющая сделать снимок раневой поверхности в трех вариантах – 2D, 3D-модель и изображение в инфракрасном спектре. Основу архитектуры нейросети составила сверточная сеть U-net. Обучающая выборка составила свыше 5000 фотографий раневых поверхностей у пациентов хирургического профиля, собранная в стандартизированных условиях. Тестовой выборкой послужили фотографии, полученные в ходе данного исследования. Измерение площади раневой поверхности с помощью данной программы реализуется следующим образом: рану располагают на однородном фоне без посторонних предметов, раневую поверхность очищают от перевязочного материала, сгустков крови, остатков лекарственных средств; далее на расстоянии 25 см делают снимок при помощи камеры Intel RealSense D415, после чего при помощи разработанных алгоритмов производится определение контура дефекта и дальнейший расчет площади. В процессе исследования установлено, что вышеперечисленные предметы существенно влияют на погрешность исследования, т.к. могут быть восприняты программой как раневой дефект, вследствие чего необходимо повторно провести измерение.

Метод Л. Н. Поповой реализуется путем наложения стерильной прозрачной миллиметровой пленки на раневую поверхность и дальнейшим ручным определением площади раны.

Для создания фотографий, которые использовались для расчета площади раневой поверхности с применением ImitoWound, ImageJ, UniversalDesktopRuler, применялся мобильный телефон Google Pixel 7 на операционной системе Android 14, основная камера 50 + 12 Мп. Во время исследования все снимки делали с расстояния 25 см

от объектива камеры, закрепленной на штативе, до раневой поверхности, соблюдали одинаковое расположение меток относительно раны, из кадра удаляли любые посторонние предметы.

Исследование проведено в 3 блоках: I – проведение стендовых испытаний, II – экспериментальный, III – клинический. В I блоке исследования, проведенном на базе мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России выделены 2 серии: 1-я – схематические раны и 2-я – муляжи.

1-я серия I блока этапа состояла из 4 групп: 1-я группа – определение площади схематических ран на плоской поверхности, 2-я, 3-я и 4-я группы – схематические раны, нарисованные на цилиндрических поверхностях диаметром 7, 10 и 20 см, имитирующих предплечье, плечо и голову соответственно. В каждой группе выделялись подгруппы, в которых изучались круглые, овальные, квадратные, прямоугольные, треугольные и трапециевидные схематические раны мягких тканей с заранее известной площадью. Производился расчет площади схематических ран с применением исследуемых методов и сравнение полученных данных с исходной площадью, которая была вычислена с использованием формул для расчета площади стандартных геометрических формул.

Во 2-й серии I блока исследования были использованы муляжи ран при переломе плеча («*Simulaid compound fracture humerus*») и после травматической ампутации нижней конечности («*Leg amputation wound for accident simulation kit*», фрагмент).

II блок исследования – экспериментальные раны у лабораторных животных, был проведен на базе Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России и выполнен как дополнение к научно-исследовательским работам по различным тематикам и направлениям, в задачи которых измерение площади ран не входило, например, изучались раны после выполнения хирургических доступов для обеспечения основных этапов операций у крыс линии Wistar.

В III блоке также выделены 2 серии: 1-я серия – определение точности исследуемых программ при определении площади раневых поверхностей у 40 пациентов с трофическими язвами в хирургических отделениях БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» и ВУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1». Все исследования проведены с получением письменного согласия пациентов на обработку персональных данных, собранных в обезличенном виде.

Во 2-й серии I блока, а также во II и III блоках результаты метода Л. Н. Поповой приняты за 100 %

в связи с его высокой точностью, не зависящей от степени искривленности раневой поверхности [21].

Суммарно произведено 4200 измерений с использованием всех предложенных методов в трех блоках исследования: в I блоке – 1200, во II – 1200, в III – 2400, соответственно.

### Статистический анализ

Использовались методы описательной статистики с предварительной оценкой нормальности распределения как точности измерения площади раневой поверхности с помощью предложенных методик, так и времени, затраченного на проведение исследования, – графический, численный и количественные тесты (тест Колмогорова – Смирнова, тест Шапиро – Уилка). Проводился расчет среднего значения полученных результатов, среднеквадратичного отклонения, ошибки среднего в пределах исследуемых групп. Первым этапом проведен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, после выявления различий применяли t-test Стьюдента для определения достоверности различий среди выделенных выборок. Уровень достоверности полученных результатов различий принят за 5 % ( $p < 0,05$ ). Обработка данных проведена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0 и Microsoft Office Excel 2010.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты, полученные при анализе точности измерения площадей схематических ран на плоской поверхности в 1-й группе I блока исследования, представлены в табл. 1. Среди компьютерных программ наиболее близкие результаты по отношению к исходной площади продемонстрировали UniversalDesktopRuler и WoundVision со средними значениями  $91,78 \pm 4,21$  % и  $98,76 \pm 0,55$  % соответственно. Для ImageJ средний результат по всем группам исследования составил  $84,59 \pm 2,40$  %.

Во 2-й группе при увеличении угла искривления поверхности в связи с наложением схематических ран на цилиндр диаметром 7 см продолжается снижение результатов определения площади (табл. 2). Однако в данном блоке программа WoundVision демонстрирует наименьшую погрешность измерения при среднем значении  $97,68 \pm 0,77$  %. При использовании ImageJ определяется занижение размеров площади схематических ран в данной группе на  $6,07 \pm 2,66$  % по сравнению с 1-й группой, для UniversalDesktopRuler –  $5,18 \pm 1,96$  %.

В 3-й группе исследования, при наложении исследуемых схематических ран на цилиндрическую поверхность диаметром 10 см для имитации поверхности плеча отмечается достоверное снижение сред-

него уровня полученных данных с использованием программ ImageJ и UniversalDesktopRuler по отношению к известной площади (табл. 2).

Программа ImageJ занижала размеры исследуемых схематических ран в среднем на  $2,89 \pm 1,43$  %, UniversalDesktopRuler –  $3,64 \pm 1,31$  %. Использование программы WoundVision также показало снижение определяемого параметра на  $0,47 \pm 0,04$  %. При использовании UniversalDesktopRuler и ImageJ также отмечается снижение результатов измерения площа-

ди схематических ран – среднее значение составило  $88,14 \pm 5,52$  % и  $81,70 \pm 12,87$  % соответственно.

В 4-й группе степень кривизны поверхности снижается поскольку схематические раны находятся на сферической поверхности диаметром 20 см (табл. 4). В данном случае возрастает и качество определения площади по сравнению с 2-й и 3-й группами исследования I блока. Для ImageJ данный показатель составил  $83,40 \pm 4,84$  %, UniversalDesktopRuler –  $87,73 \pm 4,50$  %, для WoundVision –  $98,41 \pm 0,78$  %. Использование мо-

**Таблица 1. Результаты измерения площадей схематических ран на плоской поверхности в 1-й группе I блока исследования по отношению к исходной площади, %**  
**Table 1. Results of measuring the areas of schematic wounds on a flat surface in group 1 of the first block of the study in relation to the initial area, %**

Форма / Shape	Мобильное приложение ImitoWound / The mobile app ImitoWound	Компьютерные программы / Computer software		
		ImageJ	Universal Desktop Ruler	WoundVision
Круглая / Round	$94,13 \pm 6,28^*$	$87,73 \pm 4,37^*$	$83,04 \pm 6,71^*$	$98,53 \pm 0,19$
Овальная / Oval	$93,76 \pm 7,11^*$	$84,52 \pm 2,67^*$	$85,89 \pm 2,47^*$	$99,17 \pm 0,21$
Квадратная / Square	$96,03 \pm 4,38^*$	$81,41 \pm 0,26^*$	$97,78 \pm 2,22$	$99,03 \pm 0,09$
Прямоугольная / Rectangular	$97,38 \pm 4,51^*$	$83,83 \pm 0,21^*$	$98,58 \pm 1,41^*$	$97,86 \pm 1,37$
Треугольная / Triangular	$91,86 \pm 6,93^*$	$90,72 \pm 1,76^*$	$97,45 \pm 5,63^*$	$98,61 \pm 1,36$
Трапецевидная / Trapezoidal	$90,13 \pm 7,22^*$	$79,35 \pm 5,16^*$	$87,98 \pm 6,84^*$	$99,37 \pm 0,13$
Среднее значение без учета формы / The average value regardless of the shape	$93,88 \pm 6,07$	$84,59 \pm 2,40$	$91,78 \pm 4,21$	$98,76 \pm 0,55$

Примечания: \* – достоверность различий по сравнению с исходной площадью,  $p < 0,05$ .  
 Notes: \* – the significance of the differences compared to the initial area,  $p < 0.05$ .

**Таблица 2. Результаты измерения площадей схематических ран на цилиндрических поверхностях диаметром 7 см имитирующих поверхность предплечья, %**  
**Table 2. Results of measuring the areas of schematic wounds on cylindrical surfaces with a diameter of 7 cm imitating the surface of the forearm, %**

Форма / Shape	Мобильное приложение ImitoWound / The mobile app ImitoWound	Компьютерные программы / Computer software		
		ImageJ	Universal Desktop Ruler	WoundVision
Круглая / Round	$91,43 \pm 10,49^*$	$83,04 \pm 5,86^*$	$77,21 \pm 11,93^*$	$98,03 \pm 0,82$
Овальная / Oval	$89,13 \pm 6,97^*$	$81,32 \pm 3,07^*$	$79,94 \pm 3,97^*$	$98,76 \pm 0,23$
Квадратная / Square	$93,51 \pm 5,73^*$	$78,69 \pm 2,87^*$	$94,66 \pm 3,01^*$	$97,86 \pm 0,31$
Прямоугольная / Rectangular	$94,72 \pm 5,46^*$	$74,97 \pm 3,68^*$	$93,58 \pm 2,22^*$	$96,32 \pm 1,37$
Треугольная / Triangular	$87,70 \pm 13,23^*$	$81,48 \pm 8,76^*$	$92,17 \pm 9,30^*$	$97,72 \pm 1,04$
Трапецевидная / Trapezoidal	$88,15 \pm 6,47^*$	$71,65 \pm 6,17^*$	$82,44 \pm 6,64^*$	$97,42 \pm 0,85$
Среднее значение без учета формы / The average value regardless of shape	$90,77 \pm 8,05$	$78,52 \pm 5,06$	$86,66 \pm 6,17$	$97,68 \pm 0,77$

Примечания: \* – достоверность различий по сравнению с исходной площадью,  $p < 0,05$ .  
 Notes: \* – the significance of the differences compared to the initial area,  $p < 0.05$ .

бильного приложения ImitoWound позволяет определить среднюю площадь  $92,53 \pm 5,65$  %, уступая WoundVision на  $5,88 \pm 4,87$  %.

Во 2-й серии I блока исследования при определении площади ран на муляжах при переломе плеча и рваной раны на ноге программа ImageJ демонстрирует лучшие результаты по сравнению с UniversalDesktopRuler, что скорее всего связано с особенностью алгоритмов расчета:  $86,88 \pm 3,41$  %

и  $89,79 \pm 2,03$  % (табл. 5). Наилучшие результаты получены при использовании программы WoundVision со средней точностью  $99,19 \pm 0,49$  %, что свидетельствует о том, программа может работать как со сложным контуром раневого дефекта, так и с объемной формой. Использование мобильного приложения ImitoWound позволяет определить площадь раневого дефекта со средним показателем  $96,67 \pm 6,59$  %.

**Таблица 3. Результаты измерения площадей схематических ран на цилиндрических поверхностях диаметром 10 см имитирующих поверхность плеча, %**  
**Table 3. Results of measuring the areas of schematic wounds on cylindrical surfaces with a diameter of 10 cm simulating the surface of the shoulder, %**

Форма / Shape	Мобильное приложение ImitoWound / The mobile app ImitoWound	Компьютерные программы / Computer software		
		ImageJ	Universal Desktop Ruler	WoundVision
Круглая / Round	$93,24 \pm 11,67^*$	$84,21 \pm 5,38^*$	$79,33 \pm 8,43^*$	$98,22 \pm 0,64$
Овальная / Oval	$90,87 \pm 11,37^*$	$83,26 \pm 4,16^*$	$82,47 \pm 5,65^*$	$99,19 \pm 0,38$
Квадратная / Square	$95,94 \pm 6,38^*$	$80,83 \pm 0,91^*$	$92,36 \pm 2,76^*$	$98,03 \pm 0,17$
Прямоугольная / Rectangular	$97,15 \pm 6,38^*$	$80,31 \pm 0,82^*$	$93,37 \pm 3,75^*$	$97,54 \pm 0,97$
Треугольная / Triangular	$87,53 \pm 11,82^*$	$87,81 \pm 5,68^*$	$96,28 \pm 4,65^*$	$98,03 \pm 0,74$
Трапецевидная / Trapezoidal	$89,24 \pm 6,17^*$	$73,83 \pm 6,03^*$	$85,03 \pm 7,96^*$	$98,73 \pm 0,19$
Среднее значение без учета формы / The average value regardless of shape	$92,32 \pm 8,96$	$81,70 \pm 3,83$	$88,14 \pm 5,52$	$98,29 \pm 0,51$

Примечания: \* – достоверность различий по сравнению с исходной площадью,  $p < 0,05$ .

Notes: \* – the significance of the differences compared to the initial area,  $p < 0.05$ .

**Таблица 4. Результаты измерения площадей схематических ран на сферической поверхности диаметром 20 см имитирующих поверхность головы, %**  
**Table 4. Results of measuring the areas of schematic wounds on a spherical surface with a diameter of 20 cm simulating the surface of the head, %**

Форма / Shape	Мобильное приложение ImitoWound / The mobile app ImitoWound	Компьютерные программы / Computer software		
		ImageJ	Universal Desktop Ruler	WoundVision
Круглая / Round	$93,73 \pm 7,91^*$	$85,32 \pm 4,53^*$	$81,74 \pm 7,43^*$	$99,42 \pm 0,21$
Овальная / Oval	$92,34 \pm 6,11^*$	$82,52 \pm 5,11^*$	$84,11 \pm 3,76^*$	$99,53 \pm 0,14$
Квадратная / Square	$94,87 \pm 4,47$	$86,45 \pm 0,91^*$	$82,79 \pm 2,76^*$	$98,23 \pm 0,64$
Прямоугольная / Rectangular	$95,61 \pm 3,24$	$81,43 \pm 2,35^*$	$96,37 \pm 2,11^*$	$97,11 \pm 1,04$
Треугольная / Triangular	$90,28 \pm 7,52^*$	$89,58 \pm 9,68^*$	$95,86 \pm 3,65^*$	$97,93 \pm 1,86$
Трапецевидная / Trapezoidal	$88,36 \pm 4,69^*$	$75,14 \pm 6,48^*$	$85,53 \pm 7,31^*$	$98,29 \pm 0,82$
Среднее значение без учета формы / The average value regardless of shape	$92,53 \pm 5,65$	$83,40 \pm 4,84$	$87,73 \pm 4,50$	$98,41 \pm 0,78$

Примечания: \* – достоверность различий по сравнению с исходной площадью,  $p < 0,05$ .

Notes: \* – the significance of the differences compared to the initial area,  $p < 0.05$ .

При анализе результатов определения площади раневой поверхности у лабораторных животных получены следующие данные (табл. 6). Программы ImageJ и UniversalDesktopRuler демонстрируют схожие показатели  $87,7 \pm 2,99$  % и  $86,2 \pm 5,35$  %, соответственно. Применение приложения ImitoWound позволяет получить результат  $92,83 \pm 5,87$  %, а WoundVision –  $97,46 \pm 3,78$  %.

У пациентов хирургического профиля в III блоке исследования результаты определения площади трофических язв схожи с предыдущим блоком (табл. 7). Программа ImageJ показала результат  $83,74 \pm 9,83$  %,

UniversalDesktopRuler –  $86,34 \pm 7,21$  %, WoundVision –  $98,52 \pm 4,17$  %, ImitoWound –  $92,68 \pm 6,21$  %. Причинами погрешности, вероятно, является сложность раневого контура у данных пациентов, его объем и наличие изгибов мягких тканей раны, выраженных в разной степени в зависимости от локализации.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование доказало, что точность определения площади ран зависит не только от используемого метода измерения, но и от особен-

**Таблица 5. Результаты определения площадей муляжей ран по отношению к известной площади, %**  
Table 5. Results of determining the areas of wounds moulage in relation to the known area, %

Тип муляжа / Model type	Мобильное приложение ImitoWound / The mobile app ImitoWound	Компьютерные программы / Computer software		
		ImageJ	Universal Desktop Ruler	WoundVision
Рана при переломе плеча / Shoulder fracture injury	$95,74 \pm 6,47^*$	$86,88 \pm 3,41^*$	$84,67 \pm 4,61^*$	$99,02 \pm 0,73$
Рваная рана на ноге / Laceration on the leg	$97,61 \pm 6,72^*$	$89,79 \pm 2,03^*$	$86,51 \pm 3,27^*$	$99,36 \pm 0,26$

Примечания: \* – достоверность различий по сравнению методом Л.Н. Поповой,  $p < 0,05$   
Notes: \* – the reliability of differences compared to the method of L.N. Popova,  $p < 0.05$

**Таблица 6. Результаты измерения площадей ран у лабораторных крыс линии Wistar в III блоке исследования по отношению к методу Л.Н. Поповой, %**  
Table 6. Results of wound area measurements in Wistar laboratory rats in the third study block relative to the L. N. Popova method, %

Результаты измерения площади по сравнению с методом Л.Н. Поповой, % / The results of measuring the area compared with the method of L.N. Popova, %	Мобильное приложение ImitoWound / The mobile app ImitoWound	Компьютерные программы / Computer software		
		ImageJ	Universal Desktop Ruler	WoundVision
	$92,83 \pm 5,87^*$	$87,7 \pm 2,99^*$	$86,2 \pm 5,35^*$	$97,46 \pm 3,78^*$

Примечания: \* – достоверность различий по сравнению методом Л.Н. Поповой,  $p < 0,05$ .  
Notes: \* – the reliability of differences compared to the method of L.N. Popova,  $p < 0.05$ .

**Таблица 7. Результаты определения площади дефектов поверхностных ран мягких тканей у пациентов по отношению к методу Л.Н. Поповой, %**  
Table 7. Results of superficial soft tissue wound area assessment in patients relative to the L.N. Popova method, %

Результаты определения площади трофических язв у пациентов / Results of trophic ulcer area assessment in patients	Мобильное приложение ImitoWound / The mobile app ImitoWound	Компьютерные программы / Computer software		
		ImageJ	Universal Desktop Ruler	WoundVision
	$92,68 \pm 6,21^*$	$83,74 \pm 9,83^*$	$86,34 \pm 7,21^*$	$98,52 \pm 4,17^*$

Примечания: \* – достоверность различий по сравнению методом Л.Н. Поповой,  $p < 0,05$ .  
Notes: \* – the reliability of differences compared to the method of L.N. Popova,  $p < 0.05$ .

ностей формы контура и степени искривленности поверхности. Полученные данные согласуются с данными исследований, посвященных цифровой планиметрии ран, в которых отмечается снижение точности 2D-снимков при локализации раневых дефектов на анатомически изогнутых участках тела [12–14].

Использование программ ImageJ и UniversalDesktopRuler для определения площади ран показало наличие достоверности различия по сравнению с известной площадью во всех блоках исследования. Применение данных программ как основного метода проведения планиметрических исследований является нецелесообразным. Возможными причинами являются ошибки определения масштаба и дальнейшего расчета площади дефекта, точности ручного определения контура раны. При анализе точности измерения площадей схематических ран на сферических и цилиндрических поверхностях отмечено резкое снижение получаемых результатов, что свидетельствует о том, что данные программы не учитывают изгиб плоскости при проведении расчетов. Аналогичные ограничения использования ImageJ и UniversalDesktopRuler подтверждается и другими авторами, акцентирующие внимание на том, что использование их на искривленных поверхностях сопровождается выраженной погрешностью при отсутствии механизмов пространственной калибровки [12, 13].

Мобильное приложение ImitoWound демонстрирует стабильные высокие результаты работы на протяжении всего эксперимента по сравнению с компьютерными программами ImageJ и UniversalDesktopRuler. Однако точность расчетов также снижается при работе с ранами, расположенными на изогнутых поверхностях в I, II и III блоках исследования. Возможно, это связано с особенностями масштабирования изображения и зависимостью от расположения калибровочной метки относительно раны и камеры устройства. Полученные данные сопоставимы с результатами ранее выполненных исследований цифровой планиметрии с использованием мобильных устройств [20].

При использовании программы WoundVision при измерении схематических ран получена средняя площадь  $98,27 \pm 0,65$  %, муляжей –  $99,19 \pm 0,49$  %, ран у лабораторных животных –  $97,46 \pm 3,78$  %, у пациентов с трофическими язвами –  $98,52 \pm 4,17$  %. Полученные данные позволяют рекомендовать программу WoundVision в качестве метода выбора для проведения планиметрических исследований в хирургии, при условии отсутствия перехода раневого дефекта с одной анатомической области на другую. Использо-

ванием трехмерной реконструкции зоны раны позволило минимизировать влияние искривленности поверхности и повысить точность определения площади как при стендовых испытаниях, так и в экспериментальных и клинических условиях. Полученные данные согласуются с современными тенденциями развития искусственного интеллекта в хирургии, где отмечается важность сочетанного использования методов машинного обучения и трехмерной визуализации [15–17]. Однако программа имеет техническое ограничение – для корректной работы требуется камера IntelRealSense D415. В дальнейшем планируется доработка алгоритма для возможности использования мобильных устройств и переход на более совершенные алгоритмы нейросети, например U-net 3D.

Несмотря на развитие цифровых решений для проведения планиметрических исследований метод Л. Н. Поповой остается самым точным, однако самым трудоемким из-за затрат времени на его реализацию и наличия ограничений – глубокие раны, возможность смещения пленки в процессе обведения контуров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Точность цифровой планиметрии раневых поверхностей определяется формой дефекта и степенью кривизны исследуемой области. Использование 2D-изображений при работе с изученными компьютерными программами сопровождается увеличением погрешности измерений при локализации ран на изогнутых поверхностях и наличии сложного контура неправильной формы. Применение программы WoundVision, основанной на сочетании нейросетевых алгоритмов и 3D-сканирования, позволило обеспечить высокую точность определения площади ран как в экспериментальных условиях у лабораторных животных, так и в клиническом блоке у пациентов с трофическими язвами.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности внедрения технологий машинного обучения и трехмерной визуализации в клиническую практику для объективной оценки течения раневого процесса и эффективности лечения. Использование подобных систем может позволить стандартизировать планиметрические исследования, снизить субъективность и повысить качество наблюдения за пациентами хирургического профиля. Дальнейшими перспективными направлениями являются разработка и адаптация алгоритмов для использования их на мобильных устройствах, расширение обучающей выборки.

## Список источников

1. Kaye KS, Petty LA, Shorr AF, Zilberberg MD. Current Epidemiology, Etiology, and Burden of Acute Skin Infections in the United States. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 8;68(Suppl 3):S193–S199. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz002>
2. Wang W, Meng Q, Li Q, Liu J, Zhou M, Jin Z, Zhao K. Chitosan Derivatives and Their Application in Biomedicine. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 12;21(2):487. <https://doi.org/10.3390/ijms21020487>
3. International Wound Infection Institute (IWII) Wound Infection in Clinical Practice. *Wounds International*. 2022. Доступно по: <https://woundsinternational.com/wp-content/uploads/2023/05/IWII-CD-2022-web.pdf> Дата обращения: 06.05.2026.
4. Williams M. Wound infections: an overview. *Br J Community Nurs*. 2021 Jun 1;26(Sup6):S22–S25. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2021.26.sup6.s22>
5. Григорьян А. Ю. Применение факторного анализа при исследовании эффективности местного лечения гнойных ран кожи и мягких тканей. *Тверской медицинский журнал*. 2023;4:78–80. EDN: OTOLMR
6. Ibraheem WI, Bhati AK, Hakami NA, Alshehri AD, Wadani MHM, Ageeli FME. Comparison of Digital Planimetry and Ruler Methods for the Measurement of Extraction Socket Wounds. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jan 10;59(1):135. <https://doi.org/10.3390/medicina59010135>
7. Табалдыев А. Т. Современные методы лечения гнойных ран и их эффективность. *Бюллетень науки и практики*. 2022;8(12):311–319. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/85/36>
8. Аль-Канани Э. С. Х., Солошенко А. В., Николаев С. Б., Олейник Н. В., Герасимов И. В., Иващук О. Д., и др. Инфекционные осложнения после плановых операций в многопрофильном стационаре. *Актуальные проблемы медицины*. 2024;47(1):99–118. <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2024-47-1-99-118>
9. Ивануса С. Я., Рисман Б. В., Шаяхметов Р. Е., Янишевский А. В., Бабенко М. В., Шипилов П. А. Компьютерная планиметрия как метод объективного контроля заживления ран при синдроме диабетической стопы. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2023;25(2):239–248. <https://doi.org/10.17816/brmma321607>
10. Михайлов Н. О., Боков Д. А., Андреев А. А., Глухов А. А. Сравнительный анализ современных методов планиметрии в изучении ран мягких тканей. *Профилактическая медицина*. 2022;25(5-2):46. EDN: FANAZR
11. Дерий Э. К., Зиновьев Е. В., Крайнюков П. Е., Костяков Д. В., Кокорин В. В., Хрускина Е. В., Бояринов Б. О. Методы определения площади раневой поверхности. *Военно-медицинский журнал*. 2022;343(3):61–65. [https://doi.org/10.52424/00269050\\_2022\\_343\\_3\\_61](https://doi.org/10.52424/00269050_2022_343_3_61)
12. Sánchez-Jiménez D, Buchón-Moragues FF, Escutia-Muñoz B, Botella-Estrada R. SfM-3DULC: Reliability of a new 3D wound measurement procedure and its accuracy in projected area. *Int Wound J*. 2022 Jan;19(1):44–51. <https://doi.org/10.1111/iwj.13595>
13. Foltynski P, Ladyzynski P. Digital Planimetry with a New Adaptive Calibration Procedure Results in Accurate and Precise Wound Area Measurement at Curved Surfaces. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 Jan;16(1):128–136. <https://doi.org/10.1177/1932296820959346>
14. Lucas Y, Niri R, Treuillet S, Douzi H, Castaneda B. Wound Size Imaging: Ready for Smart Assessment and Monitoring. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021 Nov;10(11):641–661. <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0937>
15. Robinson CJ, Dickie B, Lindner C, Herrera J, Dingle L, Reid AJ, et al. Complex wound analysis using AI. *Comput Biol Med*. 2025 May;190:109945. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2025.109945>
16. Liu H, Sun W, Cai W, Luo K, Lu C, Jin A, et al. Current status, challenges, and prospects of artificial intelligence applications in wound repair theranostics. *Theranostics*. 2025 Jan 2;15(5):1662–1688. <https://doi.org/10.7150/thno.105109>
17. Назаренко А. Г., Клейменова Е. Б., Молодченков А. И., Пономарчук А. С., Герасимова Н. П., Юрченкова Е. С., Яшина Л. П. Применение методов машинного обучения для анализа изображений хронических ран. *Искусственный интеллект и принятие решений*. 2025;1:103–114. <https://doi.org/10.14357/20718594250109>
18. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025667847 Российская Федерация. Система обучения нейросетевой модели для сегментации ран мягких тканей: заявл. 11.06.2025 : опубл. 09.07.2025. Н. О. Михайлов, А. В. Максимов, А. А. Андреев, А. А. Глухов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. EDN: BGKAQX
19. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025680231 Российская Федерация. Система автоматизированного распознавания и измерения площади ран: заявл. 11.06.2025: опубл. 04.08.2025. Н. О. Михайлов, А. В. Максимов, А. А. Андреев, А. А. Глухов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. EDN: LQYJSE
20. Михайлов Н. О., Глухов А. А., Андреев А. А., Лаптиёва А. Ю., Судаков О. В., Иващков В. Ю., Денисенко А. С. Сравнительный анализ точности и времени расчета площади раневой поверхности с использованием мобильных приложений. *Наука и инновации в медицине*. 2025;10(2):161–168. <https://doi.org/10.35693/sim643331>
21. Боков Д. А., Михайлов Н. О. Сравнительный анализ современных методик измерения площади раневой поверхности. *Молодежный инновационный вестник*. 2022;11(2):27–31. EDN: HXOLEK

## References

1. Kaye KS, Petty LA, Shorr AF, Zilberberg MD. Current Epidemiology, Etiology, and Burden of Acute Skin Infections in the United States. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 8;68(Suppl 3):S193–S199. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz002>
2. Wang W, Meng Q, Li Q, Liu J, Zhou M, Jin Z, Zhao K. Chitosan Derivatives and Their Application in Biomedicine. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 12;21(2):487. <https://doi.org/10.3390/ijms21020487>
3. International Wound Infection Institute (IWII) Wound Infection in Clinical Practice. *Wounds International*. 2022. Available at: <https://woundsinternational.com/wp-content/uploads/2023/05/IWII-CD-2022-web.pdf> Accessed: 06.05.2026.
4. Williams M. Wound infections: an overview. *Br J Community Nurs*. 2021 Jun 1;26(Sup6):S22–S25. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2021.26.sup6.s22>
5. Grigoryan A.Yu. Application of factor analysis in studying the efficiency of local treatment of purulent wounds of the skin and soft tissues. *Tver Medical Journal* 2023;4:78–80. (In Russ.). EDN: OTOLMR
6. Ibraheem WI, Bhati AK, Hakami NA, Alshehri AD, Wadani MHM, Ageeli FME. Comparison of Digital Planimetry and Ruler Methods for the Measurement of Extraction Socket Wounds. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jan 10;59(1):135. <https://doi.org/10.3390/medicina59010135>
7. Tabaldyev AT. Modern methods for the treatment of purulent wounds and their efficiency. *Bulletin of Science and Practice*. 2022;8(12):311–319. (In Russ.). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/85/36>
8. Al-Kanani ES, Soloshenko AV, Nikolayev SB, Oleynik NV, Gerasimov IV, Ivashchuk OD, et al. Purulent complications after planned operations in a multidisciplinary hospital. *Challenges in Modern Medicine* 2024;47(1):99–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2024-47-1-99-118>
9. Ivanusa SY, Risman BV, Shayakhmetov RE, Yanishevskiy AV, Babenko MV, Shipilov PA. Computer planimetry as an objective control method for wound healing in diabetic foot syndrome. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2023;25(2):239–248. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/brmma321607>
10. Mikhailov NO, Bokov DA, Andreev AA, Glukhov AA. Comparative analysis of modern methods of planimetry in the study of soft tissue wounds. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2022;25(5-2):46. (In Russ.). EDN: FANAZR
11. Derii EK, Zinovev EV, Krainyukov PE, Kostyakov DV, Kokorin VV, Khruskina EV, Boyarinov BO. Approaches to determining the area of the wound surface. *Military Medical Journal*. 2022;343(3):61–65. (In Russ.). [https://doi.org/10.52424/00269050\\_2022\\_343\\_3\\_61](https://doi.org/10.52424/00269050_2022_343_3_61)
12. Sánchez-Jiménez D, Buchón-Moragues FF, Escutia-Muñoz B, Botella-Estrada R. SfM-3DULC: Reliability of a new 3D wound measurement procedure and its accuracy in projected area. *Int Wound J*. 2022 Jan;19(1):44–51. <https://doi.org/10.1111/iwj.13595>
13. Foltynski P, Ladyzynski P. Digital Planimetry with a New Adaptive Calibration Procedure Results in Accurate and Precise Wound Area Measurement at Curved Surfaces. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 Jan;16(1):128–136. <https://doi.org/10.1177/1932296820959346>
14. Lucas Y, Niri R, Treuillet S, Douzi H, Castaneda B. Wound Size Imaging: Ready for Smart Assessment and Monitoring. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021 Nov;10(11):641–661. <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0937>
15. Robinson CJ, Dickie B, Lindner C, Herrera J, Dingle L, Reid AJ, et al. Complex wound analysis using AI. *Comput Biol Med*. 2025 May;190:109945. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2025.109945>
16. Liu H, Sun W, Cai W, Luo K, Lu C, Jin A, et al. Current status, challenges, and prospects of artificial intelligence applications in wound repair theranostics. *Theranostics*. 2025 Jan 2;15(5):1662–1688. <https://doi.org/10.7150/thno.105109>
17. Nazarenko AG, Kleimenova EB, Molodchenkov AI, Ponomarchuk AS, Gerasimova NP, Yurchenkova ES, Yashina LP. Application of machine learning methods to image analysis of chronic wounds. *Artificial Intelligence and Decision Making* 2025;1:103–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.14357/20718594250109>
18. Certificate of state registration of the computer program No. 2025667847 Russian Federation. Neural network model training system for segmentation of soft tissue wounds: application 11.06.2025: published 09.07.2025. Mikhailov N.O., Maksimov A.V., Andreev A.A., Glukhov A.A.; applicant Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.). EDN: BGKAQX
19. Certificate of state registration of the computer program No. 2025680231 Russian Federation. Automated wound area recognition and measurement system: application 11.06.2025: published 04.08.2025. Mikhailov N.O., Maksimov A.V., Andreev A. A., Glukhov A.A.; applicant Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.). EDN: LQYJSE
20. Mikhailov NO, Glukhov AA, Andreev AA, Laptieva AYu, Sudakov OV, Ivashkov VYu, Denisenko AS. Comparative analysis of accuracy and time of calculation of wound surface area using mobile applications. *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(2):161–168. (In Russ.). <https://doi.org/10.35693/sim643331>
21. Bokov DA, Mikhailov NO. Comparative analysis of modern methods of measuring the area of the wound surface. *Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik*. 2022;11(2):27–31. (In Russ.). EDN: HXOLEK

**Информация об авторах:**

Михайлов Николай Олегович – ассистент кафедры общей и амбулаторной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация; младший научный сотрудник Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, г. Воронеж, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1710-205X>, eLibrary SPIN: 6113-7105, AuthorID: 1101564, Scopus Author ID: 58655484300

Глухов Александр Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и амбулаторной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-7611>, eLibrary SPIN: 3821-2175, AuthorID: 160844, Scopus Author ID: 7005231400

Андреев Александр Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация; старший научный сотрудник Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, г. Воронеж, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8215-7519>, eLibrary SPIN: 1394-5147, AuthorID: 159833, Scopus Author ID: 57222067005, WoS ResearcherID: R-6129-2016

Лаптиёва Анастасия Юрьевна ✉ – к.м.н., доцент кафедры общей и амбулаторной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация; врач-хирург ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Воронеж», г. Воронеж, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-1425>, eLibrary SPIN: 7626-9016, AuthorID: 1021173, Scopus Author ID: 57222068825

Остроушко Антон Петрович – доцент кафедры общей и амбулаторной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация; врач-хирург ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Воронеж», г. Воронеж, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3656-5954>, eLibrary SPIN: 9811-2385, AuthorID: 526119, Scopus Author ID: 55682195400, WoS ResearcherID: P-5589-2017

Судаков Олег Валериевич – д.м.н., профессор кафедры организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-2300>, eLibrary SPIN: 2640-7362, AuthorID: 444937, Scopus Author ID: 58149751200

Аралова Мария Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация; заведующая Центром амбулаторной хирургии БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница No1», г. Воронеж, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4257-5120>, eLibrary SPIN: 8115-2155, AuthorID: 902444, Scopus Author ID: 57073922500

**Information about authors:**

Nikolai O. Mikhailov – Assistant, Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh N.N. Burdenko State Medical University; Junior Researcher, Scientific Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1710-205X>, eLibrary SPIN: 6113-7105, AuthorID: 1101564, Scopus Author ID: 58655484300

Alexandr A. Glukhov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-7611>, eLibrary SPIN: 3821-2175, AuthorID: 160844, Scopus Author ID: 7005231400

Alexandr A. Andreev – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh N.N. Burdenko State Medical University; Senior Researcher, Scientific Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8215-7519>, eLibrary SPIN: 1394-5147, AuthorID: 159833, Scopus Author ID: 57222067005, WoS ResearcherID: R-6129-2016

Anastasia Yu. Laptiyova ✉ – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh N.N. Burdenko State Medical University; surgeon, Clinical Hospital "RZD-Medicine Voronezh", Voronezh, Russian Federation, Voronezh, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-1425>, eLibrary SPIN: 7626-9016, AuthorID: 1021173, Scopus Author ID: 57222068825

Anton P. Ostroushko – Associate Professor, Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh N.N. Burdenko State Medical University; surgeon, Clinical Hospital "RZD-Medicine Voronezh", Voronezh, Russian Federation, Voronezh, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3656-5954>, eLibrary SPIN: 9811-2385, AuthorID: 526119, Scopus Author ID: 55682195400, WoS ResearcherID: P-5589-2017

Oleg V. Sudakov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Healthcare Organization, Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-2300>, eLibrary SPIN: 2640-7362, AuthorID: 444937, Scopus Author ID: 58149751200

Maria V. Aralova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh N.N. Burdenko State Medical University; Head of the Center for Outpatient Surgery, Voronezh Regional Clinical Hospital No.1, Voronezh, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4257-5120>, eLibrary SPIN: 8115-2155, AuthorID: 902444, Scopus Author ID: 57073922500

**Участие авторов:**

Михайлов Н. О. – проведение исследования, анализ материала, написание текста;  
Глухов А. А. – редактирование, утверждение финального варианта статьи;  
Андреев А. А. – концепция исследования, итоговые выводы;  
Лаптиёва А. Ю. – проведение исследования, анализ материала, написание текста;  
Остроушко А. П. – написание текста, редактирование;  
Судаков О. В. – статистическая обработка данных;  
Аралова М. В. – написание текста, редактирование.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

**Contribution of the authors:**

Mikhailov N. O. – conducting research, analyzing the material, writing the text;  
Glukhov A. A. – editing, approval of the final version of the article;  
Andreev A. A. – research concept, final conclusions;  
Laptiyova A. Yu. – conducting research, analyzing the material, writing the text;  
Ostroushko A. P. – writing text, editing;  
Sudakov O. V. – statistical data processing;  
Aralova M. V. – writing text, editing.  
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

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

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). При работе с лабораторными животными соблюдались национальные принципы по уходу и использованию лабораторных животных (Приказ Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. №755). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (выписка из протокола заседания №7 от 13.12.2022). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

**Финансирование:** финансирование работ проведено за счет средств гранта «Студенческий стартап III-очередь» Фонда содействия инновациям, договор №1215ГСС15-L/88191 от 24.08.2023.

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

**Compliance with ethical standards:** the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. When working with laboratory animals, the National principles for the care and use of laboratory animals were observed (Order No. 755 of the USSR Ministry of Health dated 08/12/1977). The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Voronezh N.N. Burdenko State Medical University (extract from the minutes of meeting No. 7 dated December 13, 2022). Informed consent was obtained from all participants in the study.

**Funding:** the study was funded by the "Student Startup III" grant of the Foundation for Assistance to Innovations under Contract No. 1215GSS15-L/88191 dated August 24, 2023.



## Оценка фармакологической эффективности экстракта шикши черной при аллоксан-индуцированном диабете у крыс

Н. В. Плаксен<sup>1</sup>✉, С. Г. Пономарчук<sup>1</sup>, Л. В. Устинова<sup>1</sup>, А. А. Саликова<sup>1</sup>, Д. С. Жигаев<sup>2</sup>,  
О. М. Степачева<sup>1</sup>, А. Л. Шевченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, г. Владивосток, Российская Федерация

✉ natalya.plaksen@mail.ru

### Аннотация

Спектр биоактивности растительных метаболитов, выявленных в плодах растения *Empetrum nigrum* L., собранных в Камчатском крае, представляет практический интерес в отношении профилактики и коррекции нарушений при возраст-ассоциированных заболеваниях.

**Цель исследования.** Изучение влияния жидкого экстракта плодов шикши черной (*Empetrum nigrum*) на метаболические и оксидативные нарушения при аллоксан-индуцированном диабете у крыс.

**Материалы и методы.** После идентификации фенольных соединений и сапонинов в продуктах *Empetrum nigrum* проводили скрининг их биологической активности с помощью программы компьютерного прогнозирования Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) в режиме online. В экспериментальных исследованиях определили гипогликемический, гепатопротекторный, антиоксидантный эффекты жидкого экстракта шикши черной при аллоксан-индуцированном диабете под контролем общепринятых биохимических анализов по стандартным методикам на оборудовании Mindray BC-480. Влияние жидкого экстракта *Empetrum nigrum* на показатели антиоксидантной защиты на фоне введения аллоксана оценивали спектрофотометрически по изменениям малонового диальдегида (МДА), индекса антирадикальной активности. С помощью метода ДНК-комет производили оценку уровня поврежденных ДНК в гепатоцитах после воздействия аллоксана и исследуемого экстракта.

**Результаты.** При моделировании сахарного диабета у крыс применение жидкого экстракта плодов *Empetrum nigrum* приводило к снижению показателя гипергликемии (глюкозы) на 23,9 %, показателя окислительного стресса – МДА на 38,7 % и повышение суммарного показателя антирадикальной активности на 38,3 % по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Метод ДНК-комет демонстрировал повреждающее действие аллоксана на клетки печени: в контрольной группе некрозоапоптотических клеток в 1,6 раз больше, чем в группе, получавшей исследуемый экстракт плодов шикши черной ( $p < 0,05$ ). Изменения абсолютной и относительной массы печени и биохимических показателей подтверждали улучшения при назначении экстракта плодов *Empetrum nigrum* L. Данные сопоставляли с эффектами референтного препарата рутина (бигликозид кверцетина).

**Заключение.** Проведенное исследование расширяет данные о гипогликемическом, гепатопротекторном, антиоксидантном действии *Empetrum nigrum*, что представляет интерес для фармацевтики и практической медицины.

**Ключевые слова:** *Empetrum nigrum*, шикша черная, сахарный диабет, аллоксан-индуцированный диабет, PASS online, биохимические показатели крови крыс

**Для цитирования:** Плаксен Н. В., Пономарчук С. Г., Устинова Л. В., Саликова А. А., Жигаев Д. С., Степачева О. М., Шевченко А. Л. Оценка фармакологической эффективности экстракта шикши черной при аллоксан-индуцированном диабете у крыс. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(2): 91-103. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-7> EDN: GKUEEQ

**Для корреспонденции:** Плаксен Наталья Васильевна – к.м.н., доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация

Адрес: 690002, Россия, Приморский край г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

E-mail: natalya.plaksen@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6885-004X>, eLibrary SPIN: 5735-0618, AuthorID: 797637, Scopus Author ID: 12647658500

## Evaluation of the pharmacological efficacy of black crowberry (*Empetrum nigrum* L.) extract in a rat model of alloxan-induced diabetes

N. V. Plaksen<sup>1</sup>✉, S. G. Ponomarchuk<sup>1</sup>, L. V. Ustinova<sup>1</sup>, A. A. Salikova<sup>1</sup>, D. S. Zhigaev<sup>2</sup>, O. M. Stepacheva<sup>1</sup>, A. L. Shevchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>2</sup> Center for Hygiene and Epidemiology, Vladivostok, Russian Federation

✉ [natalya.plaksen@mail.ru](mailto:natalya.plaksen@mail.ru)

### Abstract

The spectrum of bioactive metabolites identified in the fruits of *Empetrum nigrum* L. collected in the Kamchatka Territory is of particular interest for the prevention and correction of disorders associated with age-related diseases.

**Purpose of the study.** To investigate the effects of a liquid extract of black crowberry (*Empetrum nigrum*) fruits on metabolic and oxidative disturbances in rats with alloxan-induced diabetes.

**Materials and methods.** Following the identification of phenolic compounds and saponins in *Empetrum nigrum* fruits, the biological activities of these compounds were screened using the online Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) software. Experimental studies were conducted to evaluate the hypoglycemic, hepatoprotective, and antioxidant effects of the liquid extract of black crowberry fruits in rats with alloxan-induced diabetes. Assessments were performed using standard biochemical assays and conventional analytical methods on a Mindray BC-480 analyzer. The effects of the *Empetrum nigrum* liquid extract on antioxidant defense parameters following alloxan administration were evaluated spectrophotometrically by measuring malondialdehyde (MDA) levels and the total antiradical activity index. The comet assay was used to assess the genotoxic effects of alloxan and of the investigated extract.

**Results.** In the rat model of diabetes mellitus, administration of the liquid extract of *Empetrum nigrum* fruits resulted in a 23.9 % reduction in hyperglycemia (blood glucose level), a 38.7 % decrease in malondialdehyde concentration, and a 38.3 % increase in total antiradical activity compared with the control group ( $p < 0.05$ ). The comet assay demonstrated the damaging effect of alloxan on liver cells: the number of necrotic and apoptotic cells in the control group was 1.6-fold higher than in the group receiving the black crowberry fruit extract ( $p < 0.05$ ). Changes in absolute and relative liver weight, as well as biochemical parameters, further confirmed the beneficial effects of *Empetrum nigrum* L. fruit extract administration. The observed effects were compared with those of the reference compound rutin (a quercetin diglycoside).

**Conclusion.** The present study expands current knowledge regarding the hypoglycemic, hepatoprotective, and antioxidant properties of *Empetrum nigrum*, highlighting its potential relevance for pharmaceutical development and clinical applications.

**Keywords:** *Empetrum nigrum*, black crowberry, diabetes mellitus, alloxan-induced diabetes, PASS online, rat blood biochemical parameters

**For citation:** Plaksen N. V., Ponomarchuk S. G., Ustinova L. V., Salikova A. A., Zhigaev D. S., Stepacheva O. M., Shevchenko A. L. Evaluation of the pharmacological efficacy of black crowberry (*Empetrum nigrum* L.) extract in a rat model of alloxan-induced diabetes. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(2): 91-103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-7> EDN: GKUEEQ

**For correspondence:** Natalya V. Plaksen – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pharmacy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Address: 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation

E-mail: [natalya.plaksen@mail.ru](mailto:natalya.plaksen@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6885-004X>, eLibrary SPIN: 5735-0618, AuthorID: 797637, Scopus Author ID: 12647658500

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В работах ряда отечественных и зарубежных авторов отмечается высокая фармакологическая активность фенольных соединений семейства *Ericaceae*. В традиционной медицине Тибета, Монголии и других азиатских стран накоплен обширный фактический материал о возможности поддерживать состояние длительной компенсации, предупреждать развитие манифестации сахарного диабета (СД) при скрытых формах, при неконкретизированных нарушениях обмена веществ, бессоннице, утомлении, неврозах, церебропротективных расстройствах с помощью растительных лекарственных средств, в том числе представителей семейства *Ericaceae* [1–6].

*Empetrum nigrum* L. – вечнозеленый кустарничек, цветет весной зеленовато-розовыми и красновато-фиолетовыми цветками; ветви зеленого, коричневого или красноватого цвета; листья простые, кожистые; плод – черная непрозрачная костянка со светло-коричневыми семенами. Известно, что ягоды шикши сибирской имеют пищевое применение. В плодах *Empetrum nigrum* содержатся аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая, аспарагиновая кислоты, лейцин, фенилаланин и др.), урсоловая и органические кислоты (аскорбиновая, винная, лимонная, яблочная), витамины, флавоноиды, антоцианы, которые проявляют потенциальные антидиабетические свойства. Так, урсоловая кислота повышает уровень инсулина, способствует сохранению  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и модулирует уровень глюкозы в крови [3–10].

Достоверно установлено, что полифенольные соединения, содержащиеся в плодах других представителей семейства *Ericaceae*, таких как брусника (*Vaccinium vitis-idaea* L.), клюква (*Vaccinium oxococcus* L.), черника (*Vaccinium myrtillus* L.), обладают антиоксидантными, гипогликемическими, онкопротекторными, кардиопротекторными антибактериальными свойствами [5, 11, 12].

В наших ранних исследованиях было доказано гипогликемическое действие сока шикши черной на модели аллоксан-индуцированного диабета [13, 14].

**Цель исследования:** изучение влияния жидкого экстракта плодов шикши черной *Empetrum nigrum* на метаболические и оксидативные нарушения при аллоксан-индуцированном диабете у крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования: жидкий экстракт плодов шикши черной (*Empetrum nigrum*). Для получения жидкого экстракта использовали плоды *Empetrum nigrum*, заготовленные в Камчатском крае в период созревания в 2025 г. в окрестностях г. Елизово.

Технология получения экстракта из плодов растения состоит из следующих стандартных процедур: подготовка сырья (измельчение), выбор экстрагента, настаивание и фильтрация [15, 16]. Параметры приготовления экстракта из высушенных плодов шикши черной: экстрагент 95 % спирт, соотношение сырья и экстрагента 1:10, размер частиц 1 мм, экстракция на водяной бане при температуре  $50 \pm 2$  °C с обратным холодильником в течение 7 сут. В плодовом экстракте установлено содержание суммы флавоноидов, фенольных соединений, антоцианов, сухого остатка. Сухой остаток экстракта из плодов *Empetrum nigrum* определяли гравиметрическим методом по ОФС.1.4.1.0021 «Экстракты» [15, 16]. Деалкоголизация жидкого экстракта проводилась на ротационном испарителе UL-2000E до получения густого осадка и полного удаления растворителя.

### Предварительный скрининг биологической активности *in silico*

Идентифицированные биологически активные вещества плодов и жидкого экстракта *Empetrum nigrum* подвергались предварительному скринингу на наличие биологической активности с помощью программы компьютерного прогнозирования Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) в online режиме [7, 8, 17]. Результаты анализа данных представлялись в виде разности между вероятностью наличия и отсутствия активности ( $P_a - P_i$ ).

### Описание модели и лабораторных животных

Исследование проводилось на крысах линии Wistar, половозрелого возраста, массой тела 210–230 г на базе вивария ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае», г. Владивостока. Количество особей в каждой группе определялось в строгом соответствии с протоколом, одобренным Этическим комитетом по защите животных, и являлось достаточным для проведения валидного статистического анализа.

Перед проведением эксперимента соблюдали карантин (14 дней) и стандартные операционные процедуры обращения с животными, в том числе, свободный доступ к воде и пище, также контролировали световой режим, температуру, влажность согласно разработанным нормативам [18]. Животные в ходе эксперимента были рандомным образом разделены на 4 группы: интактная; контрольная; опытная – прием экстракта плодов шикши, опытная – прием препарата сравнения рутин. В эксперименте референтным препаратом был выбран рутин (рутозида тригидрат, Китай, серия C001G191105) как полифенольное соединение и сосудоукрепляющее средство.

При моделировании СД в экспериментальных исследованиях использовали химическое вещество аллоксан с высокой токсичностью [13]. Аллоксан обладает диабетогенным действием только при парентеральном способе введения. При моделировании СД дозу аллоксана (100 мг/кг) экспериментально подбирали, а для определения выживаемости животных рассчитывали логарифмический критерий [19]. Для более активного проявления диабетогенного действия аллоксана у животных за 45 мин. до забора крови проводили тест на толерантность к глюкозе (ГТТ). В контрольную и опытные группы отбирали животных с развившимся диабетом (табл. 1). С целью недопущения конкурентного ингибирования между аллоксаном и глюкозой перед взятием крови животные находились в течение 24 ч на голодной диете, но при свободном доступе к воде [5, 18–23].

Результативность растений при нарушениях углеводного обмена исследователи связывают с наличием в них полифенольных соединений, в основном, флавоноидов. Порошок рутина вводили животным через зонд внутрижелудочно в дозировке 100 мг/кг в виде эмульсии, приготовленной с использованием эмульгатора Tween-80 из расчета 20 мг на 200 г массы тела животного [20]. Продолжительность эксперимента

28 сут., за 7 сут. до окончания исследования вводили свежеприготовленный раствор моногидрата аллоксана в 0,9 % растворе натрия хлорида, однократно, внутривнутрибрюшинно. Расчет индивидуальной дозы экстракта экспериментальным животным проводился в зависимости от количества сухого остатка, рекомендуемой дозы введения (300 мг/кг) и среднего веса животного [4, 6, 19].

Время приема экстракта, рутина, введения аллоксана, глюкозы в зависимости от объекта исследования представлены в табл. 1.

#### Определение и анализ биохимических показателей сыворотки крови, массы печени, степени ее повреждения

При заборе крови и аутопсии органов соблюдали следующие правила: сыворотка, используемая для анализа, должна быть свежей, лишенной следов гемолиза; органы, извлеченные при некропии (аутопсии), взвешиваются влажными, до их высыхания.

Расчет относительной массы печени (ОМП) производили по формуле:  $ОМП = \frac{\text{масса органа (мг)}}{\text{масса тела (г)}}$ . В сыворотке крови посредством анализатора Mindray BC-480 с помощью стандартного набора реактивов фирмы производителя определяли

Таблица 1. Описание исследования при моделировании аллоксан-индуцированного диабета

Table 1. Study design for the alloxan-induced diabetes model

Группы / Study groups	Дополнительные введения / Additional interventions	Время, частота введения / Timing and frequency of administration
Интактная группа (биологический контроль) / Intact group (biological control), n = 6	Стандартное питание, вода питьевая в свободном доступе / Standard diet and drinking water <i>ad libitum</i>	28 дней, глюкоза (ГТТ) <i>per os</i> на 28-й день / 28 days; glucose administered orally for the glucose tolerance test (GTT) on day 28
Контрольная группа / Control group, n = 6	Стандартное питание, аллоксан 100 мг/кг, глюкоза 2,5 мг/кг (ГТТ); вода очищенная <i>per os</i> через зонд (эквивалентный объем водного р-ра экстракта) / Standard diet, alloxan 100 mg/kg, glucose 2.5 g/kg (GTT); purified water administered orally by gavage (volume equivalent to the aqueous extract solution)	Аллоксан на 21-й день опыта, внутривнутрибрюшинно, однократно; глюкоза (ГТТ) <i>per os</i> на 28-й день / Alloxan administered intraperitoneally once on day 21; glucose (GTT) administered orally on day 28
Опытная группа I / Experimental group I, n = 6	Стандартное питание, водный деалкоголизованный экстракт плодов шикши черной ежедневно <i>per os</i> через зонд (300 мг/кг), аллоксан 100 мг/кг, глюкоза 2,5 мг/кг (ГТТ) / Standard diet, dealcoholized aqueous extract of black crowberry ( <i>Empetrum nigrum</i> ) fruits administered daily by gavage (300 mg/kg); alloxan 100 mg/kg; glucose 2.5 g/kg (GTT)	Аллоксан на 21-й день опыта, внутривнутрибрюшинно, однократно; глюкоза (ГТТ) <i>per os</i> на 28-й день; водный раствор экстракта ежедневно <i>per os</i> через зонд, однократно / Alloxan administered intraperitoneally once on day 21, glucose (GTT) administered orally on day 28; extract solution administered daily by gavage
Опытная группа II / Experimental group II, n = 6	Стандартное питание, рутин 100 мг/кг, аллоксан 100 мг/кг, глюкоза 2,5 мг/кг (ГТТ) / Standard diet; rutin 100 mg/kg, alloxan 100 mg/kg, glucose 2.5 g/kg (GTT)	Аллоксан на 21-й день опыта, внутривнутрибрюшинно, однократно; глюкоза (ГТТ) <i>per os</i> на 28-й день; рутин ежедневно <i>per os</i> через зонд в эмульсии на Tween -80, однократно / Alloxan administered intraperitoneally once on day 21, glucose (GTT) administered orally on day 28; rutin administered daily by gavage as a Tween 80 emulsion

содержание биохимических маркеров: аланиламинотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ), глюкозу.

Для оценки степени повреждения ДНК в отдельных клетках использовали метод одноэлементного гелеэлектрофореза в щелочной среде, также известный как метод ДНК-комет [24]. С помощью метода ДНК-комет (микроэлектрофорез ДНК единичной клетки) провели изучение аллоксан-индуцированных поврежденных структуры молекулы ДНК на клетках печени крыс.

### Антиоксидантный эффект экстракта плодов *Empetrum nigrum*

Для контроля состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности спектрофотометрически в гомогенатах печени измеряли концентрацию малонового диальдегида (МДА) и интегральную антирадикальную активность (ИАА) в эквивалентах Trolox [25, 26].

Определение содержания вторичных метаболитов перекисного окисления липидов МДА в гомогенатах печени проводили по стандартной методике, основанной на реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой при  $\lambda = 532$  нм и при  $\lambda = 580$  спектрофотометрически на спектрофотометре Shimadzu UV-1650 PC (Япония).

Определение ИАА проводилось в гомогенатах печени согласно методике спектрофотометрически при  $\lambda = 414$  нм на спектрофотометре Shimadzu UV-2550 (Япония).

### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с учетом того, что распределение данных не соответствовало нормальному, использовали критерий Краскела – Уоллиса с последующим непараметрическим U-критерием (Уилкоксона – Манна – Уитни), с помощью медианы (Me); нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3) [27]. В таблице и в тексте значения для показателей соответствующих групп лабораторных животных представлены в виде медианы, также нижнего и верхнего квартилей. Критический уровень значимости статистических гипотез ( $p$ ) принимали  $p < 0,05$ . Для сравнения показателей использовали изменения в процентах, рассчитываемые по медианным значениям.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам PASS-прогнозирования определено, что идентифицированные ранее тритерпеновые сапонины (урсоловая кислота), фенольные

**Таблица 2. Виды предполагаемой биологической активности идентифицированных соединений *E. nigrum* согласно данным программы компьютерного прогнозирования PASS online**  
**Table 2. Predicted biological activities of compounds identified in *E. nigrum* according to PASS online software**

Идентифицированные соединения / Identified phenolic compounds	Вероятность биологической активности ( $P_o - P_i$ ) / Predicted biological activity probability ( $P_o - P_i$ )
Урсоловая кислота / Ursolic acid	Промотор инсулина / Insulin promoter – 0,969 Гепатопротектор / Hepatoprotection – 0,96 Ингибитор проницаемости мембраны / Membrane integrity antagonist – 0,882 Ингибитор оксидоредуктазы / Oxidoreductase inhibitor – 0,873 Цитопротектор / Cytoprotectant – 0,613
Рутин (бигликозид кверцетина) / Rutin (quercetin diglycoside)	Поглотитель свободных радикалов / Free radical scavenger – 0,99 Стабилизатор целостности мембран / Membrane integrity agonist – 0,98 Ингибитор перекисного окисления липидов / Lipid peroxidation inhibitor – 0,98 Вазопротектор / Vasoprotective – 0,98 Антиканцерогенная / Anticancer – 0,97 Гепатопротектор / Hepatoprotectant – 0,97 Антиоксидантная активность / Antioxidant – 0,92
Кверцетин – гликозид (gal/glc) / Quercetin glycoside (gal/glc)	Поглотитель свободных радикалов / Free radical scavenger – 0,98 Агонист целостности мембраны / Membrane integrity agonist – 0,98 Ингибитор перекисного окисления липидов / Lipid peroxidation inhibitor – 0,97 Антиканцерогенная / Anticancer – 0,97 Гепатопротектор / Hepatoprotection – 0,96 Антиоксидантная / Antioxidant – 0,88 Вазопротектор / Vasoprotector – 0,82
Кемпферол / Kaempferol	Ингибитор проницаемости мембраны / Membrane integrity antagonist – 0,97 Антиоксидантная активность / Antioxidant activity – 0,85 Кардиопротектор / Cardioprotectant – 0,81 Вазопротектор / Vasoprotector – 0,80 Ингибитор перекисного окисления липидов / Lipid peroxidation inhibitor – 0,78 Поглотитель свободных радикалов / Free radical scavenger – 0,77

соединения (рутин, кверцетин, кемпферол) в плодах *Empetrum nigrum* могут оказывать гепатопротективное, антиоксидантное и антиканцерогенное действие за счет поглощения свободных радикалов ( $P_a - P_i > 0,9$ ), стабилизации целостности мембран клеток ( $P_a - P_i > 0,5$ ), цитопротективную активность ( $P_a - P_i > 0,8$ ) (табл. 2).

По результатам эксперимента первые признаки СД в виде диабетико-уремического синдрома после введения аллоксана у крыс контрольной группы проявились в виде изменения поведения (вялость, апатичность), выпадения волосяного покрова, полидипсии, потери массы тела. На 28-й день эксперимента масса тела контрольной группы животных снизилась на 10 %, а в опытных группах, получавших рутин и экстракт шикши черной, выросла на 2–8 % (рис. 1).

Моделирование аллоксан-индуцированного СД приводило к заметным изменениям основных биохимических показателей опытных групп в сравнении с интактной и контрольной группами. В контрольной группе уровень глюкозы в сыворотке крови увеличился в 1,5 раза по сравнению с интактной. Профилактическое введение экстракта плодов шикши и рутин вызывало достоверное снижение глюкозы по сравнению с контролем на 23,9 % и 27,8 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

Повышение цитолитических ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ) служит индикатором разрушения клеток в различных органах (печень, почки, сердце, поджелудочная железа). В контрольной группе наблюдалось достоверное повышение цитолитических ферментов

по сравнению с интактной группой. В опытной группе, получающей экстракт плодов шикши, уровень ферментов не отличался от значений в интактной группе, за исключением АСТ (повышение на 8,1 %). По сравнению с контрольной группой отмечается достоверное снижение на 32,0 % (АЛТ); на 6,1 % (АСТ), на 45,4 % (ГГТ); на 41,4 % (ЛДГ) ( $p < 0,05$ ). При введении рутина зафиксировано снижение активности ферментов на 12,7 % (АСТ), 30,7 % (ГГТ) и на 17,6 % (ЛДГ) по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Ферментодиагностика выявила статистически значимые отличия в показателях активности трансаминаз между опытными группами: повышение в группе животных, получавших рутин, на 21,2 % (ГГТ) и на 28,9 % (ЛДГ) ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Анализ абсолютной массы печени животных контрольной группы показал прирост массы органа по сравнению с интактной и опытными группами на 31,2 %, 36,7 %, 33,6 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Относительная масса печени также достоверно увеличилась в контрольной группе в 1,4 раза по сравнению с интактной и в 1,5 раза по сравнению с опытными группами ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). Аллоксан-индуцированное воздействие сопровождалось развитием выраженного оксидативного стресса, что проявлялось снижением ИАА в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) и повышением концентрации МДА в 2,1 раз ( $p < 0,001$ ) в контроле относительно интактных животных. В сравнении с опытными группами наблюдалось повышение МДА в 1,6 раза – в опытной группе I и в 1,5 раза – в опытной группе II. В контроле

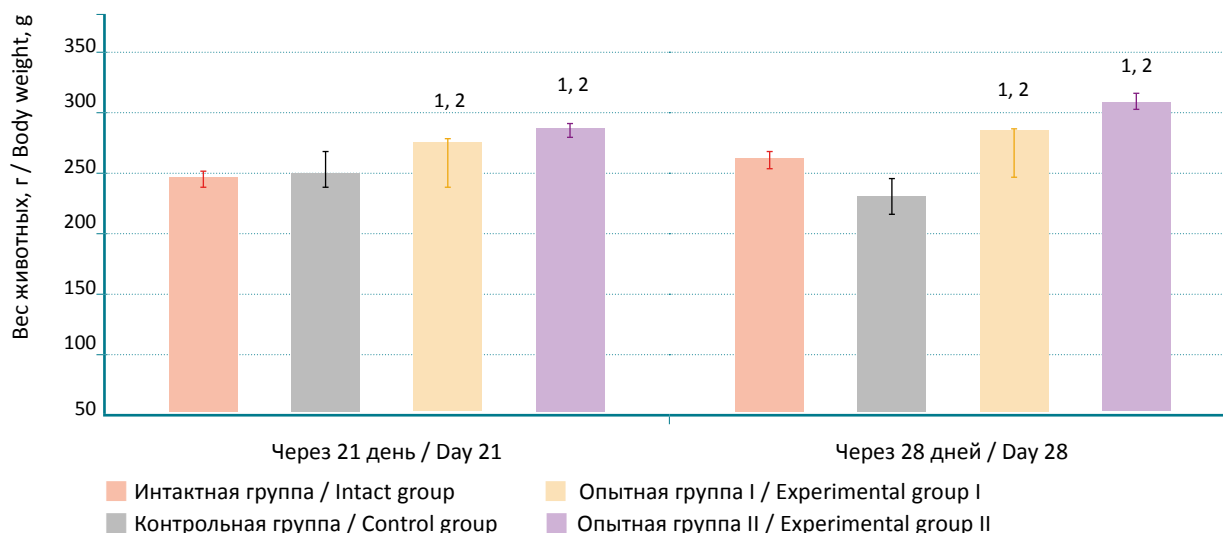


Рис. 1. Изменение веса крыс после введения аллоксана

Примечание: <sup>1</sup> – различия статистически значимы по сравнению с 1-й группой при  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> – различия статистически значимы по сравнению со 2-й группой при  $p < 0,05$ . Данные представлены в формате Me [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]

Fig. 1. Changes in body weight of rats following alloxan administration

Note: <sup>1</sup> – differences are statistically significant compared with Group 1 ( $p < 0.05$ ). <sup>2</sup> – differences are statistically significant compared with Group 2 ( $p < 0.05$ ). Data are presented as median [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]

**Таблица 3. Влияние экстракта плодов шикши на биохимические показатели в сыворотке крови при диабетогенном действии аллоксана****Table 3. Effect of Crowberry Fruit Extract on serum biochemical parameters in alloxan-induced diabetes**

Показатели / Parameters	Статистический анализ / Statistical analysis	Интактная группа / Intact group	Контрольная группа / Control group	Опытная группа I / Experimental group I	Опытная группа II / Experimental group II
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	Me (Q1;Q3)	5,9 [4,9; 6,1]	8,6 [7,9; 8,6] $p_1 < 0,001$	6,4 [6,1; 6,6] $p_2 < 0,001$	6,0 [5,9; 6,2] $p_2 < 0,001$
АЛТ, ед/л / ALT, U/L	Me (Q1;Q3)	58,3 [51,6;59,5]	78,6 [70,4; 82,9] <sup>1</sup> $p_1 < 0,001$	51,2 [49,3; 52,4] $p_2 < 0,001$	62,5 [59,6; 63,0] $p_2 < 0,001$
АСТ, ед/л / AST, U/L	Me (Q1;Q3)	150,5 [149; 158,5]	176,1 [170,73; 178,65] <sup>1</sup> $p_1 < 0,001$	164,3 [164,1;165] <sup>1</sup> $p_1 < 0,001$	150,2 [148,5; 157,4] <sup>2</sup> $p_2 < 0,001$
ГГТ, ед/л / GGT, U/L	Me (Q1;Q3)	1,8 [1,6; 2,0]	3,2 [2,6; 3,3] $p_1 < 0,001$	1,6 [1,5; 1,8] $p_2 < 0,001$	2,1 [1,9; 2,2] $p_2 < 0,002$
ЛДГ, ед/л / LDH/ U/L	Me (Q1;Q3)	610,3 [594,5; 616,2]	1009,6 [985,4; 1010,3] $p_1 < 0,001$	572,1 [571,2; 610] $p_{2,3} < 0,001$	807,8 [790,7; 846,8] $p_{1,2} < 0,001$

Примечание: <sup>1</sup> – различия статистически значимы по сравнению с интактной группой при  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> – различия статистически значимы по сравнению с опытной группой II (рутин) при  $p < 0,05$ .

Note: <sup>1</sup> – differences are statistically significant compared with the intact group ( $p < 0.05$ ); <sup>2</sup> – differences are statistically significant compared with the control group ( $p < 0.05$ ); <sup>3</sup> – differences are statistically significant compared with Experimental Group II (rutin) ( $p < 0.05$ ).

**Таблица 4. Характеристика генотоксичности аллоксана и защитного действия экстракта плодов шикши в эксперименте****Table 4. Genotoxic effects of alloxan and the protective activity of black crowberry fruit extract in the experimental study**

Показатели / Parameters	Статистический анализ / Statistical analysis	Интактная группа / Intact group	Контрольная группа / Control group	Опытная группа I / Experimental group I	Опытная группа II / Experimental group II
Масса печени, абсолютная, мг / Absolute liver weight, mg	Me (Q1;Q3)	5698 [5607; 6255]	8648,0 [8052; 8855] $p_1 < 0,001$	5138,5 [5097,6; 5334] $p_2 < 0,001$	5611,5 [546,5; 5676] $p_2 < 0,001$
Масса печени, относительная, мг/г / Relative liver weight, mg/g	Me (Q1;Q3)	26,7 [25,9; 27,8]	37,6 [35,6; 38,5] $p_1 < 0,001$	24,2 [23,9; 25,4] <sup>1,2</sup> $p_{1,2} < 0,001$	25,8 [24,3; 26,1] <sup>2</sup> $p_1 < 0,001$
Доля поврежденного ДНК в «хвосте комет», % / Percentage of damaged DNA in the comet tail, %	Me (Q1;Q3)	7,9 [7,9; 8,08]	29,6 [29,4; 30,1] $p_1 < 0,001$	18,8 [17,4; 19,2] $p_{1,2} < 0,001$	22,6 [21,9; 23,2] $p_{1,2} < 0,001$
МДА, (нмоль/г) / MDA, nmol/g	Me (Q1;Q3)	6,7 [6,6; 7,8]	14,3 [12,6; 15,5] $p_1 < 0,001$	8,9 [7,4; 10,2] $p_2 < 0,001$	9,7 [8,9; 10,2] $p_{1,2} < 0,001$
ИАА, (мкмоль/г) / Antiradical Activity Index (AAI), μmol/g	Me (Q1;Q3)	275,6 [269,8;280,5]	125,5 [124,5; 127,8] $p_1 < 0,001$	203,3 [200,6; 204,5] $p_{1,2} < 0,001$	186,3 [179,5; 190,5] $p_{1,2} < 0,001$

Примечание: <sup>1</sup> – различия статистически значимы по сравнению с интактной группой при  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$ .

Note: <sup>1</sup> – differences were statistically significant compared with the intact group ( $p < 0.05$ ). <sup>2</sup> – differences were statistically significant compared with the control group ( $p < 0.05$ ).

понижение антиоксидантной активности отмечалось в 1,6 раза (в сравнении с действием экстракта шикши) и в 1,5 раза (в сравнении с действием рутина).

Метод ДНК-комет демонстрирует более выраженное повреждающее действие химического вещества (аллоксан) на уровне клетки в контрольной группе. В опытных группах уровень фрагментации ДНК в «хвостах комет» составила в среднем  $18,8 \pm 1,5$  % (экстракт плодов шикши) и  $22,6 \pm 1,5$  % (рутин), что достоверно ниже по сравнению с контролем ( $29,8 \pm 1,7$  %)  $p < 0,05$ . Наличие повреждений ДНК на уровне отдельных клеток с преобладанием в группе контроля, свидетельствует о защитном действии экстракта шикши, сравнимом с референтным препаратом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный скрининг потенциальной биологической активности фенольных соединений и сапонинов плодов *Empetrum nigrum* выявил антиоксидантную, мембраностабилизирующую, гепатопротективную активность с вероятностью больше 70 %. Идентифицированные в исследуемых плодах *Empetrum nigrum* аминокислоты (фенилаланин, лейцин, гистидин, аргинин) участвуют в регуляции функций поджелудочной железы, в том числе выработке инсулина, влияя на уровень глюкозы в крови на разных этапах метаболизма [9, 30]. По литературным данным в составе ягод шикши почти 10-кратное преобладание содержания антоцианов по сравнению с брусникой и клюквой (семейство *Ericaceae*). Плоды являются источником полифенольных соединений, относящихся к флавонолам (кверцетин, кемпферон и другие) [10]. Флавоноиды и их производные обладают способностью уменьшать проницаемость и ломкость стенок кровеносных сосудов благодаря антиоксидантному и мембраностабилизирующему действию. Полифенольные соединения взаимодействуют со свободными радикалами замедляют процесс липоперекисления в организме.

Моделирование экспериментального СД аллоксаном (гидрофильным  $\beta$ -клеточным глюкозным аналогом) позволяет определить особенности биохимических изменений и их регулирование экстрактом плодов *Empetrum nigrum*, содержащим комплекс биологически активных веществ. Гипергликемия, сопровождающаяся аутоокислением глюкозы, индуцирует окислительный стресс, ведущий к повреждению фосфолипидов плазматических мембран тканей – мишеней и  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, которые имеют низкую активность ферментов антиоксидантной защиты [3].

Экспериментальные исследования показали, что развитие аллоксан-индуцированного диабета сопровождается выраженными нарушениями функции печени. Печень – основной орган глюконеогенеза,

в котором из неуглеводных предшественников происходит синтез глюкозы. При токсическом поражении гепатоцитов в сосудистое русло в первую очередь выходят хорошо растворимые цитоплазматические ферменты: аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы, лактатдегидрогеназа [28]. Известно, что аллоксан и глюкоза являются конкурентами для GLUT2 (глюкозный транспортер тип 2) и глюкокиназы, откуда гепатотоксичность аллоксана обусловлена наличием рецепторов к GLUT2 в клетках гепатоцитов [29]. Неизбежно возникают системные нарушения белкового, липидного, аминокислотного обменов и сопутствующими клиническими осложнениями [21, 22].

Поджелудочная железа и печень по расположению и функциям тесно взаимосвязаны, поэтому при аллоксан-индуцированном диабете происходило достоверное повышение активности печеночных ферментов АЛТ и АСТ в группах, получивших только аллоксан, что согласуется с данными других авторов [22]. АЛТ участвует в глюкозо-аланиновом цикле, способствуя образованию пирувата, предшественника глюконеогенеза. Значительную роль в процессах глюконеогенеза и гликолиза играет фермент ЛДГ, катализирующий превращение аланина в пируват – один из ключевых субстратов глюконеогенеза, а затем пируват в лактат [22]. Доказано, что ГГТ является клеточно-биохимическим маркером устойчивости к стрессу различного происхождения. Достоверный рост активности ГГТ в контрольной группе указывает на развитие оксидантного стресса при диабетическом нарушении обмена веществ. ГГТ как мембраносвязанный фермент, локализованный в эпителии желчных протоков, участвует в защите клеток от окислительного стресса посредством расщепления внеклеточного глутатиона и повышения доступности аминокислот для его внутриклеточного синтеза. Литературные данные свидетельствуют о том, что повышенная активность ГГТ связана также с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [22, 29]. Введение экстракта плодов *Empetrum nigrum*, помимо нормализации показателей цитолиза, способствовало восстановлению антиоксидантной защиты печени грызунов, что проявлялось в снижении уровня продуктов перекисного окисления липидов – МДА, фермента ГГТ (маркера повреждения гепатоцитов при стрессе) и повышении индекса антирадикальной активности.

Метод ДНК-комет позволяет количественно сравнить повреждение ДНК на уровне отдельных гепатоцитов при моделировании аллоксан-индуцированного диабета. Было установлено, что в интактной группе практически отсутствует повреждение ДНК: ядра имеют округлую форму без признаков миграции ДНК, что указывает на целостность генетического материала. В контрольной груп-

пе выявлены выраженные повреждения: большинство клеток демонстрируют характерные «кометы» с четко очерченными «хвостами», отражающими высокую степень разрушения ДНК. Эти данные свидетельствуют о генотоксическом воздействии исследуемого токсиканта на клетки и согласуются с литературными данными [30]. В опытных группах на фоне приема экстракта шикши черной и рутинна наблюдаются слабо выраженные изменения в «хвостах комет» с минимальной степенью фрагментации.

В настоящем исследовании была установлена фармакологическая эффективность жидкого экстракта плодов *Empetrum nigrum* на модели аллоксан-индуцированного диабета, результаты были сопоставимы с данными референтного препарата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Компьютерное прогнозирование является рациональным подходом обнаружения потенциальной биологической активности фенольных соединений в плодах *Empetrum nigrum*, предотвращающих окислительный стресс – ключевого звена патогенеза СД. Выявленные в экспериментальном исследовании изменения биохимических показателей могут свидетельствовать о метаболических нарушениях как следствие поражения печени, поджелудочной железы при СД. *Empetrum nigrum* представляет практический интерес для поиска перспективных источников получения фитопрепаратов с антиоксидантной, гепатопротективной, гипогликемической активностью.

## Список источников

1. Дымбрылова О. Н., Якимова Т. В., Венгеровский А. И. Влияние экстрактов растений на инсулинорезистентность при экспериментальном сахарном диабете. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(3):128–135. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-128-135>
2. Hyun TK, Kim HC, Ko YJ, Kim JS. Antioxidant,  $\alpha$ -glucosidase inhibitory and anti-inflammatory effects of aerial parts extract from Korean crowsberry (*Empetrum nigrum* var. *japonicum*). Saudi J Biol Sci. 2016 Mar;23(2):181–188. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.02.008>
3. Усольцева О. Н. Профилактика ускоренного старения и «болезней цивилизации» с помощью природных геропротекторов Биочага и Биодигидрохверцетин. Медицинская сестра. 2022;3:35–40. <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-03-07>
4. Мазо В. К., Сидорова Ю. С., Шипелин В. А., Петров Н. А., Кочеткова А. А. Полифенольные растительные экстракты: влияние на нарушения углеводного и липидного обмена у лабораторных грызунов. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):38–44. <https://doi.org/10.14341/probl201662438-44>
5. Белова Е. А., Тритэк В. С., Шульгау З. Т., Гуляев А. Е., Кривых Е. А., Коваленко Л. В., и др. Изучение фенольных соединений ягод трех видов растений рода *Vaccinium*, произрастающих в Ханты-Мансийском автономном округе. Химия растительного сырья. 2020;1:107–116. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2020014534>
6. Барнаулов О. Д. Сравнительная оценка противодиабетической активности лекарственных растений порядка Вересковые. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2011;9(2):68–73.
7. Саликова А. А., Пономарчук С. Г., Плаксен Н. В. Изучение химического состава плодов дальневосточных видов растений семейства вересковых (Ericaceae). Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;3:40–44.
8. Плаксен Н. В., Устинова Л. В., Степанов С. В., Пономарчук С. Г., Саликова А. А., Степачева О. М., Маняхин А. Ю. Определение содержания экстрактивных веществ, флавоноидов в экстракте шикши черной и установление его токсичности. Дальневосточный медицинский журнал. 2022;(2):51–56. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2022-2-9>
9. Jang SM, Yee ST, Choi J, Choi MS, Do GM, Jeon SM, et al. Ursolic acid enhances the cellular immune system and pancreatic beta-cell function in streptozotocin-induced diabetic mice fed a high-fat diet. Int Immunopharmacol. 2009 Jan;9(1):113–119. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.10.013>
10. Саликова А. А., Пономарчук С. Г., Плаксен Н. В., Устинова Л. В., Степанов С. В., Желудкова Н. Н. Аминокислотный состав плодов представителей дальневосточной флоры. Дальневосточный медицинский журнал. 2023;2:69–73. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2023-2-12>
11. Перегончая О. В., Покусаев А. П., Лукин А. Н., Дерканосова Н. М., Кубарь В. В. Сравнительный анализ состава ягод дикоросов как обогащающих пищевых ингредиентов. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Пищевые и биотехнологии. 2023;11(3):23–30.
12. Олефир Ю. В., Романов Б. К., Кукес В. Г., Сычев Д. А., Прокофьев А. Б., Парфенова О. К., и др. Роль оксидативного стресса в патогенезе социально значимых заболеваний человека и пути его медикаментозной коррекции. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021;16(4):450–455. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16109>
13. Можейко Л. А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть I. Аллоксановый диабет. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013;3(43):26–29.

14. Плаксен Н. В., Устинова Л. В., Пономарчук С. Г., Логунова Л. Н., Ли О. Н., Мотлук Е. А. Биохимические маркеры влияния сока шикши черной (*Empetrum nigrum*) на течение аллоксанового диабета. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;3:59–62.
15. Благонравова М. В. Разработка технологии водно-спиртовых экстрактов из растительного сырья Камчатского края. Вестник Камчатского государственного технического университета. 2019;50:22–30. <https://doi.org/10.17217/2079-0333-2019-50-22-30>
16. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. В 2-х томах. М.: Минздрав России, 2023. Доступно по: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v15/vol1/15/> Дата обращения: 01.10.2023.
17. Адамов Г. В., Сайбель О. Л., Мизина П. Г. Прогнозирование механизмов фармакологического действия многокомпонентного растительного экстракта с помощью веб-ресурса PASS Online на примере травы цикория обыкновенного. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(12):36–40. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-12-05>
18. ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами (Переизданное). Введ. 2016-07-01. М.: Стандартинформ, 2019, 24 с.
19. Плаксен Н. В., Устинова Л. В., и др. Изучение эффективности сока шикши черной на экспериментальной модели сахарного диабета 2-го типа. Коллективная монография. Под ред. Е. В. Елисеевой, Е. А. Поддубного. Владивосток: Медицина ДВ, 2021, с. 71–77.
20. Барнаулов О. Д. Сравнительная оценка влияния фитопрепаратов из растений флоры России на концентрацию инсулина и глюкозы в крови крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом. Психофармакология и биологическая наркология. 2008;8(3-4):2484–2490.
21. Джафарова Р. Э. Сравнительное исследование различных моделей аллоксан-индуцированного сахарного диабета. Казанский медицинский журнал. 2013;94(6):915–919.
22. Чуян Е. Н., Ливенцов С. Ю., Дворецкая Н. И. Особенности изменения биохимических показателей крови крыс в условиях разных экспериментальных моделей аллоксан-индуцированного диабета. Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И.Вернадского. Биология. Химия. 2025;11(1):226–249. <https://doi.org/10.29039/2413-1725-2025-11-1-226-249>
23. Чуян Е. Н., Ливенцов С. Ю., Дворецкая Н. И. Метаболические нарушения у крыс с аллоксан-индуцированным диабетом. Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2025;11(2):281–302. <https://doi.org/10.29039/2413-1725-2025-11-2-281-302>
24. Cadet J, Berger M, Douki T, Ravanat JL. Oxidative damage to DNA: formation, measurement, and biological significance. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 1997;131:1–87. [https://doi.org/10.1007/3-540-61992-5\\_5](https://doi.org/10.1007/3-540-61992-5_5)
25. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. Methods Enzymol. 1978;52:302–310. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(78\)52032-6](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(78)52032-6)
26. Bartosz G, Janaszewska A, Ertel D, Bartosz M. Simple determination of peroxy radical-trapping capacity. Biochem Mol Biol Int. 1998 Oct;46(3):519–528. <https://doi.org/10.1080/15216549800204042>
27. Колдаев В. М., Кропотов А. В. Основные приемы статистики в медико-биологических исследованиях. Владивосток: Медицина ДВ, 2019.
28. Тилеков Э. А. Диагностика нарушений функций печени. Медицина Кыргызстана. 2012;1:59–65.
29. Ярмолинская М. И., Андреева Н. Ю., Абашова Е. И., Мишарина Е. В. Экспериментальные модели сахарного диабета 1-го типа. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;68(2):109–118. <https://doi.org/10.17816/JOWD682109-118>
30. Кропотов А. В., Челомин В. П., Слободскова В. В., Солодова Е. Е., Михайлов А. О. Оценка генотоксичности тетрахлорметана и защитного действия силибинина и хаурантина с помощью метода ДНК-комет в печени крыс. Тихоокеанский медицинский журнал. 2013;2:63–66.

## References

1. Dymbrylova ON, Yakimova TV, Vengerovskii AI. Influence of plant extracts on insulin resistance in experimental diabetes mellitus. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2022;37(3):128–135. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-128-135>
2. Hyun TK, Kim HC, Ko YJ, Kim JS. Antioxidant,  $\alpha$ -glucosidase inhibitory and anti-inflammatory effects of aerial parts extract from Korean crowberry (*Empetrum nigrum* var. *japonicum*). Saudi J Biol Sci. 2016 Mar;23(2):181–188. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.02.008>
3. Usolceva ON. Prevention of accelerated aging and «diseases of civilization» with the help of natural geroprotectors BioChaga and BioDihydroquercetin. Meditsinskaya sestra. 2022;3:35–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-03-07>
4. Mazo VK, Sidorova YuS, Shipelin VA, Petrov NA, Kochetkova AA. Polyphenolic plant extracts: effects on disorders of carbohydrate and lipid metabolism in laboratory animals. Problems of Endocrinology. 2016;62(4):38–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl201662438-44>
5. Belova YeA, Tritsek VS, Shulgau ZT, Gulyayev AYe, Krivykh EA, Kovalenko LV, et al. The study of phenolic compounds of the berries of three species of plants of the genus *vaccinium*, growing in the Khanty-Mansi autonomous area. Chemistry of plant raw material. 2020;1:107–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.2020014534>

6. Barnaulov OD. Comparative estimation of antidiabetic activity of Ericales plants. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2011;9(2):68–73. (In Russ.).
7. Salikova AA, Ponomarchuk SG, Plaksen NV. Study of the chemical composition of fruits of far eastern plant species of the heather family (Ericaceae). *Pacific Medical Journal*. 2021;3:40–44. (In Russ.).
8. Plaksen NV, Ustinova LV, Stepanov SV, Ponomarchuk SG, Salikova AA, Stepacheva OM, Manyakhin AY. The study of composition, acute and chronic toxicity of liquid extract of herbs of *Empetrum nigrum*. *Far East Medical Journal*. 2022;(2):51–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2022-2-9>
9. Jang SM, Yee ST, Choi J, Choi MS, Do GM, Jeon SM, et al. Ursolic acid enhances the cellular immune system and pancreatic beta-cell function in streptozotocin-induced diabetic mice fed a high-fat diet. *Int Immunopharmacol*. 2009 Jan;9(1):113–119. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.10.013>
10. Salikova AA, Ponomarchuk SG, Plaksen NV, Ustinova LV, Stepanov SV, Zheludkova NN. Amino acid composition of fruits representing the far eastern flora. *Far East Medical Journal*. 2023;2:69–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2023-2-12>
11. Peregonchaya OV, Pokusaev AP, Lukin AN, Derkanosova NM, Kubar VV. Comparative analysis of the composition of wild berries as enriching food ingredients. *Bulletin of South Ural State University, Series "Food and Biotechnology"*. 2023;11(3):23–30. (In Russ.).
12. Olefir YuV, Romanov BK, Kukes VG, Sychev DA, Prokofiev AB, Parfenova OK, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of socially significant human diseases and ways of its drug correction. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(4):450–455. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16109>
13. Mozheyko LA. Experimental models for studying diabetes mellitus. Part 1. Alloxan diabetes. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2013;3(43):26–29. (In Russ.).
14. Plaksen NV, Ustinova LV, Ponomarchuk SG, Logunova LN, Li ON, Motluch EA. Biochemical markers influence of Black Shiksha juice (*Empetrum nigrum*) on the process of alloxan diabetes. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:59–62. (In Russ.).
15. Blagonravova MV. Development of water-alcohol extracts technology from vegetable raw materials of Kamchatsky krai. *Vestnik Kamchatskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2019;50:22–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17217/2079-0333-2019-50-22-30>
16. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2023. Available at <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v15/vol1/15/> Accessed: 01.10.2023.
17. Adamov GV, Saybel OL, Mizina PG. Prediction of mechanisms of pharmacological action of a multicomponent herbal extract using the PASS online web resource on the example of the herb of chicoria. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2021;24(12):36–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-12-05>
18. GOST 33216-2014 Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for keeping and caring for laboratory rodents and rabbits (Republished). *Introdukt*. 2016-07-01. Moscow: Standartinform, 2019, 24 p (In Russ.).
19. Plaksen NV, Ustinova LV, et al. The study of the effectiveness of Black Shiksha juice on an experimental model of type 2 diabetes mellitus. A collective monograph. Edited by E.V. Eliseeva, E. A. Poddubny. Vladivostok: Medicina DV Publ., 2021, pp. 71–77. (In Russ.).
20. Barnaulov OD. The comparative estimation influence of drugs from Russian flora plants on insuline and glucose blood level in alloxane-diabetic rats. *Psychopharmacology & biological narcology*. 2008;8(3-4):2484–2490. (In Russ.).
21. Jafarova RE. Comparative study of different models of alloxan-induced diabetes mellitus. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(6):915–919. (In Russ.).
22. Chuyan EN, Liventsov SYu, Dvoretzkaya NI. Features of biochemical blood parameters changes in rats under different experimental models of alloxan-induced diabetes. *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*. 2025;11(1):226–249. <https://doi.org/10.29039/2413-1725-2025-11-1-226-249> (In Russ.).
23. Chuyan EN, Liventsov SYu, Dvoretzkaya NI. Metabolic disorders in rats with alloxan-induced diabetes. *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*. 2025;11(2):281–302. (In Russ.). <https://doi.org/10.29039/2413-1725-2025-11-2-281-302>
24. Cadet J, Berger M, Douki T, Ravanat JL. Oxidative damage to DNA: formation, measurement, and biological significance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1997;131:1–87. [https://doi.org/10.1007/3-540-61992-5\\_5](https://doi.org/10.1007/3-540-61992-5_5)
25. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1978;52:302–310. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(78\)52032-6](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(78)52032-6)
26. Bartosz G, Janaszewska A, Ertel D, Bartosz M. Simple determination of peroxy radical-trapping capacity. *Biochem Mol Biol Int*. 1998 Oct;46(3):519–528. <https://doi.org/10.1080/15216549800204042>
27. Koldaev VM, Kropotov AS. Main techniq of biomedical research. Vladivostok: Medicina DV Publ., 2019. (In Russ.).
28. Tilekov EA. The diagnosis of liver dysfunction. *Medicine of Kyrgyzstan*. 2012;1:59–65. (In Russ.).
29. Yarmolinskaya MI, Andreyeva NY, Abashova EI, Misharina EV. Experimental models of type 1 diabetes. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019;68(2):109–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD682109-118>
30. Kropotov A.V., Chelomin V.P., Slobodskova V.V., Solodova E.E., Mikhailov A.O. Estimating carbon tetrachloride toxicity and protective action of sulibinin and haurantin using DNA-comet assay in rat liver. *Pacific Medical Journal*. 2013;2(52):63–66. (In Russ.).

#### Информация об авторах:

Плаксен Наталья Васильевна ✉ – к.м.н., доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6885-004X>, eLibrary SPIN: 5735-0618, AuthorID: 797637, Scopus Author ID: 12647658500

Пономарчук Светлана Григорьевна – старший преподаватель кафедры фармации ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1060-249X>, eLibrary SPIN: 7141-6180, AuthorID: 1159996

Устинова Любовь Викторовна – д.фарм.н., доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0977-7353>, eLibrary SPIN: 2086-1049, AuthorID: 458525

Саликова Анастасия Александровна – старший преподаватель кафедры фармации ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-4853>, eLibrary SPIN: 5742-6939, AuthorID: 1065306

Жигаев Дмитрий Сергеевич – заместитель главного врача по организации лабораторного дела ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае», г. Владивосток, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9347-3445>

Степачева Ольга Михайловна – старший преподаватель кафедры фармации ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2965-2163>

Шевченко Александр Леонидович – преподаватель СПО (среднее профессиональное образование) при кафедре фармации ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6243-474X>

#### Information about authors:

Natalya V. Plaksen ✉ – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pharmacy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6885-004X>, eLibrary SPIN: 5735-0618, AuthorID: 797637, Scopus Author ID: 12647658500

Svetlana G. Ponomarchuk – Senior Lecturer, Department of Pharmacy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1060-249X>, eLibrary SPIN: 7141-6180, AuthorID: 1159996

Lubov V. Ustinova – Dr. Sci. (Pharmacology), Associate Professor, Department of Pharmacy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0977-7353>, eLibrary SPIN: 2086-1049, AuthorID: 458525

Anastasia A. Salikova – Senior Lecturer, Department of Pharmacy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-4853>, eLibrary SPIN: 5742-6939, AuthorID: 1065306

Dmitry S. Zhigaev – Deputy Chief Medical Officer for Laboratory Services, Center for Hygiene and Epidemiology, Vladivostok, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9347-3445>

Olga M. Stepacheva – Senior Lecturer, Department of Pharmacy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2965-2163>

Alexander L. Shevchenko – SVE Instructor, Department of Pharmacy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6243-474X>

#### Участие авторов:

Плаксен Н. В. – руководство исследованием;  
Пономарчук С. Г. – корректировка исходного текста;  
Устинова Л. В. – научное руководство;  
Саликова А. А. – подготовка материала для исследования;  
Жигаев Д. С. – подготовка лабораторных животных;  
Степачева О. М. – определение показателей;  
Шевченко А. Л. – оформление статьи.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации

#### Contribution of the authors:

Plaksen N. V. – research management;  
Ponomarchuk S. G. – correction of the text;  
Ustinova L. V. – scientific management;  
Salikova A. A. – preparation of the research material;  
Zhigaev D. S. – preparation of laboratory animals;  
Stepacheva O. M. – defining indicators;  
Shevchenko A. L. – article design.  
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

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

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). При выполнении данного исследования все манипуляции с лабораторными животными проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Исследование одобрено Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол No 3 от 25.11.2024).

**Финансирование:** работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема No 124012200183-8).

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

**Compliance with ethical standards:** the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. All procedures involving laboratory animals were performed in accordance with the Regulations for the Use of Experimental Animals. The study was approved by the Interdisciplinary Ethics Committee of Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 3 dated November 25, 2024).

**Funding:** this work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project No. 124012200183-8).



## Стандартизированный алгоритм построения радиомических моделей МРТ для диагностики рака предстательной железы Grade Group $\geq 1$ и $\geq 3$ : рекомендации на основе систематического обзора, метаанализа и оценки методологического качества (RQS/METRICS)

О. В. Крючкова<sup>1,2✉</sup>, Е. В. Щепкина<sup>3,4</sup>, А. И. Кузнецов<sup>5</sup>, Е. В. Заря<sup>1</sup>, С. В. Епифанова<sup>1,4</sup>, Н. А. Рубцова<sup>6</sup>, Б. Я. Алексеев<sup>7</sup>, А. Э. Тальшинский<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами президента Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет), г. Москва, Российская Федерация

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

<sup>7</sup> Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ [ovk16@bk.ru](mailto:ovk16@bk.ru)

### Аннотация

**Цель исследования.** На основе синтеза данных систематического обзора в рамках типовой методологии проведения метаанализов оценить текущее состояние разработки радиомических моделей, проанализировать источники методологической неоднородности и представить стандартизированный, доказательно обоснованный алгоритм для повышения качества и воспроизводимости будущих исследований.

**Материалы и методы.** Проведен систематический поиск в базах PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science и Cochrane Library за период 01.2020–12.2025. Использовались ключевые слова, связанные с радиомикой, МРТ и раком поджелудочной железы (РПЖ). По критериям PICOS было отобрано 27 исследований ( $n = 5945$  пациентов). Диагностическая эффективность оценена с помощью метаанализа (модель случайных эффектов), методологическое качество – по шкалам RQS и METRICS двумя независимыми рецензентами.

**Результаты.** Включено 27 исследований. Объединенная диагностическая эффективность радиомических моделей высокая (AUC = 0.847), однако отмечена существенная гетерогенность ( $I^2 = 70.32\%$ ). Среднее качество по RQS составило  $15,2 \pm 3,4$  (42,3 % от максимума), по METRICS –  $67,5 \pm 9,0\%$ . Выявлены системные методологические слабости: ретроспективный дизайн (96,3 %), отсутствие внешней валидации (77,8 %), анализа клинической полезности (70 %) и описания обработки пропущенных данных (100 %). Мета-регрессия показала, что высокий риск смещения приводит к завышению AUC ( $p = 0,009$ ).

**Заключение.** Текущие высокие показатели эффективности радиомики РПЖ требуют осторожной интерпретации из-за методологических ограничений. Разработанный стандартизированный алгоритм, включающий рекомендации по проспективному дизайну, валидации, обработке данных и построению модели, представляет собой практическое методологическое руководство. Его внедрение может стать ключом к повышению методологической строгости, воспроизводимости и клинической трансляционной ценности будущих исследований в данной области.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, магнитно-резонансная томография, радиомика, машинное обучение, метаанализ, воспроизводимость результатов, дизайн исследования, ROC-AUC, алгоритмы

**Для цитирования:** Крючкова О. В., Щепкина Е. В., Кузнецов А. И., Заря Е. В., Епифанова С. В., Рубцова Н. А., Алексеев Б. Я., Тальшинский А. Э. Стандартизированный алгоритм построения радиомических моделей МРТ для диагностики рака предстательной железы Grade Group  $\geq 1$  и  $\geq 3$ : рекомендации на основе систематического обзора, метаанализа и оценки методологического качества (RQS/METRICS). Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(2): 104-120. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-8> EDN: EHSYGT

**Для корреспонденции:** Крючкова Оксана Валентиновна – к.м.н., врач-рентгенолог, заведующая отделением рентгеновской диагностики и компьютерной томографии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами президента Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; доцент кафедры лучевой диагностики и терапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 121359, Российская Федерация, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

E-mail: [ovk16@bk.ru](mailto:ovk16@bk.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6483-2074>, eLibrary SPIN: 2445-3370, AuthorID: 1230036, Scopus Author ID: 57217874860

## Standardized algorithm for developing MRI-based radiomics models for detecting Grade Group $\geq 1$ and $\geq 3$ prostate cancer: recommendations from a systematic review, meta-analysis, and methodological quality assessment (RQS/METRICS)

O. V. Kryuchkova<sup>1,2✉</sup>, E. V. Schepkina<sup>3,4</sup>, A. I. Kuznetsov<sup>5</sup>, E. V. Zarya<sup>1</sup>, S. V. Epifanova<sup>1,4</sup>, N. A. Rubtsova<sup>6</sup>, B. Ya. Alekseev<sup>7</sup>, A. E. Talyshinskii<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedical Technologies, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Moscow Aviation Institute (National Research University), Moscow, Russian Federation

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

<sup>7</sup> National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

<sup>8</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

✉ [ovk16@bk.ru](mailto:ovk16@bk.ru)

### Abstract

**Purpose of the study.** Based on a synthesis of systematic review data using standard meta-analysis methodology, to evaluate the current state of radiomics model development, analyze sources of methodological heterogeneity, and present a standardized evidence-based algorithm to improve the quality and reproducibility of future studies.

**Materials and methods.** A systematic search was conducted in the PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library databases for studies published between January 2020 and December 2025. Keywords related to radiomics, magnetic resonance imaging (MRI), and prostate cancer (PCa) were used. According to the PICOS criteria, 27 studies involving 5,945 patients were included. Diagnostic performance was assessed using a random-effects meta-analysis, while methodological quality was evaluated independently by two reviewers using the Radiomics Quality Score (RQS) and METRICS instruments.

**Results.** Twenty-seven studies were included. The pooled diagnostic performance of radiomics models was high (AUC = 0.847); however, substantial heterogeneity was observed ( $I^2 = 70.32\%$ ). The mean RQS score was  $15.2 \pm 3.4$  (42.3 % of the maximum possible score), while the mean METRICS score was  $67.5 \pm 9.0\%$ . Systematic methodological weaknesses were identified, including retrospective study design (96.3 %), lack of external validation (77.8 %), absence of clinical utility assessment (70 %), and failure to report missing-data handling procedures (100 %). Meta-regression demonstrated that a high risk of bias was associated with inflated AUC estimates ( $p = 0.009$ ).

**Conclusion.** The currently reported high performance of PCa radiomics models should be interpreted with caution because of methodological limitations. The proposed standardized algorithm, incorporating recommendations on prospective study design, validation, data processing, and model development, provides a practical methodological guidance for future research. Its implementation may be key to improving methodological rigor, reproducibility, and the clinical translational value of future studies in this field.

**Keywords:** prostatic neoplasms, magnetic resonance imaging, radiomics, machine learning, meta-analysis, reproducibility of results, study design, ROC-AUC, algorithms

**For citation:** Kryuchkova O. V., Schepkina E. V., Kuznetsov A. I., Zarya E. V., Epifanova S. V., Rubtsova N. A., Alekseev B. Ya., Talyshinskii A. E. Standardized algorithm for developing MRI-based radiomics models for detecting Grade Group  $\geq 1$  and  $\geq 3$  prostate cancer: recommendations from a systematic review, meta-analysis, and methodological quality assessment (RQS/METRICS). *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2026; 13(2): 104-120. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-8> EDN: EHSYGT

**For correspondence:** Oksana V. Kryuchkova – Cand. Sci. (Medicine), Radiologist, Head of the Department of Radiology and Computed Tomography, Central Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation; Associate Professor, Department of Diagnostic Radiology and Radiation Therapy, Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Address: 15 Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation

E-mail: [ovk16@bk.ru](mailto:ovk16@bk.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6483-2074>, eLibrary SPIN: 2445-3370, AuthorID: 1230036, Scopus Author ID: 57217874860

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак предстательной железы (РПЖ) остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин во всем мире, что определяет высокую социально-экономическую значимость его ранней и точной диагностики [1]. Современная клиническая парадигма смещается в сторону персонализированного подхода, где критически важным становится не только выявление рака (Grade Group  $\geq 1$ , GG  $\geq 1$ ), но и надежная стратификация риска, в частности, идентификация агрессивных форм (GG  $\geq 3$ ) [2, 3].

Несмотря на центральную роль мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ), этот метод сохраняет субъективность и демонстрирует ограниченную диагностическую точность, особенно для дифференциации GG  $\geq 3$  [4, 5]. Радиомика является перспективным методом для создания объективных неинвазивных биомаркеров [6–8]. Однако стремительный рост числа публикаций не привел к ожидаемому внедрению радиомики в рутинную клиническую практику. Ключевым барьером является низкое и неоднородное методологическое качество многих исследований, ведущее к низкой воспроизводимости результатов [9, 10].

Для систематической оценки этих методологических проблем были разработаны специализированные инструменты: Radiomics Quality Score (RQS) [11] и METHodological RadiomICs Score (METRICS) [12]. Несмотря на обилие первичных исследований по радиомике РПЖ, на сегодняшний день отсутствует работа, которая бы на основе комплексного методологического аудита с использованием обоих инструментов синтезировала выводы в стандартизированный алгоритм построения моделей. Настоящее исследование призвано заполнить этот пробел. Данный систематический обзор и метаанализ были выполнены в соответствии с руководством PRISMA [13].

**Цель исследования:** на основе синтеза данных систематического обзора в рамках типовой методологии проведения метаанализов оценить текущее состояние разработки радиомических моделей, проанализировать источники методологической неоднородности и представить стандартизированный, доказательно обоснованный алгоритм для повышения качества и воспроизводимости будущих исследований.

### Стратегия поиска и отбор исследований

Систематический поиск публикаций за период с 1 января 2020 по 30 декабря 2025 г. проводился

**Таблица 1. Критерии включения и исключения исследований**  
**Table 1. Inclusion and exclusion criteria**

Категория / Criteria	Критерии включения / Inclusion criteria	Критерии исключения / Exclusion criteria
Участники / Population	Пациенты с подозрением на РПЖ или с подтвержденным диагнозом, которым проводилась МРТ предстательной железы / Patients with suspected or histopathologically confirmed prostate cancer who underwent prostate MRI	Исследования на животных, исследования <i>in vitro</i> , обзоры, мета-анализы, тезисы / Animal studies, <i>in vitro</i> studies, reviews, meta-analyses, conference abstracts
Индексный тест / Intervention	Радиомические модели, построенные на основе признаков, извлеченных из МРТ-изображений / Radiomics models developed using features extracted from MRI images	Модели, основанные на признаках из других модальностей (КТ, ПЭТ, гистология) / Models based on features derived from other modalities (CT, PET, histopathology)
Сравнение / Comparison	Гистопатологический анализ (биопсия или радикальная простатэктомия) как референсный стандарт для определения группы риска по системе Grade Group (GG) / Histopathological examination (prostate biopsy or radical prostatectomy specimen) used as the reference standard for Grade Group (GG) classification	Отсутствие гистопатологического подтверждения / Absence of histopathological confirmation
Исходы / Outcomes	Представление диагностической эффективности модели в виде ROC-AUC для дифференциации GG $\geq 1$ или GG $\geq 3$ / Diagnostic performance reported as ROC-AUC for discrimination of GG $\geq 1$ or GG $\geq 3$ prostate cancer	Отсутствие данных об AUC, SE или ДИ / Lack of data on AUC, standard error (SE), or confidence intervals (CI)
Дизайн исследования / Study Design	Оригинальные диагностические исследования, опубликованные в виде полных текстов на английском языке / Original diagnostic studies published as full-text articles in English	Повторные публикации на одной когорте, протоколы исследований, обзоры / Duplicate publications based on the same patient cohort, study protocols, reviews
Прочие критерии / Other criteria	–	Исследования с размером выборки менее 30 пациентов / Studies with a sample size of fewer than 30 patients

в пяти международных электронных базах данных: PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science Core Collection и Cochrane Library. Поисковый запрос сочетал термины, описывающие популяцию, метод визуализации и методологию. Были использованы следующие ключевые слова: prostatic neoplasms (новообразования предстательной железы), prostate cancer (рак предстательной железы), prostate carcinoma (карцинома предстательной железы), magnetic resonance imaging (магнитно-резонансная томография), MRI (МРТ), multiparametric MRI (мультипараметрическая МРТ), radiomics (радиомика), texture analysis (текстурный анализ), machine learning (машинное обучение).

Для отбора исследований использовались predetermined критерии включения и исключения, сформулированные в соответствии с концепцией PICOS (табл. 1).

#### Извлечение данных и оценка методологического качества

Отбор исследований выполнялся независимо двумя рецензентами. Для каждой включенной статьи извлекались данные в стандартизированную форму. Методологическое качество оценивалось двумя не-

зависимыми рецензентами с помощью инструментов RQS [11] и METRICS [12]. Согласованность оценок определялась с использованием коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC).

#### Статистический синтез и анализ для формирования алгоритма

Диагностическая эффективность (ROC-AUC) обобщалась с помощью модели случайных эффектов (DerSimonian-Laird). Гетерогенность оценивалась с помощью  $I^2$ -статистики. Проводились анализ подгрупп и мета-регрессия. Риск систематической ошибки оценивался на уровне отдельных исследований (инструмент QUADAS-2) и на уровне метаанализа.

Синтез методологических данных для разработки алгоритма был основан на триангуляции трех ключевых аспектов для каждого методологического выбора: частота применения (F), методологическое качество (Q) и диагностическая эффективность/гетерогенность (P).

#### Поиск литературы и общая характеристика включенных исследований

Блок-схема отбора исследований представлена на рис. 1. После отбора в систематический обзор было

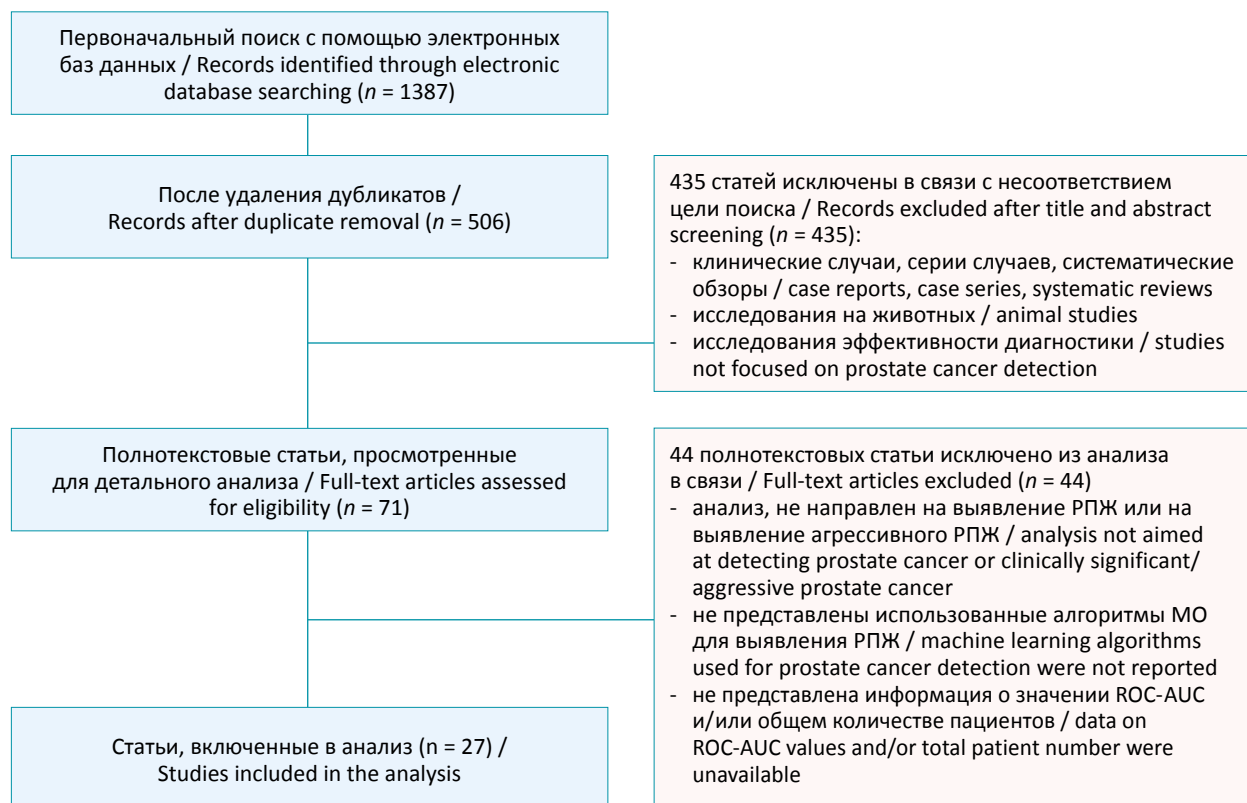


Рис. 1. Схема процесса поиска литературы и выбора исследования

Fig. 1. Literature search and study selection process flowchart

**Таблица 2. Основные характеристики включенных исследований**  
**Table 2. Main characteristics of the included studies**

№	Автор, год публикации / Author, year	Задача (GG) / Task (GG)	Дизайн / Study design	Пациенты / Patients, n	Метод сегментации (2D/3D) / Segmentation Method (2D/3D)	Классификатор / Classifier, model
1	Woźnicki P. et al., 2020 [14]	$\geq 1$	Ретроспективный / Retrospective	191	Ручная (3D) / Manual (3D)	MLR
2	Li M. et al., 2020 [15]	$\geq 1$	Ретроспективный / Retrospective	203	Ручная (3D) / Manual (3D)	MLR
3	Hu L. et al., 2021 [16]	$\geq 1$	Случай-контроль / Case-control	136	Ручная (3D) / Manual (3D)	MLR
4	He D. et al., 2021 [17]	$\geq 1$	Ретроспективный / Retrospective	459	Ручная (3D) / Manual (3D)	MLR
5	Ji X. et al., 2021 [18]	$\geq 1$	Ретроспективный / Retrospective	459	Ручная (3D) / Manual (3D)	MLR
6	Ayyad S.M. et al., 2022 [19]	$\geq 1$	Ретроспективный / Retrospective	80	Ручная (3D) / Manual (3D)	SVM
7	Lu Yu. et al., 2022 [20]	$\geq 1$	Ретроспективный / Retrospective	136	Ручная (3D) / Manual (3D)	MLR
8	Gui S. et al., 2022 [21]	$\geq 1$	Ретроспективный / Retrospective	146	Ручная (3D) / Manual (3D)	MLR
9	Grajales D.O. et al., 2022 [22]	$\geq 1$	Проспективный / Prospective	47	Автоматическая (3D) / Automatic (3D)	SVM
10	Ma L. et al., 2022 [23]	$\geq 1$	Ретроспективный / Retrospective	103	Ручная (3D) / Manual (3D)	MLR
11	Jin P. et al., 2023 [24]	$\geq 1$	Случай-контроль / Case-control	463	Ручная (3D) / Manual (3D)	SVM
12	Li C. et al., 2024 [25]	$\geq 1$	Ретроспективный / Retrospective	221	Ручная (3D) / Manual (3D)	MLR
13	Zhou H. et al., 2025 [26]	$\geq 1$	Ретроспективный / Retrospective	199	Ручная (3D) / Manual (3D)	RF
14	Jin L. et al., 2025 [27]	$\geq 1$	Ретроспективный / Retrospective	602	Ручная (3D) / Manual (3D)	Ансамбль / Ensemble
15	Lu Yu. et al., 2025 [28]	$\geq 1$	Ретроспективный / Retrospective	251	Ручная (3D) / Manual (3D)	MLR
16	Zhang C. et al., 2025 [29]	$\geq 1$	Ретроспективный / Retrospective	109	Ручная (3D) / Manual (3D)	RF
17	Chen Z. et al., 2020 [30]	$\geq 3$	Ретроспективный / Retrospective	75	Ручная (2D) / Manual (2D)	SVM
18	Gugliandolo S.G. et al., 2021 [31]	$\geq 3$	Ретроспективный / Retrospective	65	Ручная (3D) / Manual (3D)	MLR
19	Han C. et al., 2021 [32]	$\geq 3$	Ретроспективный / Retrospective	176	Ручная/автомат (3D) / Manual/automatic (3D)	SVM
20	Kang Z. et al., 2021 [33]	$\geq 3$	Ретроспективный / Retrospective	85	Ручная (2D) / Manual (2D)	LDA
21	Bertelli E. et al., 2022 [34]	$\geq 3$	Ретроспективный / Retrospective	132	Ручная (2D) / Manual (2D)	CNN
22	Urakami A. et al., 2022 [35]	$\geq 3$	Ретроспективный / Retrospective	101	Ручная (3D) / Manual (3D)	SVM
23	Zhuang H. et al., 2023 [36]	$\geq 3$	Ретроспективный / Retrospective	50	Ручная (2D) / Manual (2D)	NB
24	Gao Z. et al., 2024 [37]	$\geq 3$	Ретроспективный / Retrospective	178	Ручная (2D) / Manual (2D)	MLR
25	Nicoletti G. et al., 2024 [38]	$\geq 3$	Ретроспективный / Retrospective	299	Ручная (3D) / Manual (3D)	NB
26	Wang K. et al., 2025 [39]	$\geq 3$	Ретроспективный / Retrospective	878	Автоматическая (3D) / Automatic (3D)	CNN
27	Shibayama Yu. et al., 2025 [40]	$\geq 3$	Ретроспективный / Retrospective	101	Ручная (2D) / Manual (2D)	SVM

Примечание: MLR – множественная логистическая регрессия, SVM – метод опорных векторов, RF – случайный лес, ансамбль – ансамблевая модель, LDA – линейный дискриминантный анализ, CNN – сверточная нейронная сеть, NB – наивный байесовский классификатор.

Note: MLR – Multiple Logistic Regression, SVM – Support Vector Machine, RF – Random Forest, LDA – Linear Discriminant Analysis, CNN – Convolutional Neural Network, NB – Naive Bayes.

включено 27 статей с общим размером выборки 5945 пациентов.

Большинство исследований были одноцентровыми (81,5 %) и ретроспективными (96,3 %). Средний размер когорты составил 220 пациентов. Наиболее часто использовались ручная 3D-сегментация (70,4 %) и логистическая регрессия (59,3 %). Внешняя валидация применялась лишь в 6 исследованиях (22,2 %) (табл. 2).

#### Оценка методологического качества: результаты RQS и METRICS

Межэкспертная надежность оценки была отличной (ICC для RQS – 0,92, для METRICS – 0,89). Средний балл RQS составил  $15,2 \pm 3,4$  (42,3 % от максимума), что соответствует «умеренному или низкому качеству». Средний процент по шкале METRICS составил  $67,5 \% \pm 9,0 \%$  (рис. 2).

Анализ по пунктам выявил систематические недостатки (рис. 3, 4): только в одном исследовании проводился предварительный расчет мощности выборки; доля исследований с внешней валидацией – 22,2 %; доступность кода или данных – 7,4 %; анализ калибровки моделей – 44 %; оценка клинической полезности (DCA) – 30 %. Критическим упущением во всех исследованиях стало отсутствие описания работы с пропущенными значениями (missing data).

#### Метаанализ диагностической эффективности

Метаанализ выявил высокую совокупную диагностическую эффективность радиомических моде-

лей (0,847 (95 % ДИ: 0,817–0,873)), но также и значительную гетерогенность между исследованиями ( $I^2 = 70,32 \%$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 5).

Для задачи выявления GG  $\geq 1$  объединенная AUC составила 0,864 (95 % ДИ: 0,829–0,892;  $I^2 = 63,16 \%$ ). Для задачи идентификации GG  $\geq 3$  объединенная AUC составила 0,808 (95 % ДИ: 0,758–0,849;  $I^2 = 56,81 \%$ ).

#### Исследование источников гетерогенности: анализ подгрупп

Анализ подгрупп выявил несколько статистически значимых различий (табл. 3). Ключевые выводы:

- Исследования с низким риском смещения (QUADAS-2, рис. 6) показали значимо более низкую и статистически однородную эффективность (AUC 0,820,  $I^2 = 44 \%$ ), чем исследования с высоким риском (AUC 0,864,  $I^2 = 65 \%$ ,  $p < 0,001$ ).
- Комбинированные модели (радиомика + клинические данные) превосходили чистую радиомику (AUC 0,880 vs 0,807,  $p < 0,001$ ).
- Модели на основе логистической регрессии (MLR) показали более высокую и однородную эффективность (AUC 0,867,  $I^2 = 0 \%$ ) по сравнению с другими алгоритмами (AUC 0,816,  $I^2 = 64 \%$ ,  $p = 0,015$ ).
- Применение LASSO для отбора признаков ассоциировалось с более высокой AUC (0,890 vs 0,823,  $p = 0,029$ ).
- Исследования на томографах 3.0 Тл и включавшие опухоли обеих зон показали статистически значимо лучшие результаты.

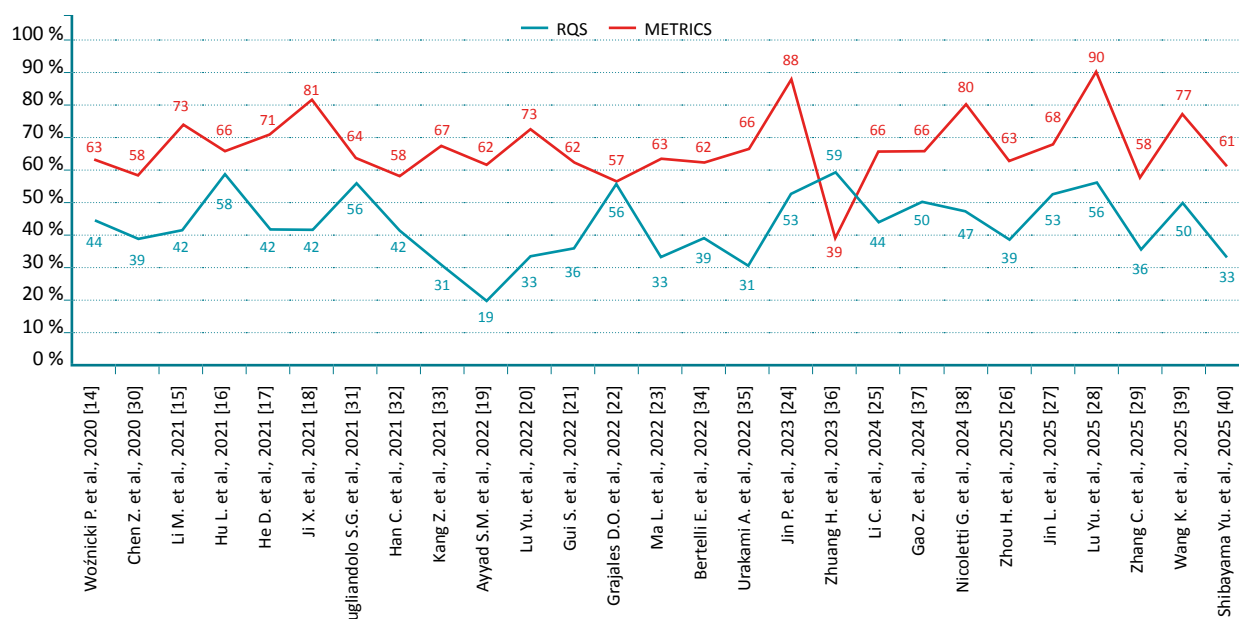


Рис. 2. Динамика средних оценок экспертов по публикациям в хронологическом порядке

Fig. 2. Chronological trend in mean expert ratings per publication

**Влияние методологического качества на эффективность: мета-регрессионный анализ**

Мета-регрессия выявила статистически значимую обратную зависимость между методологическим качеством (риском смещения) и величиной AUC: коэффициент регрессии составил  $-0,057$  (95 % ДИ:  $-0,090 - -0,010$ ;  $p = 0,009$ ). Это означает, что при улучшении методологического качества прогнозируемое значение ROC-AUC уменьшается в среднем на 0,057 пункта.

**Разработка стандартизированного алгоритма: синтез доказательств**

На основе триангуляции данных был разработан пошаговый алгоритм (рис. 7). Каждая рекомендация

имеет четкое доказательное обоснование (табл. 4). Критическим недостатком, выявленным при анализе методологии, стало отсутствие отчетности по работе с пропущенными значениями (Missing Data) во всех исследованиях (0/27, 0 %).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Настоящее исследование представляет собой первый систематический обзор и методологический аудит, в котором на основе количественного синтеза доказательств и оценки качества (RQS/METRICS) предложен стандартизированный алгоритм для разработки радиомических моделей MPT при РПЖ.

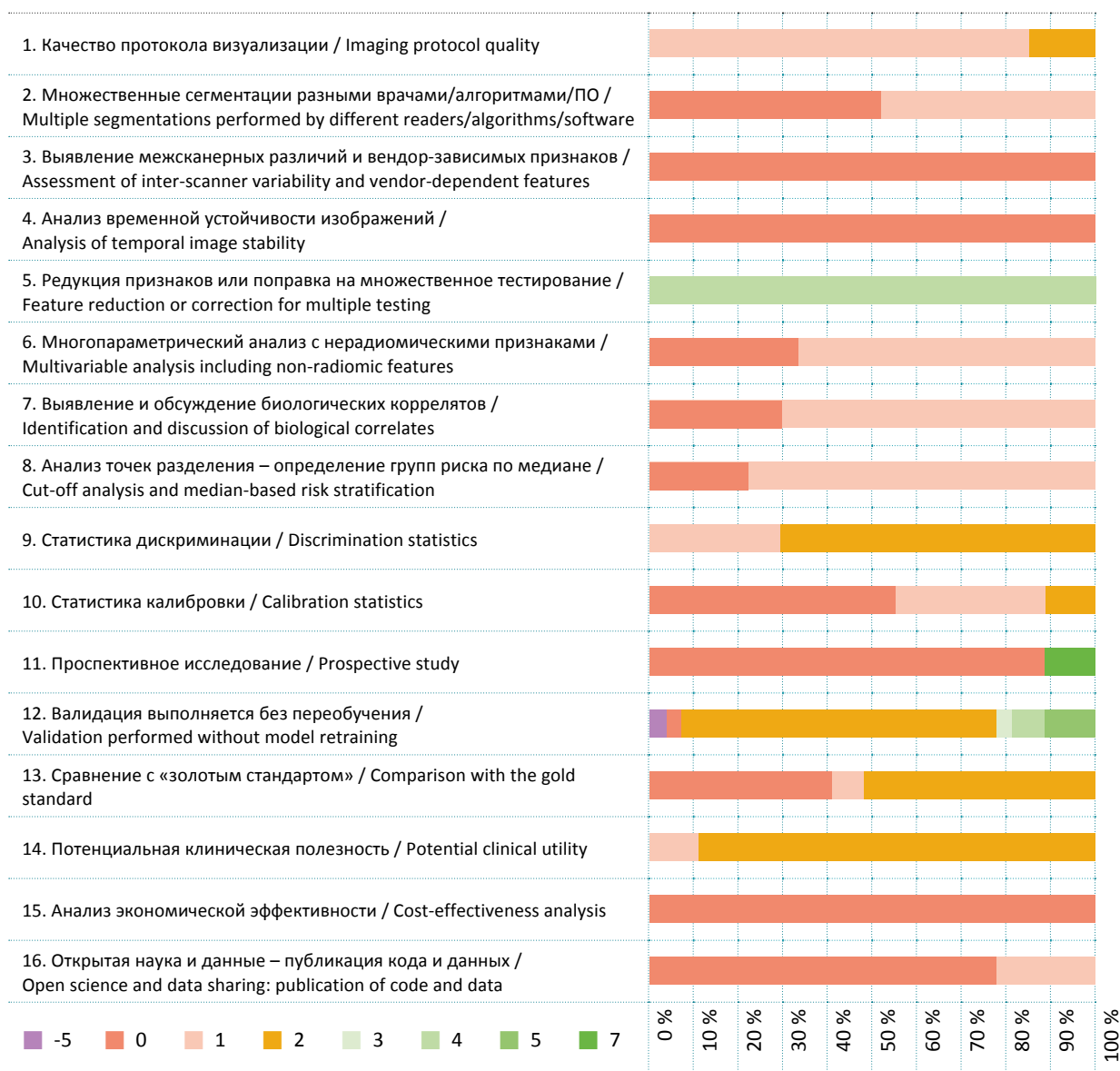


Рис. 3. Гистограмма средних баллов по 16 пунктам RQS

Fig. 3. Bar chart of mean scores across the 16 RQS

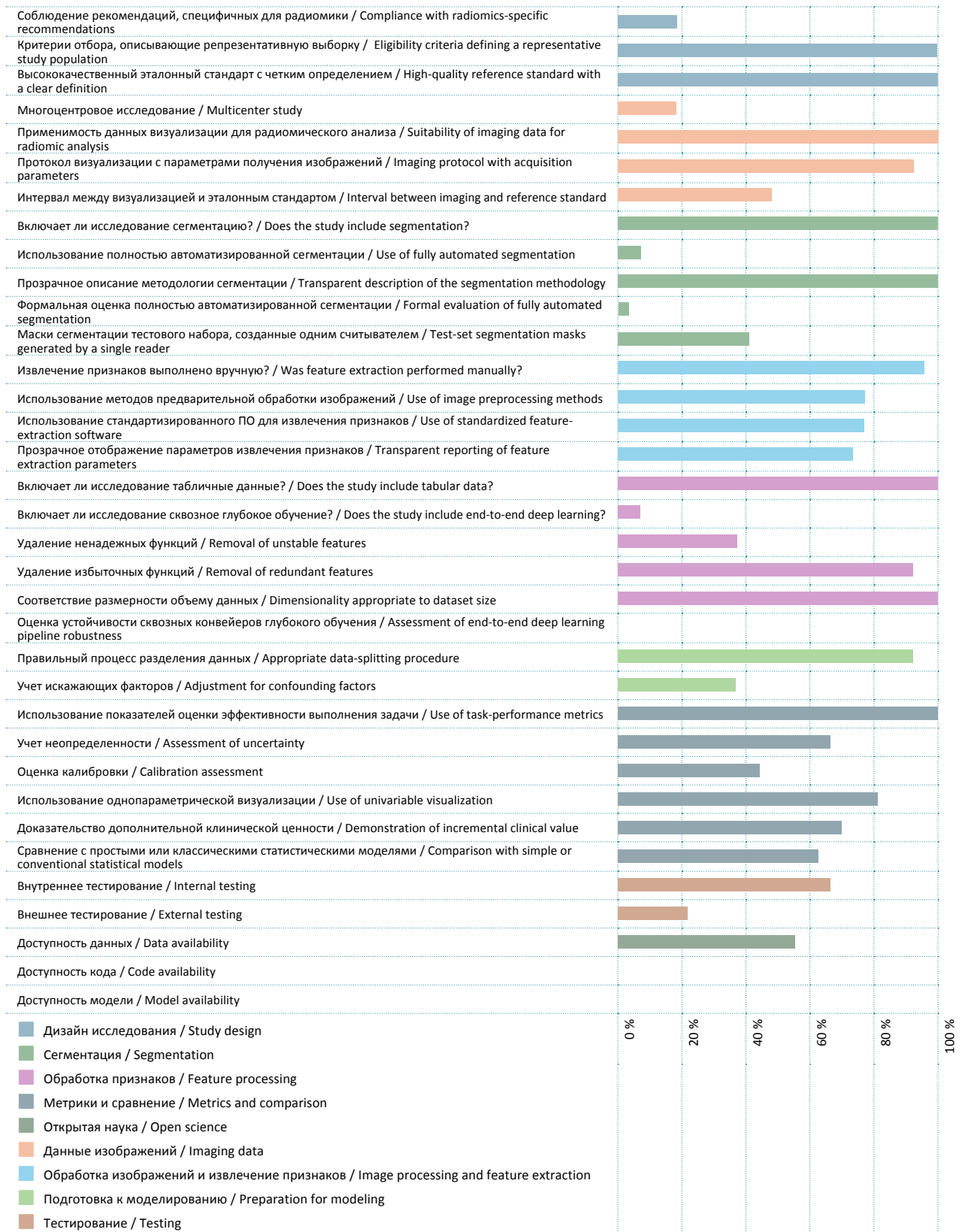


Рис. 4. Гистограмма средних значений METRICS по этапам конвейера

Fig. 4. Bar chart of average METRICS values across pipeline stages

Ключевой вывод работы заключается в том, что высокая заявленная диагностическая эффективность радиомики сопровождается существенной методологической неоднородностью и риском систематических смещений.

Выявленные системные слабости согласуются с данными методологических аудитов в других онкологических областях [9, 10, 41–43]. Мета-регрессия количественно подтвердила, что низкое методологическое качество является прямым драйвером завышения показателей AUC.

Важным вкладом является фокусировка на ранее упускаемых из виду технических аспектах воспроизводимости. Тот факт, что ни в одном из 27 проанализированных исследований не была описана стратегия обработки пропущенных значений (missing data), указывает на критический разрыв между декларируемым стремлением к стандартизации и ее

практической реализацией. Для устранения этого пробела в будущих работах необходимо: а) указывать абсолютное количество и долю пропущенных данных для каждой переменной; б) описывать предполагаемый механизм пропусков (MCAR, MAR, MNAR); в) обосновывать выбранный метод коррекции – будь то полный анализ наблюдений (complete case analysis), простая импутация средним/медианой или, что предпочтительнее, множественная импутация; г) проводить анализ чувствительности, сравнивая характеристики пациентов с полными и неполными данными, чтобы оценить риск смещения отбора.

Разработанный алгоритм представляет собой синтез доказательств. Его сильные стороны – акцент на комбинированных моделях, предпочтение интерпретируемых методов и безусловное требование внешней валидации – напрямую вытекают из данных подгруппового анализа. Помещение в алгоритм та-

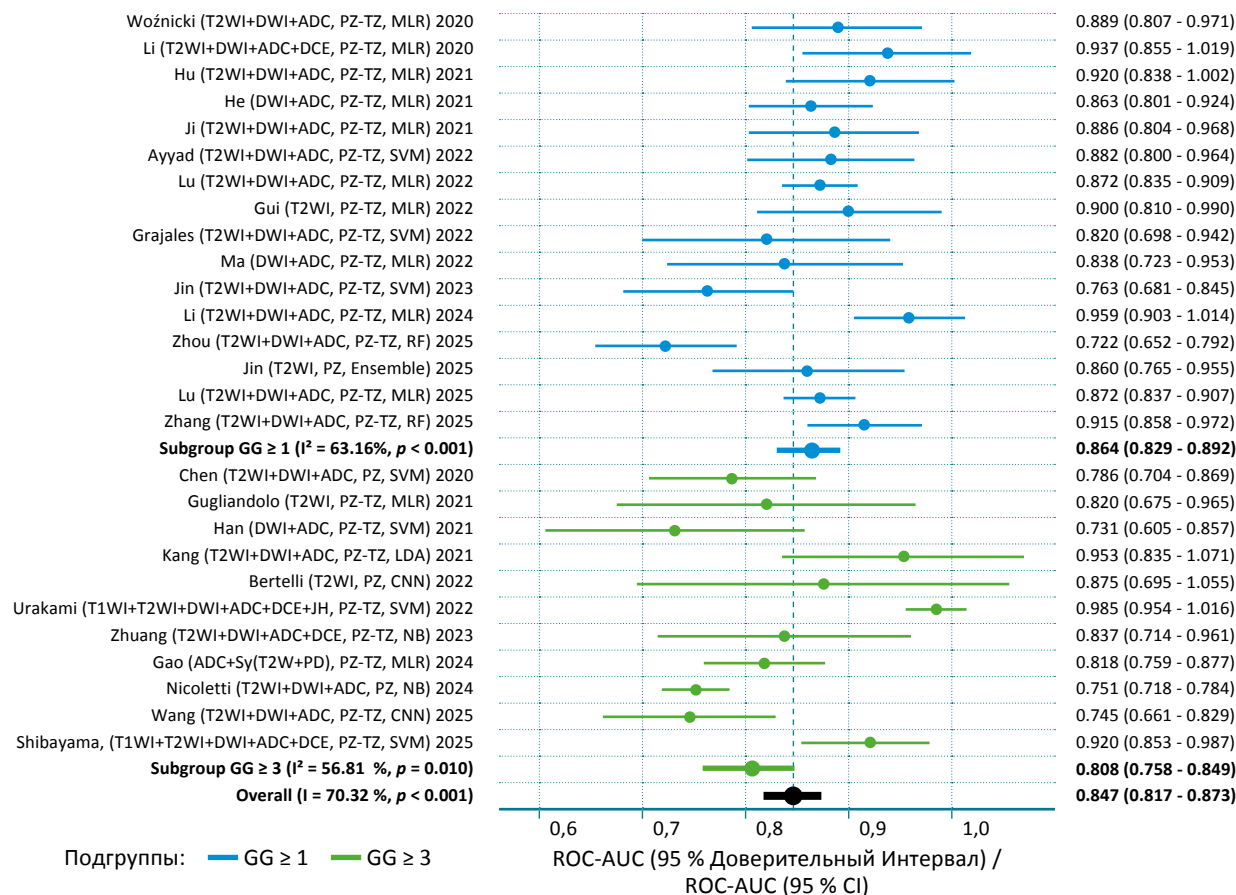


Рис. 5. Блобограмма прогностических моделей с обобщенной площадью под ROC-кривой (AUC) и 95 % доверительным интервалом для диагностики РПЖ в разрезе по типу цели исследования (GG  $\geq 1$  и GG  $\geq 3$ )

Fig. 5. Forest plot of individual predictive models showing the pooled area under the ROC curve (AUC) and 95% confidence interval for PCa diagnosis, stratified by study target condition (GG  $\geq 1$  and GG  $\geq 3$ )

**Таблица 3. Анализ подгрупп: влияние методологических и технических факторов на объединенную AUC**  
**Table 3. Subgroup analysis of the impact of methodological and technical factors on the pooled AUC**

Фактор / Factor	Подгруппа / Subgroup	Кол-во исследований / Number of studies, n)	Обобщенный AUC (95% ДИ) / Pooled AUC (95 % CI)	I <sup>2</sup> (внутри) / I <sup>2</sup> (within group)	p-значение (между гр.) / p-value (between groups)
Общий риск смещения (QUADAS-2) / Overall risk of bias (QUADAS-2)	Низкий риск / Low risk	7	0,820 (0,767–0,864)	44 %	< 0,001*
	Неясный риск / Unclear risk	2	0,754 (0,721–0,785)	0 %	
	Высокий риск / High risk	18	0,864 (0,828–0,894)	65 %	
Тип модели / Model type	Радиомика + клинические данные / Radiomics + clinical data	10	0,880 (0,860–0,897)	0 %	< 0,001*
	Только радиомика / Radiomics only	17	0,807 (0,769–0,840)	55,8 %	
Events per variable (EPV) – число событий на одну переменную / Events per variable (EPV)	EPV $\leq$ 10	12	0,852 (0,801–0,891)	65 %	0,824
	EPV > 10	15	0,845 (0,804–0,879)	73,6 %	
Events per variable (EPV) – число событий на одну переменную / Events per variable (EPV)	EPV $\leq$ 15	16	0,856 (0,813–0,890)	63 %	0,555
	EPV > 15	11	0,838 (0,791–0,877)	76 %	
Классификатор / Classifier	Использование LASSO / LASSO used	12	0,867 (0,847–0,885)	0 %	0,015*
	Без LASSO / No LASSO	15	0,816 (0,773–0,853)	64 %	
Метод селекции / Feature selection method	3,0 Тл	11	0,890 (0,839–0,926)	64 %	0,029*
	1,5 Тл / другие / 1.5 T / other	16	0,823 (0,785–0,855)	70 %	
Сила магнитного поля / Magnetic field strength	Периферическая + переходная зона (PZ-TZ) / Peripheral zone + transition zone (PZ-TZ)	21	0,864 (0,837–0,887)	49 %	< 0,001*
	Только периферическая зона (PZ) / Peripheral zone only (PZ)	6	0,751 (0,723–0,777)	0 %	
Локализация анализа / Region analyzed	Радиомика + клинические данные / Radiomics + clinical data	23	0,855 (0,823–0,882)	65 %	0,008*
	Только радиомика / Radiomics only	4	0,780 (0,725–0,826)	29 %	
Тип модели / Model type	Высокое качество (RQS) / Уровень (METRICS)* / High quality (RQS) / High level (METRICS)*	7	0,880 (0,844–0,909)	0 %	0,058
	Умеренное или низкое качество/уровень / Moderate or low quality/level	20	0,834 (0,797–0,865)	74 %	
Оценка метод. качества / Methodological quality assessment	С внешней валидацией / External validation performed	8/4	0,824/0,819	55 % / 87 %	0,330 / 0,338
	Без внешней валидации / No external validation	19/23	0,860/0,851	75 % / 66 %	
Валидация / Validation	3D	3	0,831 (0,735–0,897)	54 %	0,659
	2D	24	0,850 (0,817–0,878)	72 %	
Сегментация / Segmentation method	Использование LASSO / LASSO used	21	0,849 (0,813–0,879)	75 %	0,599
	Без LASSO / No LASSO	6	0,834 (0,781–0,876)	19 %	

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) / differences were statistically significant ( $p < 0,05$ ).

ких «невидимых» этапов, как обработка пропусков и обоснование размера выборки, направлено на устранение системных пробелов.

**Ограничения исследования**

- низкий уровень доказательств (GRADE) из-за высокого риска систематической ошибки и неоднородности;

- ограниченная клиническая применимость выводов из-за доминирования ретроспективных, одноцентровых дизайнов;
- условность инструментов оценки (RQS, METRICS), которые могут не охватывать все нюансы;
- потенциальное влияние выбросов на гетерогенность;
- ограниченный анализ клинической ценности из-за низкой доли исследований с DCA.

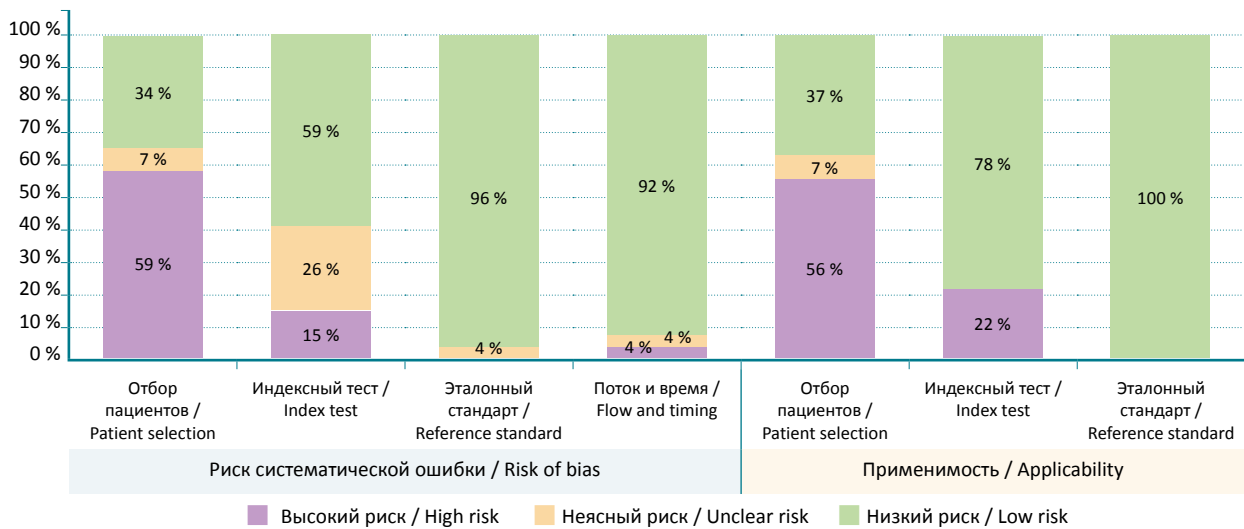


Рис. 6. Оценка методологического качества включенных исследований с использованием QUADAS-2

Fig. 6. Methodological quality assessment of the included studies using QUADAS-2

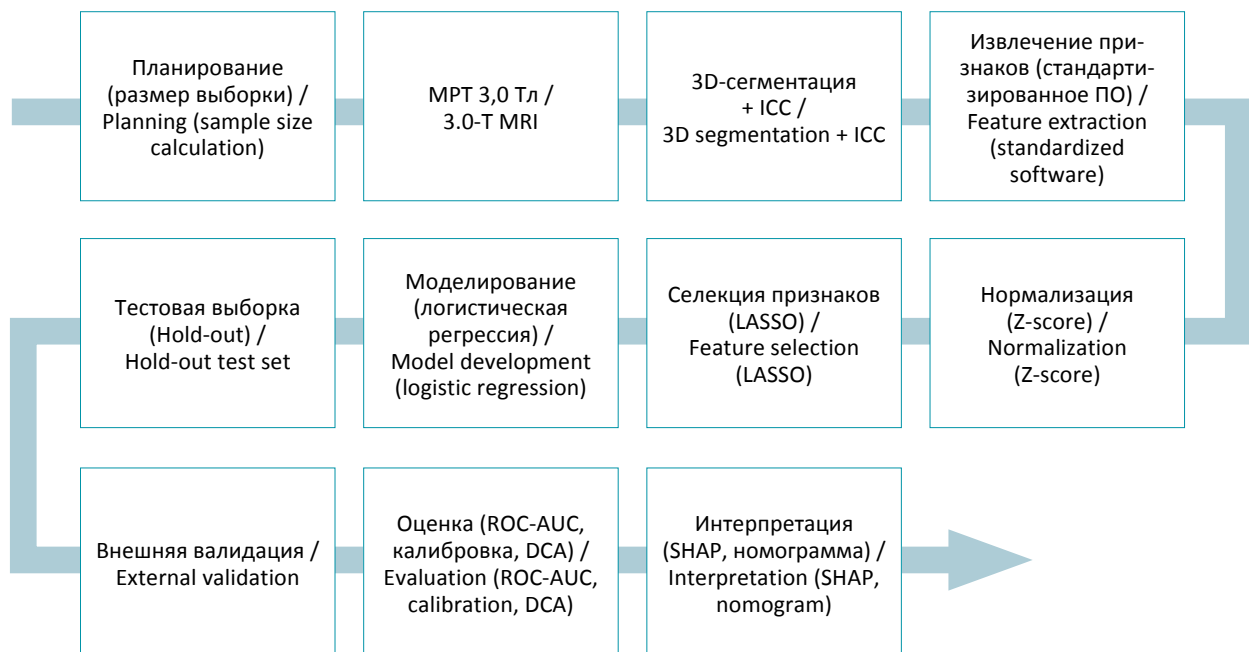


Рис. 7. Блок-схема стандартизированного алгоритма для разработки радиомической модели диагностики РПЖ на основе МРТ

Fig. 7. Flowchart of the standardized algorithm for developing an MRI-based radiomics model for prostate cancer diagnosis

**Таблица 4. Обоснование рекомендаций по стандартизованному алгоритму на основе синтеза данных**  
**Table 4. Evidence and rationale supporting the proposed standardized algorithm**

Этап конвейера / Pipeline stage	Рекомендация / Recommendation	Доказательное обоснование / Evidence-based rationale
1. Планирование / Planning	Проспективный/ретроспективный дизайн с предварительным расчетом размера выборки. Соблюдение принципа EPV > 10 / Prospective or retrospective study design with an a priori sample size calculation. Compliance with the principle of EPV >10	Отсутствие расчета мощности – главный недостаток (96 % исследований), напрямую влияющий на риск смещения (QUADAS-2). Принцип «пациент/признак» является ключевым для минимизации переобучения / Lack of power calculation was the major methodological limitation (96 % of studies) and directly contributed to the risk of bias (QUADAS-2). The events-per-variable (EPV) principle is critical for minimizing overfitting
2. Визуализация / Imaging	МРТ 3.0 Тл с би- или мультипараметрическим протоколом (T2WI, DWI/ADC) / 3.0-T MRI using a bi- or multiparametric protocol (T2WI, DWI/ADC)	Подгрупповой анализ: 3.0 Тл дает AUC 0.864 против 0,751 при 1.5 Тл ( $p < 0,001$ ) / Subgroup analysis demonstrated superior performance for 3.0-T MRI compared with 1.5-T MRI (AUC 0.864 vs. 0.751, $p < 0.001$ )
3. Сегментация / Segmentation	3D-сегментация объемов интереса (VOI) с обязательной оценкой межнаблюдательной согласованности (ICC) / 3D segmentation of volumes of interest (VOIs) with mandatory assessment of interobserver agreement (ICC)	3D – стандарт (78 % работ). Оценка ICC повышает баллы METRICS и снижает неопределенность / 3D segmentation represented the current standard (78 % of studies). ICC assessment improves METRICS scores and reduces uncertainty
4. Инженерия признаков / Feature engineering	Использование стандартизованного ПО (например, PyRadiomics или LifeX). Явное описание стратегии обработки пропущенных значений (NaN). Нормализация признаков (Z-score) / Use standardized software packages (e.g., PyRadiomics or LifeX). Explicitly report the strategy for handling missing values (NaN). Apply feature normalization (Z-score)	PyRadiomics использовался в 63 % качественных исследований. Описание работы с пропусками (удаление, импутация) критически важно для воспроизводимости, хотя ни одно исследование его не предоставило. Нормализация – базовый шаг предобработки / PyRadiomics was used in 63 % of high-quality studies. Transparent reporting of missing-data handling (deletion, imputation) is essential for reproducibility, although none of the included studies provided such information. Feature normalization is a fundamental preprocessing stage
5. Отбор признаков / Feature selection	Обязательное применение LASSO-регрессии для селекции наиболее информативных признаков / Mandatory application of LASSO regression to identify the most informative features	Подгрупповой анализ: LASSO ассоциирован с AUC 0,890 против 0,823 без него ( $p = 0,029$ ). Эффективно борется с переобучением / Subgroup analysis showed that LASSO was associated with significantly higher diagnostic performance (AUC 0.890 vs. 0.823 without LASSO; $p = 0.029$ ). LASSO is effective in reducing overfitting.
6. Построение модели / Model development	Комбинированная модель, интегрирующая радиомические и клиничко-демографические данные (например, уровень ПСА, возраст). В качестве базового классификатора предпочтительна логистическая регрессия (MLR) / Use a combined model integrating radiomic and clinicodemographic variables (e.g., PSA level, age). Multiple logistic regression (MLR) is recommended as the baseline classifier	Подгрупповой анализ показал статистически значимое превосходство комбинированных моделей над чистой радиомикой (AUC 0.880 vs 0.807, $p < 0,001$ ) при нулевой гетерогенности ( $I^2 = 0$ %). Модели на основе MLR показали более высокую и однородную эффективность (AUC 0,867, $I^2 = 0$ %, $p = 0,015$ ) / Subgroup analysis demonstrated statistically significant superiority of combined models over radiomics-only approaches (AUC 0.880 vs. 0.807, $p < 0.001$ ) with no heterogeneity ( $I^2 = 0$ %). MLR-based models showed higher and more consistent performance (AUC 0.867, $I^2 = 0$ %, $p = 0.015$ ).
7. Валидация / Validation	Строгое разделение на обучающую и тестовую выборки (hold-out). Внешняя валидация – золотой стандарт для оценки клинической применимости / Strict separation of training and test datasets (hold-out strategy). External validation should be considered the gold standard for assessing clinical applicability	Мета-регрессия и анализ подгрупп (QUADAS-2) доказали: строгая валидация напрямую связана с получением реалистичных, не завышенных оценок эффективности ( $p = 0,009$ ). Внешняя валидация (22 % работ) выявляет реалистичную эффективность и снижает гетерогенность ( $I^2$ с 72 % до 54 %) применимости / Meta-regression and subgroup analyses (QUADAS-2) demonstrated that rigorous validation is directly associated with more realistic and less inflated estimates of model performance ( $p = 0.009$ ). External validation (performed in 22 % of studies) provided more realistic estimates of performance and reduced heterogeneity ( $I^2$ from 72 % to 54 %)

**Таблица 4 (продолжение). Обоснование рекомендаций по стандартизированному алгоритму на основе синтеза данных**  
**Table 4 (continued). Evidence and rationale supporting the proposed standardized algorithm**

Этап конвейера / Pipeline stage	Рекомендация / Recommendation	Доказательное обоснование / Evidence-based rationale
8. Оценка и отчет / Evaluation and reporting	Отчетность по AUC, калибровке (график, тест Хосмера-Лемешоу) и клинической полезности (DCA). Явное описание обработки пропущенных данных в методах. Идеал – публикация кода и данных / Report discrimination (ROC-AUC), calibration (calibration plot and Hosmer-Lemeshow test), and clinical utility (decision curve analysis, DCA). Explicitly describe methods used to handle missing data. Ideally, make code and datasets publicly available	Только 44 % работ оценивали калибровку – ключевой показатель надежности. Клиническая интерпретируемость была проанализирована с помощью DCA лишь в 11 % исследований (3/27), что указывает на значительный разрыв между статистической эффективностью и оценкой клинической применимости. Описание работы с пропусками необходимо для полного понимания конвейера. Открытость (выполнена в 7 % работ) – фундамент воспроизводимости и прогресса области / Only 44 % of studies assessed calibration, despite it being a key indicator of model reliability. Clinical utility was evaluated using DCA in only 11 % of studies (3/27), highlighting a substantial gap between statistical performance and clinical applicability. Transparent reporting of missing-data handling is necessary for complete understanding of the analytical pipeline. Open science practices (implemented in only 7 % of studies) are fundamental for reproducibility and scientific progress

- возможное языковое смещение (включены только англоязычные работы).

Настоящий обзор был сосредоточен исключительно на задачах первичной диагностики и стратификации риска ( $GG \geq 1$  и  $GG \geq 3$ ) до начала лечения. Исследования, оценивающие радиомические модели для динамического наблюдения после радикального лечения (например, радиотерапии или простатэктомии) с целью выявления рецидива или оценки ответа, не включались. Для пострадиационных изменений характерен иной набор значимых радиомических признаков, поэтому полученные выводы и алгоритм не могут быть напрямую экстраполированы на эту клиническую ситуацию без дополнительной валидации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный комплексный методологический аудит и метаанализ наглядно демонстрируют, что, несмотря на формально высокие показатели диагностической эффективности радиомики МРТ в выявлении и стратификации РПЖ, существующая доказательная база характеризуется значительной методологической неоднородностью и системными пробелами. Выявленные слабости, такие как доминирование ретроспективных одноцентровых дизайнов, отсутствие внешней валидации и полное игнорирование

в отчетности вопроса обработки пропущенных данных, напрямую приводят к завышению результатов и низкой воспроизводимости моделей, что объясняет их замедленную трансляцию в клинику.

На основе синтеза количественных данных разработан стандартизированный алгоритм, который служит практическим методологическим руководством для повышения строгости будущих исследований. Его ключевые положения, включая необходимость проспективного планирования с обязательным формальным расчетом мощности, ориентированного на обеспечение не менее 10–15 событий на одну переменную-кандидат (EPV), что для типичных радиомических моделей с 15–20 признаками при распространенности клинически значимого рака 30–40 % соответствует минимальному общему размеру выборки порядка 200–400 пациентов, обязательную интеграцию клинических данных, использование интерпретируемых методов машинного обучения и безусловное требование внешней валидации, направлены на устранение выявленных системных недостатков. Последовательное применение этих принципов способно консолидировать методологию в области, снизить гетерогенность и обеспечить генерацию надежных, клинически значимых доказательств, что является необходимым условием для интеграции перспективных радиомических биомаркеров в рутинную диагностическую практику.

### Список источников/ 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. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al.; ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606220>
3. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):126-31. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.24.2180>
4. Alessandrino F, Taghipour M, Hassanzadeh E, Ziaei A, Vangel M, Fedorov A, Tempny CM, Fennessy FM. Predictive role of PI-RADSV2 and ADC parameters in differentiating Gleason pattern 3 + 4 and 4 + 3 prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Jan;44(1):279-285. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1718-6>
5. Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, Arora S, Barashi NS, Barentsz JO, et al. Variability of the Positive Predictive Value of PI-RADS for Prostate MRI across 26 Centers: Experience of the Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-focused Panel. *Radiology*. 2020 Jul;296(1):76-84. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020190646>
6. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016 Feb;278(2):563-77. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>
7. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014 Jun 3;5:4006. <https://doi.org/10.1038/ncomms5006> Erratum in: *Nat Commun*. 2014;5:4644. Cavalho, Sara [corrected to Carvalho, Sara].
8. Tyan AS, Karmazanovsky GG, Karelskaya NA, Kondratyev EV, Grikskevich AA, Kalinin DV, et al. Category PI-RADS 3: the role of texture analysis in prostate cancer risk stratification (a systematic review). *Digital Diagnostics*. 2025;6(1):33-45. <https://doi.org/10.17816/dd633500>
9. Russo L, Bottazzi S, Kocak B, Zormpas-Petridis K, Gui B, Stanzione A, et al. Evaluating the quality of radiomics-based studies for endometrial cancer using RQS and METRICS tools. *Eur Radiol*. 2025 Jan;35(1):202-214. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10947-6>
10. Brancato V, Cerrone M, Garbino N, Salvatore M, Cavaliere C. Current status of magnetic resonance imaging radiomics in hepatocellular carcinoma: A quantitative review with Radiomics Quality Score. *World J Gastroenterol*. 2024 Jan 28;30(4):381-417. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i4.381>
11. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Dec;14(12):749-762. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>
12. Kocak B, Akinci D'Antonoli T, Mercaldo N, Alberich-Bayarri A, Baessler B, Ambrosini I, et al. METHodological RadiomICs Score (METRICS): a quality scoring tool for radiomics research endorsed by EuSoMII. *Insights Imaging*. 2024 Jan 17;15(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13244-023-01572-w>
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
14. Woźnicki P, Westhoff N, Huber T, Riffel P, Froelich MF, Gresser E, et al. Multiparametric MRI for Prostate Cancer Characterization: Combined Use of Radiomics Model with PI-RADS and Clinical Parameters. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 2;12(7):1767. <https://doi.org/10.3390/cancers12071767>
15. Li M, Yang L, Yue Y, Xu J, Huang C, Song B. Use of Radiomics to Improve Diagnostic Performance of PI-RADS v2.1 in Prostate Cancer. *Front Oncol*. 2021 Feb 17;10:631831. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.631831>
16. Hu L, Zhou DW, Fu CX, Benkert T, Jiang CY, Li RT, et al. Advanced zoomed diffusion-weighted imaging vs. full-field-of-view diffusion-weighted imaging in prostate cancer detection: a radiomic features study. *Eur Radiol*. 2021 Mar;31(3):1760-1769. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07227-4>
17. He D, Wang X, Fu C, Wei X, Bao J, Ji X, et al. MRI-based radiomics models to assess prostate cancer, extracapsular extension and positive surgical margins. *Cancer Imaging*. 2021 Jul 5;21(1):46. <https://doi.org/10.1186/s40644-021-00414-6>
18. Ji X, Zhang J, Shi W, He D, Bao J, Wei X, et al. Bi-parametric magnetic resonance imaging based radiomics for the identification of benign and malignant prostate lesions: cross-vendor validation. *Phys Eng Sci Med*. 2021 Sep;44(3):745-754. <https://doi.org/10.1007/s13246-021-01022-1>
19. Ayyad SM, Badawy MA, Shehata M, Alksas A, Mahmoud A, Abou El-Ghar M, et al. A New Framework for Precise Identification of Prostatic Adenocarcinoma. *Sensors (Basel)*. 2022 Feb 26;22(5):1848. <https://doi.org/10.3390/s22051848>
20. Lu Y, Li B, Huang H, Leng Q, Wang Q, Zhong R, et al. Biparametric MRI-based radiomics classifiers for the detection of prostate cancer in patients with PSA serum levels of 4–10 ng/mL. *Front Oncol*. 2022 Dec 5;12:1020317. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1020317>
21. Gui S, Lan M, Wang C, Nie S, Fan B. Application Value of Radiomic Nomogram in the Differential Diagnosis of Prostate Cancer and Hyperplasia. *Front Oncol*. 2022 Apr 14;12:859625. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.859625>
22. Grajales Lopera DO, Picot F, Shams R, Dallaire F, Sheehy G, Alley S, et al. Image-guided Raman spectroscopy navigation system to improve transperineal prostate cancer detection. Part 2: in-vivo tumor-targeting using a classification model combining spectral and MRI-radiomics features. *J Biomed Opt*. 2022 Sep;27(9):095004. <https://doi.org/10.1117/1.jbo.27.9.095004>
23. Ma L, Zhou Q, Yin H, Ang X, Li Y, Xie G, Li G. Texture analysis based on PI-RADS 4/5-scored magnetic resonance images combined with machine learning to distinguish benign lesions from prostate cancer. *Transl Cancer Res*. 2022 May;11(5):1146-1161. <https://doi.org/10.21037/tcr-21-2271>

24. Jin P, Shen J, Yang L, Zhang J, Shen A, Bao J, Wang X. Machine learning-based radiomics model to predict benign and malignant PI-RADS v2.1 category 3 lesions: a retrospective multi-center study. *BMC Med Imaging*. 2023 Mar 29;23(1):47. <https://doi.org/10.1186/s12880-023-01002-9>
25. Li C, Jin Z, Wei C, Dai G, Tu J, Shen J. Comparison in prostate cancer diagnosis with PSA 4-10 ng/mL: radiomics-based model VS. PI-RADS v2.1. *BMC Urol*. 2024 Oct 23;24(1):233. <https://doi.org/10.1186/s12894-024-01625-2>
26. Zhou H, Xie M, Shi H, Shou C, Tang M, Zhang Y, et al. Integrating multimodal imaging and peritumoral features for enhanced prostate cancer diagnosis: A machine learning approach. *PLoS One*. 2025 May 15;20(5):e0323752. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0323752>
27. Jin L, Ma Z, Gao F, Li M, Li H, Geng D. Automated machine learning for prostate cancer detection and Gleason score prediction using T2WI: a diagnostic multi-center study. *BMC Cancer*. 2025 Oct 1;25(1):1483. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14917-z>
28. Lu Y, Yuan R, Su Y, Liang Z, Huang H, Leng Q, et al. Biparametric MRI-based radiomics for noninvasive discrimination of benign prostatic hyperplasia nodules (BPH) and prostate cancer nodules: a bio-centric retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2025 Jan 3;15(1):654. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84908-w>
29. Zhang C, Wang Z, Shang P, Zhou Y, Zhu J, Xu L, Chen Z, Yu M, Zang Y. Combining multi-parametric MRI radiomics features with tumor abnormal protein to construct a machine learning-based predictive model for prostate cancer. *Sci Rep*. 2025 Jul 2;15(1):22816. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-05718-2>
30. Chen Z, Xue Y, Zhang Z, Li W, Wen M, Zhao Y, et al. The performance of intravoxel-incoherent motion diffusion-weighted imaging derived hypoxia for the risk stratification of prostate cancer in peripheral zone. *Eur J Radiol*. 2020 Apr;125:108865. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108865>
31. Gugliandolo SG, Pepa M, Isaksson LJ, Marvaso G, Raimondi S, Botta F, et al. MRI-based radiomics signature for localized prostate cancer: a new clinical tool for cancer aggressiveness prediction? Sub-study of prospective phase II trial on ultra-hypofractionated radiotherapy (AIRC IG-13218). *Eur Radiol*. 2021 Feb;31(2):716-728. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07105-z>
32. Han C, Ma S, Liu X, Liu Y, Li C, Zhang Y, Zhang X, Wang X. Radiomics Models Based on Apparent Diffusion Coefficient Maps for the Prediction of High-Grade Prostate Cancer at Radical Prostatectomy: Comparison With Preoperative Biopsy. *J Magn Reson Imaging*. 2021 Dec;54(6):1892-1901. <https://doi.org/10.1002/jmri.27565>
33. Kang Z, Xu A, Wang L. Predictive role of T2WI and ADC-derived texture parameters in differentiating Gleason score 3+4 and 4+3 prostate cancer. *J Xray Sci Technol*. 2021;29(2):307-315. <https://doi.org/10.3233/xst-200785>
34. Bertelli E, Mercatelli L, Marzi C, Pachetti E, Baccini M, Barucci A, et al. Machine and Deep Learning Prediction Of Prostate Cancer Aggressiveness Using Multiparametric MRI. *Front Oncol*. 2022 Jan 13;11:802964. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.802964>
35. Urakami A, Arimura H, Takayama Y, Kinoshita F, Ninomiya K, Imada K, et al. Stratification of prostate cancer patients into low- and high-grade groups using multiparametric magnetic resonance radiomics with dynamic contrast-enhanced image joint histograms. *Prostate*. 2022 Feb;82(3):330-344. <https://doi.org/10.1002/pros.24278>
36. Zhuang H, Chatterjee A, Fan X, Qi S, Qian W, He D. A radiomics based method for prediction of prostate cancer Gleason score using enlarged region of interest. *BMC Med Imaging*. 2023 Dec 8;23(1):205. <https://doi.org/10.1186/s12880-023-01167-3>
37. Gao Z, Xu X, Sun H, Li T, Ding W, Duan Y, Tang L, Gu Y. The value of synthetic magnetic resonance imaging in the diagnosis and assessment of prostate cancer aggressiveness. *Quant Imaging Med Surg*. 2024 Aug 1;14(8):5473-5489. <https://doi.org/10.21037/qims-24-291>
38. Nicoletti G, Mazzetti S, Maimone G, Cignini V, Cuocolo R, Faletti R, et al. Development and Validation of an Explainable Radiomics Model to Predict High-Aggressive Prostate Cancer: A Multicenter Radiomics Study Based on Biparametric MRI. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 1;16(1):203. <https://doi.org/10.3390/cancers16010203>
39. Wang K, Luo N, Sun Z, Zhao X, She L, Xing Z, et al. Evaluating the feasibility of AI-predicted bpMRI image features for predicting prostate cancer aggressiveness: a multi-center study. *Insights Imaging*. 2025 Jan 15;16(1):20. <https://doi.org/10.1186/s13244-024-01865-8>
40. Shibayama Y, Arimura H, Takayama Y, Kinoshita F, Takamatsu D, Nishie A, et al. Explainable radiomics based on association of histopathological cell density and multiparametric MR radiomic features for high-risk stratification of prostate cancer patients. *MAGMA*. 2025 Oct;38(5):803-815. <https://doi.org/10.1007/s10334-025-01250-6>
41. Aghakhanyan G, Filidei T, Febi M, Fanni SC, Marciano A, Francischello R, et al. Advancing Pediatric Sarcomas through Radiomics: A Systematic Review and Prospective Assessment Using Radiomics Quality Score (RQS) and Methodological Radiomics Score (METRICS). *Diagnostics (Basel)*. 2024 Apr 17;14(8):832. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14080832>
42. Gitto S, Cuocolo R, Klontzas ME, Albano D, Messina C, Sconfienza LM. Quality appraisal of radiomics-based studies on chondrosarcoma using METHodological RadiomiCs Score (METRICS) and Radiomics Quality Score (RQS). *Insights Imaging*. 2025 Jun 18;16(1):129. <https://doi.org/10.1186/s13244-025-02016-3>
43. Kocak B, Mese I, Ates Kus E. Radiomics for differentiating radiation-induced brain injury from recurrence in gliomas: systematic review, meta-analysis, and methodological quality evaluation using METRICS and RQS. *Eur Radiol*. 2025 Aug;35(8):4490-4505. <https://doi.org/10.1007/s00330-025-11401-x>

**Информация об авторах:**

Крючкова Оксана Валентиновна ✉ – к.м.н., врач-рентгенолог, заведующая отделением рентгеновской диагностики и компьютерной томографии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами президента Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; доцент кафедры лучевой диагностики и терапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6483-2074>, eLibrary SPIN: 2445-3370, AuthorID: 1230036, Scopus Author ID: 57217874860

Щепкина Елена Викторовна – к.социол.н., главный специалист, заместитель начальника отдела по сводному контингенту и статистике ФГБУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ», г. Москва, Российская Федерация; аналитик ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>, eLibrary SPIN: 2347-9436, AuthorID: 959277, Scopus Author ID: 57211515165, WoS ResearcherID: IAR-4060-2023

Кузнецов Антон Игоревич – программист, компания Техдепартамент, г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2182-5792>, eLibrary SPIN: 8824-9080, AuthorID: 1198516, Scopus Author ID: 57222512467

Заря Елена Владимировна – врач-рентгенолог отделения рентгеновской диагностики и компьютерной томографии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами президента Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4444-8881>, eLibrary SPIN: 9800-8219, AuthorID: 1222625, Scopus Author ID: 59469698700

Епифанова Светлана Викторовна – к.м.н., врач-рентгенолог ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами президента Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7591-5120>, eLibrary SPIN: 9067-5033, AuthorID: 701641, Scopus Author ID: 37123630700

Рубцова Наталья Алефтиновна – д.м.н., заведующая отделом лучевой 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/0000-0001-8378-4338>, eLibrary SPIN: 9712-9091, AuthorID: 700892, Scopus Author ID: 15844343600

Алексеев Борис Яковлевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>, eLibrary SPIN: 4692-5705, AuthorID: 651796, Scopus Author ID: 16023947400, WoS ResearcherID: 0-1008-2017

Тальшинский Али Эльманович – д.м.н., уролог-андролог, врач ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3521-8937>, eLibrary SPIN: 7747-0117, AuthorID: 1097817, Scopus Author ID: 57216868363, WoS ResearcherID: AFQ-8161-2022

**Information about authors:**

Oksana V. Kryuchkova ✉ – Cand. Sci. (Medicine), Radiologist, Head of the Department of Radiology and Computed Tomography, Central Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation; Associate Professor, Department of Diagnostic Radiology and Radiation Therapy, Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6483-2074>, eLibrary SPIN: 2445-3370, AuthorID: 1230036, Scopus Author ID: 57217874860

Elena V. Schepkina – Cand. Sci. (Sociology), Chief Specialist, Deputy Head of the Department for Consolidated Personnel Registry and Statistics, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russian Federation; Analyst, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedical Technologies, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>, eLibrary SPIN: 2347-9436, AuthorID: 959277, Scopus Author ID: 57211515165, WoS ResearcherID: IAR-4060-2023

Anton I. Kuznetsov – Programmer, TechDepartment Company, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2182-5792>, eLibrary SPIN: 8824-9080, AuthorID: 1198516, Scopus Author ID: 57222512467

Elena V. Zarya – Radiologist, Department of Radiology and Computed Tomography, Central Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4444-8881>, eLibrary SPIN: 9800-8219, AuthorID: 1222625, Scopus Author ID: 59469698700

Svetlana V. Epifanova – Cand. Sci. (Medicine), Radiologist, Central Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7591-5120>, eLibrary SPIN: 9067-5033, AuthorID: 701641, Scopus Author ID: 37123630700

Natalia A. Rubtsova – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Radiology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>, eLibrary SPIN: 9712-9091, AuthorID: 700892, Scopus Author ID: 15844343600

Boris Ya. Alekseev – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Deputy Director General for Research, National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>, eLibrary SPIN: 4692-5705, AuthorID: 651796, Scopus Author ID: 16023947400, WoS ResearcherID: 0-1008-2017

Ali E. Talyshinskiy – Dr. Sci. (Medicine), Urologist-Andrologist, Ultrasound Specialist, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3521-8937>, eLibrary SPIN: 7747-0117, AuthorID: 1097817, Scopus Author ID: 57216868363, WoS ResearcherID: AFQ-8161-2022

---

#### Участие авторов:

Крючкова О. В. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;  
Щепкина Е. В. – статистическая обработка материала, доработка текста;  
Кузнецов А. И. – статистическая обработка материала;  
Заря Е. В. – сбор материала, доработка текста, итоговые выводы;  
Епифанова С. В. – доработка текста, итоговые выводы;  
Рубцова Н. А. – доработка текста, итоговые выводы;  
Алексеев Б. Я. – доработка текста, итоговые выводы;  
Талышинский А. Э. – доработка текста, итоговые выводы.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

---

#### Contribution of the authors:

Kryuchkova O. V. – study supervision, study conception, original draft preparation, final conclusions;  
Schepkina E. V. – statistical analysis, manuscript revision;  
Kuznetsov A. I. – statistical analysis;  
Zarya E. V. – data collection, manuscript revision, final conclusions;  
Epifanova S. V. – data collection, manuscript revision, final conclusions;  
Rubtsova N. A. – data collection, manuscript revision, final conclusions;  
Alekseev B. Ya. – data collection, manuscript revision, final conclusions;  
Talyshinskii A. E. – data collection, manuscript revision, final conclusions.  
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

---

**Конфликт интересов:** автор статьи Н. А. Рубцова входит в состав редакционной коллегии журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Conflict of interest:** Natalia A. Rubtsova is a member of the 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.

**Funding:** this work was not funded.



## Современные диагностические критерии аденокортикальных опухолей: от морфологии к молекулярной классификации

Д. В. Буланов, Ф. М. Колзин, С. А. Дадаян, Е. Ю. Бердюгина, И. И. Полубков✉

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
✉ [van.polubkov@gmail.com](mailto:van.polubkov@gmail.com)

### Аннотация

Диагностика аденокортикальных опухолей существенно улучшилась за последнее время благодаря внедрению воспроизводимых морфологических шкал в сочетании с валидированными иммуногистохимическими и молекулярными маркерами. Изменения в классификации аденокортикальных опухолей WHO-2025, консенсусы ICCR и современные клинические рекомендации усилили требования к стандартам морфологической диагностики, определению ИГХ-профиля и интерпретации полученных результатов.

**Цель исследования.** Систематизировать современные морфологические, иммуногистохимические и молекулярные критерии аденокортикальных опухолей и представить практический алгоритм их поэтапного применения в патологоанатомической диагностике.

**Материалы и методы.** Аналитический обзор публикаций 2021–2025 гг. по патологической анатомии и молекулярной онкоэндокринологии аденокортикальных опухолей, включая WHO-2025, наборы данных ICCR, обновления европейских рекомендаций и многоцентровые когорты.

**Результаты.** Классические морфологические критерии, которые включают в себя оценку митотической активности, капсулярной и сосудистой инвазии, а также признаки клеточной атипичности, остаются одними из основных при диагностике аденокортикальных опухолей. В обзоре систематизированы ключевые морфологические инструменты: критерии Weiss/модифицированные, Helsinki-score, ретикулиновый алгоритм; уточнены диагностические особенности онкоцитарных (Lin-Weiss-Bisceglia), миксоидных и педиатрических вариантов аденокортикальных опухолей. Обобщены данные о роли SF-1 как высокоспецифичного маркера коркового происхождения; высокого индекса Ki-67 – как важнейшего диагностического и прогностического показателя злокачественности новообразований (с учетом порогов и строгих требований к методике подсчета); повышенной экспрессии IGF2 – как дополнительного маркера злокачественности. Представлена обобщенная сводная характеристика молекулярных драйверов (*TP53*, *CTNNB1/β*-катенин, *ZNRF3*, *TERT*-promoter), метилируемые подписи и сигнатуры miRNA (miR-483), а также вклад одноядерной/пространственной транскриптомики и неинвазивных биомаркеров (стероидный метаболит, жидкая биопсия).

**Заключение.** Переход к интегральной морфомолекулярной стратификации повышает диагностическую и прогностическую точность при аденокортикальных опухолях, обеспечивает сопоставимость отчетов и облегчает отбор пациентов для наблюдения и терапии.

**Ключевые слова:** аденокортикальная карцинома, надпочечник, корковое вещество, критерии Weiss, Helsinki-score, ретикулиновый алгоритм, Ki-67, SF-1, IGF2, *TERT*-promoter

**Для цитирования:** Буланов Д. В., Колзин Ф. М., Дадаян С. А., Бердюгина Е. Ю., Полубков И. И. Современные диагностические критерии аденокортикальных опухолей: от морфологии к молекулярной классификации. *Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине)*. 2026; 13(2): 121-130. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-9> EDN: DCKSJQ

**Для корреспонденции:** Полубков Иван Игоревич – студент ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
Адрес: 117513, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1  
E-mail: [van.polubkov@gmail.com](mailto:van.polubkov@gmail.com)  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5865-4203>

## Contemporary diagnostic criteria for adrenocortical neoplasms: from morphology to molecular classification

D. V. Bulanov, F. M. Kolzin, S. A. Dadayan, E. Yu. Berdyugina, I. I. Polubkov✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

✉ [van.polubkov@gmail.com](mailto:van.polubkov@gmail.com)

### Abstract

The diagnosis of adrenocortical tumors has undergone substantial changes in recent years owing to the introduction of reproducible morphological scoring systems combined with validated immunohistochemical and molecular markers. Updates to the WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumours (2025), ICCR datasets, and contemporary clinical guidelines have strengthened requirements for morphological diagnostic standards, immunohistochemical profiling, and interpretation of pathological findings.

**Purpose of the study.** To systematize contemporary morphological, immunohistochemical, and molecular criteria for adrenocortical tumors and to provide a practical algorithm for their stepwise application in pathological diagnosis.

**Materials and methods.** An analytical review of publications from 2021 to 2025 on the pathology and molecular oncoendocrinology of adrenocortical tumors was performed, including the WHO-2025 classification, ICCR datasets, updates to European clinical guidelines, and multicenter studies.

**Results.** Classical morphological criteria, including assessment of mitotic activity, capsular and vascular invasion, and cytological atypia, remain fundamental for the diagnosis of adrenocortical tumors. The review systematizes the principal morphological tools, including the Weiss criteria and their modifications, the Helsinki score, and the reticulin algorithm. Diagnostic features of oncocytic (Lin–Weiss–Bisceglia), myxoid, and pediatric variants of adrenocortical tumors are discussed. Current evidence regarding the role of SF-1 as a highly specific marker of adrenocortical origin is summarized, together with the significance of a high Ki-67 index as one of the most important diagnostic and prognostic indicators of malignancy, taking into account established threshold values and strict counting methodology. Increased IGF2 expression is also highlighted as an additional marker of malignancy. Furthermore, the review provides a comprehensive overview of major molecular drivers, including *TP53*, *CTNNB1*/ $\beta$ -catenin, *ZNRF3*, and *TERT*-promoter alterations, as well as DNA methylation signatures and microRNA profiles (miR-483). The contribution of single-cell and spatial transcriptomics and emerging noninvasive biomarkers, including steroid metabolomics and liquid biopsy, is also discussed.

**Conclusion.** The transition toward integrated morphomolecular stratification improves diagnostic and prognostic accuracy in adrenocortical tumors, enhances the comparability of pathology reports, and facilitates patient selection for surveillance and treatment.

**Keywords:** adrenocortical carcinoma, adrenal gland, adrenal cortex, Weiss criteria, Helsinki score, reticulin algorithm, Ki-67, SF-1, IGF2, *TERT*-promoter

**For citation:** Bulanov D. V., Kolzin F. M., Dadayan S. A., Berdyugina E. Yu., Polubkov I. I. Contemporary diagnostic criteria for adrenocortical neoplasms: from morphology to molecular classification. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(2): 121-130. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-9> EDN: DCKSJQ

**For correspondence:** Ivan I. Polubkov – student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Address: 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation

E-mail: [van.polubkov@gmail.com](mailto:van.polubkov@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5865-4203>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Аденокортикальная карцинома – редкая, но высокоагрессивная злокачественная опухоль коры надпочечника с оценочной ежегодной заболеваемостью 0,5–2,0 случая на миллион населения [1–5]. В практической онкоэндокринной патологии одной из основных задач является достоверное разграничение доброкачественных аденокортикальных аденом и аденокортикальных карцином, поскольку диагностическая ошибка напрямую влияет на тактику лечения, объем хирургического вмешательства, показания к адъювантной терапии и прогноз [2, 3, 6, 7]. Неблагоприятные клинические исходы при аденокортикальных карциномах (медиана выживаемости около 27 мес.) подчеркивают критическую важность объективной, воспроизводимой и стандартизированной диагностики уже на первичном морфологическом этапе [8]. Исторически верификация аденокортикальных карцином основана преимущественно на оценке морфологических признаков, которые систематизированы в классических критериях Weiss L. M. (1984) [4, 9, 10]. Однако исключительно морфологическая парадигма диагностики имеет ряд ограничений: межнаблюдательная вариабельность оценок, неизбежная доля субъективной интерпретации отдельных признаков и диагностическая неопределенность в пограничных случаях и особых морфологических вариантах (онкоцитарный, миксоидный, педиатрические опухоли) [6, 11, 12]. Это обусловило постепенный переход от сугубо морфологического подхода к интегрированным диагностическим платформам, где морфология дополняется валидированными иммуногистохимическими и молекулярными маркерами, а заключение оформляется в синоптическом формате [10, 13, 14]. Обновленная классификация ВОЗ (2025) стала концептуальной вехой: она формализовала роль «якорных» маркеров коркового происхождения (например, SF-1), акцентировала специфические диагностические алгоритмы для отдельных вариантов и поддержала использование количественной оценки пролиферации (Ki-67) и структурных критериев (ретикулиновый каркас) в сочетании с отчетностью по стандартам ICCR [10, 15–18]. Параллельно усилилось значение молекулярных характеристик (изменения *TP53*, *CTNNB1/β*-катенин, *ZNRF3*, *TERT*-promoter; метилируемые подписи; сигнатуры miRNA) [19], а также новых источников доказательств (однойядерная/пространственная транскриптомика, неинвазивные биомаркеры – стероидный метаболит, «жидкая биопсия») [5, 20–27].

**Цель исследования:** систематизировать современные морфологические, иммуногистохимические и молекулярные критерии аденокортикальных

опухолей и представить практический алгоритм их поэтапного применения в патологоанатомической диагностике.

### Методология поиска данных

Анализ литературных источников проводили в базе «PubMed», ограничиваясь датой публикации с 2021 по 2025 г. Ключевыми словами для поиска являлись: «аденокортикальная карцинома», «надпочечник», «корковое вещество», «критерии Weiss», «Helsinki score», «ретикулиновый алгоритм», «Ki-67», «SF-1», «IGF2», «*TERT*-promoter», «WHO-2025», «ICCR». Противоречивые и субъективные мнения авторов исключали из скрининга.

### Историческая эволюция диагностических критериев

Основы современного морфологического диагноза аденокортикальных карцином были заложены системой Weiss L. M. (1984), включающей стандартизированный «контрольный список» из девяти признаков: высокая ядерная атипия опухолевых клеток, повышенная митотическая активность, атипичные митозы, доля светлых клеток, диффузная архитектура, очаговый/коагуляционный некроз, венозная инвазия, синусоидальная инвазия и капсулярная инвазия [4, 10]. Порог  $\geq 3$  критериев трактовался в пользу злокачественности. В рамках Weiss-системы высокая ядерная степень обычно трактуется по 4-уровневой шкале ISUP/WHO, аналогичной применяемой при почечно-клеточном раке: grade 1–2 расцениваются как низкая ядерная степень, grade 3–4 – как высокая. Этот подход быстро получил широкое распространение благодаря относительной простоте и возможности сравнимой оценки в условиях рутинной практики. В последующие годы предпринимались попытки увеличить воспроизводимость и снизить «серую зону» интерпретации за счет модификаций исходной шкалы (сокращение числа параметров, пересмотр значений отдельных признаков) и уточнения операциональных определений [7, 28]. Несмотря на несомненную практическую ценность, именно в эту «классическую» эпоху проявились ключевые ограничения подхода, основанного только на оценке морфологических характеристик опухоли:

- межнаблюдательная вариабельность. Наибольшие расхождения отмечались при оценке признаков с субъективной компонентой – «процент светлых клеток», «диффузная архитектура», «грубость» ядерной атипии [6, 29]. Это снижало воспроизводимость в пограничных случаях и при небольших биопсийных объемах;
- недостаточная чувствительность к особым вариантам. Онкоцитарные и миксоидные опухоли демон-

стрировали несоответствие между биологическим поведением и «балльной» оценкой по Weiss; часть подтвержденных аденокортикальных карцином не достигала порогового признакового уровня [4, 30];

- проблемы стандартизации методики. Отсутствие жестко регламентированных протоколов подсчета митозов (поля зрения, «горячие точки»), трактовки атипичных митозов и количественных порогов для «светлых клеток» приводило к значимой вариативности межлабораторных результатов [14, 31];
- ограниченная применимость в педиатрии. У детей морфологические критерии взрослого типа демонстрировали меньшую прогностическую валидность и требовали адаптации с учетом клинико-генетических особенностей [12].

### Появление специализированных систем (2004–2015)

Ограничения шкалы Weiss привели к формированию более тонких, фенотип-специфичных инструментов, способных уловить реальные архитектурные и поведенческие различия аденокортикальных новообразований [4, 6]. Для онкоцитарных опухолей была разработана система Lin–Weiss–Bisceglia, устраняющая систематические ошибки универсальных критериев за счет иной иерархии признаков и более точной калибровки злокачественности [4, 32].

Одним из следующих шагов стало внедрение ретикулинового алгоритма: оценка целостности стромально-архитектурного каркаса коры надпочечников на серебрении выявила, что для аденокортикальной карциномы характерны разрывы и дезорганизация сетчатого остова на существенной площади опухоли [18, 33].

Практически значимый порог – поражение не менее одной трети объема – позволил добиться диагностической точности при безупречной специфичности и высокой чувствительности. Алгоритм оказался особенно полезным в случаях, когда классические балльные системы оказывались недостаточно точными: в онкоцитарных и миксоидных вариантах, а также в педиатрической практике [12, 32].

Наконец, Хельсинкская система предложила принципиально важное дополнение – интеграцию маркера пролиферации Ki-67 в суммарную шкалу вместе с митозами и некрозом [17, 33]. Helsinki-score рассчитывается по формуле:  $3 \times [\text{митозы} > 5/50 \text{ HPF}] + 5 \times [\text{некроз}] + \text{Ki-67} (\%)$ . Значение  $> 8,5$  поддерживает диагноз аденокортикальной карциномы; значение  $> 17$  ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [17, 33]. Этот сдвиг к количественной оценке пролиферации не только повысил прогностическую информативность, но и подтолкнул лаборатории к стандартизации подсчета [10, 34]. В совокупности ретикулин, система Lin–Weiss–Bisceglia и Helsinki-score существенно расширили возможности метода Weiss, заложив основу для следующего этапа – молекулярной интеграции [7, 10] (табл. 1).

### Эра молекулярной интеграции (2015 – настоящее время)

С середины 2010-х годов диагностика аденокортикальных опухолей становится многомерной [5, 10, 35–38]. Морфология дополняется молекулярными, эпигенетическими и транскриптомными срезами, что позволяет не только точнее различать аденомы и карциномы, но и выделять биологически обоснованные подтипы с разным прогнозом и потенциальной чувствительностью к терапии.

Таблица 1. Анализ эффективности систем

Table 1. Comparative analysis of diagnostic systems

Метод / Method	AUC	Специфичность / Specificity	Чувствительность / Sensitivity	Воспроизводимость / Reproducibility	Сложность / Complexity
Weiss	0,78–0,85	85–95 %	75–85 %	Умеренная / Moderate	Высокая / High
Модифицированный Weiss / Modified Weiss criteria	0,80–0,88	90–98 %	80–90 %	Умеренная / Moderate	Высокая / High
Helsinki score	0,94+	99,4 %	90–95 %	Высокая / High	Умеренная / Moderate
Ретикулин / Reticulin algorithm	0,929	100 %	85,7 %	Отличная / Excellent	Низкая / Low
Ki-67 (>5 %)	0,909	98–100 %	82–85 %	Высокая / High	Низкая / Low
IGF2 (юкстануклеарный) / IGF2 (juxtanclear staining pattern)	0,732	100 %	46,4 %	Умеренная / Moderate	Умеренная / Moderate

В фокусе оказываются нарушения *TP53*, активация *Wnt/β-катенина* через *CTNNB1* и утраты *ZNRF3*, изменения промотора *TERT* [22, 39]. Метилируемые подписи уточняют стратификацию риска [23, 40]; одноядерная и пространственная транскриптомика описывают конкурентные программы пролиферации и стероидогенеза, а также иммунные подтипы с различной микросредой [20, 21, 41–43]. Эти методы выявляют клеточную гетерогенность аденокортикальных карцином на уровне отдельных субпопуляций, недостижимом при стандартных подходах [21].

### Классификация

В практическом заключении целесообразно указывать примененную систему оценки злокачественного потенциала, выбранную с учетом морфологического варианта опухоли и возраста пациента; при этом отдельные морфологические параметры должны быть представлены прозрачно и воспроизводимо [6, 10]. Речь идет не просто о перечне признаков, а о согласованной системе, где каждый блок – морфология, структурные тесты, ИГХ, молекулярные маркеры – имеет свою зону ответственности; вместе они формируют воспроизводимый, клинически управляемый диагноз. Акцент – разделение отчетных параметров на «обязательные» и «дополнительные» и требование прозрачной методологии (регламент холодовой ишемии и фиксации, стандартизация ретикулина, четко описанный подсчет Ki-67) [14, 34].

Не менее важно, что ВОЗ-2025 гармонизирована с синоптическими наборами ICCR: структурированный отчет с фиксированными полями (размер и масса, тип и статус края, некроз, митотические показатели, инвазии, оценка по выбранной системе, методика Ki-67, стадия ENSAT и пр.) обеспечивает сопоставимость заключений между центрами и облегчает коммуникацию с клиницистами [9, 14, 44, 45].

На практике эта система реализуется через триаду – «система → стратификация признаков → SOP/QA». Только при ее соблюдении морфологический отчет становится действительно управляемым для клинициста и воспроизводимым между центрами. В рамках этой системы признаки получают иерархию значимости: к «основным» относят те, что определяют сам факт злокачественности и клинический риск; «желательные» расширяют интерпретацию, повышая уверенность без утраты строгости. Таким образом, ВОЗ-2025 смещает акцент от изолированного описания морфологических признаков к стандартизированному заключению, в котором диагностические критерии, методика их оценки и клинически значимые параметры представлены в единой структуре.

### Современные иммуногистохимические и молекулярные биомаркеры

В многоуровневой модели диагностики иммуногистохимические и молекулярные маркеры выступают усилителями доказательности (табл. 1). На стороне иммуногистохимии закрепляются «якорные» маркеры: SF-1 как признак коркового происхождения [16], Ki-67 как диагностико-прогностический индикатор [17, 34], IGF2 как поддержка злокачественности [23].

Ki-67 – наиболее клинически валидированный одиночный биомаркер в диагностике аденокортикальных карцином [17, 34]. При пороге > 5 % достигается исключительно высокая специфичность (~ 98–100 %) при хорошей чувствительности (~ 82–85,7 %) и AUC ~ 0,91, что соответствует отличной диагностической точности [17]. Ключ к воспроизводимости – поиск «горячих точек», достаточный объем подсчета (не менее 500–2000 клеток) и максимально прозрачная стандартизация (по возможности оценка всей опухоли, использование цифровой автоматизации) [10, 14]. В прогнозе ориентиры таковы: Ki-67 > 5 % является сильным аргументом в пользу аденокортикальной карциномы в соответствующем морфологическом контексте, но не должен использоваться как самостоятельный абсолютный диагностический критерий; > 15 % – категория повышенного риска; > 30 % – индикатор явно неблагоприятного течения [17, 23]. При этом следует помнить о гетерогенности (часть аденокортикальных карцином остается с Ki-67 < 5 %) и межлабораторной вариабельности, что требует неизменного описания методики в отчете [6, 7].

Имуногистохимическая оценка IGF2 особенно полезна при неоднозначности морфологических и пролиферативных метрик [17, 23]. Различают юкстануклеарный гранулярный паттерн (наиболее специфичен для аденокортикальной карциномы), диффузно цитоплазматический (менее специфичен, возможен при аденомах) и смешанный [23]. Квантификация проводится полуколичественными шкалами (0–4), по площади позитивных зон (ориентир > 27,1 %) или посредством H-score (0–300) [17, 23]. В сумме данные демонстрируют специфичность ~ 95,5–100 %, чувствительность ~ 46,4–78 % и AUC 0,73–0,86 [17]. Особенно показателен комбинированный подход: IGF2-позитивность + Ki-67 > 5 % в ряде серий обеспечивает специфичность 100 % при чувствительности до ~ 95 % [17]. Основные сложности – разнотипные схемы оценки, требовательность к протоколам анти-IGF2 (часто высокие разведения вплоть до 1: 4000) и возможная зависимость экспрессии от гормонального статуса [23, 44].

### Ретикулин

Ретикулиновый алгоритм предполагает первичную оценку нарушения ретикулинового каркаса; при наличии его выраженного нарушения диагноз адренокортикальной карциномы поддерживается выявлением по крайней мере одного дополнительного признака: некроза, митотической активности > 5/50 HPF или венозной инвазии. Само по себе нарушение ретикулинового каркаса не должно трактоваться как самостоятельный абсолютный критерий злокачественности без морфологического контекста [18, 33].

### Дополнительные маркеры

$\beta$ -катенин: ядерная экспрессия – признак высокой специфичности, однако чувствительность невелика (~ 32 %); положительность усиливает вывод о злокачественности, отрицание не исключает адренокортикальную карциному [22, 23]. p53: гиперэкспрессия встречается примерно у ~ 14 % карцином, ассоциирована с худшими исходами в части серий, но диагностическая чувствительность невысока [22, 23]. CYP11B1: как правило, снижен при адренокортикальной карциноме по сравнению с аденомами (диагностическая ценность умеренная, AUC ~ 0,61), что делает его маркером поддержки [44]. Melan-A: снижение/утрата экспрессии нередко при адренокортикальной карциноме; полезен для верификации линии, но не как самостоятельный дискриминатор [4, 23].

### Особые клинические ситуации

В пограничных опухолях (Weiss 2–3 балла) максимальную ценность дает сочетание Ki-67 и IGF2, тогда как ретикулин выступает высокоточной альтернативой или дополнением; решение всегда принимают с учетом клинко-радиологического контекста [6, 17]. В онкоцитарных вариантах первична система Lin–Weiss–Bisceglia – она устраняет систематические ошибки универсальных критериев за счет иной иерархии признаков и более точной калибровки злокачественности [4, 32]; пара «ретикулин + Ki-67» повышает надежность, а IGF2 добавляет информативность исследования [4, 32]. Именно система Lin–Weiss–Bisceglia становится основным диагностическим инструментом для онкоцитарного фенотипа, тогда как Weiss и его модификации выполняют роль вспомогательных ориентиров.

В педиатрической практике ориентируются на критерии Wieneke, в сочетании с гистохимическим окрашиванием опухоли ретикулином; «взрослые» пороги применяются с осторожностью и только вместе с клиникой и результатами молекулярно-генетического исследования [4, 12]. У детей морфологические критерии взрослого типа демонстрировали меньшую

прогностическую валидность и требовали адаптации с учетом клинко-генетических особенностей [12].

Для миксоидных и саркоматоидных вариантов оптимальна комбинированная тактика: ретикулин + Ki-67 + расширенная ИГХ-панель с прицельной молекулярной верификацией при необходимости [4, 30, 32].

### Молекулярные драйверы, эпигенетика: от онтологии опухоли к клиническому применению

Каркас злокачественного фенотипа адренокортикальной карциномы складывается из нескольких взаимосвязанных осей, где генетические драйверы, эпигенетические «подписи» и транскриптомные программы образуют иерархию причинно-следственных связей [5, 45]. Инактивация TP53 лежит в основе геномной нестабильности, снимая ограничения на пролиферацию и репарацию, порождая спектр вторичных событий и ускоряя клональную эволюцию [22, 38]. На другом полюсе – ось Wnt/ $\beta$ -катенина, где мутации CTNNB1 (часто в экзоне 3) стабилизируют  $\beta$ -катенин и переводят его в ядро, запускаящую транскрипционную программу роста и ремоделирования [22, 45]. Нередко этот путь активируется альтернативно – через утраты/инактивацию ZNRF3, отрицательного регулятора рецепторов Wnt; такие события частично взаимоисключаемы, но фенотипически конвергентны: усиливают пролиферацию, меняют архитектуру и «перекраивают» стероидогенез [5, 39]. TERT-promoter завершает триаду ключевых драйверов, обеспечивая неограниченный пролиферативный потенциал за счет активации теломеразы; это событие часто «прирастает» к уже сформированной опухолевой экосистеме, повышая устойчивость к стрессу и терапевтическому давлению [5, 39]. Эпигенетические механизмы образуют второй регуляторный уровень злокачественного фенотипа. Метилируемые подписи разделяют адренокортикальные опухоли на классы с различной агрессивностью и прогнозом: гиперметилованные фенотипы, как правило, сопряжены с худшими исходами и активными программами пролиферации [23, 40]. Эти «эпигенетические паспорта» нередко объясняют то, что не укладывается в рамки одной лишь морфологии: почему две гистологически схожие опухоли ведут себя диаметрально по-разному. Завершающей осью каркаса злокачественного фенотипа является уровень – микроРНК. Сигнатуры miRNA добавляют разрешение к молекулярному «портрету», а miR-483, тесно связанная с локусом IGF2, служит характерным маркером злокачественной корковой опухоли [23, 25]. Ко-экспрессия IGF2/miR-483 не только помогает в дифференциальной диагностике, но и отражает фундаментальный сдвиг в регуляции

роста – от локальных сигналов к автономной аутокринной стимуляции опухолевого роста.

В клинико-диагностическом отношении эти молекулярные оси не заменяют морфологическую оценку, а уточняют ее прогностическое значение. Изменения *TP53*, *CTNNB1*/β-катенина, *ZNRF3* и *TERT*-promoter целесообразно рассматривать как маркеры биологической агрессивности и основания для более точной стратификации риска, особенно в случаях, где морфологические и иммуногистохимические признаки дают пограничную или неоднозначную картину [5, 10, 22, 39, 43]. Метилированные сигнатуры и miRNA-профили выступают дополнительным уровнем классификации, позволяющим объяснить различия в поведении морфологически сходных опухолей [23, 25, 40].

Новейшие методы – одноядерная и пространственная транскриптомика – показывают внутреннюю механику этих процессов [20, 21]. На картах нормальной коры различимы зоны стероидогенеза, а в АКК – их злокачественные «пересборки»: соседство транскрипционных программ пролиферации и стероидного биосинтеза, мозаика клеточных субклонов, вариабельность экспрессии маркеров, которая не видна при усредненном анализе [21]. Наконец, жидкая биопсия (cfDNA, CTC, циркулирующие miRNA) позволяет следить за минимальной остаточной болезнью и за циркулирующими miRNA [25, 26]. Эти технологии требуют стандартизации, но их потенциальная ценность динамического контроля и раннего клинического вмешательства уже очевидна [7].

#### Алгоритм диагностики аденокортикальных опухолей

Этап 1. Подтверждение коркового происхождения опухоли. Оценить морфологию, клинико-рентгенологический контекст и ИГХ-подтверждение линии дифференцировки. SF-1 следует рассматривать как основной маркер коркового происхождения; Melan-A – как дополнительный маркер с меньшей специфичностью.

Этап 2. Базовая морфологическая стратификация. В заключении необходимо отразить размер, массу, некроз, митотическую активность, атипичные митозы, капсулярную, венозную и синусоидальную инвазию, статус краев резекции, распространение за пределы надпочечника и стадию.

Этап 3. Выбор системы оценки по фенотипу. Для обычных опухолей взрослых – Weiss или modified Weiss; для онкоцитарных – Lin-Weiss-Bisceglia; для педиатрических – Wieneke/AFIP; для сложных вариантов – сочетание морфологии, ретикулина, Ki-67 и экспертной оценки.

Этап 4. Ретикулиновый алгоритм. Использовать не как изолированный тест, а как структурный алгоритм:

нарушение ретикулина плюс некроз, высокая митотическая активность или венозная инвазия.

Этап 5. Ki-67. Указывать фактический процент, области наибольшей пролиферативной активности («горячие точки»), метод подсчета, число подсчитанных клеток и, желательнее, клон антитела. Не использовать Ki-67 как единственный критерий злокачественности.

Этап 6. Дополнительные ИГХ-маркеры. IGF2, β-катенин, p53, CYP11B1/CYP11B2 и другие маркеры применять как поддерживающие, а не самостоятельные дискриминаторы.

Этап 7. Молекулярное тестирование. *TP53*, *CTNNB1*, *TERT*-promoter, *ZNRF3*, метилирование и miRNA-профили описывать как перспективные/дополнительные инструменты для экспертной диагностики, прогностической стратификации и клинических исследований.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная диагностика аденокортикальных новообразований не ограничивается только морфологическим исследованием [6, 10] и строится на интеграции структурных тестов (серебрение ретикулина) [18], количественных индикаторов пролиферации (Ki-67 с обязательным описанием методики подсчета) [17, 34], фенотипических маркеров коркового происхождения (SF-1) [16] и молекулярных индикаторов (IGF2, ключевые драйверы канцерогенеза) [22, 23], что обеспечивает более точное и воспроизводимое разграничение аденом и карцином, усиливает их прогностическую клиническую стратификацию риска [4, 7].

Предложенный алгоритм предполагает поэтапную оценку аденокортикальных опухолей: первичную морфологическую стратификацию с применением валидированной системы, уточнение структурных и пролиферативных показателей, иммуногистохимическое подтверждение коркового происхождения опухоли и применение молекулярных тестов в диагностически спорных или прогностически неблагоприятных случаях [10, 14, 43]. Такой порядок позволяет не расширять диагностическую панель механически, а выбирать необходимые методы в зависимости от морфологического варианта, клинического контекста и степени диагностической неопределенности.

Вектор дальнейшего развития диагностики данной группы новообразований очевиден и практико-ориентирован [7, 43]. Требуются многоцентровые проспективные валидации унифицированных порогов Ki-67 и количественных метрик ретикулина [10, 14], стандартизация метилируе-

мых «классов» и компактных транскриптомных панелей, пригодных для рутинной лаборатории [40, 44], а также внедрение алгоритмов цифровой патологии и искусственного интеллекта для оценки пролиферации и архитектурных нарушений [4, 28]. В совокупности интегрированный

морфо-молекулярный подход – это стандартизация и последовательность диагностических методов исследования, которые позволяют применять заключение патолога как инструмент принятия клинических решений, напрямую влияющий на исходы заболевания [10, 14, 43, 45].

### Список источников / References

1. Sigala S, Rossini E, Abate A, Tamburello M, Bornstein SR, Hantel C. An update on adrenocortical cell lines of human origin. *Endocrine*. 2022 Sep;77(3):432–437. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03112-w>
2. Fassnacht M, Puglisi S, Kimpel O, Terzolo M. Adrenocortical carcinoma: a practical guide for clinicians. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025 May;13(5):438–452. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00378-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00378-4)
3. Libé R, Huillard O. Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, prognostic classification and treatment of localized and advanced disease. *Cancer Treat Res Commun*. 2023;37:100759. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100759>
4. Lam AK. Adrenocortical Carcinoma: Updates of Clinical and Pathological Features after Renewed World Health Organisation Classification and Pathology Staging. *Biomedicine*. 2021 Feb 10;9(2):175. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9020175>
5. Lerario AM, Mohan DR, Hammer GD. Update on Biology and Genomics of Adrenocortical Carcinomas: Rationale for Emerging Therapies. *Endocr Rev*. 2022 Nov 25;43(6):1051–1073. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnac012>
6. Viëtor CL, Creemers SG, van Kemenade FJ, van Ginhoven TM, Hofland LJ, Feelders RA. How to Differentiate Benign from Malignant Adrenocortical Tumors? *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 30;13(17):4383. <https://doi.org/10.3390/cancers13174383>
7. Shariq OA, McKenzie TJ. Adrenocortical carcinoma: current state of the art, ongoing controversies, and future directions in diagnosis and treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021 Jul 20; 12:20406223211033103. <https://doi.org/10.1177/20406223211033103>
8. Daher M, Varghese J, Gruschkus SK, Jimenez C, Waguespack SG, Bedrose S, et al. Temporal Trends in Outcomes in Patients With Adrenocortical Carcinoma: A Multidisciplinary Referral-center Experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Apr 19;107(5):1239–1246. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac046>
9. Puglisi S, Calabrese A, Ferrà F, Violi MA, Laganà M, Grisanti S, et al. New Findings on Presentation and Outcome of Patients With Adrenocortical Cancer: Results From a National Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023 Sep 18;108(10):2517–2525. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad199>
10. Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, de Krijger RR, Sasano H, Volante M, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocrine Pathology*. 2022 Mar; 33(1):155–196. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09710-8>
11. Chen J, He Y, Zeng X, Zhu S, Li F. Distinguishing between metastatic and benign adrenal masses: a clinical update. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 Sep 23; 13:978730. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.978730>
12. Lopez-Nunez O, Virgone C, Kletskaia IS, Santoro L, Giuliani S, Okoye B, et al. Diagnostic Utility of a Modified Reticulin Algorithm in Pediatric Adrenocortical Neoplasms. *American Journal of Surgical Pathology*. 2024 Mar 1; 48(3):309–316. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000002174>
13. Yamazaki Y, Tezuka Y, Ono Y, Satoh F, Sasano H, Suzuki T. Updates on WHO 5th edition classification, molecular profiling and differential diagnosis of adrenocortical tumors. *Endocrine Journal*. 2025 Mar 3; 72(3):243–257. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ24-0466>
14. Giordano TJ, Berney D, de Krijger RR, Erickson L, Fassnacht M, Mete O., et al. Data set for reporting of carcinoma of the adrenal cortex: explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Human Pathology*. 2021 Apr; 110:50–61. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.10.001>
15. Juhlin CC. The road ahead: a brief guide to navigating the 2022 WHO classification of endocrine and neuroendocrine tumours. *Journal of Clinical Pathology*. 2024 Dec 18; 78(1):1–10. <https://doi.org/10.1136/jcp-2023-209060>
16. Relav L, Doghman-Bouguerra M, Ruggiero C, Muzzi JCD, Figueiredo BC, Lalli E. Steroidogenic Factor 1, a Goldilocks Transcription Factor from Adrenocortical Organogenesis to Malignancy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Feb 10; 24(4):3585. <https://doi.org/10.3390/ijms24043585>
17. Oliveira SB, Machado MQ, Sousa D, Pereira SS, Pignatelli D. The differential diagnosis of adrenocortical tumors: systematic review of Ki-67 and IGF2 and meta-analysis of Ki-67. *Rev Endocr Metab Disord*. 2025 Apr; 26(2):261–278. <https://doi.org/10.1007/s11154-025-09945-w>
18. Yesodharan J, Benchamin J, Rajamma BM. Utility of reticulin algorithm in diagnosis of adrenocortical tumors: a re-visit. *World J Endoc Surg*. 2024 Apr 20; 15(3):63–66. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10002-1462>
19. Arakawa Y, Elloumi F, Varma S, Khandagale P, Jo U, Kumar S, et al. Database Tool Integrating Genomic and Pharmacologic Data from Adrenocortical Carcinoma Cell Lines, PDX, and Patient Samples. *Cancer Res Commun*. 2024 Sep 1;4(9):2384–2398. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-24-0100>

20. Altieri B, Secener AK, Sai S, Fischer C, Sbiera S, Arampatzi P, et al. Single-nucleus and spatial transcriptome reveal adrenal homeostasis in normal and tumoural adrenal glands. *Clin Transl Med*. 2024 Aug;14(8):e1798. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1798>
21. Tourigny DS, Altieri B, Secener KA, Sbiera S, Schauer MP, Arampatzi P, et al. Cellular landscape of adrenocortical carcinoma at single-nuclei resolution. *Mol Cell Endocrinol*. 2024 Sep 1; 590:112272. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2024.112272>
22. Michael N, Nilubol N. Bridging the Scientific Gaps to Identify Effective Treatments in Adrenocortical Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 26;14(21):5245. <https://doi.org/10.3390/cancers14215245>
23. Kerdivel G, Amrouche F, Calmejane MA, Carallis F, Hamroune J, Hantel C, et al. DNA hypermethylation driven by DNMT1 and DNMT3A favors tumor immune escape contributing to the aggressiveness of adrenocortical carcinoma. *Clin Epigenetics*. 2023 Aug 2;15(1):121. <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01534-5>
24. Vogg N, Müller T, Floren A, Dandekar T, Riester A, Dischinger U, et al. Simplified urinary steroid profiling by LC-MS as diagnostic tool for malignancy in adrenocortical tumors. *Clin Chim Acta*. 2023 Mar 15;543:117301. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117301>
25. Cheng Y, Cheng Y, Kou W, Zhu D, Yu X, Zhu Y. Novel non-invasive biomarkers of ACC: microRNAs, steroid metabolomics, CTCs. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 Feb 1;12:811293. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.811293>
26. Lippert J, Smith G, Appenzeller S, Landwehr LS, Prete A, Steinhauer S, et al. Circulating cell-free DNA-based biomarkers for prognosis and disease monitoring in adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2024 Mar 2;190(3):234–247. <https://doi.org/10.1093/ajendo/lvae022>
27. Sun J, Huai J, Zhang W, Zhao T, Shi R, Wang X, et al. Therapeutic strategies for adrenocortical carcinoma: integrating genomic insights, molecular targeting, and immunotherapy. *Front Immunol*. 2025 Mar 12; 16:1545012. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1545012>
28. Wang R, Solomon B, Luen SJ, Prall OWJ, Khoo C, Gill AJ et al. Pitfalls and progress in adrenocortical carcinoma diagnosis: the utility of a multidisciplinary approach, immunohistochemistry and genomics. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2022 Jan 1; 2022:21-0081. <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0081>
29. Gan W, Han X, Gong Y, Yang Y, Wang C, Zhang Z. Diagnostic and prognostic assessments of adrenocortical carcinomas by pathological features, immunohistochemical markers and reticular histochemistry staining. *Diagn Pathol*. 2024 May 27;19(1):71. <https://doi.org/10.1186/s13000-024-01496-z>
30. Rizkalla CN, Tretiakova M. What's new in adrenal gland pathology: WHO 5th edition for adrenal cortex. *J Pathol Transl Med*. 2024 Jul;58(4):201–204. <https://doi.org/10.4132/jptm.2024.06.07>
31. Urusova L, Porubayeva E, Pachuashvili N, Elfimova A, Beltsevich D, Mokrysheva N. The new histological system for the diagnosis of adrenocortical cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 24; 14:1218686. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1218686>
32. Wu S, Tan W, Yang P, Zhang Y, Huang M, Cao Y. The diagnostic significance of reticulin stain in biopsy of adrenocortical carcinoma. *Diagnostic Pathology*. 2022 Jul 14;7(1):288. <https://doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2022-7:288>
33. De Filipo G, Mannelli M, Canu L. Adrenocortical carcinoma: current treatment options. *Curr Opin Oncol*. 2021 Jan;33(1):16–22. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000695>
34. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2023 Jul 20;189(1):G1–G42. <https://doi.org/10.1093/ajendo/lvad066>
35. Luconi M, Cantini G, van Leeuwen RS, Roebaar R, Fei L, Propato AP, et al. Prognostic Value of Microscopic Tumor Necrosis in Adrenal Cortical Carcinoma. *Endocr Pathol*. 2023 Jun;34(2):224–233. <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09760-6>
36. Chung R, Garratt J, Remer EM, Navin P, Blake MA, Taffel MT, et al. Adrenal Neoplasms: Lessons from Adrenal Multidisciplinary Tumor Boards. *Radiographics*. 2023 Jul;43(7):e220191. <https://doi.org/10.1148/rg.220191>
37. Ambrosini R, Bertagna F, Dondi F, D'Amaro A, Falcone T, Grazioli L. Imaging in ACC and mimics: implications for pathology–radiology correlation. In: *Adrenal Tumors*. Springer; 2024:89–118. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-62301-1\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-031-62301-1_5)
38. Sun-Zhang A, Juhlin CC, Carling T, Scholl U, Schott M, Larsson C, et al. Comprehensive genomic analysis of adrenocortical carcinoma reveals genetic profiles associated with patient survival. *ESMO Open*. 2024 Jul;9(7):103617. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103617>
39. Guan Y, Yue S, Chen Y, Pan Y, An L, Du H, et al. Molecular Cluster Mining of Adrenocortical Carcinoma via Multi-Omics Data Analysis Aids Precise Clinical Therapy. *Cells*. 2022 Nov 26;11(23):3784. <https://doi.org/10.3390/cells11233784>
40. Lu Q, Nie R, Luo J, Wang X, You L. Identifying Immune-Specific Subtypes of Adrenocortical Carcinoma Based on Immunogenomic Profiling. *Biomolecules*. 2023 Jan 4;13(1):104. <https://doi.org/10.3390/biom13010104>
41. Lai G, Liu H, Deng J, Li K, Zhang C, Zhong X, Xie B. The Characteristics of Tumor Microenvironment Predict Survival and Response to Immunotherapy in Adrenocortical Carcinomas. *Cells*. 2023 Feb 27;12(5):755. <https://doi.org/10.3390/cells12050755>
42. Lippert J, Fassnacht M, Ronchi CL. The role of molecular profiling in adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Oct;97(4):460–472. <https://doi.org/10.1111/cen.14629>
43. Pan LH, Yen CC, Huang CJ, Ng XN, Lin LY. Prognostic predictors of adrenocortical carcinoma: A single-center thirty-year experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 10;14:1134643. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1134643>

44. Mizdrak M, Tičinović Kurir T, Božić J. The Role of Biomarkers in Adrenocortical Carcinoma: A Review of Current Evidence and Future Perspectives. *Biomedicines*. 2021 Feb 10;9(2):174. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020174>
45. Grisanti S, Romani C, Lagana M, Cosentini D. Genetics and Molecular Biology of Adrenocortical Carcinoma. In: Tiberio GAM, editor. *Primary Adrenal Malignancies*. Cham: Springer; 2025. p. 15-21. doi:10.1007/978-3-031-62301-1\_3. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-62301-1\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-62301-1_3)

---

#### Информация об авторах:

Буланов Дмитрий Владимирович – к.м.н., врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>, SPIN: 2641-6658, AuthorID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science ResearcherID: KVY-3412-2024

Колзин Фёдор Михайлович – студент ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3340-6456>

Дадаян Станислав Армеевич – студент ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3397-1856>

Бердюгина Елизавета Юрьевна – студент ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1190-1712>

Полубков Иван Игоревич ✉ – студент ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5865-4203>

#### Information about authors:

Dmitriy V. Bulanov – Cand. Sci. (Medicine), Pathologist, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Institute of Human Biology and Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>, SPIN: 2641-6658, AuthorID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science ResearcherID: KVY-3412-2024

Fedor M. Kolzin – student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3340-6456>

Stanislav A. Dadayan – student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3397-1856>

Elizaveta Yu. Berdyugina – student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1190-1712>

Ivan I. Polubkov ✉ – student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5865-4203>

---

#### Участие авторов:

Буланов Д. В. – одобрение окончательной версии;  
Колзин Ф. М. – анализ и интерпретация данных;  
Дадаян С. А. – концепция и дизайн исследования;  
Бердюгина Е. Ю. – написание текста;  
Полубков И. И. – поиск и отбор литературы;  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

#### Contribution of the authors:

Bulanov D. V. – approval of the final version of the manuscript;  
Kolzin F. M. – data analysis and interpretation;  
Dadayan S. A. – study conception and design;  
Berdyugina E. Yu. – manuscript drafting;  
Polubkov I. I. – literature search and selection.  
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

---

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

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

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

**Funding:** this work was not funded.

---

Статья поступила в редакцию 15.01.2026; одобрена после рецензирования 08.06.2026; принята к публикации 10.06.2026 г.

The article was submitted 15.01.2026; approved after reviewing 08.06.2026; accepted for publication 10.06.2026.



## Клинический случай лечения HER2/неу положительного рака молочной железы с метастазами в головном мозге

Г. В. Афонин<sup>1</sup>✉, А. Е. Глухарева<sup>1</sup>, Е. И. Куприянова<sup>1</sup>, А. А. Софийчук<sup>1</sup>, А. С. Белохвостова<sup>1</sup>,  
Н. А. Фалалеева<sup>1</sup>, С. А. Иванов<sup>1,2</sup>, А. Д. Каприн<sup>2,3,4</sup>

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

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

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

✉ [dr.g.afonin@mail.ru](mailto:dr.g.afonin@mail.ru)

### Аннотация

Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из наиболее распространенных онкологических патологий у женщин во всем мире, занимая лидирующие позиции как по заболеваемости, так и по смертности. Основная причина неблагоприятных исходов при РМЖ – отдаленное метастазирование. Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов является головной мозг, что значительно осложняет лечение и ухудшает прогноз заболевания. Это обусловлено гематоэнцефалическим барьером, который затрудняет проникновение многих химиопрепаратов, а также агрессивной биологией опухоли.

В статье представлен клинический случай эффективного применения современных таргетных препаратов у пациентки с диагностированным РМЖ при изначально неблагоприятном прогнозе и прогрессировании заболевания после проведенной терапии. Особое внимание уделено выбору тактики лечения и применению современных таргетных препаратов, продемонстрировавших клиническую эффективность.

Описанный случай иллюстрирует потенциал персонализированного подхода в лечении данной категории пациентов, включая возможность контроля заболевания и улучшение клинических исходов. Результаты анализа представленного клинического наблюдения свидетельствуют о необходимости дальнейшего развития системной поддерживающей терапии, а также расширении применения таргетных и комбинированных методов лечения. Индивидуализация терапевтических стратегий, учитывающих биологические особенности опухоли и предшествующего лечения, может способствовать повышению эффективности терапии и улучшению качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастатическое поражение, таргетная терапия, клиническое наблюдение

**Для цитирования:** Афонин Г. В., Глухарева А. Е., Куприянова Е. И., Софийчук А. А., Белохвостова А. С., Фалалеева Н. А., Иванов С. А., Каприн А. Д. Клинический случай лечения HER2/неу положительного рака молочной железы с метастазами в головном мозге. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(2): 131-139. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-10> EDN: TGZWDS

**Для корреспонденции:** Афонин Григорий Владиславович – к.м.н., заведующий отделением торакальной онкологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

Адрес: 249031, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10

E-mail: [dr.g.afonin@mail.ru](mailto:dr.g.afonin@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, eLibrary SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, Scopus Author ID: 57204696417, WoS ResearcherID: 0-3150-2017

## Treatment of HER2/neu-positive breast cancer with brain metastases: a clinical case

G. V. Afonin<sup>1</sup>✉, A. E. Glukhareva<sup>1</sup>, E. I. Kupriyanova<sup>1</sup>, A. A. Sofiychuk<sup>1</sup>, A. S. Belokhvostova<sup>1</sup>, N. A. Falaleeva<sup>1</sup>,  
S. A. Ivanov<sup>1,2</sup>, A. D. Kaprin<sup>2,3,4</sup>

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

<sup>2</sup> Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

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

✉ [dr.g.afonin@mail.ru](mailto:dr.g.afonin@mail.ru)

### Abstract

Breast cancer (BC) remains one of the most common oncological diseases among women worldwide, ranking among the leading causes of both cancer incidence and mortality. The main cause of unfavorable outcomes in BC is distant metastasis. The brain is one of the most frequent sites of distant metastatic spread, which significantly complicates treatment and worsens prognosis. This is the blood–brain barrier, which limits the penetration of many chemotherapeutic agents, as well as the aggressive biology of the tumor.

This article presents a clinical case of effective use of modern targeted agents in a patient with diagnosed breast cancer who initially had an unfavorable prognosis and disease progression after previous therapy. Particular attention is paid to treatment strategy selection and the use of contemporary targeted therapies that demonstrated clinical efficacy.

The described case illustrates the potential of a personalized approach in the treatment of this category of patients, including the possibility of disease control and improvement of clinical outcomes. The analysis of the presented clinical case indicates the need for further development of systemic maintenance therapy, as well as broader implementation of targeted and combined treatment approaches. Individualization of therapeutic strategies taking into account tumor biological characteristics and prior treatment history may contribute to improved treatment efficacy and quality of life.

**Keywords:** breast cancer, metastatic disease, targeted therapy, clinical case

**For citation:** Afonin G. V., Glukhareva A. E., Kupriyanova E. I., Sofiychuk A. A., Belokhvostova A. S., Falaleeva N. A., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Treatment of HER2/neu-positive breast cancer with brain metastases: a clinical case. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2026; 13(2): 131-139. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-10> EDN: TGZWDS

**For correspondence:** Grigoriy V. Afonin – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Thoracic Oncology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

Address: 10, Zhukova str., Obninsk, Kaluga Region, 249031, Russian Federation

E-mail: [dr.g.afonin@mail.ru](mailto:dr.g.afonin@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, eLibrary SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, Scopus Author ID: 57204696417, WoS ResearcherID: 0-3150-2017

## АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным заболеванием у женщин во всем мире. По данным Ассоциации онкологов России от 2024 г., за последние 10 лет в России выявлено 84 473 случая впервые установленного диагноза РМЖ, что составляет 22,5 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин. В структуре смертности от злокачественных новообразований в России РМЖ также занимает лидирующую позицию: на его долю приходится 15,9 % (18 580 летальных исходов) [1].

Наиболее частой причиной летальных исходов у больных РМЖ являются отдаленные метастазы, среди которых наиболее опасным является метастатическое поражение головного мозга. В структуре всех ежегодно выявленных метастатических поражений головного мозга на долю РМЖ приходится около 30 % случаев [2, 3]. К факторам, повышающим риск метастатического поражения головного мозга при РМЖ, относят молекулярный подтип опухоли, возраст пациента и количество пораженных аксиллярных лимфатических узлов [4, 5]. HER2-позитивный подтип РМЖ связан с высоким риском метастазирования в головной мозг и наиболее неблагоприятным прогнозом, что делает таких пациентов особой группой наблюдения.

Пятилетняя выживаемость при РМЖ с метастатическим поражением головного мозга составляет 2 %, что определяется множеством факторов, основными из которых является характер метастазирования и выбранная тактика лечения. Комплексное лечение таких пациентов включает в себя локальные методы терапии (хирургическое удаление метастазов, лучевая терапия) и системное воздействие (химиотаргетная терапия). Применение и оправданное чередование схем цитотоксической, гормональной, таргетной терапии, а также использование новейших нейрохирургических методов лечения позволяет добиться улучшения непосредственных и отдаленных результатов, значительно повысить продолжительность и качество жизни пациентов.

По данным популяционных исследований, медиана общей выживаемости (ОВ) у больных HER2-позитивным РМЖ с метастатическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) составляет около 13–16 мес., хотя в отдельных когортах при проведении активного системного и локального лечения этот показатель превышает 20 мес. При наличии единственного (олигометастатического) очага в головном мозге радикальное нейрохирургическое вмешательство позволяет обеспечить локальный кон-

троль у большинства пациентов и является важнейшим компонентом мультидисциплинарного лечения. По данным подгрупповых анализов исследования CLEOPATRA (пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел), медиана ОВ у пациентов с исходным поражением ЦНС составила 34,4 мес. по сравнению с 26,8 мес. в группе плацебо [6]. В исследовании HER2CLIMB (тукатиниб + трастузумаб + капецитабин) медиана ОВ в когорте с активными метастазами в головном мозге достигла 18,1 мес. против 12,0 мес. в группе сравнения [7]. Исследование DESTINY-Breast03 продемонстрировало высокую противоопухольевую активность трастузумаба дерукстекана, в том числе в отношении метастазов в ЦНС, с объективным ответом со стороны внутричерепных очагов более чем у 60 % пациентов [8]. Таким образом, современные HER2-направленные препараты в сочетании с радикальным локальным воздействием на метастазы в головном мозге обеспечивают значимое улучшение отдаленных результатов у данной категории пациентов.

В статье представлен клинический случай эффективного применения современных таргетных препаратов у пациентки с диагностированным РМЖ при изначально неблагоприятном прогнозе и прогрессировании заболевания после проведенной терапии.

### Клиническое наблюдение

Пациентка М., 13.10.1961 года рождения, в июне 2016 г. самостоятельно обратилась в Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба с жалобами на отек и покраснение в области правой молочной железы. Выполнена трепан-биопсия опухоли правой молочной железы под УЗИ-навигацией. Гистологическое заключение: инвазивный рак неспецифического типа III степени злокачественности.

Маммография от 22.09.2016 г.: отмечается уплотнение структуры с нарушением архитектоники в верхненаружном квадранте на площади 46 × 52 мм с наличием на этом фоне плеоморфных кальцинатов, кверху и кзади от данного участка имеется узловое образование дольчатой структуры 8,7 × 8,6 мм (рис. 1).

После комплексного обследования установлен диагноз: рак правой молочной железы cT4N3M0, стадия IIIС. Иммуногистохимическое заключение: реакция с антителами к рецепторам эстрогенов положительная (AllredScore 2 балла (1 + 1), ER+ ≈ 1 % клеток), прогестерона отрицательная (AllredScore 0 баллов, (0+0)), HER2/neu 2+, FISH положительный, Ki-67 20 %.

Заключение: инвазивный рак неспецифического типа III степени злокачественности, нелюминальный HER2-положительный (ER+, PR–, HER2+, Ki-67 20 %) (рис. 2).

Перед лечением пациентка проконсультирована терапевтом, кардиологом, выявлено сопутствующее заболевание – артериальная гипертензия 2-й степени, риск 2, принимает постоянную антигипертензивную терапию, противопоказаний для специфического противоопухолевого лечения нет.

Пациентке проведена неoadъювантная химиотаргетная терапия по схеме АС→ТН: 4 цикла по схеме АС (доксорубицин + циклофосфамид) в комбинации с трастузумабом (трастузумаб назначен последовательно, после завершения антрациклиновой фазы) с последующей сменой режима на 4 цикла терапии по схеме доцетаксел + трастузумаб. В связи с тем, что

у пациентки сохранялся отек и гиперемия молочной железы, процесс признан нерезектабельным и далее был проведен радикальный курс дистанционной лучевой терапии на область правой молочной железы и пути лимфооттока справа (подмышечные, над- и подключичные, парастернальные группы) РОД 2 Гр до СОД 60 Гр. Совместно с лучевой терапией продолжено таргетное лечение трастузумабом с последующим назначением до 12 мес. Пациентка переносила лечение удовлетворительно, значимых осложнений за весь период терапии отмечено не было.

По окончании лечения пациентка обследовалась по месту жительства с 2016 по 2018 г. По результатам

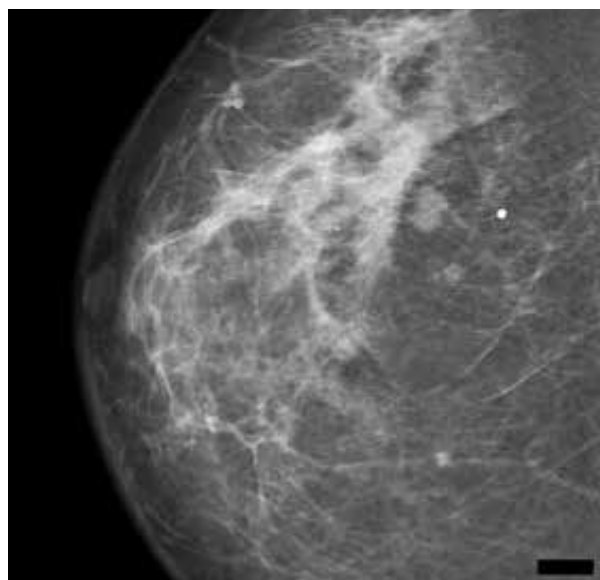
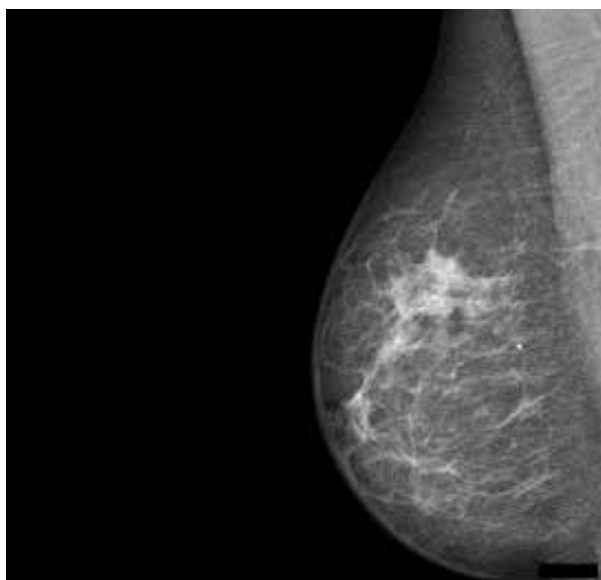


Рис. 1. Маммография правой молочной железы

Fig. 1. Mammography of the right breast

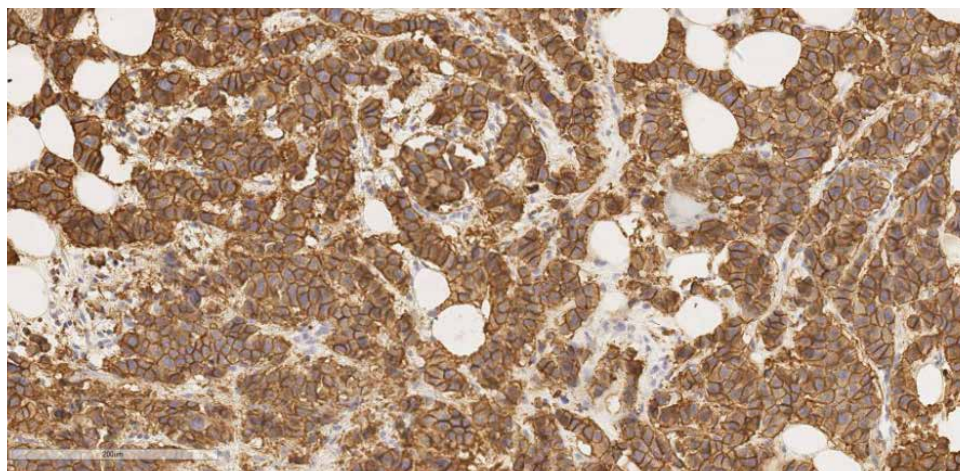


Рис. 2. В клетках опухоли экспрессия онкопротеина cerbB-2 (HER2/neu)

Fig. 2. Expression of the oncoprotein cerbB-2 (HER2/neu) in tumor cells

контрольных обследований данных за прогрессирование заболевания получено не было.

В январе 2018 г. у пациентки появились жалобы на головокружение без эпизодов обморока. Данных о прогрессировании первичной опухоли и экстракраниальном распространении процесса не выявлено. По результатам выполненного МРТ головного мозга с в/в контрастированием от 11.02.2018 г.: на серии снимков визуализируется очаг патологической интенсивности сигнала в проекции правого мосто-мозжечкового угла, округлой формы, с четкими ровными контурами, накапливающий контрастное вещество, с зоной периферического отека по контуру, размерами 10 × 8 × 11 мм (рис. 3).

22.02.2018 г. выполнено хирургическое лечение в объеме: ретромастоидальная краниотомия справа, удаление опухоли правой гемисферы мозжечка под контролем нейрофизиологического мониторинга.

Иммуногистохимическое заключение по операционному материалу: иммунофенотип метастаза РМЖ, реакция с антителами к рецепторам эстрогенов отрицательная (AllredScore 0 баллов, (0 + 0)), прогестерона отрицательная (AllredScore 0 баллов, (0 + 0)), HER-2/неу 2+, FISH-положительный.

Через 3 нед. после хирургического лечения жалобы на головокружение прекратились, спустя время пациентка была выписана с дальнейшим наблюдением.

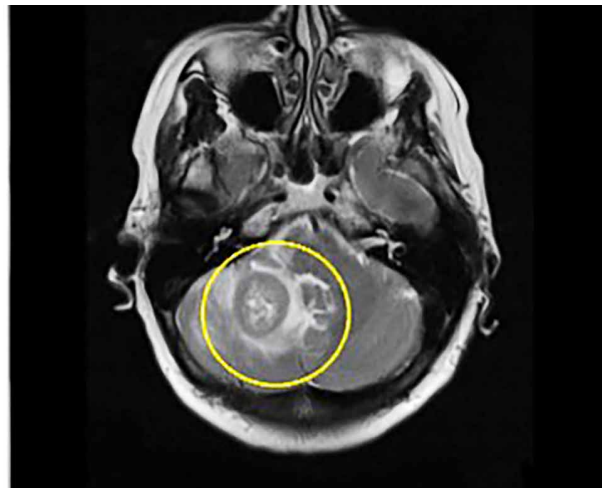
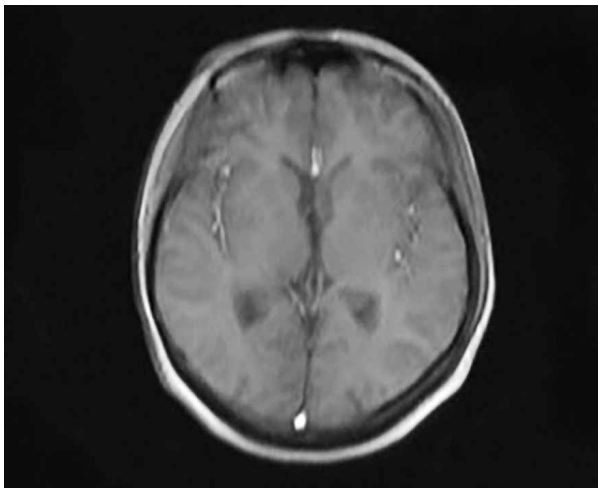


Рис. 3. МРТ головного мозга с в/в контрастированием от 11.02.2018 г.

Fig. 3. Contrast-enhanced brain MRI dated February 11, 2018

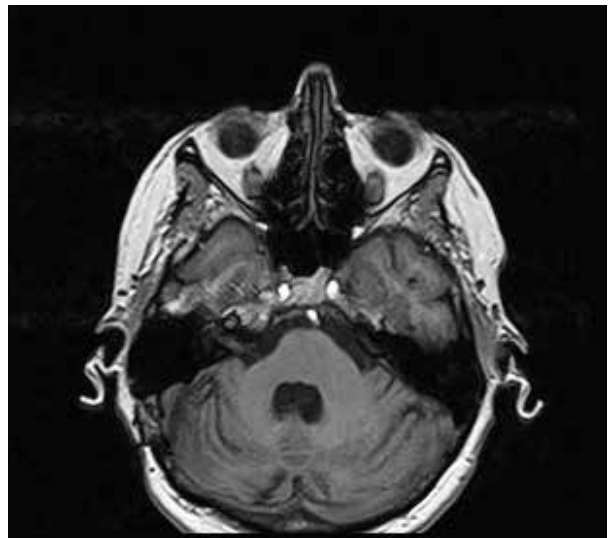
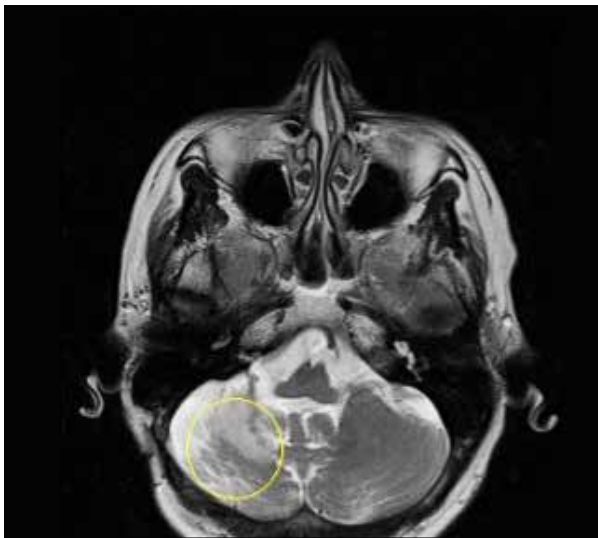


Рис. 4. МРТ головного мозга от 04.05.2024 г., состояние после комбинированного лечения

Fig. 4. Brain MRI dated May 4, 2024, after combined treatment

нием по месту жительства, где, согласно выданным рекомендациям, было выполнено диагностическое обследование: МР-картина после комбинированного лечения метастаза, кистозно-глиозные изменения в правой гемисфере мозжечка. По результатам КТ грудной клетки, маммографии и УЗИ молочных желез данных за прогрессирование не получено.

Таким образом, клиническая картина соответствовала олигометастатическому поражению ЦНС: данных за наличие других метастатических очагов получено не было, первичная опухоль без признаков прогрессирования, единственный очаг в головном мозге радикально удален. Принято решение о проведении I линии терапии в режиме ТНР.

Проведена I линия химиотаргетной терапии: 6 циклов терапии по схеме доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб, далее проводилась поддерживающая терапия трастузумабом в комбинации с пертузумабом. Однако через 2 года терапии вследствие дефицита пертузумаба лечение продолжено трастузумабом в монорежиме.

Последнее контрольное обследование выполнено 04.11.2024 г., заключение по МРТ головного мозга: картина состояния после комбинированного лечения метастаза, кистозно-глиозные изменения в правой гемисфере мозжечка, очаговые изменения вещества головного мозга сосудистого характера (Fazekas I), наружная заместительная гидроцефалия (рис. 4).

По данным на сентябрь 2025 г. пациентка продолжает поддерживающую таргетную терапию трастузумабом, проведено 122 курса терапии, лечение продолжается. По результатам контрольного обследования прогрессирования заболевания не отмечено, новых интра- и экстракраниальных очагов не выявлено. Общее состояние пациентки оценивается как удовлетворительное, нежелательных явлений не зарегистрировано. Несмотря на длительное применение таргетной терапии, по результатам инструментальных и лабораторных обследований, данных за кардиотоксичность не получено. Жалобы на общее состояние не предъявляет, головокружение и другая неврологическая симптоматика не отмечается.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует, как применение современных таргетных препаратов в качестве поддерживающей терапии может значительно увеличить выживаемость и повысить качество жизни у пациентов с изначально неблагоприятным прогнозом, ранее проведенным лечением и прогрессированием заболевания. Необходимо подчеркнуть, что ключевым фактором, определившим благоприятный исход у данной пациентки, явилось выполнение радикального нейрохирургического вмешательства –

удаления единственного метастатического очага в головном мозге. Описанная клиническая ситуация представляет собой классическую модель олигометастатического поражения ЦНС, при котором достижение локального контроля хирургическим путем является приоритетной задачей мультидисциплинарной команды. Последующая системная анти-HER2 терапия в данном случае носила характер «условно адьювантной»: на момент ее начала других проявлений прогрессирования не отмечалось, а первичная опухоль после радикального курса лучевой терапии оставалась без признаков роста. Таким образом, именно сочетание своевременного радикального удаления солитарного метастаза в мозжечке и последующей длительной HER2-блокады обусловило исключительную продолжительность жизни пациентки – более 7 лет без признаков системного прогрессирования.

Открытие и введение в практику препаратов, действующих на HER-2 рецепторы, привели к значительному улучшению общей выживаемости пациенток с агрессивными формами РМЖ. Активное развитие анти-HER2 направления демонстрирует не только клиническая практика, но и масштаб исследовательской деятельности: по данным базы ClinicalTrials.gov, в настоящее время зарегистрировано более 1900 клинических исследований с применением HER2-направленных препаратов при РМЖ.

При интерпретации данных рандомизированных исследований в контексте настоящего клинического наблюдения необходимо учитывать принципиальное отличие описанного случая: у пациентки после радикального удаления единственного метастаза других проявлений болезни выявлено не было, тогда как в исследованиях EMILIA [9] и CLEOPATRA [6] подавляющее большинство пациентов имели измеряемые экстракраниальные очаги. Тем не менее данные подгруппового анализа исследования CLEOPATRA (медиана ОВ 34,4 против 26,8 мес. в пользу пертузумаб-содержащей схемы у больных с поражением ЦНС) подтверждают важность системного анти-HER2 контроля. В исследовании Bartsch R. и соавт. [10] применение трастузумаба дерукстекана у пациентов с HER2-позитивным РМЖ и метастазами в головном мозге сопровождалось объективным ответом со стороны внутричерепных очагов у 73,3 % пациентов (медиана ВВП – 18,1 мес.), что демонстрирует высокую активность современных HER2-направленных препаратов именно в отношении метастазов в ЦНС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай иллюстрирует ключевую роль радикального нейрохирургического лечения при олигометастатическом поражении

головного мозга у больных HER2-позитивным РМЖ. Своевременное удаление единственного метастатического очага в сочетании с длительной поддерживающей HER2-направленной терапией позволило обеспечить выживаемость пациентки, значительно превышающую популяционные показатели для данной группы. Этот случай подчеркивает необходи-

мость применения мультидисциплинарного подхода и тщательного отбора пациентов с олигометастатическим поражением ЦНС для радикального локального лечения, которое в совокупности с современными системными режимами анти-HER2 терапии способно обеспечить длительный контроль заболевания и высокое качество жизни.

#### Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024, 276 с.
2. Saha A, Ghosh SK, Roy C, Choudhury KB, Chakrabarty B, Sarkar R. Demographic and clinical profile of patients with brain metastases: A retrospective study. *Asian J Neurosurg.* 2013 Jul;8(3):157–161. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.121688>
3. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneaun FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865–2872. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.12.149>
4. Niikura N, Saji S, Tokuda Y, Iwata H. Brain metastases in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(12):1133–1340. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu156>
5. Семиглазов В. Ф., Манихас А. Г., Семиглазова В. В. Неоадьювантная системная терапия рака молочной железы. Руководство. М.: Аграф; 2012, 112 с.
6. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al.; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):519–530. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30863-0)
7. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2022 Mar;33(3):321–329. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.005> Erratum in: *Ann Oncol.* 2023 Jul;34(7):630. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.005>
8. Curigliano G, Dunton K, Rosenlund M, Janek M, Cathcart J, Liu Y, Fasching PA, Iwata H. Patient-reported outcomes and hospitalization data in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving trastuzumab deruxtecan or trastuzumab emtansine in the phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol.* 2023 Jul;34(7):569–577. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.516>
9. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):732–742. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30312-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30312-1) Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):e433. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30527-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30527-2) Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):e667.
10. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roider-Schur S, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med.* 2022 Sep;28(9):1840–1847. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01935-8>

#### References

1. Malignant Neoplasms in Russia in 2023. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2024, 276 p. (In Russ.).
2. Saha A, Ghosh SK, Roy C, Choudhury KB, Chakrabarty B, Sarkar R. Demographic and clinical profile of patients with brain metastases: A retrospective study. *Asian J Neurosurg.* 2013 Jul;8(3):157–161. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.121688>
3. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneaun FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865–2872. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.12.149>
4. Niikura N, Saji S, Tokuda Y, Iwata H. Brain metastases in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(12):1133–1340. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu156>
5. Semiglazov VF, Manikhas AG, Semiglazova VV. Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. Moscow: "Agraf" Publ., 2012, 112 p. (In Russ.).
6. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al.; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):519–530. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30863-0)

7. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2022 Mar;33(3):321–329. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.005> Erratum in: *Ann Oncol.* 2023 Jul;34(7):630. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.005>
8. Curigliano G, Dunton K, Rosenlund M, Janek M, Cathcart J, Liu Y, Fasching PA, Iwata H. Patient-reported outcomes and hospitalization data in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving trastuzumab deruxtecan or trastuzumab emtansine in the phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol.* 2023 Jul;34(7):569–577. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.516>
9. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):732–742. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30312-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30312-1) Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):e433. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30527-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30527-2) Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):e667.
10. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roeder-Schur S, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med.* 2022 Sep;28(9):1840–1847. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01935-8>

#### Информация об авторах:

Афонин Григорий Владиславович ✉ – к.м.н., заведующий отделением торакальной онкологии 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/0000-0002-7128-2397>, eLibrary SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, Scopus Author ID: 57204696417, WoS ResearcherID: 0-3150-2017

Глухарева Анастасия Евгеньевна – врач-онколог отделения торакальной онкологии 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/0000-0002-4122-1569>, eLibrary SPIN: 6093-0578, AuthorID: 1069449

Куприянова Екатерина Ивановна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения 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/0000-0001-5856-9759>, eLibrary SPIN: 3557-2386, AuthorID: 919978

Софийчук Александр Александрович – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии 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/0009-0008-0769-1736>

Белохвостова Анна Сергеевна – к.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии 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/0000-0002-4709-1726>

Фалалеева Наталья Александровна – д.м.н., заведующая отделением лекарственного лечения злокачественных новообразований 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/0000-0002-0023-4216>, eLibrary SPIN: 1431-5452, AuthorID: 150522, Scopus Author ID: 21739354400

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; 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, WoS ResearcherID: K-1445-2014

#### Information about authors:

Grigoriy V. Afonin ✉ – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Thoracic Oncology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, eLibrary SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, Scopus Author ID: 57204696417, WoS ResearcherID: 0-3150-2017

Anastasia E. Glukhareva – oncologist, Department of Thoracic Oncology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4122-1569>, eLibrary SPIN: 6093-0578, AuthorID: 1069449

Ekaterina I. Kupriyanova – pathologist, Department of Pathology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-9759>, eLibrary SPIN: 3557-2386, AuthorID: 919978

Alexander A. Sofiychuk – oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0769-1736>

Anna S. Belokhvostova – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4709-1726>

Natalia A. Falaleeva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Drug Treatment of Malignant Neoplasms, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>, eLibrary SPIN: 1431-5452, AuthorID: 150522, Scopus Author ID: 21739354400

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; 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, WoS ResearcherID: K-1445-2014

#### Участие авторов:

Афонин Г. В. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и подготовка статьи к публикации; Глухарева А. Е. – научное редактирование, оформление библиографии; Куприянова Е. И. – научное редактирование, оформление библиографии; Софийчук А. А. – разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование; Белохвостова А. С. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; Фалалеева Н. А. – разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование; Иванов С. А. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; Каприн А. Д. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

#### Contribution of the authors:

Afonin G. V. – development of the study concept and design, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing and preparation for publication; Glukhareva A. E. – scientific editing, bibliography preparation; Kupriyanova E. I. – scientific editing, bibliography preparation; Sofiychuk A. A. – development of the study concept and design, scientific editing; Belokhvostova A. S. – analysis of the scientific work, critical revision with important intellectual content; Falaleeva N. A. – development of the study concept and design, scientific editing; Ivanov S. A. – analysis of the scientific work, critical revision with important intellectual content; Kaprin A. D. – analysis of the scientific work, critical revision with important intellectual content. All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

**Конфликт интересов:** автор статьи А. Д. Каприн является главным редактором журнала «Research'n Practical Medicine Journal», автор статьи С. А. Иванов входит в состав редакционной коллегии журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

**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 получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического наблюдения.

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**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. Sergey A. Ivanov is the Member of the 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.

**Compliance with ethical standards:** the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Written informed consent for publication of the clinical case description was obtained from the patient.

**Funding:** this work was not funded.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА  
В МЕДИЦИНЕ**

Research'n Practical Medicine Journal

