

Уровень антиоксидантов, 8OHdG и мембранного потенциала митохондрий клеток опухоли в зависимости от локализации колоректального рака

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, С. А. Ильченко, И. В. Нескубина[✉],
А. И. Шихлярова, Ю. А. Фоменко, И. В. Каплиева, Н. Д. Черярина, П. С. Качесова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
✉ neskubina.irina@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить мембранный потенциал митохондрий, показатели ферментативной и неферментативной антиоксидантных систем, показатель повреждения мтДНК в митохондриях клеток колоректального рака (КРР) в зависимости от его расположения, наличия метастазов в лимфатических узлах и пола больных.

Пациенты и методы. В исследование включены 132 пациента (52 женщины и 80 мужчин), у которых диагностирован рак толстой кишки T2–3N0–1M0. Митохондрии из клеток тканей кишки и опухоли выделяли методом дифференциального центрифугирования и определяли концентрацию супероксиддисмутазы (СОД-2), 8-оксо-7,8-дигидрогуанин (8OHdG), витаминов А и Е, глутатионпероксидазы (ГПО-1), мембранный потенциал ($\Delta\psi_m$). Для статистической обработки результатов была использована программа Statistica 10.0.

Результаты. В митохондриях опухоли прямой кишки с метастазами в лимфатических узлах у пациентов обоего пола увеличивалось содержание 8OHdG, снижался $\Delta\psi_m$ относительно показателя в митохондриях опухоли больных без метастазов: у мужчин в 2,2 раза и 1,5 раза ($p < 0,05$), у женщин в 1,3 раза ($p < 0,05$) и 2,0 раза. Левая половина ободочной кишки: в митохондриях опухоли у мужчин с метастазами уровень 8OHdG выше в 2,4 раза; $\Delta\psi_m$, витамины А и Е снижены в 1,7 ($p < 0,05$), 2,4 и 3,1 раза соответственно. В митохондриях опухоли женщин с метастазами уровень витаминов А и Е снижен в 1,7 ($p < 0,05$) и 4,3 раза. Правая половина ободочной кишки: в митохондриях опухоли мужчин и женщин с метастазами в лимфатических узлах относительно показателей в митохондриях опухоли без метастазов были выше витамин А в 1,7 ($p < 0,05$) и 2,4 раза и витамин Е в 4,2 и 3,9 раза. Уровень СОД-2 был ниже в 2,2 раза только в митохондриях опухоли с метастазами у мужчин.

Заключение. Митохондриальный окислительный стресс представляет собой важное системное явление при прогрессирующем КРР, и его проявления зависят от пола и локализации.

Ключевые слова: митохондрии, колоректальный рак, мужчины, женщины, ткань опухоли, ткань кишки

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Ильченко С. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Фоменко Ю. А., Каплиева И. В., Черярина Н. Д., Качесова П. С. Уровень антиоксидантов, 8OHdG и мембранного потенциала митохондрий клеток опухоли в зависимости от локализации колоректального рака. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(2): 6-22. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-2-1>
EDN: BMDQBN

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 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

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Ильченко С. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Фоменко Ю. А., Каплиева И. В., Черярина Н. Д., Качесова П. С., 2026

The level of antioxidants, 8OHdG, and mitochondrial membrane potential of tumor tissues depending on the location of colorectal cancer

O.I. Kit, E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, S. A. Ilchenko, I. V. Neskubina[✉], A. I. Shikhlyarova, Yu. A. Fomenko, I. V. Kaplieva, N. D. Cheryarina, P. S. Kachesova

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

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To study the mitochondrial membrane potential, indicators of the enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems, and the mtDNA damage index in the mitochondria of colorectal cancer (CRC) cells depending on its location, the presence of metastases in the lymph nodes, and the patient sex.

Patients and methods. The study included results obtained from 132 patients (52 women and 80 men) with T2–3N0M0 colon cancer. Mitochondria from intestinal and tumor tissue cells were isolated using differential centrifugation. The concentration of SOD-2, 8OHdG, vitamins A and E, GPO-1, and the membrane potential ($\Delta\psi$ M) were determined in mitochondria. Statistical analysis was performed using the program Statistica 10.0.

Results. In rectal tumor mitochondria with lymph node metastases, both men and women demonstrated increased 8-OHdG levels and decreased $\Delta\psi$ M compared with patients without lymph node metastases: in men, by 2.2-fold and 1.5-fold ($p < 0.05$), and in women, by 1.3-fold ($p < 0.05$) and 2.0-fold, respectively. In the left colon, tumor mitochondria in men with metastases showed a 2.4-fold increase in 8-OHdG, while $\Delta\psi$ M and vitamins A and E levels were reduced by 1.7-fold ($p < 0.05$), 2.4-fold, and 3.1-fold, respectively. In women, lymph node metastases were associated with decreased levels of vitamins A and E by 1.7-fold ($p < 0.05$) and 4.3-fold. In the right colon, tumor mitochondria in patients with metastases showed higher levels of vitamins A and E compared with those without metastases: vitamin A increased by 1.7-fold ($p < 0.05$) in men and 2.4-fold in women, and vitamin E by 4.2-fold and 3.9-fold, respectively. SOD-2 levels were 2.2-fold lower only in tumor mitochondria with metastases in men.

Conclusion. Mitochondrial oxidative stress is an important systemic phenomenon in progressive CRC, and its manifestations depend on patient sex and location.

Keywords: mitochondria, colorectal cancer, men, women, tumor tissue, intestinal tissue

For citation: Kit O.I., Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Ilchenko S. A., Neskubina I. V., Shikhlyarova A. I., Fomenko Yu. A., Kaplieva I. V., Cheryarina N. D., Kachesova P. S. The level of antioxidants, 8OHdG, and mitochondrial membrane potential of tumor tissues depending on the location of colorectal cancer. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(2): 6-22. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-2-1> EDN: BMDQBN

For correspondence: Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at the 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

Колоректальный рак (КРР) является многофакторным заболеванием, в развитии которого значительную роль играют факторы риска, ассоциированные с воздействием окружающей среды и образом жизни. КРР составляет около 10 % всех ежегодно диагностируемых в мире случаев онкологических заболеваний и летальных исходов. У женщин заболеваемость и смертность примерно на 25 % ниже, чем у мужчин. Показатели также варьируются в зависимости от региона: самые высокие наблюдаются в наиболее развитых странах. Прогнозируется, что к 2035 г. заболеваемость КРР во всем мире увеличится до 2,5 млн новых случаев [1, 2]. Выявлен значительный рост числа больных КРР в возрасте до 50 лет, особенно раком прямой кишки и левосторонним раком толстой кишки [3].

Активные формы кислорода (АФК) играют центральную роль не только в регуляции клеточной пролиферации КРР, но и в индукции апоптоза. С помощью моделей генетически модифицированных мышей и клеточных линий КРР человека было показано, что накопление АФК, зависящее от белка PGC1 α , в раковых клетках способствует митохондриально-опосредованному апоптозу [4].

Для злокачественных клеток характерен модифицированный под их потребности окислительно-восстановительный статус и метаболизм, что неразрывно связано с митохондриями, являющимися основными центрами генерации АФК и энергетического метаболизма [5, 6]. Несмотря на распространенность мутаций мтДНК при различных злокачественных новообразованиях, их причинная роль в развитии рака остается недостаточно изученной. Крайне важно понять, почему определенные мутации чаще проявляются при одних видах рака, чем при других. Многочисленные мутации мтДНК могут оказывать разное влияние на дыхательную цепь, при этом некоторые вызывают критические изменения дыхательной цепи и приводят к окислительному стрессу, способствующему опухолевой трансформации, в то время как другие могут быть связаны с процессами старения. Изменения в цепи переноса электронов влияют не только на процесс переноса электронов, потребление кислорода и выработку АТФ, но и на окислительно-восстановительный статус клетки, метаболизм и апоптоз. Следует отметить, что глубокая митохондриальная дисфункция может вызывать гибель

клеток и, таким образом, ингибировать онкогенез, в то время как незначительная митохондриальная дисфункция может усиливать генерацию АФК в митохондриях и восстанавливать окислительно-восстановительный баланс, стимулируя пролиферацию и инвазивность раковых клеток [7]. Установлено, что в патогенезе колоректальных опухолей участвует митохондриальная дисфункция и, в частности, накопление АФК [8]. Увеличение продукции мтАФК способствует прогрессированию рака либо путем прямой индукции невосстанавливаемых дефектов ДНК, либо путем активации проонкогенных сигнальных путей. По этой причине дефекты ферментов, нейтрализующих мтАФК, предрасполагают клетки к онкогенной трансформации, а аномальное высвобождение мтАФК, вызванное митохондриальным стрессом, считается важным фактором неопластической трансформации. Было показано, что локализованный в митохондриях фосфоглицератмутаза 5 (PGAM5) действует как сенсор мтАФК, регулируя клеточный гомеостаз и злокачественную трансформацию [8].

Таким образом, изучение окислительно-восстановительного статуса митохондрий КРР в зависимости от топографии опухолевого очага, наличия метастазов в лимфатических узлах и пола больных важны для понимания механизмов канцерогенеза, поиска новых терапевтических мишеней.

Цель исследования: изучить мембранный потенциал митохондрий, показатели ферментативной и неферментативной антиоксидантных систем, показатель повреждения мтДНК в митохондриях клеток КРР в зависимости от его расположения, наличия метастазов в лимфатических узлах и пола больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены результаты, полученные от 132 больных раком толстой кишки T2–3N0–1M0, из них 52 женщины и 80 мужчин. Критерии включения пациентов в исследование: подтвержденный диагноз КРР; возраст от 18 до 70 лет; установленные клинические показания к хирургическому лечению; размеры опухоли от 1,0 см; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: наличие терапевтических или психиатрических причин, затрудняющих принятие решения об участии в исследовании пациентом; наличие сопутствующей патологии, являющейся

абсолютным противопоказанием для оперативного лечения; отказ от подписания информированного согласия; предшествующее системное или локальное противоопухолевое лечение по поводу КРР. Средний возраст пациентов составил 66 (58–73) лет, 68 (51,5 %) человек находились в возрасте старше 65 лет, 64 (48,5) человека – в возрасте до 65 лет. Рак сигмовидной кишки диагностирован у 46 (34,8 %) пациентов, из них 19 женщин и 27 мужчин, рак прямой кишки – у 44 (33,7 %) пациентов, из них 18 женщин и 26 мужчин, и рак восходящего отдела ободочной кишки – у 42 (31,5 %) пациентов, из них 15 женщин и 27 мужчин. Степень дифференцировки опухоли у всех пациентов соответствовала G2. Никто из пациентов до операции не получал неоадьювантного лечения. Хороший статус показателей (ECOG 0 или 1) имелся у 98,5 % пациентов. Все пациенты были прооперированы.

Во время операции – после лапаротомии, выполняли мобилизацию пораженной опухолью участка толстой кишки с перевязкой и пересечением питающих кровеносных сосудов, далее производили лимфодиссекцию и выполняли резекцию пораженного органа (в объеме правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, резекция прямой кишки) с удалением злокачественной опухоли у пациента. Часть опухолевого материала и фрагмент ткани кишки по линии резекции сразу помещали в холодную стерильную среду выделения, содержащую 0,22 М маннитола, 0,3 М сахарозы, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4. Дальнейший ход операции завершался восстановительным этапом с наложением межкишечного анастомоза, дренированием брюшной полости и ушиванием лапаротомной раны.

Митохондрии из клеток тканей опухоли и кишки выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA по методу Егоровой М. В. и Афанасьева С. А.; Гуреева А. П., и соавт. [9, 10]. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тefлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера – Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл стерильной среды выделения (0,22 М маннитол, 0,3 М сахароза, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES,

pH 7,4). Ткани гомогенизировали и центрифугировали первый раз 10 мин. при скорости 1000 g, температура 0–2 °С, второе и третье центрифугирование осуществляли при 20 000 g, 20 мин., температура 0–2 °С. Между центрифугированиями проводили процедуру ресуспендирования осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, пероксисом, меланосом и т.п., центрифугируя в 23 % градиенте Перколла. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколла, центрифугировали 15 мин. при 21 000 g, после этого наблюдали разделение на 3 фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали средой выделения. Следующую «промывку» митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 мин. при 15 000 g, температура 0–2 °С. Полученные митохондриальные образцы до анализа хранили при –80 °С. Перед проведением анализа образцы разводили до концентрации белка 6 г/л [10]. В митохондриальных образцах иммуноферментными методами согласно инструкциям производителя определяли концентрацию: митохондриальной супероксиддисмутазы (СОД-2) (нг/г белка) (RayBio USA), 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8OHdG) (нг/мг белка) (Enzo Life Sciences, Switzerland), витамина А (нг/мг белка), витамина Е (мкг/мг белка) (CloudCloneCorp., China), глутатионпероксидазы (ГПО-1) (нг/мг белка) (Ab Frontier, South Korea), мембранный потенциал ($\Delta\psi_m$) (усл. ед.) – флуоресцентным методом (Elabscience. China) и белка (г/л) – биуретовым методом (Ольвекс Диагностикум, Россия) на спектрофотометре (Hitachi U-2900 Japan).

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов была использована программа Statistica 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Для корректировки достигнутого уровня значимости на множественные сравнения применяли поправку Бонферрони, за уровень статистической значимости в случае трех сравниваемых групп принимали $p < 0,017$. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты изучения уровня 8OHdG, мембранного потенциала митохондрий, витаминов А и Е, ГПО-1 и СОД-2 в митохондриях клеток ткани различных отделов толстой кишки мужчин и женщин представлены в табл. 1 и 2.

Прямая кишка

В митохондриях ткани прямой кишки, полученной по линии резекции как мужчин, так и женщин с метастазами в лимфатических узлах обнаружено увеличение содержания 8OHdG относительно показателя в митохондриях ткани кишки пациентов без метастазов в лимфатических узлах: у мужчин в 2,8 раза, у женщин в 1,5 раза, но снижен мембранный потенциал у мужчин в 1,7 раза ($p < 0,05$) и в 2,3 раза у женщин. В этих образцах у мужчин обнаружено увеличение содержания витамина А в 1,3 раза ($p < 0,05$) при снижении содержания витамина Е в 1,5 раза ($p < 0,05$) и СОД-2 в 1,6 раза ($p < 0,05$) относительно значений в митохондриях пациентов без метастазов. Не выявлено отличий в уровне ГПО-1. В образцах митохондрий ткани прямой кишки с метастазами у женщин содержание витамина А было увеличено в 1,5 раза ($p < 0,05$) при снижении уровня витамина Е в 1,4 раза ($p < 0,05$) и СОД-2 в 1,9 раза ($p < 0,05$) относительно показателей в митохондриях ткани женщин без метастазов. Также не выявлено изменение уровня ГПО-1. В целом, в митохондриях ткани прямой кишки, полученной по линии резекции, изменение исследуемых показателей было однонаправленным у пациентов обоего пола (табл. 1, 2).

В митохондриях ткани опухоли прямой кишки с метастазами в лимфатических узлах как мужчин, так и женщин обнаружено увеличение содержания 8OHdG, но снижение мембранного потенциала относительно показателя в митохондриях ткани опухоли пациентов без метастазов в лимфатических узлах: у мужчин в 2,2 раза и в 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно, а у женщин в 1,3 раза ($p < 0,05$) и в 2,0 раза соответственно. В митохондриях ткани опухоли у мужчин с метастазами в лимфатических узлах повышено было содержание витаминов А и Е в 1,5 раза ($p < 0,05$) и 3,2 раза соответственно, ГПО-1 – в 1,9 раза ($p < 0,05$), а СОД-2, напротив, снижено в 1,6 раза ($p < 0,05$). В митохондриях ткани опухоли у женщин с метастазами в лимфатических узлах повышено содержание витамина Е в 3,4 раза, тогда как содержание витамина А не имело значимых отличий от зна-

чений в митохондриях ткани опухоли женщин без метастазов, а ГПО-1 и СОД-2 было снижено в 1,5 раза ($p < 0,05$) и 2,5 раза соответственно (табл. 1, 2).

Также интерес представляло сравнение изучаемых показателей в митохондриях опухоли относительно соответствующей ткани кишки. Так, в митохондриях ткани опухоли мужчин без метастазов в лимфатических узлах уровень 8OHdG был выше, а мембранный потенциал ниже, чем в митохондриях ткани кишки без метастазов в 1,5 раза ($p < 0,05$) и в 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно, а в митохондриях ткани опухоли с метастазами 8OHdG не имел статистически значимых отличий от соответствующих показателей в митохондриях ткани кишки пациентов с метастазами, а мембранный потенциал был ниже в 1,6 раза ($p < 0,05$). Уровни витаминов А и Е в митохондриях ткани опухоли мужчин без метастазов не имели достоверных отличий от соответствующих значений в митохондриях кишки, а уровни ГПО-1 и СОД-2 были снижены в 1,4 раза ($p < 0,05$) и 1,6 раза ($p < 0,05$). В митохондриях ткани опухоли с метастазами мужчин уровень витамина А не имел достоверных отличий от показателей в кишке по линии резекции, уровни витамина Е и ГПО-1 были повышены в 3,6 раза и 1,4 раза, а СОД-2, напротив, снижен 1,6 раза (табл. 1).

В митохондриях ткани опухоли женщин без метастазов в лимфатических узлах уровень 8OHdG был выше, а мембранный потенциал ниже, чем в ткани кишки без метастазов в 2,7 раза и в 3,3 раза соответственно, а в митохондриях ткани опухоли с метастазами в 2,4 и в 2,8 раза соответственно относительно показателей в митохондриях ткани кишки больных с метастазами. Уровни витаминов А и ГПО-1 в митохондриях ткани опухоли женщин без метастазов были повышены в 2,0 раза и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно, СОД-2 не имел значимых отличий от соответствующих значений в митохондриях кишки, а уровень витамина Е в митохондриях ткани опухоли без метастазов был снижен в 1,4 раза ($p < 0,05$). В митохондриях ткани опухоли с метастазами у женщин уровни витамина А, ГПО-1 и СОД-2 не имели достоверных отличий от показателей в кишке по линии резекции, а значение витамина Е было повышено в 3,4 раза (табл. 2).

Левая половина ободочной кишки

В митохондриях ткани кишки, полученной по линии резекции у мужчин с метастазами в лимфатических узлах, обнаружено снижение относительно пока-

Таблица 1. Содержание некоторых антиоксидантов и маркера окислительного повреждения мтДНК в тканях различных отделов толстой кишки мужчин
Table 1. Levels of selected antioxidants and a marker of mtDNA oxidative damage in tissues of different regions of the colon in men

Группы / Groups	Витамин А, нг/мг б / Vita- min A, ng/mg protein	Витамин Е, мкг/мг б / Vitamin E, µg/mg protein	8OHdG, пг/мг б/ 8-OHdG, pg/mg protein	ГПО-1, нг/мг б/ GPO-1, ng/mg protein	СОД-2, нг/мг б/ SOD-2, ng/mg protein	Мембранный потенциал, усл. ед. / Membrane po- tential, a.u.
Прямая кишка / Rectum, n = 26						
Кишка, без метастазов / Intestine without metas- tases	74,6 ± 6,7	1,2 ± 0,13	31,0 ± 3,2	4,4 ± 0,47	2,3 ± 0,23	1,27 ± 0,13
Кишка, с метастазами / Intestine with metastases	93,6 ± 8,0 <i>p</i> ¹ = 0,0426	0,8 ± 0,07 <i>p</i> ¹ = 0,0138	86,2 ± 9,1 <i>p</i> ¹ = 0,0000	4,3 ± 0,38	1,4 ± 0,15 <i>p</i> ¹ = 0,0042	0,74 ± 0,08 <i>p</i> ¹ = 0,0025
Опухоль, без метастазов / Tumor without metastases	68,5 ± 6,6	0,9 ± 0,1	45,9 ± 4,7 <i>p</i> ² = 0,0180	3,1 ± 0,32 <i>p</i> ² = 0,0362	1,4 ± 0,15 <i>p</i> ² = 0,0041	0,7 ± 0,07 <i>p</i> ² = 0,0011
Опухоль, с метастазами / Tumor with metastases	101,6 ± 13,5 <i>p</i> ¹ = 0,0404	2,9 ± 0,34 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ² = 0,0000	102,7 ± 15,8 <i>p</i> ¹ = 0,0028	6,0 ± 0,58 <i>p</i> ¹ = 0,0003 <i>p</i> ² = 0,0249	0,9 ± 0,09 <i>p</i> ¹ = 0,0101 <i>p</i> ² = 0,0109	0,46 ± 0,05 <i>p</i> ¹ = 0,0145 <i>p</i> ² = 0,0086
Левая половина ободочной кишки / Left-sided colon, n = 27						
Кишка, без метастазов / Intestine without metas- tases	77,3 ± 7,5	1,3 ± 0,13	74,8 ± 6,5	11,5 ± 1,3	0,8 ± 0,09	1,12 ± 0,12
Кишка, с метастазами / Intestine with metastases	49,4 ± 5,7 <i>p</i> ¹ = 0,0082	0,7 ± 0,08 <i>p</i> ¹ = 0,0011	56,6 ± 5,4 <i>p</i> ¹ = 0,0460	6,6 ± 0,77 <i>p</i> ¹ = 0,0051	1,1 ± 0,12	0,88 ± 0,09
Опухоль, без метастазов / Tumor without metastases	144,5 ± 15,6 <i>p</i> ² = 0,0010	7,4 ± 0,8 <i>p</i> ² = 0,0000	109,4 ± 9,1 <i>p</i> ² = 0,0107	5,6 ± 0,5 <i>p</i> ² = 0,0006	1,0 ± 0,16	0,34 ± 0,04 <i>p</i> ² = 0,0000
Опухоль, с метастазами / Tumor with metastases	60,0 ± 6,6 <i>p</i> ¹ = 0,0000	2,4 ± 0,26 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ² = 0,0000	262,3 ± 25,4 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ² = 0,0000	6,8 ± 0,7	0,8 ± 0,08	0,20 ± 0,02 <i>p</i> ¹ = 0,0071 <i>p</i> ² = 0,0000
Правая половина ободочной кишки / Right-sided colon, n = 27						
Кишка, без метастазов / Intestine without metas- tases	78,0 ± 8,3	0,6 ± 0,06	49,6 ± 5,1	5,9 ± 0,64	0,8 ± 0,1	1,17 ± 0,1
Кишка, с метастазами / Intestine with metastases	87,3 ± 9,2	0,9 ± 0,09 <i>p</i> ¹ = 0,0174	38,2 ± 4,1	6,0 ± 0,63	1,0 ± 0,11	0,98 ± 0,1
Опухоль, без метастазов / Tumor without metastases	69,9 ± 6,1	1,9 ± 0,23 <i>p</i> ² = 0,0000	48,4 ± 4,4	4,7 ± 0,48	1,1 ± 0,11	0,92 ± 0,09
Опухоль, с метастазами / Tumor with metastases	118,4 ± 11,0 <i>p</i> ¹ = 0,0011 <i>p</i> ² = 0,0431	8,0 ± 0,93 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ² = 0,0000	48,4 ± 5,5	4,5 ± 0,41	0,5 ± 0,06 <i>p</i> ¹ = 0,0001 <i>p</i> ² = 0,0005	0,88 ± 0,09

Примечание: *p*¹ – статистически достоверно по отношению к показателю в соответствующей ткани без метастаза; *p*² – статистически достоверно по отношению к показателю в соответствующей ткани кишки.

Note: *p*¹ – statistically significant compared with the corresponding tissue without metastasis; *p*² – statistically significant compared with the corresponding intestinal tissue.

Таблица 2. Содержание некоторых антиоксидантов и маркера окислительного повреждения мтДНК в тканях различных отделов толстой кишки женщин
Table 2. Levels of selected antioxidants and a marker of mtDNA oxidative damage in tissues of different regions of the colon in women

Группы / Groups	Витамин А нг/мг б / Vitamin A, ng/mg protein	Витамин Е мкг/мг б / Vitamin E, µg/mg protein	8OHdG пг/мг б / 8-OHdG, pg/mg protein	ГПО-1 нг/мг б / GPO-1, ng/mg protein	СОД-2 нг/мг б / SOD-2, ng/mg protein	Мембранный потенциал усл. ед. / Membrane poten- tial, a.u.
Прямая кишка / Rectum, n = 18						
Кишка, без метастазов / Intestine without metas- tases	43,6 ± 4,4	1,0 ± 0,12	14,1 ± 1,4	4,2 ± 0,49	1,3 ± 0,12	1,97 ± 0,2
Кишка, с метастазами / Intestine with metastases	64,5 ± 6,0 $p^1 = 0,0116$	0,7 ± 0,07 $p^1 = 0,0441$	20,9 ± 1,9 $p^1 = 0,0096$	3,8 ± 0,42	0,7 ± 0,08 $p^1 = 0,0008$	0,84 ± 0,09 $p^1 = 0,0000$
Опухоль, без метастазов / Tumor without metastases	85,7 ± 8,3 $p^2 = 0,0002$	0,7 ± 0,07 $p^2 = 0,0467$	38,1 ± 4,0 $p^2 = 0,0000$	6,1 ± 0,65 $p^2 = 0,0311$	1,5 ± 0,16	0,59 ± 0,06 $p^2 = 0,0000$
Опухоль, с метастазами / Tumor with metastases	72,7 ± 6,3	2,4 ± 0,24 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	50,9 ± 4,5 $p^1 = 0,0469$ $p^2 = 0,0000$	4,0 ± 0,37 $p^1 = 0,0112$	0,6 ± 0,06 $p^1 = 0,0000$	0,30 ± 0,03 $p^1 = 0,0005$ $p^2 = 0,0000$
Левая половина ободочной кишки / Left-sided colon, n = 19						
Кишка, без метастазов / Intestine without metas- tases	87,9 ± 8,5	0,6 ± 0,07	31,2 ± 3,0	9,5 ± 1,1	0,8 ± 0,08	1,05 ± 0,1
Кишка, с метастазами / Intestine with metastases	47,3 ± 4,9 $p^1 = 0,0005$	1,1 ± 0,11 $p^1 = 0,0009$	50,6 ± 5,4 $p^1 = 0,0056$	10,4 ± 1,1	1,1 ± 0,11 $p^1 = 0,0340$	0,7 ± 0,07 $p^1 = 0,0095$
Опухоль, без метастазов / Tumor without metastases	115,9 ± 10,1 $p^2 = 0,0481$	6,0 ± 0,64 $p^2 = 0,0000$	41,1 ± 4,7	31,6 ± 3,6 $p^2 = 0,0000$	0,7 ± 0,07	1,05 ± 0,12
Опухоль, с метастазами / Tumor with metastases	66,7 ± 6,8 $p^1 = 0,0022$ $p^2 = 0,0328$	1,4 ± 0,19 $p^1 = 0,0000$	51,0 ± 4,6	35,2 ± 3,5 $p^2 = 0,0000$	0,8 ± 0,09	0,9 ± 0,1
Правая половина ободочной кишки / Right-sided colon, n = 15						
Кишка, без метастазов / Intestine without metas- tases	61,7 ± 5,2	0,9 ± 0,09	43,6 ± 4,1	7,7 ± 0,91	0,9 ± 0,09	0,65 ± 0,06
Кишка, с метастазами / Intestine with metastases	71,2 ± 6,9	1,0 ± 0,11	50,1 ± 5,3	7,2 ± 0,76	0,9 ± 0,09	0,71 ± 0,08
Опухоль, без метастазов / Tumor without metastases	84,9 ± 7,4 $p^2 = 0,0189$	1,1 ± 0,14	49,5 ± 5,0	5,6 ± 0,54	1,1 ± 0,12	0,66 ± 0,07
Опухоль, с метастазами / Tumor with metastases	202,8 ± 21,5 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	4,3 ± 0,44 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	61,5 ± 5,9	6,1 ± 0,66	0,9 ± 0,09	0,74 ± 0,08

Примечание: p^1 – статистически достоверно по отношению к показателю в соответствующей ткани без метастаза; p^2 – статистически достоверно по отношению к показателю в соответствующей ткани кишки.

Note: p^1 – statistically significant compared with the corresponding tissue without metastasis; p^2 – statistically significant compared with the corresponding intestinal tissue.

зателей в митохондриях ткани кишки без метастазов практически всех исследуемых показателей: 8ОНДГ в 1,3 раза ($p < 0,05$), витамина А в 1,6 раза ($p < 0,05$), витамина Е в 1,9 раза ($p < 0,05$), ГПО-1 в 1,7 раз ($p < 0,05$). Не обнаружено статистически значимого изменения только уровня СОД-2 и мембранного потенциала. Иначе изменялись показатели в митохондриях ткани кишки, полученной по линии резекции у женщин с метастазами в лимфатических узлах: уровень витамина А был снижен в 1,9 раза ($p < 0,05$), а мембранный потенциал в 1,5 раза ($p < 0,05$), тогда как витамина Е и СОД-2, напротив, повышен в 1,8 раза ($p < 0,05$) и 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно, достоверно не изменялся уровень ГПО-1. На таком фоне антиоксидантных факторов в кишке был повышен уровень 8ОНДГ в 1,6 раза ($p < 0,05$).

При сравнении исследуемых показателей в митохондриях ткани опухоли больных с метастазами и без метастазов установлено следующее. У мужчин при наличии метастазов был выше 8ОНДГ в 2,4 раза, при этом снижен мембранный потенциал в 1,7 раза ($p < 0,05$), уровень витамина А – в 2,4 раза, витамина Е – в 3,1 раза; достоверно не изменялись уровни ГПО-1 и СОД-2. В митохондриях опухоли женщин с метастазами в лимфатических узлах аналогичным образом были ниже уровни витаминов А и Е в 1,7 раза ($p < 0,05$) и 4,3 раза соответственно при неизменном уровне ГПО-1 и СОД-2. Однако не обнаружено достоверного изменения содержания 8ОНДГ и показателей мембранного потенциала.

Далее проводили сравнение изучаемых показателей в опухоли относительно соответствующей ткани кишки. В митохондриях ткани опухоли мужчин без метастазов в лимфатических узлах уровень 8ОНДГ был выше, чем в ткани кишки без метастазов в 1,5 раза ($p < 0,05$), но ниже мембранный потенциал в 3,3 раза, а в митохондриях ткани опухоли с метастазами относительно соответствующих показателей в ткани кишки 8ОНДГ был выше в 4,6 раза, а мембранный потенциал ниже в 4,4 раза. Уровни витаминов А и Е в митохондриях ткани опухоли без метастазов были выше в 1,9 ($p < 0,05$) и 5,7 раза относительно соответствующих значений в митохондриях кишки, а уровень ГПО-1 был снижен в 2,1 раза, СОД-2 не имел отличий. В митохондриях ткани опухоли с метастазами мужчин уровень витамина А не имел значимых отличий от показателей в кишке по линии резекции, витамина Е был повышен в 3,4 раза, а и ГПО-1 СОД-2 не имели статистически значимых отличий (табл. 1).

В митохондриях ткани опухоли женщин без метастазов и с метастазами в лимфатических узлах относительно показателей в митохондриях ткани соответствующей кишки уровень 8ОНДГ и показатели мембранного потенциала не имели статистически значимых отличий. Уровни витаминов А, Е и ГПО-1 в митохондриях ткани опухоли у женщин без метастазов были повышены в 1,3 раза ($p < 0,05$), 10,0 раз и 3,3 раза соответственно, СОД-2 не имел значимых отличий от соответствующих значений в митохондриях кишки. У женщин в митохондриях ткани опухоли с метастазами уровень витамина А и ГПО-1 был повышен в 1,4 раза ($p < 0,05$) и 3,4 раза. Уровень витамина Е и СОД-2 не отличался от показателей в митохондриях кишки по линии резекции (табл. 2).

Правая половина ободочной кишки

Все изучаемые показатели в митохондриях ткани кишки по линии резекции вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов в лимфатических узлах у женщин не имели статистически значимых отличий. У мужчин только уровень витамина Е был в 1,5 раза ($p < 0,05$) выше.

В митохондриях ткани опухоли мужчин и женщин с метастазами в лимфатических узлах относительно показателей в митохондриях ткани опухоли без метастазов были выше витамин А в 1,7 раза ($p < 0,05$) и 2,4 раза и витамин Е в 4,2 раза и 3,9 раза соответственно. Не найдено значимых отличий в показателях 8ОНДГ, ГПО-1. Уровень СОД-2 был ниже в 2,2 раза только в митохондриях опухоли с метастазами у мужчин.

В митохондриях ткани опухоли без метастазов мужчин относительно значений в митохондриях ткани кишки без метастазов повышенным был только уровень витамина Е в 3,0 раза, а у женщин – только витамин А в 1,4 раза ($p < 0,05$).

В митохондриях ткани опухоли с метастазами мужчин относительно значений в митохондриях ткани кишки с метастазами уровень витаминов А и Е был выше в 1,4 раза ($p < 0,05$) и 8,9 раза при равных значениях уровня ГПО-1 и сниженном в 2 раза СОД-2, у женщин витамин А был выше в 2,8 раза, витамин Е – в 4,3 раза при равных значениях остальных показателей.

Обращает внимание, что при росте опухоли в правой половине ободочной кишки у мужчин и женщин ни в одном из исследуемых образцов не найдено повышения показателя 8ОНДГ и снижения мембранного потенциала митохондрий.

Таким образом, повреждение мтДНК демонстрирует сложную зависимость от антиоксидантного

статуса, которая варьирует в зависимости от локализации опухоли. В то время как при дистальном КРР повреждение ДНК часто ассоциировано с дисбалансом в антиоксидантной системе, при правостороннем раке ободочной кишки оно может подавляться за счет ее мощной активации. Отмечено перекисное повреждение митохондриальной ДНК в ткани опухоли независимо от уровня ферментативных и неферментативных антиоксидантов, а также от пола и наличия метастазов в ткани кишки по линии резекции больных с метастазами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило сложную и неоднозначную картину окислительного стресса и антиоксидантного ответа в митохондриях при КРР, которая существенно варьирует в зависимости от трех ключевых факторов: локализации опухоли, наличия метастазов и пола пациента. На настоящий момент мы не встретили исследований, в которых бы изучались свободнорадикальные процессы в митохондриях анатомического КРР, а также в зависимости от наличия метастазов и пола пациентов.

Толстая кишка, состоящая из нескольких отделов: правая сторона толстой кишки (слепая кишка, восходящая ободочная кишка, печеночный изгиб), левая сторона толстой кишки (селезеночный изгиб, сигмовидная кишка, ректосигмовидная кишка) и прямая кишка, – характеризуются совокупностью изменений, вторичных по отношению к эмбриональному происхождению. Условно две трети поперечной ободочной кишки считаются правой стороной. Прогноз для рака толстой кишки, расположенного в правой части, в целом хуже, чем для рака, расположенного в левой части, но это не относится ко всем стадиям рака и в первую очередь наблюдается при метастазировании в отношении реакции на терапию анти-EGFR и анти-VEGF. Молекулярные особенности рака толстой кишки в правой (проксимальной) части отличаются от особенностей рака толстой кишки в левой (дистальной) части и рака прямой кишки. Помимо молекулярных различий, между раком толстой кишки в левой и правой стороне существуют эмбриологические, биологические и анатомические различия. Расположение опухоли КРР играет ключевую роль, особенно при метастазировании [11].

Нарушения митохондриальной антиоксидантной защиты – это состояния, при которых дезорганизу-

ется нормальный баланс между выработкой АФК и механизмами антиоксидантной защиты в митохондриях. Митохондрии являются основным источником АФК – естественных побочных продуктов клеточного дыхания. АФК, в том числе супероксид и перекись водорода, в норме вырабатываются в небольших количествах. Митохондрии обладают антиоксидантными системами, включающими такие ферменты, как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, которые нейтрализуют АФК и поддерживают окислительно-восстановительный баланс [12].

Следует уточнить, что нарушение баланса между выработкой АФК и стратегией антиоксидантной защиты внутри клетки, при которой избыток АФК не может быть устранен механизмами антиоксидантной защиты, приводит к развитию окислительного стресса. АФК – это семейство свободных радикалов, включающее ряд молекулярных соединений, образующихся в результате метаболизма кислорода, таких как супероксид-анион ($O_2^{\cdot-}$), перекись водорода (H_2O_2) или гидроксильный радикал ($\cdot OH$). Хотя H_2O_2 не является свободным радикалом в строгом смысле этого слова, он представляет собой мощный окислитель, который при определенных условиях может служить предшественником $\cdot OH$ (например, в реакции Фентона). Эти токсичные радикалы или окислители взаимодействуют с клеточными компонентами, такими как ДНК, белки, липиды и другие молекулы, которые изменяются и могут привести к гибели клетки [13].

Полученные результаты отражают сложный процесс: уровень митохондриального мембранного потенциала при КРР кардинально зависит от локализации опухоли и типа исследуемой ткани. В то время как для митохондрий клеток опухолевой ткани левой половины ободочной кишки и прямой кишки, особенно при наличии метастазов, характерно выраженное патологическое снижение $\Delta\psi_m$, тесно коррелирующее с окислительным повреждением ДНК, в митохондриях правой половины ободочной кишки мембранный потенциал демонстрировал удивительную устойчивость, не показывая значимого падения даже в опухолях с метастазами. Более того, в «здоровой» ткани линии резекции пациентов с метастазами также наблюдалась тенденция к снижению $\Delta\psi_m$, что указывает на системное влияние опухоли на митохондриальный метаболизм. Показано также, что поведение неферментативных антиоксидантов (витаминов А и Е) неодно-

значно. Выявлено как снижение (в линии резекции при раке левой половины ободочной кишки), так и резкое повышение (в опухолях прямой кишки и правой половины ободочной кишки). Это говорит о том, что опухоль может активно «манипулировать» их уровнем для поддержания оптимального для себя количества АФК – достаточно высокого для про-онкогенной сигнализации, но недостаточного для индукции апоптоза. Во всех локализациях, кроме правой половины ободочной кишки, наличие метастазов было ассоциировано с глубоким дисбалансом между ферментативными и неферментативными компонентами антиоксидантной защиты. По-видимому, дисбаланс в антиоксидантной системе можно рассматривать как маркер метастатического потенциала.

Основное место локализации α -токоферола находится в клеточной мембране, где он может контролировать окисление липидов. Поскольку α -токоферол присутствует в мембране в очень малых количествах по сравнению с высоким содержанием полиненасыщенных липидов (ПНЖК), которые очень чувствительны к окислительному воздействию, возникает вопрос, как антиоксидант может эффективно их защищать. Чтобы объяснить это несоответствие, была выдвинута гипотеза о том, что α -токоферол локализуется в доменах (липидных рафтах), обогащенных полиненасыщенными фосфолипидами, тем самым повышая концентрацию витамина там, где он больше всего нужен [14].

Однако низкомолекулярные антиоксиданты (витамины С и Е, флавоноиды, каротиноиды и т.д.) обеспечивают лишь ограниченную защиту от повреждающего действия свободных радикалов в биологических системах [15]. Скорость реакции АФК с ДНК, белками и мембранными липидами выше, чем скорость реакции АФК с низкомолекулярными антиоксидантами. Таким образом, способность низкомолекулярных антиоксидантов нейтрализовать радикалы ограничена.

В данном исследовании обнаружен критический патогенетический признак – снижение уровня СОД-2 в митохондриях опухолевой ткани и линии резекции прямой кишки у пациентов с метастазами. Поскольку СОД-2 является первой линией защиты от супероксид-аниона, ее подавление ведет к накоплению $O_2^{\cdot-}$, что может провоцировать дальнейшее повреждение мтДНК и усиление окислительного стресса через реакцию Фентона. Роль ГПО-1 более сложна: ее уровень может повышаться (у мужчин,

больных раком прямой кишки) или оставаться неизменным, что, возможно, отражает попытку клетки справиться с избытком H_2O_2 и в то же время блокировать апоптотические сигналы. Скорее всего, метастатический процесс связан не с общим нарушением антиоксидантной защиты, а с ее качественной перестройкой, ведущей к нестабильности окислительно-восстановительного баланса и усилению повреждения мтДНК. В настоящем исследовании также показано, что наличие метастазов ассоциировано не только с дисбалансом в антиоксидантной системе, но и с прогрессирующей потерей митохондриального мембранного потенциала. Наиболее выраженное падение $\Delta\psi_m$ наблюдается в опухолевой ткани с метастазами. Например, в митохондриях прямой кишки у мужчин $\Delta\psi_m$ в опухоли с метастазами в 1,7 раза ниже, чем в митохондриях опухоли без метастазов, а в левой половине ободочной кишки у мужчин разница между опухолью с метастазами и прилегающей тканью составляет 4,4 раза. Это указывает на то, что митохондриальная дисфункция, проявляющаяся в коллапсе $\Delta\psi_m$, является неотъемлемым компонентом метастатического каскада. Сочетанное снижение уровня СОД-2 и мембранного потенциала в митохондриях опухолевой ткани и линии резекции у пациентов с метастазами является наиболее выраженным патологическим признаком. Падение $\Delta\psi_m$ напрямую указывает на нарушение работы дыхательной цепи, что является классическим механизмом усиления генерации супероксида. В условиях, когда первая линия защиты (СОД-2) от этого супероксида ослаблена, происходит лавинообразное накопление супероксид анион радикала. Это формирует патогенетический каскад: дисфункция митохондрий (снижение $\Delta\psi_m$) → рост АФК → повреждение мтДНК (8-OHdG) → усугубление дисфункции. Роль ГПО-1 в этом контексте, вероятно, вторична: ее колебания отражают попытку клетки справиться с последствиями этой цепочки патологических событий (перекисью водорода), но не устранить причину.

Эффективный способ предотвращения биологического повреждения – реакция дисмутации супероксидных радикалов в перекись водорода с помощью СОД. Перекись водорода на следующем этапе удаляется каталазой и ГПО [16]. Антиоксидантные ферменты вступают в реакцию с клеточными окислителями со скоростью в несколько тысяч раз быстрее, чем низкомолекулярные антиоксиданты. Неоднозначная роль ГПО-1 в развитии рака может

объясняется подавлением воспаления и мутагенеза (повреждения ДНК), вызванных окислительным стрессом, а также блокировкой апоптоза, что, в свою очередь, может приводить к повышению выживаемости злокачественных клеток [17].

Мутации, затрагивающие гены, кодирующие митохондриальные антиоксидантные ферменты или белки, участвующие в регуляции АФК, могут привести к нарушению антиоксидантной защиты. Мутации в мтДНК могут влиять на дыхательную цепь, приводя к увеличению выработки АФК и окислительному стрессу [12]. Чрезмерная выработка АФК или недостаточная антиоксидантная защита способны привести к окислительному стрессу, вызывающему повреждение белков, липидов и ДНК в митохондриях. Длительный окислительный стресс может усугубить митохондриальную дисфункцию, нарушая выработку энергии клетками, что, в свою очередь, приводит к дальнейшему усилению генерации АФК, порождающему замкнутый цикл повреждений ДНК и клеточной дисфункции, способствующему развитию рака.

Хотя более высокий уровень АФК на начальном этапе в состоянии обеспечить злокачественным клеткам конкурентное преимущество за счет геномной нестабильности и проонкогенных сигналов, усиление окислительного стресса в конечном счете приводит к гибели клетки, если не контролировать повышение уровня АФК [18]. При этом показано, что вновь образованные митохондрии демонстрируют повышенный синтез АТФ и сниженное производство АФК. С другой стороны, в митохондриях, находящихся на финальной стадии своей жизнедеятельности наблюдается нарушение синтеза АТФ, митохондриальная дисфункция, повышенная выработка АФК и, как следствие, повреждение митохондриальной ДНК. Таким образом, в митохондриях молодых клеток преобладает мтДНК дикого типа, в то время как в митохондриях старых клеток доля мутировавшей мтДНК, т.е. поврежденных, – выше [19]. Несмотря на попытки восстановить мтДНК с помощью различных механизмов, частота мутаций в мтДНК остается выше, чем в ядерной ДНК. Повреждения мтДНК приводят к митохондриальной дисфункции, влияя на дыхательную активность и метаболизм [20].

Наиболее ярким результатом представлено исследование является принципиально разное «поведение» митохондриального пула при опухолях правой и левой половин ободочной киш-

ки, а также прямой кишки. Ключевое наблюдение при локализации опухоли в правой половине ободочной кишки – отсутствие значимого повышения 8-OHdG во всех исследуемых группах. Это указывает на то, что патогенез рака правой половины ободочной кишки в меньшей степени связан с митохондриально-опосредованным окислительным повреждением ДНК. Вместо этого, наблюдали значительное накопление витаминов А и Е в опухолевой ткани, особенно при метастазах. Это можно трактовать как попытку опухоли создать мощный антиоксидантный буфер для поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза в условиях, когда основными драйверами роста являются иные механизмы (например, микросателлитная нестабильность, мутации в гене BRAF).

Противоположная ситуация отмечалась при расположении опухоли в левой половине ободочной кишки и раке прямой кишки. Значительное повышение 8-оксо-7,8-дигидрогуанин (8OHdG) в митохондриях опухоли при метастазах наблюдалось у мужчин с локализацией опухоли в левой половине ободочной кишки и при раке прямой кишке, в то время как у женщин с аналогичным расположением опухолевого узла изменения в митохондриях клеток опухолевой ткани были не значимы, но присутствовали в окружающей ткани. Это может свидетельствовать о том, что при дистальном КРР митохондриальный окислительный стресс является ключевым компонентом злокачественной прогрессии и метастазирования. Повреждение мтДНК создает мутагенную среду, способствующую дальнейшей эволюции опухоли. Повышение уровня 8OHdG и изменения в антиоксидантном профиле в гистологически нормальной ткани линии резекции у пациентов с метастазами – это важное наблюдение. Оно доказывает, что митохондриальная дисфункция является системным явлением при прогрессирующем КРР. Опухоль не существует изолированно – она активно перестраивает метаболизм окружающих тканей, формируя благоприятную нишу для рецидива и прогрессирования.

Наиболее яркий контраст наблюдается при сравнении дисфункциональных изменений митохондриальных клеток левой и правой половин ободочной кишки, причем его характер зависит как от пола пациента, так и от типа исследуемой ткани.

В левой половине ободочной кишки метастазирование ассоциировано с взрывным ростом окислительного повреждения и катастрофиче-

ским падением мембранного потенциала, что особенно выражено в митохондриях опухолевой ткани. У мужчин с метастазами в опухоли левой половины ободочной кишки Δψ_m в 4,4 раза ниже, чем в прилегающей ткани, что указывает на митохондриальный коллапс как на ключевой драйвер злокачественной прогрессии при дистальном КРР. Примечательно, что в митохондриях линии резекции левой половины ободочной кишки у женщин с метастазами также наблюдается значимое снижение Δψ_m (в 1,6 раза), что подчеркивает системный характер митохондриальной дисфункции, в то время как у мужчин в митохондриях аналогичной ткани изменения потенциала не столь выражены.

Напротив, для митохондрий, выделенных из клеток тканей правой половины ободочной кишки, характерна принципиально иная картина. Здесь не видим ни значимого роста 8OHDG, ни статистически значимого снижения Δψ_m ни в одной из групп, включая митохондрии опухоли с метастазами, что справедливо для обоих полов. Однако стратегия поддержания этого гомеостаза, судя по антиоксидантному профилю, может различаться. Так, в митохондриях опухоли правой половины ободочной кишки с метастазами у мужчин и женщин наблюдается мощная активация витаминов А и Е, что выглядит как часть успешной стратегии по поддержанию стабильного состояния. При этом в митохондриях клеток тканей линии резекции правой половины ободочной кишки с метастазами у женщин не выявлено изменений ни в одном из показателей, тогда как у мужчин в этой же зоне отмечен рост витамина Е. Этот результат – сохранение митохондриального Δψ_m в правой половине ободочной кишки на фоне метастазирования отличает данный подтип рака и позволяет выдвинуть предположение, что опухоли, расположенные в правой половине ободочной кишки, поддерживают митохондриальный гомеостаз, делая их менее зависимыми от митохондриально-опосредованного окислительного стресса для прогрессии.

Настоящие результаты подтверждают, что КРР – это не одно заболевание, а группа патологий с разными молекулярными механизмами. Опухоль, расположенная в правой половине ободочной кишки, может быть менее зависима от митохондриального окислительного стресса, в то время как опухоли в левой стороне ободочной кишки и раке прямой кишки активно используют его для прогрессии.

Одним из наиболее распространенных маркеров окислительного повреждения мтДНК, инду-

цированного АФК, является образование 8OHDG. Среди всех азотистых оснований гуанин (G) имеет самый низкий окислительно-восстановительный потенциал, что обуславливает его повышенную восприимчивость к окислению. Образующийся в результате этого процесса 8OHDG способен формировать неправильные пары с аденином в ходе репликации, что непосредственно приводит к точечным мутациям типа G→T (тиамин) и способствует геномной нестабильности. Несмотря на существование специализированной системы репарации, в частности пути эксцизионного восстановления оснований с участием фермента 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы 1, данный тип повреждения обладает тенденцией к прогрессирующему накоплению в условиях хронического окислительного стресса. Поскольку онкогенез напрямую связан с кумуляцией мутаций, 8-OHGDG рассматривается не только как маркер повреждения, но и как активный участник процесса злокачественной трансформации, особенно в контексте митохондриальной ДНК, репарационные механизмы которой менее эффективны по сравнению с ядерной ДНК [21].

Помимо разного уровня некоторых показателей системы ПОЛ-АО, исследование выявило четкие половые различия, особенно при раке прямой кишки и левой половины ободочной кишки. Обнаружена различная реакция на наличие метастазов у мужчин и женщин. Например, в митохондриях клеток левой половины ободочной кишки у женщин с метастазами уровень витамина Е и СОД-2 повышается, а у мужчин – снижается. Это указывает на разные пути адаптации микроокружения опухоли в зависимости от пола.

В митохондриях клеток опухолевой ткани прямой кишки у мужчин с метастазами растет уровень ГПО-1, а у женщин – снижается. Это прямое свидетельство того, что биохимические пути, обеспечивающие выживаемость и метастатический потенциал опухолевых клеток, различны у пациентов разного пола. Т.е. половые гормоны или другие полоспецифичные факторы оказывают выраженное влияние на митохондриальный метаболизм и антиоксидантный ответ, как в опухоли, так и в окружающих тканях. Подход к антиоксидантной терапии должен быть строго персонализирован. В то время как при одних типах КРР подавление окислительного стресса может быть полезным, при других (где АФК индуцируют апоптоз) оно может оказаться контрпродуктивным. Данные о половых

различиях указывают на необходимость разработки гендерно-ориентированных подходов.

Повышение уровня 8OHdG и снижение мембранного потенциала в митохондриях клеток гистологически нормальной ткани линии резекции у пациентов с метастазами – это важнейшее наблюдение, которое, однако, имеет четкую половую и анатомическую специфику.

У мужчин системный характер митохондриальной дисфункции наиболее выражен в левой половине ободочной кишки, где в линии резекции с метастазами достоверно снижается уровень витамина А и витамина Е. У женщин же системные изменения носят более комплексный характер: в прямой кишке в линии резекции с метастазами видим сочетанное повышение 8OHdG и снижение Δψ_m, а в левой половине ободочной кишки – снижение Δψ_m на фоне парадоксального повышения витамина Е и СОД-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты доказывают, что митохондриальная дисфункция является системным явлением при прогрессирующем КРР, но ее проявления зависят от пола и локализации. Опухоль не существует изолированно – она активно перестраивает метаболизм окружающих тканей,

вызывая в них «преддисфункциональное» состояние. Примечательно, что в митохондриях клеток правой половины ободочной кишки отмечается наибольшая устойчивость к этому системному влиянию: в линии резекции правой половины ободочной кишки с метастазами у женщин не выявлено изменений ни по одному параметру, а у мужчин отмечен лишь рост витамина Е. Это еще раз подчеркивает уникальность правостороннего КРР и указывает на то, что создание благоприятного «поля» для рецидива может быть локализационно-зависимым процессом. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что митохондриальный окислительный стресс играет важную, но не универсальную роль в патогенезе КРР, его вклад кардинально меняется в зависимости от анатомической локализации, стадии заболевания и пола пациента. Для полного понимания механизмов необходимы исследования, направленные на изучение экспрессии генов антиоксидантных ферментов, активности митохондриальной дыхательной цепи и оценки общего окислительно-восстановительного статуса клеток в зависимости от рассмотренных в работе факторов.

Таким образом, данная работа подчеркивает необходимость многомерного подхода к изучению КРР, учитывающего уникальность метаболического портрета опухоли у каждого конкретного пациента.

Список источников

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492> Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313. <https://doi.org/10.3322/caac.21609>
2. La Vecchia S, Sebastián C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Semin Cell Dev Biol.* 2020 Feb;98:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.018>
3. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jul;68(4):250–281. <https://doi.org/10.3322/caac.21457>
4. Cheung EC, Lee P, Ceteci F, Nixon C, Blyth K, Sansom OJ, Vousden KH. Opposing effects of TIGAR- and RAC1-derived ROS on Wnt-driven proliferation in the mouse intestine. *Genes Dev.* 2016 Jan 1;30(1):52–63. <https://doi.org/10.1101/gad.271130.115>
5. Zhang B, Pan C, Feng C, Yan C, Yu Y, Chen Z, Guo C, Wang X. Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation. *Redox Rep.* 2022 Dec;27(1):45–52. <https://doi.org/10.1080/13510002.2022.2046423>
6. 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>
7. Luo Y, Ma J, Lu W. The Significance of Mitochondrial Dysfunction in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 5;21(16):5598. <https://doi.org/10.3390/ijms21165598>

8. Wang S, Wu X, Bi W, Xu J, Hou L, Li G, et al. ROS-induced cytosolic release of mitochondrial PGAM5 promotes colorectal cancer progression by interacting with MST3. *Nat Commun.* 2025 Feb 6;16(1):1406. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56444-2>
9. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;26(1-1):22-28.
10. Гуреев А. П., Кокина А. В., Сыромятникова М. Ю., Попов В. Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мыши. *Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация.* 2015;4:61-65.
11. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019 Oct 19;394(10207):1467-1480. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32319-0)
12. Murphy MP. Mitochondrial dysfunction indirectly elevates ROS production by the endoplasmic reticulum. *Cell Metab.* 2013 Aug 6;18(2):145-146. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.07.006>
13. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Sep;20(9):689-709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1> Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Aug;20(8):652. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00267-5>
14. Atkinson J, Harroun T, Wassall SR, Stillwell W, Katsaras J. The location and behavior of alpha-tocopherol in membranes. *Mol Nutr Food Res.* 2010 May;54(5):641-651. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900439>
15. Halliwell B. Reactive oxygen species (ROS), oxygen radicals and antioxidants: Where are we now, where is the field going and where should we go? *Biochem Biophys Res Commun.* 2022 Dec 10;633:17-19. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.08.098>
16. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Sep;20(9):689-709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1> Epub 2021 Jun 30. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Aug;20(8):652. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00267-5>
17. Brigelius-Flohé R, Kipp A. Glutathione peroxidases in different stages of carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Nov;1790(11):1555-1568. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.03.006>
18. Baffy G. Mitochondrial uncoupling in cancer cells: Liabilities and opportunities. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2017 Aug;1858(8):655-664. <https://doi.org/10.1016/j.bbambio.2017.01.005>
19. Kobayashi H, Imanaka S. Mitochondrial DNA Damage and Its Repair Mechanisms in Aging Oocytes. *Int J Mol Sci.* 2024 Dec 6;25(23):13144. <https://doi.org/10.3390/ijms252313144>
20. Xu X, Pang Y, Fan X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 Jun 11;10(1):190. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02253-4>
21. Li C, Xue Y, Ba X, Wang R. The Role of 8-oxoG Repair Systems in Tumorigenesis and Cancer Therapy. *Cells.* 2022 Nov 27;11(23):3798. <https://doi.org/10.3390/cells11233798>

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492> Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313. <https://doi.org/10.3322/caac.21609>
2. La Vecchia S, Sebastián C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Semin Cell Dev Biol.* 2020 Feb;98:63-70. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.018>
3. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jul;68(4):250-281. <https://doi.org/10.3322/caac.21457>
4. Cheung EC, Lee P, Ceteci F, Nixon C, Blyth K, Sansom OJ, Vousden KH. Opposing effects of TIGAR- and RAC1-derived ROS on Wnt-driven proliferation in the mouse intestine. *Genes Dev.* 2016 Jan 1;30(1):52-63. <https://doi.org/10.1101/gad.271130.115>
5. Zhang B, Pan C, Feng C, Yan C, Yu Y, Chen Z, Guo C, Wang X. Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation. *Redox Rep.* 2022 Dec;27(1):45-52. <https://doi.org/10.1080/13510002.2022.2046423>
6. 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>

7. Luo Y, Ma J, Lu W. The Significance of Mitochondrial Dysfunction in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 5;21(16):5598. <https://doi.org/10.3390/ijms21165598>
8. Wang S, Wu X, Bi W, Xu J, Hou L, Li G, et al. ROS-induced cytosolic release of mitochondrial PGAM5 promotes colorectal cancer progression by interacting with MST3. *Nat Commun.* 2025 Feb 6;16(1):1406. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56444-2>
9. Egorova MV, Afanasyev SA. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *Siberian Medical Journal.* 2011;26(1-1):22–28. (In Russ.).
10. Gureev AP, Kokina AV, Syromyatnikov MYu, Popov VN. Optimization of methods for the mitochondria isolation from different mice tissues. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2015;4:61–65. (In Russ.).
11. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019 Oct 19;394(10207):1467–1480. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32319-0)
12. Murphy MP. Mitochondrial dysfunction indirectly elevates ROS production by the endoplasmic reticulum. *Cell Metab.* 2013 Aug 6;18(2):145–146. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.07.006>
13. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Sep;20(9):689–709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1> Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Aug;20(8):652. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00267-5>
14. Atkinson J, Harroun T, Wassall SR, Stillwell W, Katsaras J. The location and behavior of alpha-tocopherol in membranes. *Mol Nutr Food Res.* 2010 May;54(5):641–651. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900439>
15. Halliwell B. Reactive oxygen species (ROS), oxygen radicals and antioxidants: Where are we now, where is the field going and where should we go? *Biochem Biophys Res Commun.* 2022 Dec 10;633:17–19. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.08.098>
16. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Sep;20(9):689–709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1> Epub 2021 Jun 30. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Aug;20(8):652. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00267-5>
17. Brigelius-Flohé R, Kipp A. Glutathione peroxidases in different stages of carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Nov;1790(11):1555–1568. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.03.006>
18. Baffy G. Mitochondrial uncoupling in cancer cells: Liabilities and opportunities. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2017 Aug;1858(8):655–664. <https://doi.org/10.1016/j.bbambio.2017.01.005>
19. Kobayashi H, Imanaka S. Mitochondrial DNA Damage and Its Repair Mechanisms in Aging Oocytes. *Int J Mol Sci.* 2024 Dec 6;25(23):13144. <https://doi.org/10.3390/ijms252313144>
20. Xu X, Pang Y, Fan X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 Jun 11;10(1):190. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02253-4>
21. Li C, Xue Y, Ba X, Wang R. The Role of 8-oxoG Repair Systems in Tumorigenesis and Cancer Therapy. *Cells.* 2022 Nov 27;11(23):3798. <https://doi.org/10.3390/cells11233798>

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: <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

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, WoS ResearcherID: AAG-8708-2019

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>, eLibrary SPIN: 2396-8795, AuthorID: 705986, Scopus Author ID: 57201300417

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

Фоменко Юрий Александрович – к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-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

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

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

Качесова Полина Сергеевна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, eLibrary SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500, WoS ResearcherID: AAF-3998-2019

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: <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

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

Sergey A. Ilchenko – Cand. Sci. (Medicine), oncologist at the Abdominal Oncology Department №1, Deputy Director General for Educational Activities, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>, eLibrary SPIN: 2396-8795, AuthorID: 705986, Scopus Author ID: 57201300417

Irina V. Neskubina ✉ – Dr. 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/0000-0002-7395-3086>, 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

Yurii 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

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

Nataliya D. Cheryarina – laboratory assistant at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, eLibrary SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

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

Вклад авторов:

Кит О. И. – научное руководство;
Франциянц Е. М. – научное руководство, написание исходного текста;
Бандовкина В. А. – доработка текста, итоговые выводы;
Ильченко С. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Фоменко Ю. А., Каплиева И. В., Черярина Н. Д., Качесова П. С. – концепция исследования, доработка текста.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – scientific management;
Frantsiyants E. M. – scientific management, writing the draft;
Bandovkina V. A. – manuscript revision, final conclusions;
Ilchenko S. A., Nes kubina I. V., Shikhlyarova A. I., Fomenko Yu. A., Kaplieva I. V., Cheryarina N. D., Kachesova P. S. – research concept, manuscript revision.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

Конфликт интересов: автор статьи О. И. Кит является главным редактором журнала «Южно-Российский онкологический журнал». 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 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 утвержден 30.01.2023, № 1.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Conflict of interest: Oleg I. Kit is the Editor-in-Chief of the Journal «South Russian Journal of Cancer» 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. Signed informed consent for the collection and transfer of biological material for scientific research and state-funded projects of public and social benefit was obtained from all patients. The study protocol was approved by the ethics committee of the National Medical Research Centre for Oncology on January 30, 2023 (No. 1).

Funding: this work was not funded.