

Особенности клеточного цикла у больных колоректальным раком

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина[✉], И. В. Нескубина, С. А. Ильченко, Ю. А. Петрова, А. В. Снежко, М. А. Аверкин, П. Н. Габричидзе

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

✉ valerryana@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка показателей клеточного цикла в клетках опухоли и условно интактной кишки (линии резекции) у больных колоректальным раком (КРР) обоих полов.

Пациенты и методы. Исследование фаз клеточного цикла проводили у 36 мужчин и 36 женщин больных КРР – прямой кишки, с правосторонней и левосторонней локализацией. Средний возраст пациентов составил 66 лет. Степень дифференцировки опухоли у всех больных соответствовала G2. Никто из больных до операции не получал неoadъювантного лечения. В 10 % гомогенатах опухоли и линии резекции определяли фазы клеточного цикла на флуоресцентном анализаторе клеток Adamii LS (Корея). Для определения клеточного цикла использовали пропидий йодид (PI), специально подготовленный для ADAMI LS, содержащий PI и RNase A, который используется путем прямого окрашивания клеток без прохождения дополнительного этапа фиксации. Точный анализ интенсивности реагента позволял прибору различать клетки в фазах G0/G1 (покоящиеся клетки (G0) и клетки в ранней фазе G1), S и G2/M. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Результаты исследования. Количество живых и мертвых клеток в исследуемых образцах, в большинстве случаев, было однотипным: у мужчин живых клеток от 56,6 до 73,6 %; мертвых клеток от 26,4 до 43,4 %, у женщин живых клеток от 60,8 до 77,3 %; мертвых клеток от 22,7 до 39,2 %. У мужчин в образцах опухолей левостороннего КРР максимальный процент клеток находился в фазах S и G2, а в опухолях правосторонней локализации и прямой кишки в фазе G1. У женщин при левостороннем КРР максимальный процент клеток в образцах опухоли приходился на фазу G1, а образцы опухоли при правостороннем КРР и раке прямой кишки в S-фазе.

Заключение. Выявленные особенности клеточного цикла и гибели клеток опухолей у больных КРР, в зависимости от пола и локализации опухоли, описывают пролиферативный статус ткани и могут служить основой для персонализированных рекомендаций по применению противоопухолевых препаратов, действующих на клетки в определенной фазе.

Ключевые слова: колоректальный рак, клеточный цикл, митоз, фаза G1, фаза S, опухоль

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Ильченко С. А., Петрова Ю. А., Снежко А. В., Аверкин М. А., Габричидзе П. Н. Особенности клеточного цикла у больных колоректальным раком. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(3): 26-34. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-3-3>, <https://elibrary.ru/gtrqsl>

Для корреспонденции: Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>
SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989
ResearcherID: AAG-8708-2019
Scopus Author ID: 57194276288

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 30.01.2023 г.). Получено от всех пациентов подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально-полезных целях

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: Кит О. И. является членом редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал» с 2019 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Статья поступила в редакцию 05.02.2025; одобрена после рецензирования 10.04.2025; принята к публикации 12.08.2025

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Ильченко С. А., Петрова Ю. А., Снежко А. В., Аверкин М. А., Габричидзе П. Н., 2025

Features of the cell cycle in patients with colorectal cancer

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina[✉], I. V. Neskubina, S. A. Ilchenko, Yu. A. Petrova, A. V. Snezhko, M. A. Averkin, P. N. Gabrichidze

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
[✉] valerryana@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. The objective of this study was to evaluate cell cycle indices in tumor cells and conditionally intact intestinal tissue (resection line) in male and female patients with colorectal cancer (CRC).

Patients and methods. Cell cycle phases were analyzed in 36 male and 36 female patients with CRC involving the rectum, and with right-sided or left-sided tumor localization. The mean age was 66 years. The degree of tumor differentiation in all cases corresponded to G2. None of the patients had received neoadjuvant treatment before surgery. In 10 % of tumor homogenates and resection line samples, cell cycle phases were determined using an ADAMI LS fluorescent cell analyzer (Korea). For cell cycle analysis, propidium iodide (PI), specially prepared for the ADAMI LS, was used. This reagent mixture contained PI and RNaseA, and cells were stained directly without an additional fixation step. The instrument's high sensitivity enabled precise discrimination of cells in the G0/G1 phase (resting cells [G0] and early G1), S phase, and G2/M phase. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software.

Results. The proportions of viable and dead cells in the samples were generally comparable. In men, viable cells ranged from 56.6 % to 73.6 %, and dead cells from 26.4 % to 43.4 %. In women, viable cells ranged from 60.8 % to 77.3 %, and dead cells from 22.7 % to 39.2 %. In men, tumor samples from left-sided CRC contained predominantly S and G2 phase cells, whereas in right-sided CRC and rectal tumors, the majority of cells were in the G1 phase. In women with left-sided CRC, tumor samples showed the highest proportion of cells in the G1 phase, while samples from right-sided CRC and rectal tumors contained predominantly S phase cells.

Conclusion. The identified cell cycle characteristics and tumor cell death patterns in CRC patients, depending on sex and tumor localization, reflect the proliferative status of the tissue. These findings may provide a basis for personalized recommendations on the use of antitumor agents targeting cells in specific cell cycle phases.

Keywords: colorectal cancer, cell cycle, mitosis, G1 phase, S phase, tumor

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Neskubina I. V., Ilchenko S. A., Petrova Yu. A., Snezhko A. V., Averkin M. A., Gabrichidze P. N. Features of the cell cycle in patients with colorectal cancer. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(3): 26-34. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-3-3>, <https://elibrary.ru/gtrqsl>

For correspondence: Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>
SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989
ResearcherID: AAG-8708-2019
Scopus Author ID: 57194276288

Compliance with ethical standards: the work followed the ethical principles set forth in the Helsinki Declaration of the World Medical Association (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013). The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 1 dated 01/30/2023). Signed informed consent was received from all patients to take and transfer biological material for scientific research, government assignments for socially and socially useful purposes

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: Kit O. I. has been the member of the editorial board of the South Russian Journal of Cancer since 2019; however, he has no relation to the decision regarding the publication of this article. The article underwent the standard peer-review process adopted by the journal. The authors declare no other conflicts of interest

The article was submitted 05.02.2025; approved after reviewing 10.04.2025; accepted for publication 12.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности видом рака у мужчин и вторым по распространенности раком у женщин во всем мире и занимает второе место по смертности от онкологических заболеваний [1]. Кишечный эпителий состоит из слоя эпителиальных клеток, объединенных в крипты Либеркюна и является быстро обновляющейся тканью. Толстая кишка содержит миллионы крипт, в каждой из которых более 2000 клеток, замена которых происходит каждые 2–7 дней. Обновление осуществляется стволовыми клетками толстой кишки, расположенными на дне крипт [2]. Существует гипотеза о том, что злокачественные клетки толстой кишки происходят из упомянутых выше стволовых клеток. Эта гипотеза подтверждается фактом возникновения кишечных аденом из стволовых клеток [3]. Последовательность действий, происходящих в клетке и вызывающих ее деление и дублирование, известна как клеточный цикл [4]. Клеточный цикл состоит из G1-фазы (предсинтез), S-фазы (синтез ДНК), G2-фазы (поздний синтез) и M-фазы (митоз) [5]. Во время фазы G1 клетка развивается и готовится к синтезу ДНК. В S-фазе происходит синтез ДНК, приводящий к репликации генетического материала [6]. В фазу G2 клетка продолжает расти и готовится к митозу – стадии клеточного цикла, во время которой реплицированная ДНК распределяется на два идентичных ядра [7]. Клеточный цикл строго отрегулирован сложной сетью белков и сигнальных путей. Сбой в механизмах контроля клеточного цикла может привести к различным заболеваниям, в том числе и к раку [8].

Полагают, что любые нарушения этапов клеточного цикла, будь то под влиянием генетических или канцерогенных факторов, или инфекционных агентов могут привести к неконтролируемой пролиферации клеток и, в конечном итоге, к образованию опухоли [9]. Рак – это заболевание, характеризующееся неконтролируемым ростом и пролиферацией клеток, что является результатом нарушения регуляции нормальных механизмов контроля клеточного цикла [10]. Развитие рака часто является результатом мутаций или изменений в генах, контролирующих клеточный цикл, которые нарушают нормальную регуляцию роста и деления клеток [11].

Нарушение регуляции клеточного цикла является общей чертой раковых клеток и играет решающую

роль в их неконтролируемом росте и пролиферации. Понимание механизмов, лежащих в основе дисрегуляции клеточного цикла в раковых клетках, имеет важное значение для разработки таргетной терапии, которая может избирательно подавлять рост раковых клеток, сохраняя при этом нормальные клетки [12].

Цель исследования: оценка показателей клеточного цикла в клетках опухоли и условно интактной кишки (линии резекции) у больных колоректальным раком обоих полов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены результаты, полученные от 72 больных раком толстой кишки T2-3N0M0, из них 36 женщины и 36 мужчин, проходивших лечение в отделении абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2023–2024 гг. Средний возраст пациентов составил 66 (58–73) лет. Были сформированы группы по 12 больных женского и мужского пола с левосторонним КРР (раком сигмовидной кишки); раком прямой кишки; правосторонним КРР (восходящий отдел ободочной кишки). Степень дифференцировки опухоли у всех больных соответствовала G2. Никто из больных до операции не получал неоадьювантного лечения. Хороший статус показателей (ECOG 0 или 1) имелся у 98,5 % больных. Все больные были прооперированы. Во время операций в объеме – правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки или резекция прямой кишки получали образцы опухолевого материала (1 см от видимого края опухоли к центру) и фрагмента ткани кишки на линии резекции (проксимальный край), на холоде готовили 10 % гомогенаты на 0,1M калий-фосфатном буфере pH 7,4 в которых затем выполняли анализ клеточного цикла на флуоресцентном анализаторе клеток с функцией анализа изображений ADAMII LS (Корея). Жизнеспособность клеток определяли с помощью реагента, предназначенного для анализа общего количества и жизнеспособности клеток, который представлял собой комбинацию акридинового оранжевого (АО), проникаемого в ДНК красителя, и DAPI, непроницаемого красителя ДНК.

Для определения клеточного цикла использовали пропидий йодид (PI), специально подготовленный для ADAMII LS, содержащий PI и RNAsaA,

который используется путем прямого окрашивания клеток без прохождения дополнительного этапа фиксации. Точный анализ интенсивности реагента позволял прибору различать клетки в фазах G0/G1 (покоящиеся клетки (G0) и клетки в ранней фазе G1), S и G2/M.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость статистических различий между исследуемыми показателями рассчитана методом Манна-Уитни. Значение $p < 0,05$ было сохранено в качестве предела статистической значимости. Данные таблиц представлены медианой, 25 и 75 перцентилями (Me (C25-C75)).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оказалось, что количество живых и мертвых клеток в исследуемых образцах, в большинстве случаев было однотипным: у мужчин живых клеток от 56,6 до 73,6 %; мертвых клеток от 26,4 до 43,4 %, у женщин живых клеток от 60,8 до 77,3 %; мертвых клеток от 22,7 до 39,2 %. Наибольший процент живых клеток был обнаружен в линии резекции прямой кишки у мужчин и линии резекции при левостороннем KPP у женщин (73,6 % и 73,6 % соответственно); наибольший процент мертвых клеток обнаружен у мужчин в образцах опухоли левостороннего и правостороннего KPP (41,1 % и 43,4 %) и у женщин в образцах опухоли левостороннего рака и линии резекции правостороннего KPP (37,7 % и 39,2 %). В ходе исследования были выявлены различия в проценте клеток, находящихся в разных фазах цикла в зависимости от пола больных и локализации опухоли – прямая кишка, левосторонние и правосторонние опухоли толстой кишки.

У мужчин больных раком прямой кишки в образцах опухоли преобладали клетки в фазе синтетического покоя (G0/G1), превышая уровень в S- и G2/M фазах в 1,8 и в 1,9 раза соответственно (табл. 1).

В линии резекции рака прямой кишки распределение по фазам цикла было равномерное, процент клеток в каждой фазе не имел значимых отличий друг от друга. В образцах опухоли прямой кишки оказался выше процент клеток в G0/G1 фазе в 1,4 раза, по сравнению с образцами кишки на линии резекции, тогда как в фазах S и G2/M ниже в среднем в 1,5 раза.

У женщин больных раком прямой кишки в образцах опухоли клеток в C0/G1 и S-фазе оказалось больше в среднем в 2 раза, по сравнению с фазой G2/M. В линии резекции прямой кишки клеток в фазе G2/M также клеток было в среднем в 3,4 раза меньше, чем в C0/G1 и S-фазе. При этом у женщин в образцах опухоли было в 1,4 раза больше клеток в фазе митоза, тогда как в линии резекции статистически значимо в 1,4 раза оказался выше процент клеток в фазе покоя (C0/G1).

У мужчин с левосторонним KPP в опухоли процент клеток в фазе G0/G1 оказался в среднем в 2 раза ниже, чем в S- и G2/M фазе. В линии резекции при левостороннем KPP у мужчин минимальный процент клеток оказался в фазе G2/M – в 1,8 раза ниже, чем в G0/G1 фазе и в 3,5 раза ниже, чем в S-фазе. При этом в образцах линии резекции левостороннего KPP процент клеток в S-фазе превышал количество клеток в фазе G0/G1 в 1,9 раза. В образцах опухоли левостороннего KPP у мужчин по сравнению с показателями в линии резекции оказался выше процент клеток в фазе G2/M в 2 раза, но ниже в G0/G1 и S фазе в среднем в 1,5 раза.

У женщин с левосторонним KPP в образцах опухоли статистически значимо в среднем в 2 раза был выше процент клеток в фазе покоя (C0/G1), по сравнению с фазой митоза и S-фазой. В линии резекции при левостороннем KPP клетки преобладали в фазе покоя (C0/G1) и S-фазе, с меньшим в среднем в 2,6 раза процентов в фазе митоза. Образцы опухоли левостороннего KPP у женщин статистически значимо отличались только меньшим в 2 раза процентом клеток в S-фазе, по сравнению с линией резекции.

У мужчин с правосторонним KPP в образцах опухоли был ниже процент клеток в фазе G2/M в среднем в 1,6 раза, по сравнению с другими фазами цикла. Так же и в линии резекции, клеток в G2/M фазе оказалось меньше в 2,6 раза по сравнению с фазой G0/G1 и в 3 раза, по сравнению с S-фазой. При этом выявлено в 1,4 раза статистически больший процент клеток в G2/M фазе в образцах опухоли, по сравнению с линией резекции, тогда как по показателям других фаз опухоль и линия резекции отличий не имели.

У женщин с правосторонним KPP в образцах опухоли не выявлено статистически значимых различий в проценте клеток на разных фазах цикла, в то же время в линии резекции минимальный процент клеток приходился на фазу покоя и был в 4,4 раза ниже, чем процент клеток в S-фазе и в 2,2 раза

меньше, чем в фазе митоза. Максимальный процент клеток в линии резекции при правостороннем KPP был в S-фазе выше, чем в фазе G2/M в 2 раза. В образцах опухоли правостороннего KPP у женщин процент клеток в G0/G1 фазе оказался в 2,4 раза выше, чем в линии резекции, а в S-фазе напротив, в 1,4 раза ниже, только в фазе митоза не установлено статистически значимых различий между образцами опухоли и линией резекции.

В результате у мужчин образцы опухоли правостороннего KPP отличались от левосторонней локализации повышенным в 1,7 раза процентом клеток в фазе покоя и сниженным в 1,6 раз процентом клеток в фазе G2/M. Линия резекции при правостороннем KPP у мужчин также содержала в 1,4 раза больше клеток в фазе G0/G1.

У женщин образцы опухоли правостороннего KPP напротив, отличались от образцов опухоли левосторонней локализации сниженным в 1,6 раза содержанием клеток в фазе G0/G1, но повышенным в 1,4 раза процентом клеток в фазе G2/M и в 1,5 раза в фазе S. Аналогично, в образцах линии резекции у женщин с правосторонним KPP был ниже в 4 раза процент клеток в фазе покоя и выше в 1,5 раза процент клеток в фазе G2/M.

ОБСУЖДЕНИЕ

Расположение злокачественной опухоли толстой кишки и прямой кишки может оказывать значительное влияние на клинические исходы и реакцию на лекарственные препараты [13]. Связывают

Таблица 1. Клеточный цикл в опухоли и линии резекции у больных колоректальным раком (в % от живых клеток) (Me (C25-C75))

	Фазы клеточного цикла		
	G0/G1	S	G2/M
Мужчины			
Рак прямой кишки	32,56 (28,6; 35,9) ^{2,4}	18,63 (13,97; 20,14) ^{1,4}	16,8 (14,9; 18,8) ^{1,4}
Линия резекции прямой кишки	22,63 (19; 26,06)	27,06 (18,18; 28,71)	22,48 (19,45; 26,8)
Опухоль левосторонний KPP	12,43 (9,27; 12,75) ^{2,3,4}	27,84 (20,11; 31,56) ¹	21,37 (18,85; 23,54) ^{3,4}
Линия резекции левостороннего KPP	18,81 (15,05; 22,15) ²	37,35 (35,38; 44,07) ¹	9,84 (7,79; 11,34) ^{1,2}
Опухоль правосторонний KPP	22,34 (16,44; 26,6)	21,64 (21,26; 22,9)	12,74 (11,12; 15,71) ^{1,2,4}
Линия резекции правосторонний KPP	25,57 (21,2; 29,7)	31,7 (22,07; 37,36)	8,45 (7,03; 12,58) ^{1,2}
Женщины			
Рак прямой кишки	25,44 (23,55; 27,42) ⁴	27,56 (24,04; 29,5)	12,0 (10,24; 14) ^{1,2,4}
Линия резекции прямой кишки	36,12 (26,37; 38,35)	27,9 (25,33; 30,44)	7,94 (6,46; 9,53) ^{1,2}
Опухоль левосторонний KPP	31,2 (29,1; 34,2) ^{2,3}	15,07 (12,97; 20,2) ^{1,3,4}	14,6 (12,2; 16,9) ^{1,3}
Линия резекции левостороннего KPP	33,89 (23,36; 37,86)	33,99 (25,52; 40,55)	11,56 (9,9; 13,9) ^{1,2}
Опухоль правосторонний KPP	19,64 (18,9; 20,5) ⁴	24,65 (20,58; 29,55) ⁴	19,05 (18,1; 23,1)
Линия резекции правосторонний KPP	8,09 (7,35; 8,54) ²	36,9 (27,27; 42,84) ¹	17,34 (16,5; 18,5) ^{1,2}

Примечание: статистические значимые отличия по сравнению: ¹ – с фазой G0/G1; ² – с фазой S; ³ – различия между соответствующими образцами правостороннего KPP; ⁴ – различия по сравнению с соответствующей линией резекции ($p < 0,05$)

это с тем, что толстая и прямая кишка являются различными анатомическими тканями желудочно-кишечного тракта [14]. Опухоли, расположенные в правой части толстой кишки (восходящая ободочная кишка и слепая кишка), чаще обнаруживаются на поздних стадиях и имеют высокую микросателлитную нестабильность, а также чаще метастазируют по сравнению с опухолями в левой части (нисходящей ободочной кишке, сигмовидной кишке) [15]. Эту разницу можно объяснить различным эмбриологическим происхождением (средняя кишка и задняя кишка соответственно), различным генетическим и эпигенетическим профилем, а также составом микробиома и иммунной средой слизистой оболочки [16].

Известно, что продолжительность фазы деления составляет очень малую долю всего клеточного цикла, а общее время фаз S, G2 и M относительно постоянно. Поэтому продолжительность клеточного цикла в основном зависит от фазы G0/G1. Считают, что фаза покоя – G0, является преобладающей для большинства высокодифференцированных клеток, выполняющих свои специфические функции [17]. В ходе исследования у больных КРР в образцах линии резекции не было установлено превалирования клеток в фазе покоя, что может свидетельствовать о нарушении функциональной активности клеток толстой кишки у больных КРР.

Мы предполагаем, что превалирование определенной фазы клеточного цикла в образцах опухоли правостороннего, левостороннего колоректального рака и рака прямой кишки может быть связано с указанными выше различиями и может определять биологическую агрессивность неоплазмы.

У мужчин в образцах опухоли наибольший процент клеток в фазе G0/G1 был отмечен при раке прямой кишки и при правостороннем КРР, а наименьший при левосторонней локализации. У женщин напротив, в образцах опухоли максимальный процент клеток в фазе G0/G1 отмечался при левостороннем КРР и при раке прямой кишки, а минимальный – при правосторонней локализации. Известно, что клеточный цикл жестко контролируется рядом регуляторных белков и контрольных точек [18]. Контрольная точка G1 является критической в клеточном цикле, регулируется сложной сетью белков и сигнальных путей, включая CDK и белки-супрессоры опухолей и гарантирует, что клетка обладает необходимыми ресурсами, такими как питательные вещества и факторы роста, для

продолжения клеточного цикла, и что нет повреждений ДНК, которые могли бы быть переданы дочерним клеткам [19]. Блокирование контрольной точки p53-зависимого G1 может длиться в течение длительного времени до тех пор, не будет стимулирован внешними сигналами (факторами роста) для повторного включения в клеточный цикл [20]. Одним из явных эффектов остановки клеток в G0/G1 на длительные периоды времени является увеличение в размерах, поскольку общее количество клеточного белка и РНК продолжает расти. При этом онкогенные сигналы вызывают чрезмерный рост клеток, который вскоре становится токсичным [21].

Если онкогены делают опухолевые клетки более уязвимыми к остановке клеточного цикла G1, то эффективная остановка всех клеток G1 в течение определенных периодов времени может привести к специфическому для рака разрастанию, повреждению ДНК и старению [21], поэтому высокий процент клеток в фазе покоя (G0/G1) в образцах опухоли может быть причиной низкой чувствительности к противоопухолевой терапии.

Ряд исследователей показал гендерные различия в маркерах пролиферации и неоангиогенеза как в образцах опухоли, так и в ее линии резекции у больных КРР, в частности при локализации опухоли в прямой кишке. Кроме того, выявление различных молекулярно-биологических подтипов КРР также может оказать влияние на превалирование определенных фаз клеточного цикла как в опухоли, так и в ее линии резекции [22].

В нашем исследовании установлено, что в образцах линии резекции у мужчин процент клеток в фазе G0/G1 был примерно одинаковым, не зависящим от локализации опухоли, тогда как у женщин резко отличалась линия резекции правостороннего КРР, у данной категории больных выявлен крайне низкий процент клеток в фазе покоя. У женщин с правосторонним КРР в линии резекции опухоли преобладали клетки в синтетической фазе (S), что может быть одной из причин неблагоприятного течения правостороннего КРР. Известно, что прогрессирование через точку G1 определяется балансом активаторов и ингибиторов G1, и этот баланс смещается в сторону активаторов по мере роста клеток. Считается, что эта способность «прорасти» через блокирование G1 лежит в основе контрольной точки размера клетки, которая гарантирует, что клетки достигают оптимального размера перед переходом в S-фазу [21, 23–26]. В целом можно сказать, что у больных

KPP клетки в синтетической фазе цикла либо были преобладающими, либо не отличались от процента клеток в фазе G0/G1, исключение составили только образцы опухоли прямой кишки мужчин и образцы левостороннего KPP у женщин.

Предполагают, что прогрессия клеточного цикла в S-фазе в основном модулируется клеточными уровнями некоторых белков, при этом чрезмерная экспрессия белка циклина A усиливает прогрессию рака, а подавление белка циклина A, напротив, блокирует прогрессию клеточного цикла и вызывает остановку клеточного цикла в S-фазе [27]. Если рассматривать противоопухолевое лечение, то с одной стороны известно, что клетки в S-фазе, как правило, более радиорезистентны, чем клетки в других фазах клеточного цикла [20]. Однако фармацевтические компании работают над созданием препаратов, в частности таких как ингибиторы ДНК-топоизомеразы I, нацеленных на этап удлинения синтеза ДНК и блокировки опухолевых клеток в S-фазе, с последующей индукцией апоптоза [28]. То есть знание в какой фазе клеточного цикла находится преобладающий процент клеток в опухоли может помочь адекватному персонализированному выбору противоопухолевой терапии.

В образцах опухоли у мужчин с левосторонним KPP процент клеток в фазе G2/M был значимо выше, чем в образцах опухоли прямой кишки и с правосторонней локализацией KPP, однако у женщин больных KPP напротив, процент клеток в фазе G2/M при правостороннем раке был значимо выше, чем при левостороннем и при раке прямой кишки. В линии резекции ситуация была несколько иная: процент клеток в фазе G2/M был значимо выше при раке прямой кишки у мужчин и при правостороннем KPP у женщин, по сравнению с другими локализациями.

Высокий процент содержания клеток в G2/M фазе может свидетельствовать о высокой пролиферативной активности опухоли данной локализации у мужчин. Есть данные о том, что мутации в генах-супрессорах опухолей, таких как p53, могут мешать клеткам остановить клеточный цикл, когда они обнаруживают повреждение ДНК или другие аномалии, позволяя поврежденным клеткам продолжать делиться и накапливать дополнительные мутации [29]. Кроме того, в фазе G2 включаются различные ферменты, в частности протеинкиназа Chk1 и Chk2 [30].

Следует отметить, что все исследования были проведены у пациентов обоих полов, не имевших метастазов, при этом полученные результаты демонстрируют различия в зависимости от пола больных и локализации опухоли, свидетельствующие о существенной гетерогенности KPP. Необходимо проведение дальнейших исследований клеточного цикла у больных KPP с метастазами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных KPP выявлены особенности клеточного цикла в зависимости от пола и локализации опухоли. У мужчин в образцах опухолей левостороннего KPP максимальный процент клеток находился в фазах S-G2, а при правосторонней локализации и прямой кишке – в фазе G1. У женщин при левостороннем KPP максимальный процент клеток в образцах опухоли приходился на фазу G1, а при правостороннем KPP и раке прямой кишки в S-фазе, что может служить основой для персонализированных рекомендаций по применению противоопухолевых препаратов, действующих на клетки в определенной фазе клеточного цикла.

Список источников

1. Yan L, Shi J, Zhu J. Cellular and molecular events in colorectal cancer: biological mechanisms, cell death pathways, drug resistance and signalling network interactions. *Discov Oncol.* 2024 Jul 20;15(1):294. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01163-1>
2. Abedizadeh R, Majidi F, Khorasani HR, Abedi H, Sabour D. Colorectal cancer: a comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments. *Cancer Metastasis Rev.* 2024 Jun;43(2):729–753. <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10158-3>
3. Jahanafrooz Z, Mosafer J, Akbari M, Hashemzaei M, Mokhtarzadeh A, Baradaran B. Colon cancer therapy by focusing on colon cancer stem cells and their tumor microenvironment. *J Cell Physiol.* 2020 May;235(5):4153–4166. <https://doi.org/10.1002/jcp.29337>
4. Matthews HK, Bertoli C, de Bruin RAM. Cell cycle control in cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 Jan;23(1):74–88. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00404-3>

5. Thu KL, Soria-Bretones I, Mak TW, Cescon DW. Targeting the cell cycle in breast cancer: towards the next phase. *Cell Cycle*. 2018;17(15):1871–1885. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1502567>
6. Liu L, Michowski W, Kolodziejczyk A, Sicinski P. The cell cycle in stem cell proliferation, pluripotency and differentiation. *Nat Cell Biol*. 2019 Sep;21(9):1060–1067. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0384-4>
7. Venuto S, Merla G. E3 Ubiquitin Ligase TRIM Proteins, Cell Cycle and Mitosis. *Cells*. 2019 May 27;8(5):510. <https://doi.org/10.3390/cells8050510>
8. Ubhi T, Brown GW. Exploiting DNA Replication Stress for Cancer Treatment. *Cancer Res*. 2019 Apr 15;79(8):1730–1739. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3631>
9. Puré E, Blomberg R. Pro-tumorigenic roles of fibroblast activation protein in cancer: back to the basics. *Oncogene*. 2018 Aug;37(32):4343–4357. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0275-3>
10. Cai Z, Wang J, Li Y, Shi Q, Jin L, Li S, et al. Overexpressed Cyclin D1 and CDK4 proteins are responsible for the resistance to CDK4/6 inhibitor in breast cancer that can be reversed by PI3K/mTOR inhibitors. *Sci China Life Sci*. 2023 Jan;66(1):94–109. <https://doi.org/10.1007/s11427-021-2140-8>
11. Icard P, Fournel L, Wu Z, Alifano M, Lincet H. Interconnection between Metabolism and Cell Cycle in Cancer. *Trends Biochem Sci*. 2019 Jun;44(6):490–501. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.12.007>
12. Almalki SG. The pathophysiology of the cell cycle in cancer and treatment strategies using various cell cycle checkpoint inhibitors. *Pathol Res Pract*. 2023 Nov;251:154854. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154854>
13. Wang B, Yang J, Li S, Lv M, Chen Z, Li E, et al. Tumor location as a novel high risk parameter for stage II colorectal cancers. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179910>
14. Krogh K, Laurberg S. Physiology of Colon, Rectum, and Anus. *Coloproctology*. Springer; Berlin/Heidelberg, 2017, 23–35 p.
15. Gharib E, Robichaud GA. From Crypts to Cancer: A Holistic Perspective on Colorectal Carcinogenesis and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 30;25(17):9463. <https://doi.org/10.3390/ijms25179463>
16. Kneis B, Wirtz S, Weber K, Denz A, Gittler M, Geppert C, et al. Colon Cancer Microbiome Landscaping: Differences in Right- and Left-Sided Colon Cancer and a Tumor Microbiome-Ileal Microbiome Association. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 7;24(4):3265. <https://doi.org/10.3390/ijms24043265>
17. Molina A, Bonnet F, Pignolet J, Lobjois V, Bel-Vialar S, Gautrais J, et al. Single-cell imaging of the cell cycle reveals CD-C25B-induced heterogeneity of G1 phase length in neural progenitor cells. *Development*. 2022 Jun 1;149(11):dev199660. <https://doi.org/10.1242/dev.199660>
18. Long ZJ, Wang JD, Xu JQ, Lei XX, Liu Q. cGAS/STING cross-talks with cell cycle and potentiates cancer immunotherapy. *Mol Ther*. 2022 Mar 2;30(3):1006–1017. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.01.044>
19. Smith HL, Southgate H, Tweddle DA, Curtin NJ. DNA damage checkpoint kinases in cancer. *Expert Rev Mol Med*. 2020 Jun 8;22:e2. <https://doi.org/10.1017/erm.2020.3>
20. Hauge S, Eek Mariampillai A, Rødland GE, Bay LTE, Landsverk HB, Syljuåsen RG. Expanding roles of cell cycle checkpoint inhibitors in radiation oncology. *Int J Radiat Biol*. 2023;99(6):941–950. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1913529>
21. Foy R, Crozier L, Pareri AU, Valverde JM, Park BH, Ly T, et al. Oncogenic signals prime cancer cells for toxic cell overgrowth during a G1 cell cycle arrest. *Mol Cell*. 2023 Nov 16;83(22):4047–4061.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.10.020>
22. Сеферов Б. Д., Грицкевич О. Ю., Лазарев А. Э., Голубинская Е. П., Максимова П. Е. Молекулярно-генетическая характеристика колоректального рака. Злокачественные опухоли. 2023;13(4):78-83. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-4-78-83>, EDN: OJABKI
23. Zatulovskiy E, Zhang S, Berenson DF, Topacio BR, Skotheim JM. Cell growth dilutes the cell cycle inhibitor Rb to trigger cell division. *Science*. 2020 Jul 24;369(6502):466–471. <https://doi.org/10.1126/science.aaz6213>
24. D'Ario M, Tavares R, Schiessl K, Desvoves B, Gutierrez C, Howard M, et al. Cell size controlled in plants using DNA content as an internal scale. *Science*. 2021 Jun 11;372(6547):1176–1181. <https://doi.org/10.1126/science.abb4348>
25. Øvrebo JI, Ma Y, Edgar BA. Cell growth and the cell cycle: New insights about persistent questions. *Bioessays*. 2022 Nov;44(11):e2200150. <https://doi.org/10.1002/bies.202200150>
26. Xie S, Swaffer M, Skotheim JM. Eukaryotic Cell Size Control and Its Relation to Biosynthesis and Senescence. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2022 Oct 6;38:291–319. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-120219-040142>
27. Chen C, Kuo YH, Lin CC, Chao CY, Pai MH, Chiang EPI, et al. Decyl caffeic acid inhibits the proliferation of colorectal cancer cells in an autophagy-dependent manner in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232832. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232832>

28. Jenča A, Mills DK, Ghasemi H, Saberian E, Jenča A, Karimi Forood AM, et al. Herbal Therapies for Cancer Treatment: A Review of Phytotherapeutic Efficacy. *Biologics*. 2024;18:229–255. <https://doi.org/10.2147/BTT.S484068>
29. Ziegler DV, Huber K, Fajas L. The Intricate Interplay between Cell Cycle Regulators and Autophagy in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 29;14(1):153. <https://doi.org/10.3390/cancers14010153>
30. Warmerdam DO, Alonso-de Vega I, Wiegant WW, van den Broek B, Rother MB, Wolthuis RM, et al. PHF6 promotes non-homologous end joining and G2 checkpoint recovery. *EMBO Rep*. 2020 Jan 7;21(1):e48460. <https://doi.org/10.15252/embr.201948460>

Информация об авторах:

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

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

Бандовкина Валерия Ахтямовна ✉ – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

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

Ильченко Сергей Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, заместитель генерального директора по образовательной деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>, SPIN: 2396-8795, AuthorID: 705986

Петрова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, ResearcherID: AAE-4168-2022, Scopus Author ID: 37026863400

Снежко Александр Владимирович – д.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135, Scopus Author ID: 6701854863

Аверкин Михаил Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4378-1508>, SPIN: 6106-3997, AuthorID: 734378

Габричидзе Петр Нугзарович – к.м.н., врач-онколог консультативно-диагностического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3918-1945>, AuthorID: 292547

Вклад авторов:

Кит О. И. – научное руководство;
Франциянц Е. М. – научное руководство, написание текста, анализ и интерпретация данных;
Бандовкина В. А. – написание текста, анализ и интерпретация данных;
Нескубина И. В. – итоговые выводы;
Ильченко С. А. – проверка критически важного интеллектуального содержания;
Петрова Ю. А. – техническое редактирование;
Снежко А. В. – окончательное утверждение для публикации рукописи;
Аверкин М. А. – проверка критически важного интеллектуального содержания;
Габричидзе П. Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания.