



ФГБУ "НМИЦ онкологии"  
МИНЗДРАВА РОССИИ

ISSN 2686-9039 (Online)

# Южно-Российский онкологический журнал

Рецензируемый научно-практический журнал

## South Russian Journal of Cancer

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

ТОМ  
vol. 6 № 4/2025

[www.cancersp.com](http://www.cancersp.com)

Рецензируемый научно-практический журнал

# Южно-Российский онкологический журнал

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук.

«Южно-Российский онкологический журнал» – профессиональное медицинское издание, в котором отражаются результаты актуальных исследований по тематике публикаций: диагностика и лечение онкологических заболеваний, вопросы канцерогенеза и молекулярной онкологии, новые лекарственные средства и технологии. Основан в 2019 г.

**Цель журнала:**

- Способствовать развитию онкологической медицины Юга России и внедрению её достижений в практику.
- Качественный опубликованный контент, включающий последние и заслуживающие доверия научные труды, исследования или работы по проблемам онкологии.

**Задачи журнала:**

- Популяризация современных достижений онкологической службы на Юге России;
- Содействие обмену опытом и передаче передовых знаний между специалистами;

- Информирование читателей о результатах крупных медицинских форумов;
- Предоставление ученым возможности опубликовать результаты своих исследований;
- Достижение международного уровня в научных публикациях;
- Продвижение журнала на международном и российском рынках;
- Привлечение внимания к актуальным, перспективным и интересным направлениям научных исследований, связанных с тематикой журнала;
- Привлечение авторитетных национальных и международных авторов высокого уровня;
- Расширение состава редакционной коллегии и рецензентов путем привлечения известных экспертов из России и других стран;
- Обеспечение полнотекстового доступа к научным статьям и повышение доступности и открытости журнала в России и за рубежом;
- Повышение импакт-фактора журнала.

Журнал принимает к публикации: результаты оригинальных исследований, обзоры литературы, описание клинических случаев.

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Кит Олег Иванович**,  
академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Максимов Алексей Юрьевич**,  
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**Дженкова Елена Алексеевна**,  
д.б.н., проф., ученый секретарь, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**КОРРЕКТОР**

**Богданова Дина Петровна**

**ПЕРЕВОДЧИК**

**Акобова Ребека**

**ДИЗАЙНЕР**

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

**Издатель и учредитель:**

Автономная некоммерческая организация  
«Перспективы онкологии» (АНО «Перспективы онкологии»)

**Адрес редакции и издателя:**

344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, литер Г, комната 1  
E-mail: [edition@cancersp.com](mailto:edition@cancersp.com), [info@cancersp.com](mailto:info@cancersp.com)  
Телефон: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62  
Сайт: [www.cancersp.com](http://www.cancersp.com)  
Для корреспонденции: 125459, Москва, а/я 27

Сетевое издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор), регистрационный номер ЭЛ № ФС 77-80665 от 15 марта 2021 года. Периодичность: 4 номера в год.

Принят к публикации 10.12.2025

**РЕДКОЛЛЕГИЯ**

**Балдуева Ирина Александровна**,  
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Владимирова Любовь Юрьевна**,  
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Енгигбарян Марина Александровна**,  
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Златник Елена Юрьевна**,  
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

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

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

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

**Семиглазова Татьяна Юрьевна**,  
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Снежко Александр Владимирович**,  
д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Солдаткина Наталья Васильевна**,  
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Солдатов Александр Владимирович**,  
д.ф.-м.н., проф., директор, ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

**Хитарьян Александр Георгиевич**,  
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РостГМУ», ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

**Шкурят Татьяна Павловна**,  
д.б.н., проф., ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Журнал открытого доступа, весь контент находится в свободном доступе бесплатно для пользователя или учреждения. Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

За достоверность сведений, указанных в рекламных объявлениях, ответственность несут рекламодатели.

Точка зрения редакции может не совпадать с мнением авторов.

## Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

# South Russian Journal of Cancer

The journal is included in the list of peer reviewed scientific journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for publishing the main scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences.

The "South Russian Journal of Cancer" is a professional medical publication that reflects the results of current research on the subject of publications: diagnosis and treatment of oncological diseases, issues of carcinogenesis and molecular oncology, new medicines and technologies. It was founded in 2019.

### The purpose of the Journal:

- To promote the development of oncological medicine in the South of Russia and the implementation of its achievements in practice.
- High-quality published content that includes the latest and trustworthy scientific papers, research or work on oncology issues.

### Tasks of the Journal:

- Popularization of modern achievements of the oncological service in the South of Russia;
- Facilitating the exchange of experience and transfer of advanced knowledge between specialists;
- Informing readers about the results of major medical forums;
- Giving scientists the opportunity to publish the results of their research;
- Achieving an international level in scientific publications;

- Promotion of the magazine on the international and Russian markets;
- Drawing attention to relevant, promising and interesting areas of scientific research related to the journal's subject matter;
- Involvement of reputable national and international high-level authors;
- Expansion of the editorial board and reviewers by attracting well-known experts from Russia and other countries;
- Providing full-text access to scientific articles and increasing the accessibility and openness of the journal in Russia and abroad;
- Increasing the impact factor of the journal.

### The Journal accepts for publication:

the results of original research, literature reviews, and descriptions of clinical cases.

The journal "South Russian Journal of Cancer" is part of the core of the RSCI in the Russian Science Citation Index on the Web of Science platform and is presented in the following scientometric databases and reference publications: RSCI (Russian Science Citation Index), Scientific Electronic Library E-library, CyberLeninka, DOAJ, Scilit, Mendeley, Research4life, Google Scholar, Wikidata, Internet Archive.

### EDITOR-IN-CHIEF

#### Oleg I. Kit,

Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

#### Aleksei Yu. Maksimov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

### EXECUTIVE SECRETARY

#### Elena A. Dzhenkova,

Dr. Sci. (Biol.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

### PROOFREADER

#### Dina P. Bogdanova

### TRANSLATOR

#### Rebeca Hakobova

### DESIGNER

#### Sergei I. Khodosov,

Printed by "P-Center", Moscow, Russia

### Founder and Publisher:

Autonomous Non-profit Organization "Perspectives of Oncology" (ANO "Perspectives of Oncology")

### Editorial and publisher address:

63, G, room 1, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russia  
E-mail: [edition@cancersp.com](mailto:edition@cancersp.com), [info@cancersp.com](mailto:info@cancersp.com)  
Phone: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62  
[www.cancersp.com](http://www.cancersp.com)  
For correspondence: 125459, Moscow, PO box 27

An open access journal, all content is freely available for free to the user or institution. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

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

Registration number EL No. FS 77-80665 dated 15.03.2021.  
Frequency: 4 issues per year.

Accepted for publication 10.12.2025

### EDITORIAL BOARD

#### Irina A. Baldueva,

Dr. Sci. (Med.), N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

#### Lyubov Yu. Vladimirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

#### Marina A. Engibaryan,

Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

#### Elena Yu. Zlatnik,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

#### Sergei A. Ivanov,

Prof. RAS, Dr. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

#### Andrey D. Kaprin,

Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Radiological Centre, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

#### Andrey A. Kostin,

Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia, National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

#### Tatyana Yu. Semiglazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

#### Aleksandr V. Snezhko,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

#### Natalya V. Soldatkina,

Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

#### Aleksandr V. Soldatov,

Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

#### Aleksandr G. Khitryan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Rostov-on-Don, Russia

#### Tatyana P. Shkurat,

Dr. Sci. (Biol.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Оригинальные статьи	<p>Содержание стероидных гормонов в митохондриях неизменной и опухолевой ткани тела матки Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, Т. И. Моисеенко, А. П. Меньшенина, Ю. А. Петрова, И. В. Нескубина, Л. К. Трепитаки, Е. И. Сурикова, М. А. Рогозин, Н. Д. Черярина, Е. А. Озеркова, О. Е. Женило, Н. А. Максимова, О. В. Быкадорова, А. А. Верескунова, А. О. Адамян..... 6</p> <p>Антипролиферативные свойства нового растительного алкалоида в отношении клеточных культур колоректального рака С. В. Тимофеева, С. Ю. Филиппова, Т. В. Чембарова, Н. В. Гненная, И. В. Межевова, Е. Ю. Златник, И. А. Новикова, И. Н. Мироненко, А. С. Гончарова, Е. А. Дженкова, О. Н. Буров, О. И. Кит ..... 16</p> <p>Цитостатическое действие рикобензадола на первичные культуры сарком мягких тканей <i>in vitro</i> С. Ю. Филиппова, Т. В. Аушева, И. В. Межевова, Т. В. Чембарова, Н. В. Гненная, И. А. Новикова, А. Ю. Максимов, С. С. Алиханова, К. С. Еремин, А. С. Ватулина, А. В. Снежко, М. А. Коновальчик ..... 26</p>
Обмен опытом	<p>Мутация CHEK2 p.Ile157Thr (с.470Т&gt;С) при немелкоклеточном раке легкого: региональный опыт А. М. Сигал, М. Г. Гордиев, Б. Ф. Мостюков, Н. З. Саттарова, С. В. Зинченко ..... 36</p>
Обзоры	<p>Сохранение фертильности у женщин с BRCA1/2-ассоциированными опухолями: современные подходы, международные рекомендации и мультидисциплинарная тактика С. И. Михайлов, Е. Г. Новикова, Д. Ш. Джабраилова, И. М. Онофрийчук, Э. К. Сарибекян, А. С. Золотухина, М. А. Ревкова, П. А. Шаталов, К. В. Максимов, Н. В. Аблицова, Ф. С. Хугаева, И. С. Дуадзе, В. В. Ефанов, Н. Д. Замалдинов, Э. А. Лисицина, А. Д. Зикирходжаев ..... 46</p> <p>Использование методов иммунотерапии с применением дендритноклеточных вакцин в онкогинекологии Г. В. Жукова, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, Т. И. Моисеенко, А. П. Меньшенина, А. И. Шихлярова, В. А. Бандовкина, Е. И. Сурикова, Е. В. Шалашная, Ю. А. Петрова, П. С. Качесова..... 59</p>
Клиническое наблюдение	<p>Проксимальная эпителиоидная саркома вульвы Р. И. Князев, Г. М. Магомедова, О. Т. Хван, А. С. Шевчук ..... 75</p>
Юбилей	<p>К 70-летию Златник Елены Юрьевны..... 84</p>
Памяти коллеги	<p>Ушел из жизни профессор НМИЦ онкологии Минздрава России Павел Викторович Светицкий ..... 86</p>



## Original articles

- The content of steroid hormones in the mitochondria of unchanged and tumor tissue of the uterine body  
*E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, T. I. Moiseenko, A. P. Menshenina, Yu. A. Petrova, I. V. Neskubina, L. K. Trepitaki, E. I. Surikova, M. A. Rogozin, N. D. Cheryarina, E. A. Ozerkova, O. E. Zhenilo, N. A. Maximova, O. V. Bykadorova, A. A. Vereskunova, A. O. Adamyan* ..... 6

- Antiproliferative properties of a new plant alkaloid against cellular colorectal cancer cultures  
*S. V. Timofeeva, S. Yu. Filippova, T. V. Chembarova, N. V. Gnennaya, I. V. Mezheva, E. Yu. Zlatnik, I. A. Novikova, I. N. Mironenko, A. S. Goncharova, E. A. Dzhenkova, O. N. Burov, O. I. Kit*..... 16

- Cytostatic effect of ricobendazole on primary cultures of soft tissue sarcomas *in vitro*  
*S. Yu. Filippova, T. V. Ausheva, I. V. Mezheva, T. V. Chembarova, N. V. Gnennaya, I. A. Novikova, A. Yu. Maksimov, S. S. Alihanova, K. S. Eremin, A. S. Vatulina, A. V. Snezhko, M. A. Konovalchik* ..... 26

## Experience Exchange

- CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) mutation in non-small cell lung cancer: regional experience  
*A. M. Sigal, M. G. Gordiev, B. F. Mostyukov, N. Z. Sattarova, S. V. Zinchenko* ..... 36

## Reviews

- Fertility preservation in women with BRCA1/2-related cancers: contemporary strategies, international recommendations, and a multidisciplinary approach  
*S. I. Mikhailov, E. G. Novikova, D. Sh. Dzhabrailova, I. M. Onofriychuk, E. K. Saribekian, A. S. Zolotukhina, M. A. Revkova, P. A. Shatalov, K. V. Maksimov, N. V. Ablitsova, F. S. Khugaeva, I. S. Duadze, V. V. Efanov, N. D. Zamaldinov, E. A. Lisitsyna, A. D. Zikiryakhodzhaev*..... 46

- Application of dendritic cell vaccine immunotherapy in gynecologic malignancies  
*G. V. Zhukova, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, T. I. Moiseenko, A. P. Menshenina, A. I. Shikhlyarova, V. A. Bandovkina, E. I. Surikova, E. V. Shalashnaya, Yu. A. Petrova, P. S. Kachesova*..... 59

## Clinical case report

- Proximal epithelioid sarcoma of the vulva  
*R. I. Knyazev, G. M. Magomedova, O. T. Khvan, A. S. Shevchuk*..... 75

## Anniversary

- On the 70<sup>th</sup> Birthday of Elena Yu. Zlatnik ..... 84

## In memory of a colleague

- Professor Pavel Viktorovich Svetitsky of the NMRC for Oncology of the Ministry of Health of Russia Has Passed Away..... 86

## Содержание стероидных гормонов в митохондриях неизменной и опухолевой ткани тела матки

Е. М. Франциянц<sup>1</sup>, В. А. Бандовкина<sup>1</sup>✉, Т. И. Моисеенко<sup>1</sup>, А. П. Меньшенина<sup>1</sup>, Ю. А. Петрова<sup>1</sup>,  
И. В. Нескубина<sup>1</sup>, Л. К. Трепятаки<sup>1</sup>, Е. И. Сурикова<sup>1</sup>, М. А. Рогозин<sup>1</sup>, Н. Д. Черярина<sup>1</sup>,  
Е. А. Озеркова<sup>1</sup>, О. Е. Женило<sup>1</sup>, Н. А. Максимова<sup>1</sup>, О. В. Быкадорова<sup>1</sup>,  
А. А. Верескунова<sup>2</sup>, А. О. Адамян<sup>2</sup>

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

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

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

### РЕЗЮМЕ

Митохондрии регулируют множество процессов, включая стресс, метаболизм, иммунитет, дифференцировку, окислительно-восстановительный баланс и синтез стероидов, а также являются основным внутриклеточным источником активных форм кислорода (АФК). Нарушение митохондриальной функции связано с развитием различных патологических состояний, включая рост доброкачественных и злокачественных опухолей.

**Цель исследования.** Определение уровня стероидных гормонов в митохондриях различных тканей тела матки.

**Материалы и методы.** В исследование включены 65 больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями матки: 25 больных с эндометриальной аденокарциномой матки (ЭАК) низкой степени дифференцировки (G3) II–III стадии; 15 больных с лейомиосаркомой матки I–III стадии и 25 больных с миомой матки. Митохондрии из нативных образцов опухолей матки выделяли методом дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, Becton Dickinson. Для группы сравнения митохондрии выделяли из интактной ткани матки. В митохондриях, выделенных из указанных тканей, с использованием стандартных ИФА наборов Monobind (США) определяли уровни эстрадиола (E2), тестостерона (Т), прогестерона (P4) и кортизола. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0.

**Результаты.** Независимо от характера опухолевого процесса (доброкачественного или злокачественного), в митохондриях опухолей матки выявлено снижение уровня P4 в 2,7–9,1 раза, но повышение содержания кортизола в 1,3–3,7 раза и Т в 2,1–3,7 раза. Концентрация E2 в митохондриях миомы матки была повышена в 2,2 раза по сравнению с показателями в митохондриях интактной матки, не имела значимых отличий в митохондриях ЭАК, и снижалась в 1,4 раза в митохондриях саркомы матки.

**Заключение.** В митохондриях опухолей матки происходит изменение содержания стероидных гормонов, заключающееся в повышении концентраций кортизола и тестостерона и прогестероновом дефиците вне зависимости от типа патологии, но относительном или абсолютном дефиците эстрогенов только в митохондриях злокачественных опухолей. Изменение стероидного фона митохондрий опухолей, по сравнению с митохондриями интактной матки, вероятно оказывает существенное влияние как на энергетический баланс клеток и выработку активных форм кислорода (АФК), так и на пролиферативные процессы.

**Ключевые слова:** митохондрии, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, кортизол, аденокарцинома матки, миома матки, лейомиосаркома матки

**Для цитирования:** Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Петрова Ю. А., Нескубина И. В., Трепятаки Л. К., Сурикова Е. И., Рогозин М. А., Черярина Н. Д., Озеркова Е. А., Женило О. Е., Максимова Н. А., Быкадорова О. В., Верескунова А. А., Адамян А. О. Содержание стероидных гормонов в митохондриях неизменной и опухолевой ткани тела матки. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(4): 6-15.  
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-1> EDN: MCNNID

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

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От всех пациентов получено подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально-полезных целях. Протокол этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России № 22 утвержден 05.09.2023.

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

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

Статья поступила в редакцию 11.04.2025; одобрена после рецензирования 28.10.2025; принята к публикации 28.11.2025.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Петрова Ю. А., Нескубина И. В., Трепятаки Л. К., Сурикова Е. И., Рогозин М. А., Черярина Н. Д., Озеркова Е. А., Женило О. Е., Максимова Н. А., Быкадорова О. В., Верескунова А. А., Адамян А. О., 2025

## The content of steroid hormones in the mitochondria of unchanged and tumor tissue of the uterine body

E. M. Frantsiyants<sup>1</sup>, V. A. Bandovkina<sup>1✉</sup>, T. I. Moiseenko<sup>1</sup>, A. P. Menshenina<sup>1</sup>, Yu. A. Petrova<sup>1</sup>, I. V. Neskubina<sup>1</sup>, L. K. Trepitaki<sup>1</sup>, E. I. Surikova<sup>1</sup>, M. A. Rogozin<sup>1</sup>, N. D. Cheryarina<sup>1</sup>, E. A. Ozerkova<sup>1</sup>, O. E. Zhenilo<sup>1</sup>, N. A. Maximova<sup>1</sup>, O. V. Bykadorova<sup>1</sup>, A. A. Vereskunova<sup>2</sup>, A. O. Adamyan<sup>2</sup>

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

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

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

### ABSTRACT

Mitochondria regulate a wide range of processes, including stress responses, metabolism, immunity, differentiation, redox homeostasis, and steroidogenesis, and also serve as the principal intracellular source of reactive oxygen species (ROS). Mitochondrial dysfunction has been linked to the development of various pathological conditions, including the growth of both benign and malignant tumors.

**Purpose of the study.** Determination of the level of steroid hormones in the mitochondria of various tissues of the uterine body.

**Materials and methods.** The study included 65 patients with benign and malignant diseases of the uterus: 25 patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus (EAC) of low differentiation (G3) stage II–III; 15 patients with leiomyosarcoma of the uterus stage I–III; and 25 patients with uterine myoma. Mitochondria from native samples of uterine tumors were isolated by differential centrifugation in a high-speed refrigerated centrifuge Avanti J-E, Beckman Coulter. For the comparison group, mitochondria were isolated from intact uterine tissue. The levels of estradiol (E2), testosterone (T), progesterone (P4), and cortisol were determined using standard ELISA kits (Monobind, USA) in mitochondria isolated from the indicated tissues. A statistical analysis of the results was conducted using the Statistica 10.0 software package.

**Results.** Irrespective of the nature of the tumor process (benign or malignant), a decrease in the P4 level by 2.7 to 9.1 times, but an increase in the content of cortisol by 1.3 to 3.7 times and T by 2.1 to 3.7 times were detected in the mitochondria of uterine tumors. Conversely, the concentration of E2 in the mitochondria of uterine fibroids exhibited an increase of 2.2 times compared to the indicators in the mitochondria of the intact uterus. No significant differences were observed in the mitochondria of EAC, while a decrease of 1.4 times was noted in the mitochondria of uterine sarcoma.

**Conclusion.** There is a change in the content of steroid hormones in the mitochondria of uterine tumors, consisting in an increase in the concentrations of cortisol and testosterone and progesterone deficiency regardless of the type of pathology, but a relative or absolute deficiency of estrogens only in the mitochondria of malignant tumors. Changes in the steroid background of tumor mitochondria, compared with the mitochondria of the intact uterus, probably have a significant effect on both the energy balance of cells and the production of ROS, as well as on proliferative processes.

**Keywords:** mitochondria, estradiol, progesterone, testosterone, cortisol, uterine adenocarcinoma, uterine myoma, uterine leiomyosarcoma

**For citation:** Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Moiseenko T. I., Menshenina A. P., Petrova Yu. A., Neskubina I. V., Trepitaki L. K., Surikova E. I., Rogozin M. A., Cheryarina N. D., Ozerkova E. A., Zhenilo O. E., Maximova N. A., Bykadorova O. V., Vereskunova A. A., Adamyan A. O. The content of steroid hormones in the mitochondria of unchanged and tumor tissue of the uterine body. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(4): 6-15.  
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-1> EDN: MCNNID

**For correspondence:** Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation  
E-mail: [valerryana@yandex.ru](mailto:valerryana@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

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

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

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

The article was submitted 11.04.2025; approved after reviewing 28.10.2025; accepted for publication 28.11.2025.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Митохондриальные внутриклеточные и внеклеточные коммуникационные сети контролируют огромное количество процессов, включая стресс, метаболизм, иммунитет, дифференцировку, окислительно-восстановительный баланс и синтез стероидов, отвечают за генерацию активных форм кислорода (АФК) [1]. Кроме того, митохондрии являются одним из основных факторов поддержания целостности хроматина и осуществления акросомных реакций [2]. Митохондрии содержат свою собственную кольцевую ДНК (мтДНК), которая, благодаря отсутствию ДНК-связывающих белков, таких как гистоны, примерно в 100 раз более восприимчива к повреждениям и мутациям большим количеством АФК, чем ядерная ДНК (нДНК), защищенная гистонами. Кроме того, процессы репарации в мтДНК менее эффективны, чем для нДНК, и частота мутаций мтДНК в 10–17 раз выше [3]. Нарушение митохондриальной активности неразрывно связано с рядом патологических состояний, таких как неврологические и метаболические заболевания, а также опухолевый рост [1].

Опухоли матки являются одной из наиболее распространенных патологий женской репродуктивной системы. В случае развития злокачественного процесса одним из самых ранних метаболических изменений является перепрограммирование энергетического обмена клетки [4]. Митохондрии принимают непосредственное участие в метаболическом перепрограммировании, поддерживая выживание и пролиферацию опухолевых клеток, а митохондриальная дисфункция проявляется в нарушении гомеостаза  $Ca^{2+}$ , повышении уровня АФК, а также стероидного баланса, влияющего на генетические дефекты [5].

Митохондрии тканей матки содержат все необходимые ферменты, участвующие в синтезе гормональных стероидов. Внутри митохондрий фермент расщепления боковой цепи цитохрома P450 выполняет ключевую функцию в разрушении алифатического хвоста молекулы холестерина, который стимулирует стероидные пути производства прегненолона [1].

Стероидные гормоны, такие как эстрогены, прогестерон, андрогены и глюкокортикоиды, оказывают влияние на митохондриальную функцию через свои рецепторы, локализованные в митохондриях. Эти гормоны регулируют экспрессию генов, уча-

ствующих в энергетическом метаболизме, апоптозе и окислительно-восстановительном балансе [6, 7].

Доброкачественные и злокачественные образования матки характеризуются различными метаболическими особенностями, которые оказывают влияние на их прогрессию и ответ на терапию. Стероидные гормоны модулируют митохондриальную активность, включая продукцию АТФ и продукцию внутриклеточных АФК, регулирующих поддержание клеток, жизнеспособность и общую физиологическую целостность [8]. Известно, что ткани пораженного эндометрия демонстрируют повышенное накопление окислительных повреждений и делеций мтДНК, что связано с изменением содержания половых гормонов и их рецепторов [9].

Имеются данные о том, что в митохондриях миомы матки наблюдается повышенная активность (о чем свидетельствуют увеличение митохондриальной массы и мембранного потенциала), что связано с высокой чувствительностью к прогестерону, который через митохондриальный рецептор RP4-M усиливает окислительное фосфорилирование [10]. В отличие от этого, злокачественные опухоли часто переключаются на гликолиз (эффект Варбурга) что приводит к снижению активности митохондрий и изменению влияния стероидных гормонов [11, 12].

**Цель исследования:** определение уровня стероидных гормонов в митохондриях ткани тела матки, не пораженной опухолевым процессом (интактные митохондрии), и при различных опухолевых образованиях матки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 65 больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями матки, оперированные в гинекологическом отделении НМИЦ онкологии в 2023–2024 гг.: 25 больных с эндометриальной аденокарциномой матки (ЭАК) низкой степени дифференцировки (G3) II–III стадии; 15 больных с лейомиосаркомой матки I–III стадии и 25 больных с миомой матки. Все пациентки имели морфологическую верификацию заболевания, подтвержденную послеоперационным заключением. Возраст пациенток во всех группах составлял от 52 до 84 лет.

Исследование проведено на нативных интактных и патологических тканях, полученных при удалении маток у 65 пациенток в ходе операций. Для изучения при ЭАК и лейомиосаркоме тела матки



использовали ткани опухоли, а при миоме матки для исследования производили забор миоматозного узла и фрагмент визуально и морфологически неизменной матки (интактная ткань матки).

Из всех тканей, полученных во время хирургического этапа, были выделены митохондрии с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, Beckman Coulter, USA по методу М. В. Егоровой, С. А. Афанасьева (2011) [13] и А. П. Гуреева и соавт. (2015) [14]. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера – Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл среды выделения (0,22 М маннитол, 0,3 М сахароза, 1мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10мМ HEPES, pH 7,4). Ткани гомогенизировали и центрифугировали первый раз 10 мин при скорости 3000 g, температура 0–2 °С, второе и третье центрифугирование осуществляется при 20 000 g, 20 мин, температура 0–2 °С. Между центрифугированием проводили процедуру ресуспендирования осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, пероксисом, меланосом и т.п., центрифугируя в 23 % градиенте Перколл. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколл, центрифугировали 15 мин при 21 000 g, после этого наблюдалось 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. Митохондриальные образцы (концентрация белка 4–6 г/л) до анализа хранили при –80 °С в среде выделения. Перед проведением ИФА-анализа митохондриальные образцы подвергали замораживанию-оттаиванию для разрушения митохондриальных мембран и высвобождения внутримитохондриального содержимого. Чистота митохондриальных фракций, выделяемых описанным методом, была подтверждена при помощи электронно-микроскопического контроля, который не выявил ядерного и клеточного компонентов, а также с помощью исследования на проточном цитофлуориметре. В митохондриях, выделенных из указанных тканей, с использованием стандартных ИФА наборов фирмы Monobind (США) и иммунофер-

ментного анализатора Infinite F50 (Австрия), определяли уровни эстрадиола (Е2), тестостерона (Т), прогестерона (Р4) и кортизола.

### Статистический анализ

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание стероидных гормонов в митохондриях интактной ткани тела матки и при различных опухолевых процессах представлено в табл. 1. Оказалось, что уровень Е2 в митохондриях миомы матки был выше в 2,2 раза, а в митохондриях лейомиосаркомы матки ниже в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями в митохондриях интактной ткани тела матки. Не установлено значимых отличий в содержании Е2 в митохондриях ЭАК (G3).

Содержание Р4 оказалось в разной степени снижено в митохондриях опухолей матки, по сравнению с митохондриями интактной матки: при миоме в 4,9 раза, при ЭАК низкой степени дифференцировки в 9,1 раза, а при саркоме в 2,7 раза. В то же время митохондрии опухолей матки оказались перенасыщены Т. Его уровень был выше, чем в митохондриях интактной матки: при миоме в 2,1 раза, при ЭАК в 3,7 раза и при саркоме в 2,1 раза. Содержание кортизола в митохондриях миомы матки, ЭАК и саркомы матки было выше, чем в митохондриях интактной матки в 2,6, 3,7 и 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При сравнении показателей стероидных гормонов в образцах митохондрий при злокачественном и доброкачественном опухолевом процессе выявлены значимые отличия в уровне Е2 – ниже его показатели в ЭАК и лейомиосаркоме, по сравнению с миомой матки в 2 раза и в 3,1 раза соответствен-

но. Концентрация Р4 в митохондриях миомы матки была ниже, чем в митохондриях лейомиосаркомы в 1,8 раза, но выше, чем в митохондриях ЭАК в 1,8 раза. Содержание Т в митохондриях миомы матки было ниже, чем в ЭАК в 1,7 раза и не имело значимых отличий от показателей в лейомиосаркоме. Уровень кортизола в митохондриях миомы матки оказался в 1,5 раза ниже, по сравнению с митохондриями ЭАК, но в 2 раза выше, по сравнению с образцами митохондрий лейомиосаркомы.

С учетом метаболических предшественников и продуктов в синтезе стероидных гормонов был проведен расчет коэффициентов соотношения Р4/Т, Р4/кортизолу, а также Е2/Т и Е2/Р4 (табл. 2).

Установлено значимое снижение соотношения Р4/кортизолу в митохондриях миомы матки в 12 раз, ЭАК (G3) в 32,7 раз и саркомы в 3,5 раза, что свидетельствует о преимущественном глюкокортикоидном синтезе. Коэффициент Р4/Т также продемонстрировал существенное снижение по сравнению

с показателями в митохондриях интактной матки: в митохондриях миомы матки в 10,6 раза, в ЭАК (G3) в 33 раза и саркоме в 5,5 раза.

Коэффициент Е2/Т в митохондриях миомы матки не имел значимых отличий от показателей в митохондриях интактной матки, тогда как при ЭАК (G3) и саркоме был снижен в 3,3 раза и в 2,9 раза соответственно, демонстрируя дисбаланс половых стероидов в сторону гиперандрогении. Коэффициент соотношения Е2/Р4 напротив, во всех образцах митохондрий оказался повышен: в миоме в 10,8 раза, при ЭАК (G3) в 10,1 раза и при саркоме в 2 раза.

По сравнению с митохондриями миомы матки в митохондриях ЭАК были снижены коэффициенты соотношения: Р4/Т в 3,2 раза, Е2/Т в 3,4 раза и Р4/кортизолу в 2,7 раза. В митохондриях лейомиосаркомы по сравнению с показателями в митохондриях миомы оказались повышены коэффициенты: Р4/Т в 1,9 раза, Р4/кортизолу в 3,5 раза, но снижены Е2/Р4 в 5,8 раза и Е2/Т в 3,1 раза.

**Таблица 1. Содержание стероидных гормонов в митохондриях тканей тела матки**

Образцы митохондрий	Е2, нмоль/г белка	Р4, нмоль/г белка	Т, нмоль/г белка	Кортизол, нмоль/г белка
Интактная ткань матки (n = 25)	0,10 ± 0,007	0,59 ± 0,05	0,18 ± 0,01	3,2 ± 0,23
Миома матки (n = 25)	0,22 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$	0,12 ± 0,009 $p^1 = 0,0000$	0,38 ± 0,03 $p^1 = 0,0000$	8,2 ± 0,71 $p^1 = 0,0000$
ЭАК (G3) (n = 25)	0,11 ± 0,007 $p^2 = 0,0000$	0,065 ± 0,005 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	0,66 ± 0,04 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	11,9 ± 0,91 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0023$
Лейомиосаркома матки (n = 15)	0,07 ± 0,007 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	0,22 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	0,37 ± 0,037 $p^1 = 0,0000$	4,16 ± 0,35 $p^1 = 0,0230$ $p^2 = 0,0001$

Примечание:  $p^1$  – статистически достоверно по отношению к показателю в интактной ткани;  $p^2$  – статистически достоверно по отношению к показателю при миоме.

**Таблица 2. Коэффициенты соотношения содержания стероидных гормонов в митохондриях тканей тела матки (у.е.)**

Образцы тканей	Р4/Т	Е2/Р4	Е2/Т	Р4/кортизол
Интактная ткань матки (n = 25)	3,3 ± 0,09	0,17 ± 0,005	0,56 ± 0,005	0,18 ± 0,003
Миома матки (n = 25)	0,32 ± 0,008 $p^1 = 0,0000$	1,84 ± 0,05 $p^1 = 0,0000$	0,58 ± 0,006	0,015 ± 0,0004 $p^1 = 0,0000$
ЭАК (G3) (n = 25)	0,10 ± 0,003 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	1,72 ± 0,03 $p^1 = 0,0000$	0,17 ± 0,004 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	0,0055 ± 0,00007 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$
Лейомиосаркома матки (n = 15)	0,6 ± 0,008 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	0,32 ± 0,005 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	0,19 ± 0,005 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	0,052 ± 0,002 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$

Примечание:  $p^1$  – статистически достоверно по отношению к показателю в интактной ткани;  $p^2$  – статистически достоверно по отношению к показателю при миоме.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Митохондрии – это многофункциональные центры, управляющие синтетическими и энергетическими звеньями гомеостаза, так как помимо выработки энергии являются местом синтеза различных гормонов, нейромедиаторов и биогенных аминов [1, 15]. Известно, что митохондрии способны динамически и обратимо адаптироваться к энергетическим, экологическим и другим стрессорным эндогенным и экзогенным факторам. В основе адаптации лежат временные изменения молекулярных особенностей и функций, а не обязательно признаки дисфункциональных процессов. Митохондрии являются системными сигнальными узлами, так как способствуют передаче информации как внутри, так и между клетками [16]. Полагают, что изменение функционирования митохондрий связано с патогенезом многих заболеваний, таких как рак, сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и т.д., а понимание митохондриальных механизмов и реализация адаптационных стратегий может предложить целостный подход к лечению хронических заболеваний и восстановлению здоровья [17]. Так как фермент P450<sub>ssc</sub>, ответственный за начало синтеза стероидных гормонов, локализуется на матричной стороне внутренней мембраны митохондрий, это делает их центральными в стероидогенезе [18].

В работе было изучено изменение содержания стероидных гормонов в митохондриях эндометрия в зависимости от того, какой патологический процесс в матке имел место быть – рост доброкачественной опухоли – миомы матки, или злокачественной (низкодифференцированная ЭАК матки G3 или лейомиосаркома матки). Оказалось, что в митохондриях всех опухолей матки обнаружены однонаправленные изменения уровня прогестерона, тестостерона и кортизола, по сравнению с митохондриями, выделенными из интактной матки, но, имеющие зависимость от типа опухолевого роста изменения уровня E2. Связаны изменения стероидного фона митохондрий могут быть с различными функциями изученных гормонов. Так, вне зависимости от доброкачественности или злокачественности процесса, в митохондриях опухолей матки выявлено снижение уровня прогестерона, но повышение содержания кортизола и тестостерона имеющие только количественные отличия. При этом в митохондриях аденокарциномы эндометрия (G3) установлены максимальные отличия по

показателям указанных гормонов от митохондрий, выделенных из интактной матки: минимальные концентрации прогестерона, но максимальное содержание тестостерона и кортизола.

Известно, что стероидные гормоны митохондрий, включая глюкокортикоиды, андрогены и эстрогены, оказывают как физиологическое воздействие, так и патологическое, способствуя старению и возникновению различных заболеваний [19].

Глюкокортикоидные гормоны проникают в митохондрии и напрямую взаимодействуют с мтДНК, что может усиливать окислительный стресс и высвобождение цитозольной мтДНК [20]. Повышенные концентрации кортизола в митохондриях опухолей матки могут способствовать накоплению содержания АФК. Митохондрии с одной стороны являются основной мишенью при повреждении эпителиальных клеток, вызванного АФК, а с другой стороны – основным продуцентом АФК в клетках, образующихся в результате окислительного фосфорилирования [21]. Научные исследования показали, что значительно более высокие уровни MDA и 8-OHdG (модифицированного нуклеозида, отражающего степень повреждения ДНК) были обнаружены при эндометриоидных поражениях, по сравнению с нормальным эндометрием. Возникновение мутаций мтДНК связывают с повышенными уровнями MDA и 8-OHdG, а E2 или ER $\beta$ -селективный агонист, напротив, стимулирует повышение активности MnSOD и экспрессии гена MnSOD [22].

Предполагают, что P4 защищает эпителиальные клетки от окислительного повреждения и митохондриальной дисфункции посредством передачи сигналов с-MYC/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  [23]. Сообщается, что P4, являясь вторым после эстрадиола основным эндогенным женским стероидным гормоном, который ингибирует хроническое воспаление и окислительный стресс в эксперименте на мышах [24]. Кроме того, широко известны противовоспалительные и антиоксидантные свойства P4 при различных заболеваниях [25]. Было показано, что P4 защищает различные типы клеток от окислительного повреждения [26].

Выявленный в настоящем исследовании дефицит прогестерона в митохондриях опухолей матки может свидетельствовать о возможном снижении защиты клеток от окислительного повреждения во всех исследованных образованиях.

Тестостерон влияет на функцию митохондрий несколькими способами, включая изменение структу-

ры этих органелл. Так, андрогены стимулируют митохондриальный биогенез за счет активации пути AR/PGC-1 $\alpha$ /TFAM, увеличивают содержание митохондрий за счет индукции, транскрипции и дупликации мтДНК, которая кодирует 13 важнейших компонентов дыхательной цепи [27]. Однако мутации в мтДНК или изменения в количестве их копий являются фактором риска митохондриальной дисфункции, заключающейся в чрезмерной продукции АФК и дефицита продукции АТФ, которые часто наблюдаются при наследственных метаболических заболеваниях [28]. Существуют данные об обнаружении рецепторов андрогенов в митохондриях, сверхэкспрессия которых, в частности в клеточных линиях рака предстательной железы, снижает активность комплекса I, комплекса II и комплекса III в дыхательной цепи [29]. Однако следует отметить половые различия влияния тестостерона на митохондрии. У мужчин тестостерон в митохондриях способствует расходу энергии и предотвращает метаболические нарушения, такие как ожирение и сахарный диабет 2-го типа, тогда как у женщин, напротив, повышение уровня андрогена является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа, а также выявляется у пациенток с синдромом поликистозных яичников [30].

Можно предположить, что с одной стороны, гиперандрогенизация митохондрий опухолей матки у обследованных пациенток способствует митохондриальному биогенезу и поддержанию энергетического баланса в клетках, а с другой стороны – избыточному образованию АФК и возникновению митохондриальной дисфункции.

В исследовании выявлены разнонаправленные изменения уровня эстрадиола в митохондриях опухолей в зависимости от патологического процесса. Так, концентрация E2 в митохондриях миомы матки была повышена, по сравнению с показателями в митохондриях интактной матки, но не имела значимых отличий в митохондриях ЭАК (G3), и снижалась в митохондриях саркомы матки. В норме, эстрогены защищают митохондрии от окислительного стресса, усиливают их биогенез и улучшают энергетический метаболизм, в то же время снижение уровня E2, например, в менопаузе, приводит к возникновению митохондриальной дисфункции, которая может способствовать развитию различных патологических состояний, включая нейродегенеративные расстройства и опухолевый рост [31, 32].

Каждая митохондрия содержит около 1200 различных типов белков, из которых 13 белков кодируются ДНК митохондриального генома, а остальные кодируются ядерной ДНК [33]. Перекрестные помехи между ядерным и митохондриальным геномами необходимы для митохондриального биогенеза. Биогенез контролируется сетью факторов транскрипции, которые включают в себя также рецепторы, связанные с эстрогенами [34].

Рецепторы эстрогенов и андрогенов имеют общее расположение и активность в митохондриях и ядре, что предполагает синергию между эстрогенами и андрогенами в регуляции митохондрий [35].

Расчет коэффициента соотношения эстрадиола к тестостерону показал значимое снижение этих показателей по сравнению с митохондриями в интактной матке только при злокачественных процессах, тогда как в митохондриях миомы матки E2/T не имел значимых отличий.

Имеются данные об изменении уровня эстрогеновых рецепторов в митохондриях эндометрия при различных гинекологических патологиях, в частности при аденомиозе. Предполагается, что митохондриальные эстрогеновые рецепторы- $\beta$  (MtER $\beta$ ) продолжают эстроген-индуцированный сигнальный путь в митохондриях, который влияет на транскрипцию мтДНК, взаимодействует с митохондриальным дыхательным комплексом V и усиливает активность митохондриального дыхательного комплекса IV способствуя генерации АТФ. [10]. Кроме того, дефицит эстрогенов приводит к снижению экспрессии генов, участвующих в митохондриальной дыхательной цепи, окислительном фосфорилировании и метаболических путях глюкозы и липидов у овариэктомированных крыс [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило значимые изменения в содержании стероидных гормонов в митохондриях при опухолях матки. Полученные данные демонстрируют общую тенденцию для всех изученных новообразований, а именно снижение уровня прогестерона на фоне повышения концентраций тестостерона и кортизола по сравнению с интактной тканью. Ключевое различие между доброкачественным и злокачественным ростом, по-видимому, связано с балансом эстрадиола и тестостерона. Можно предположить, что выявленные специфические профили концентраций гормонов

создают в митохондриях различный метаболический фон. Сохранение баланса эстрадиола и тестостерона при миоме может благоприятствовать окислительному фосфорилированию, в то время

как выраженный дисбаланс в сторону андрогенов при злокачественных опухолях потенциально способствует окислительному стрессу и может ассоциироваться с переходом на гликолиз.

### Список источников

1. Al-Suhaimi E, 2024. Al-Suhaimi E, AlQuwaie R, AlSaqabi R, Winarni D, Dewi FRP, AlRubaish AA, Shehzad A, Elaissari A. Hormonal orchestra: mastering mitochondria's role in health and disease. *Endocrine*. 2024;86(3):903–929. <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03967-1>
2. Vodicka P, Vodenkova S, Danesova N, Vodickova L, Zabalova R, Tomasova K, et al. Mitochondrial DNA damage, repair, and replacement in cancer. *Trends Cancer*. 2025 Jan;11(1):62–73. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2024.09.010>
3. Vahedi Raad M, Firouzabadi AM, Tofighi Niaki M, Henkel R, Fesahat F. The impact of mitochondrial impairments on sperm function and male fertility: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024;22(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01252-4>
4. Liao RG, Wang JH, Zhang F, Fang YT, Zhou L, Zhang YQ. A novel mitochondrial-related risk model for predicting prognosis and immune checkpoint blockade therapy response in uterine corpus endometrial carcinoma. *Sci Rep*. 2025;15(1):1404. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85537-7>
5. Wang SF, Tseng LM, Lee HC. Role of mitochondrial alterations in human cancer progression and cancer immunity. *J Biomed Sci*. 2023;30(1):61. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00956-w>
6. Chen JQ, Yager JD. Estrogen's effects on mitochondrial gene expression: mechanisms and potential contributions to estrogen carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1028:258–272. <https://doi.org/10.1196/annals.1322.030>
7. Кит О. И., Водолажский Д. И., Кутилин Д. С., Моисеенко Т. И., Никитин И. С., Франциянц Е. М. Изменение экспрессии эстроген-регуляторных генов при малигнизации тканей тела матки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;157(2):84–90.
8. Lejri I, Grimm A, Eckert A. Mitochondria, Estrogen and Female Brain Aging. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:124. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00124>
9. Liao TL, Lee YC, Tzeng CR, Wang YP, Chang HY, Lin YF, Kao SH. Mitochondrial translocation of estrogen receptor  $\beta$  affords resistance to oxidative insult-induced apoptosis and contributes to the pathogenesis of endometriosis. *Free Radic Biol Med*. 2019;134:359–373. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.022>
10. Feng Q, Crochet JR, Dai Q, Leppert PC, Price TM. Expression of a mitochondrial progesterone receptor (PR-M) in leiomyomata and association with increased mitochondrial membrane potential. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):E390–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2008>
11. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009;324(5930):1029–1033. <https://doi.org/10.1126/science.1160809>
12. DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci Adv*. 2016;2(5): e1600200. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600200>
13. 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.
14. Гуреев А. П., Кокина А. В., Сыромятникова М. Ю., Попов В. Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мышцы. *Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация*. 2015;4:61–65.
15. Midzak A, Papadopoulos V. Adrenal Mitochondria and Steroidogenesis: From Individual Proteins to Functional Protein Assemblies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:106. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00106>
16. Shen K, Pender CL, Bar-Ziv R, Zhang H, Wickham K, Willey E, Durieux J, Ahmad Q, Dillin A. Mitochondria as Cellular and Organismal Signaling Hubs. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2022;38:179–218. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-120420-015303>
17. Casanova A, Wevers A, Navarro-Ledesma S, Pruimboom L. Mitochondria: It is all about energy. *Front Physiol*. 2023;14:1114231. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1114231>
18. Bassi G, Sidhu SK, Mishra S. The Expanding Role of Mitochondria, Autophagy and Lipophagy in Steroidogenesis. *Cells*. 2021;10(8):1851. <https://doi.org/10.3390/cells10081851>
19. Ham J, Song J, Song G, Lim W. Autophagy regulation and redox perturbation by transcrocetin suppress the growth of endometriosis. *Biomed Pharmacother*. 2024 Apr;173:116284. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116284>



20. Blalock ZN, Wu GWY, Lindqvist D, Trumpff C, Flory JD, Lin J, et al.; SBPBC; Doyle FJ 3rd, Marmar CR, Jett M, Yehuda R, Wolkowitz OM, Mellon SH. Circulating cell-free mitochondrial DNA levels and glucocorticoid sensitivity in a cohort of male veterans with and without combat-related PTSD. *Transl Psychiatry*. 2024;14(1):22. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02721-x>
21. Sachdeva K, Do DC, Zhang Y, Hu X, Chen J, Gao P. Environmental exposures and Asthma Development: Autophagy, Mitophagy, and Cellular Senescence. *Front Immunol*. 2019;10:2787. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02787>
22. Liu Z, Gou Y, Zhang H, Zuo H, Zhang H, Liu Z, Yao D. Estradiol improves cardiovascular function through up-regulation of SOD2 on vascular wall. *Redox Biol*. 2014; 3:88–99. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.11.001>
23. Xie B, Chen Q, Dai Z, Jiang C, Chen X. Progesterone (P4) ameliorates cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Mol Med*. 2024;30(1):123. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00883-y>
24. Zhang X, Bao W, Fei X, Zhang Y, Zhang G, Zhou X, et al. Progesterone attenuates airway remodeling and glucocorticoid resistance in a murine model of exposing to ozone. *Mol Immunol*. 2018;96:69–77. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.02.009>
25. Hall OJ, Limjunyawong N, Vermillion MS, Robinson DP, Wohlgemuth N, Pekosz A, et al. Progesterone-based therapy protects against influenza by promoting lung repair and recovery in females. *PLoS Pathog*. 2016;12(9):e1005840. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005840>
26. Gagnard P, Frechou M, Schumacher M, Therond P, Mattern C, Slama A, et al. Progesterone reduces brain mitochondrial dysfunction after transient focal ischemia in male and female mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(3):562–568. <https://doi.org/10.1177/0271678x15610338>
27. Yin L, Luo M, Wang R, Ye J, Wang X. Mitochondria in Sex Hormone-Induced Disorder of Energy Metabolism in Males and Females. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 20;12:749451. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749451>
28. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018(2):121–135. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95>
29. Bajpai P, Koc E, Sonpavde G, Singh R, Singh KK. Mitochondrial localization, import, and mitochondrial function of the androgen receptor. *J Biol Chem*. 2019;294(16):6621–6634. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.006727>
30. Navarro G, Allard C, Morford JJ, Xu W, Molinas AJ, et al. Androgen excess in pancreatic  $\beta$  cells and neurons predisposes female mice to type 2 diabetes. *JCI Insight*. 2018;3(12):e98607. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98607>
31. Arjmand S, Ilaghi M, Sisakht AK, Guldager MB, Wegener G, Landau AM, Gjedde A. Regulation of mitochondrial dysfunction by estrogens and estrogen receptors in Alzheimer's disease: A focused review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2024;135(2):115–132. <https://doi.org/10.1111/bcpt.14035>
32. Wang Y, Ji Q, Cao N, Ge G, Li X, Liu X, Mi Y. CYP19A1 regulates chemoresistance in colorectal cancer through modulation of estrogen biosynthesis and mitochondrial function. *Cancer Metab*. 2024;12(1):33. <https://doi.org/10.1186/s40170-024-00360-4>
33. Rath S, Sharma R, Gupta R, Ast T, Chan C, Durham TJ, et al. MitoCarta3.0: an updated mitochondrial proteome now with sub-organelle localization and pathway annotations. *Nucleic Acids Res*. 2021 Jan 8;49(D1):D1541–D1547. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1011>
34. Jia Y, Yee JK, Wang C, Nikolaenko L, Diaz-Arjonilla M, Cohen JN, et al. Testosterone protects high-fat/low-carbohydrate diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in castrated male rats mainly via modulating endoplasmic reticulum stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;314(4):E366–E376. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2017>
35. Yin L, Luo M, Wang R, Ye J, Wang X. Mitochondria in Sex Hormone-Induced Disorder of Energy Metabolism in Males and Females. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:749451. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749451>
36. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun*. 2020;11(1):102. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13668-3>

#### Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, 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>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>, eLibrary SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

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

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

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

Трепитаки Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, eLibrary SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, eLibrary SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816

Рогозин Марк Андреевич – аспирант отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, eLibrary SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

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

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

Женило Оксана Евгеньевна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9833-8530>, eLibrary SPIN: 4078-7080, AuthorID: 732220

Максимова Наталья Александровна – д.м.н., профессор, заведующая радиоизотопной лабораторией с группой УЗИ диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0400-0302>, eLibrary SPIN: 1785-9046, AuthorID: 375005, Scopus Author ID: 57211495326

Быкадорова Оксана Владимировна – врач функциональной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4644-5171>, eLibrary SPIN: 4814-9722, AuthorID: 961513

Верескунова Александра Алексеевна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, eLibrary SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Адамян Алла Оганесовна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5101-7509>

#### Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – написание текста статьи, научное руководство, концепция исследования, итоговые выводы;  
Бандовкина В. А. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;  
Моисеенко Т. И. – проверка критически важного интеллектуального содержания, итоговые выводы;  
Меньшенина А. П. – ведение больных, хирургические этапы лечения, критический анализ материала;  
Петрова Ю. А. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;  
Нескубина И. В. – статистический анализ полученных данных, анализ результатов;  
Трепитаки Л. К. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;  
Сурикова Е. И. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;  
Рогозин М. А. – ведение больных, хирургические этапы лечения, анализ клинических данных больных;  
Черярина Н. Д. – проведение исследований, статистический анализ полученных данных;  
Озеркова Е. А. – сбор и обработка материалов, концепция и дизайн исследования;  
Женило О. Е. – ведение больных, хирургические этапы лечения, критический анализ материала;  
Максимова Н. А. – концепция и дизайн исследования, техническое редактирование;  
Быкадорова О. В. – техническое редактирование;  
Верескунова А. А. – сбор и обработка материалов, оформление библиографии;  
Адамян А. О. – сбор и обработка материалов, оформление библиографии.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

## Антипролиферативные свойства нового растительного алкалоида в отношении клеточных культур колоректального рака

С. В. Тимофеева<sup>1✉</sup>, С. Ю. Филиппова<sup>1</sup>, Т. В. Чембарова<sup>1</sup>, Н. В. Гненная<sup>1</sup>, И. В. Межевова<sup>1</sup>,  
Е. Ю. Златник<sup>1</sup>, И. А. Новикова<sup>1</sup>, И. Н. Мироненко<sup>1</sup>, А. С. Гончарова<sup>1</sup>,  
Е. А. Дженкова<sup>1</sup>, О. Н. Буров<sup>2</sup>, О. И. Кит<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ [timofeeva.sophia@gmail.com](mailto:timofeeva.sophia@gmail.com)

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить антипролиферативные свойства нового алкалоида (P1) в отношении клеточных культур KPP HT-29, Caco-2 и HCT116.

**Материалы и методы.** В эксперименте использовались клеточные культуры KPP (HCT116, HT-29, Caco-2). Алкалоид (P1) был выделен из *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb и идентифицирован с помощью методов ВЭЖХ и ядерного магнитного резонанса. Клетки инкубировали с различными концентрациями алкалоида и проводили анализ жизнеспособности клеток. Контрольным соединением являлся известный алкалоид берберин.

**Результаты.** В ходе эксперимента алкалоид (P1) продемонстрировал выраженное антипролиферативное действие на все исследуемые клеточные линии колоректального рака – HCT116, HT-29 и Caco-2. Наиболее высокая чувствительность была выявлена у клеток линии HCT116, где значение  $IC_{50}$  составило 15,73 мкмоль/л при 72-часовой инкубации, что свидетельствует о значительной способности алкалоида подавлять пролиферацию этих опухолевых клеток. Кроме того, при сравнении активности алкалоида (P1) с контрольным соединением – известным противоопухолевым алкалоидом берберин – было установлено, что (P1) проявляет более высокую цитостатическую эффективность в культурах Caco-2 ( $IC_{50}^{P1} = 54,489 \pm 8,3$  мкмоль/л против  $IC_{50}^{berb} = 193,154 \pm 13,1$  мкмоль/л) и HT-29 ( $IC_{50}^{P1} = 55,375 \pm 7,1$  мкмоль/л против  $IC_{50}^{berb} = 90,22 \pm 8,2$  мкмоль/л).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования демонстрируют, что алкалоид (P1) обладает выраженными антипролиферативными свойствами в отношении клеточных линий колоректального рака, что свидетельствует о его значительном потенциале в качестве противоопухолевого агента. Особенно важно отметить его высокую эффективность в сравнении с известным алкалоидом берберин, что подчеркивает перспективность дальнейших исследований данного соединения. Эти данные открывают новые возможности для разработки инновационных лекарственных препаратов на основе природных соединений. В дальнейшем необходимы углубленные доклинические и клинические исследования, направленные на изучение механизмов действия алкалоида (P1), его безопасности и эффективности *in vivo*, а также оптимизацию его фармакологических свойств для возможного применения в клинической практике.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, растительный алкалоид, берберин, цитостатические свойства, клеточные культуры

**Для цитирования:** Тимофеева С. В., Филиппова С. Ю., Чембарова Т. В., Гненная Н. В., Межевова И. В., Златник Е. Ю., Новикова И. А., Мироненко И. Н., Гончарова А. С., Дженкова Е. А., Буров О. Н., Кит О. И. Антипролиферативные свойства нового растительного алкалоида в отношении клеточных культур колоректального рака. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(4): 16-25.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-2> EDN: PHKINR

**Для корреспонденции:** Тимофеева Софья Владимировна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, E-mail: [timofeeva.sophia@gmail.com](mailto:timofeeva.sophia@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>, eLibrary SPIN: 5362-1915, AuthorID: 1064599, Scopus Author ID: 57243356500

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №5/223 от 06.09.2024). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

**Финансирование:** исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорригирующими свойствами на моделях *in vitro* и *in vivo*», номер регистрации 124022100044-2 от 2024 г. Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «НМИЦ онкологии» МЗ РФ (рег. №3554742, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>).

**Конфликт интересов:** автор статьи Кит О. И. является главным редактором журнала «Южно-Российский онкологический журнал»; авторы статьи Дженкова Е. А. и Златник Е. Ю. являются членами редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Статья поступила в редакцию 27.05.2025; одобрена после рецензирования 13.11.2025; принята к публикации 28.11.2025.

© Тимофеева С. В., Филиппова С. Ю., Чембарова Т. В., Гненная Н. В., Межевова И. В., Златник Е. Ю., Новикова И. А., Мироненко И. Н., Гончарова А. С., Дженкова Е. А., Буров О. Н., Кит О. И., 2025

## Antiproliferative properties of a new plant alkaloid against cellular colorectal cancer cultures

S. V. Timofeeva<sup>1✉</sup>, S. Yu. Filippova<sup>1</sup>, T. V. Chembarova<sup>1</sup>, N. V. Gnennaya<sup>1</sup>, I. V. Mezheva<sup>1</sup>, E. Yu. Zlatnik<sup>1</sup>, I. A. Novikova<sup>1</sup>, I. N. Mironenko<sup>1</sup>, A. S. Goncharova<sup>1</sup>, E. A. Dzhenskova<sup>1</sup>, O. N. Burov<sup>2</sup>, O. I. Kit<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ [timofeeva.sophia@gmail.com](mailto:timofeeva.sophia@gmail.com)

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** To evaluate the antiproliferative properties of the novel alkaloid (P1) against CRC cell lines HT-29, Caco-2, and HCT116. **Materials and methods.** CRC cell lines (HCT116, HT-29, Caco-2) were used in the experiments. The alkaloid (P1) was isolated from *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb and identified using high-performance liquid chromatography (HPLC) and nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR). Cells were incubated with various concentrations of the alkaloid, and cell viability was assessed. Berberine, a well-known anticancer alkaloid, served as the reference compound.

**Results.** The alkaloid (P1) demonstrated pronounced antiproliferative activity across all tested colorectal cancer cell lines – HCT116, HT-29, and Caco-2. The highest sensitivity was observed in HCT116 cells, with an  $IC_{50}$  value of 15.73  $\mu\text{mol/L}$  after 72-hour incubation, indicating a substantial inhibitory effect on tumor cell proliferation. Comparative analysis showed that (P1) exhibited greater cytostatic efficacy than berberine in Caco-2 ( $IC_{50}^{(P1)} = 54.489 \pm 8.3 \mu\text{mol/L}$  vs  $IC_{50}^{(berb)} = 193.154 \pm 13.1 \mu\text{mol/L}$ ) and HT-29 cultures. ( $IC_{50}^{(P1)} = 55.375 \pm 7.1 \mu\text{mol/L}$  vs  $IC_{50}^{(berb)} = 90.22 \pm 8.2 \mu\text{mol/L}$ ).

**Conclusion.** The findings indicate that the alkaloid (P1) possesses significant antiproliferative potential against colorectal cancer cell lines, underscoring its promise as a prospective anticancer agent. Notably, its superior efficacy compared with berberine highlights the relevance of further investigation. These results support continued development of (P1) as a basis for novel therapeutic agents. Future work should include detailed preclinical and clinical studies to elucidate its mechanism of action, evaluate safety and *in vivo* efficacy, and optimize pharmacological properties for potential clinical application.

**Keywords:** colorectal cancer, plant alkaloid, berberine, cytostatic properties, cell cultures

**For citation:** Timofeeva S. V., Filippova S. Yu., Chembarova T. V., Gnennaya N. V., Mezheva I. V., Zlatnik E. Yu., Novikova I. A., Mironenko I. N., Goncharova A. S., Dzhenskova E. A., Burov O. N., Kit O. I. Antiproliferative properties of a new plant alkaloid against cellular colorectal cancer cultures. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(4): 16-25. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-2> EDN: PHKINR

**For correspondence:** Sofia V. Timofeeva – PhD in Biology, Researcher, Laboratory of Cell Technologies, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: [timofeeva.sophia@gmail.com](mailto:timofeeva.sophia@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>, eLibrary SPIN: 5362-1915, AuthorID: 1064599, Scopus Author ID: 57243356500

**Compliance with ethical standards:** the work was carried out in compliance with the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, revised 2013). The study was approved by the Ethics Committee National Medical Research Centre for Oncology (protocol No. 5/223 dated 06.09.2024). Informed consent was obtained from all participants of the study.

**Funding:** the study was carried out with the financial support of the state assignment "Search for natural and synthetic secondary plant metabolites with antitumor and immunocorrective properties in *in vitro* and *in vivo* models", registration number 124022100044-2 from 2024. The study was carried out using the equipment of the Center for Collective Use National Medical Research Centre for oncology (registration No. 3554742, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>)

**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. Elena A. Dzhenskova and Elena Yu. Zlatnik has been the Member of the Editorial Board 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.

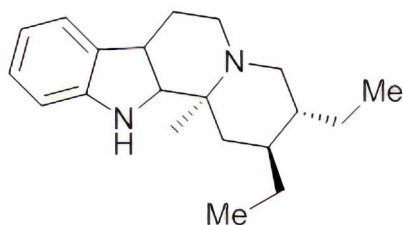
The article was submitted 27.05.2025; approved after reviewing 13.11.2025; accepted for publication 28.11.2025.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Цитостатики, используемые в онкологии, представляют собой важный класс препаратов, играющих ключевую роль в лечении различных видов рака, включая колоректальный рак (КРР) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость КРР продолжает расти, что подчеркивает необходимость разработки новых цитостатических препаратов, обладающих высокой антипролиферативной активностью и низкой токсичностью [2].

В последние годы растительные алкалоиды привлекают внимание исследователей благодаря установленным у многих из них цитостатическим свойствам. Один из наиболее изученных алкалоидов – берберин – продемонстрировал способность ингибировать пролиферацию раковых клеток и вызывать апоптоз [3]. Берберин воздействует на ключевые белковые мишени сигнальных путей, регулирующих пролиферацию клеток, включая фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), протеинкиназу B (Akt), мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR) в пути PI3K/Akt, а также Raf-киназу, митоген-активируемую протеинкиназу (MEK) и экстрацеллюлярно-сигнальную регуляторную киназу (ERK) в пути MAPK. Такое воздействие позволяет рассматривать берберин как перспективное противоопухолевое средство [4].

Однако, несмотря на многообещающие результаты, берберин имеет свои ограничения, включая низкую биодоступность и возможные побочные эффекты, что может ограничивать его клиническое применение [5, 6]. В связи с этим изучение новых растительных алкалоидов становится особенно актуальным.



Chemical Formula:  $C_{20}H_{30}N_2$

Molecular Weight: 298,4740

Рис. 1. Структурная формула соединения – (P1) из *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb.

Соединение (P1), исследованное в нашей работе, относится к индольным алкалоидам и является структурно близким к алкалоидам, извлекаемым из растений рода *Corynanthe* sp., известным своими анальгезирующими и противовоспалительными свойствами [7] (рис. 1).

Согласно предварительным данным, он демонстрирует значительные цитостатические эффекты в отношении клеточных культур рака поджелудочной железы и немелкоклеточной аденокарциномы легкого [8]. Сравнение действия на культуры КРР нового алкалоида (P1) с берберинем позволит оценить его эффективность и потенциал в качестве возможного терапевтического агента.

**Цель исследования:** оценить антипролиферативные свойства нового алкалоида (P1) в отношении клеточных культур КРР HT-29, Caco-2 и HCT116.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Высушенные и измельченные корневища *Phibridus* (L.) были помещены в экстрактор Сокслета; в колбу для экстракции было залито 250 мл тетрахлорэтилена ( $C_2Cl_4$ ). Экстракцию проводили при нагревании тетрахлорэтилена в экстракторе Сокслета с обратным холодильником в течение 24 ч. По окончании экстракции из 250 мл полученной смеси отогнали тетрахлорэтилен, оставив в перегонной колбе 5 мл экстракта. Сконцентрированный раствор нанесли на хроматографическую колонку, заполненную силикагелем ( $SiO_2 \cdot xH_2O$ ). В качестве элюента последовательно использовали  $C_2Cl_4$ ,  $CH_2Cl_2$  и смесь  $CH_2Cl_2$  и EtOH в соотношении 10:1. Структуру выделенного алкалоида (P1) подтверждали методом ядерного магнитного резонанса спектроскопии на ядрах  $H^1$  и  $C^{13}$  [3]. После очистки алкалоид был растворен в диметилсульфоксиде (ДМСО) (Биолот, Российская Федерация) для получения стокового раствора с концентрацией 8,8 ммоль/л. Стоковый раствор берберина (25 ммоль/л) также готовили в ДМСО из сухой соли хлорида берберина (Sigma-Aldrich, США).

В эксперименте использовали клеточные культуры КРР HT-29, Caco-2 и HCT116, полученные из коллекции Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация), а также мононуклеарные клетки периферической крови (МНК), полученные от здоровых доноров. Клетки постоянных культур рака высаживали по 5 тыс. на лунку в 96-луночные планшеты в полной питательной сре-



де (ППС) DMEM (Servicebio, Китай), с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки (Gibco, США), 1 % глутамина («БиолоТ», Россия), 1 % раствора незаменимых аминокислот («БиолоТ», Россия), 1 % пенициллина-стрептомицина («БиолоТ», Россия). После адгезии клеток проводили замену среды на ППС с добавлением тестируемых алкалоидов в серии двукратных разведений: от 125 мкмоль/л до 10,12 мкмоль/л для берберина и от 44 мкмоль/л до 0,34 мкмоль/л для нового алкалоида (P1). Клетки инкубировали в течение 24 и 72 ч при 37 °C в атмосфере с 5,0 % содержанием CO<sub>2</sub>. В серии проведенных экспериментов были протестированы различные концентрации берберина, в результате чего нами были выявлены оптимальные значения для данного исследования [9, 10].

Клетки МНК здоровых доноров получали из венозной крови, собранной в пробирки с ЭДТА (МиниМед, Российская Федерация). В день забора кровь разводили средой RPMI1640 (Servicebio, Китай) в два раза и наслаивали на фиколл (Биолот, Россия), после чего центрифугировали 30 мин. при ускорении 730g. Далее осторожно собирали кольцо МНК, образовавшееся на границе раздела фаз, и переносили в отдельную пробирку. Полученные МНК отмывали один раз в среде RPMI1640, после чего подсчитывали и пассировали по 5 тыс. клеток на лунку 96-луночного планшета в среде RPMI1640 с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки. Далее в среду вносили алкалоид (P1) в серии двукратных разведений от 44 мкмоль/л до 0,34 мкмоль/л и инкубировали 72 ч при 37 °C в атмосфере с 5,0 % содержанием CO<sub>2</sub>.

После инкубации в адгезионных культурах и МНК определяли количество живых и мертвых клеток путем прямого подсчета после окрашивания ядер смесью красителей Hoescht 33342 (1 мг/мл) (ThermoFisher, США) и этидия бромида (10 мг/мл) (Servicebio, Китай). Визуализацию результатов осуществляли с помощью имиджера LionheartFX (BioTek, США), а подсчет окрашенных ядер проводили в программном обеспечении Gen5 (BioTek, США). Жизнеспособность клеток рассчитывали как отношение числа живых клеток в опыте с добавлением тестируемого соединения к количеству живых клеток в контроле, выраженное в процентах. Для каждого варианта опыта было заложено по 8 повторов, и эксперимент повторяли трижды. Результаты представлены как среднее значение ± SD.

Достоверность различий между средними значениями жизнеспособности определяли с помощью t-критерия Стьюдента с учетом поправки Бонферрони. Построение кривых доза-ответ и определение показателя половинной ингибирующей концентрации (IC<sub>50</sub>) производили с помощью онлайн инструмента IC<sub>50</sub> Calculator («Quest Graph™ IC<sub>50</sub> Calculator.» AAT Bioquest, Inc., 13 Feb. 2025, <https://www.aatbio.com/tools/ic50-calculator>).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам исследования было установлено, что алкалоид (P1) проявляет специфическое антипролиферативное действие в отношении исследованных культур злокачественных клеток. Инкубация с 44 мкмоль/л (P1) в течение 72 ч привела к увеличению содержания мертвых клеток по сравнению с контролем без воздействия в > 30 раз в культуре НСТ116, в 7,55 раз – в культуре Сасо-2 и в 6,37 раз – в культуре НТ-29, что было достоверно выше, чем в культуре МНК здоровых доноров для той же концентрации (2,5 раза) (рис. 2А). Снижение концентрации тестируемого соединения (P1) сопровождалось сокращением достоверной разницы исследованных показателей между культурами злокачественных и нормальных клеток. Так, при инкубации с 22 мкмоль/л (P1) содержание мертвых клеток по сравнению с контролем было достоверно выше в двух культурах – НСТ116 (7,59 раз) и Сасо-2 (3,41 раз), чем в культуре МНК (2,03 раз), но не в культуре НТ-29 (2,22 раз). Наконец, при инкубации с 11 мкмоль/л тестируемого алкалоида разница в данном показателе осталась достоверной только между культурами МНК (1,09 раз) и Сасо-2 (1,72 раза).

Цитостатическая активность алкалоида (P1) в отношении клеточных культур КРР варьировала в достаточно узких пределах. При экспозиции 24 ч значение половинной ингибирующей концентрации IC<sub>50</sub> было наименьшим для культуры НСТ116 (IC<sub>50</sub> = 51,98 ± 4,8 мкмоль/л) и наибольшим для НТ-29 (IC<sub>50</sub> = 55,375 ± 7,1 мкмоль/л). При экспозиции 72 ч наименьшее значение данного параметра также продемонстрировала культура клеток НСТ116 (IC<sub>50</sub> = 15,73 ± 3,2 мкмоль/л), а наибольшее – культура клеток Сасо-2 (IC<sub>50</sub> = 32,505 ± 9,2 мкмоль/л), с небольшим отличием от культуры клеток НТ-29 (IC<sub>50</sub> = 29,075 ± 7,4 мкмоль/л). При этом на графике доза-ответ наблюдали во всех клеточных линиях

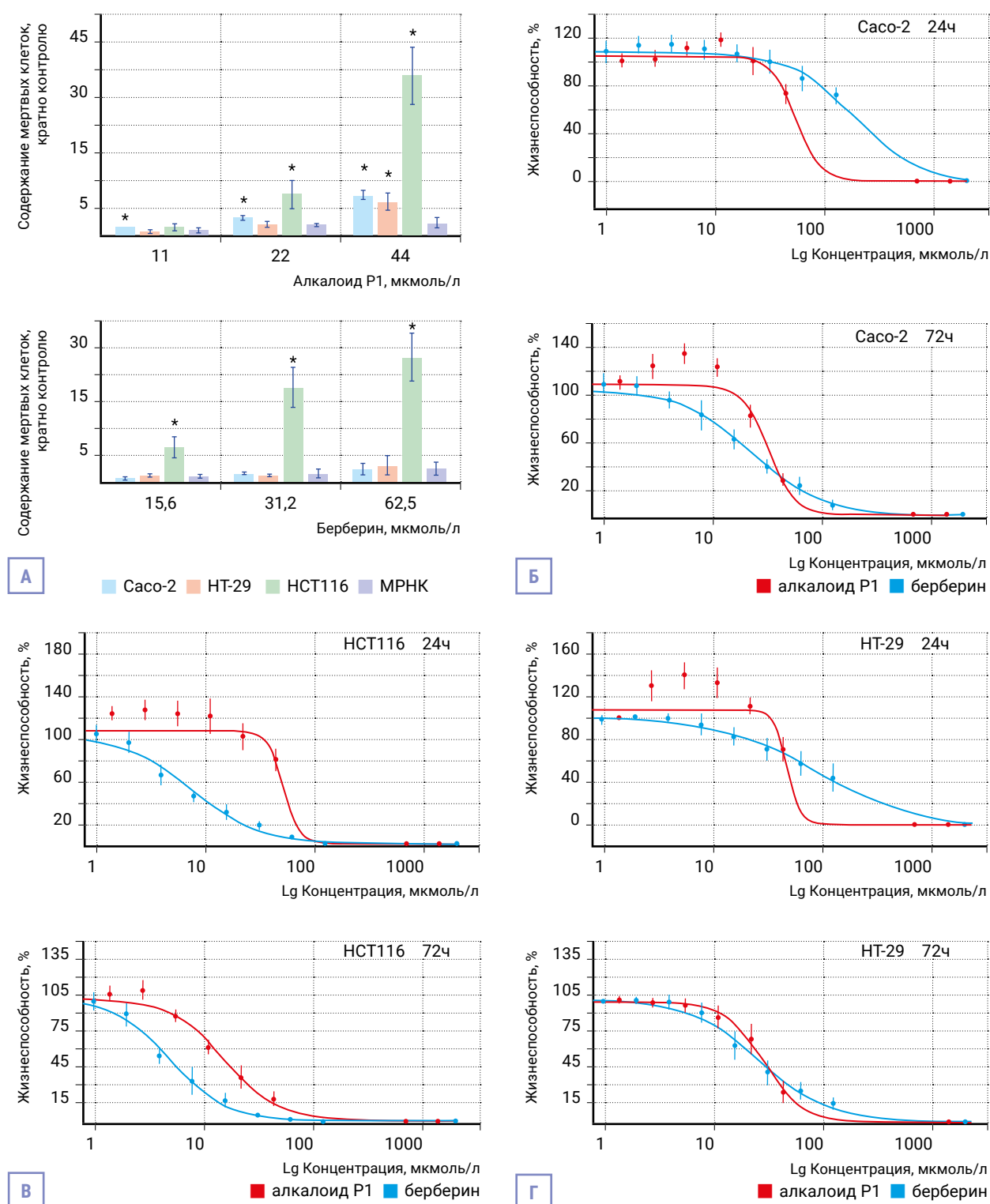


Рис. 2. Антипролиферативное и цитостатическое действие алкалоида (Р1). А – сравнение антипролиферативного действия берберина и алкалоида (Р1) в отношении культур КРР и МНК здоровых доноров, экспозиция 72 ч; Б – кривые «доза-ответ» для культуры Сасо-2; В – кривые «доза-ответ» для культуры НСТ116; Г – кривые «доза-ответ» для культуры НТ-29. \* – разница между показателями в культуре КРР и МНК при соответствующей концентрации (Р1) достоверна,  $p < 0,05$ . МНК – мононуклеарные клетки крови.

явление гормезиса – увеличение жизнеспособности при низких концентрациях алкалоида P1. При экспозиции 24 ч, гормезис проявился в культурах НСТ116 и НТ-29 (рис. 2В, Г), однако в культуре Сасо-2 данное явление было более выраженным при экспозиции 72 ч (рис. 2Б).

Чувствительность исследованных культур КРР к антипролиферативному действию берберина варьировала в более широких пределах, чем в опытах с (P1). Так, значение  $IC_{50}$  для берберина при экспозиции 24 ч было наименьшим в культуре НСТ116 ( $IC_{50} = 7,43 \pm 2,4$  мкмоль/л) и наибольшим в культуре Сасо-2 ( $IC_{50} = 193,154 \pm 13,1$  мкмоль/л) с промежуточным значением в культуре НТ-29 ( $IC_{50} = 90,22 \pm 8,2$  мкмоль/л). При экспозиции 72 ч половинная ингибирующая концентрация берберина также была наименьшей в культуре НСТ116 ( $IC_{50} = 4,94 \pm 1,2$  мкмоль/л), а наибольшей – в культуре НТ-29 ( $IC_{50} = 26,269 \pm 4,5$  мкмоль/л) с небольшим отличием от культуры Сасо-2 ( $IC_{50} = 23 \pm 3,1$  мкмоль/л).

Сравнение антипролиферативных свойств двух тестируемых алкалоидов между собой показало, что при экспозиции 24 ч (P1) проявил более высокую цитостатическую активность, чем берберин, в культурах Сасо-2 ( $IC_{50}^{P1} = 54,489 \pm 8,3$  мкмоль/л против  $IC_{50}^{berb} = 193,154 \pm 13,1$  мкмоль/л) (рис. 2Б) и НТ-29 ( $IC_{50}^{P1} = 55,375 \pm 7,1$  мкмоль/л против  $IC_{50}^{berb} = 90,22 \pm 8,2$  мкмоль/л) (рис. 2Г). В культуре НСТ116, наоборот, половинная ингибирующая концентрация берберина была почти на порядок меньше, чем значение данного показателя для (P1) ( $IC_{50}^{P1} = 51,98 \pm 4,8$  мкмоль/л против  $IC_{50}^{berb} = 7,43 \pm 2,4$  мкмоль/л). При длительной экспозиции значения показателя  $IC_{50}$  между алкалоидами в культурах Сасо-2 и НТ-29 сближались: для Сасо-2  $IC_{50}^{P1} = 32,505 \pm 9,2$  мкмоль/л против  $IC_{50}^{berb} = 23 \pm 3,1$  мкмоль/л, и для НТ-29  $IC_{50}^{P1} = 29,075 \pm 7,4$  мкмоль/л против  $IC_{50}^{berb} = 26,269 \pm 4,5$  мкмоль/л. В культуре НСТ116 при экспозиции 72 часа более высокая чувствительность к берберину по сравнению с (P1) сохранялась ( $IC_{50}^{P1} = 15,73 \pm 3,2$  мкмоль/л против  $IC_{50}^{berb} = 4,94 \pm 1,2$  мкмоль/л).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о возможности индукции дозозависимой гибели клеток аденокарциномы толстого кишечника различных линий в культуре под действием исследуемого алкалоида, выделенного из белокопытника гибридно-

го *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb. Цитотостатическое действие (P1) связано не только с концентрацией, но и с экспозицией – наиболее выраженной при 72-часовой инкубации культур с соединением.

По данным нашего исследования, культура НСТ116 проявила повышенную, по сравнению с культурами Сасо-2 и НТ-29, чувствительность к соединению (P1) и берберину. Эти результаты подчеркивают важность выбора клеточной линии для оценки эффективности новых противоопухолевых веществ, в связи с их различной чувствительностью к терапии.

Использованные культуры КРР имеют разные молекулярные и метаболические характеристики, чем могут быть обусловлены полученные различия, определяющие их разную чувствительность к алкалоиду (P1) и берберину. Так, они различаются по чувствительности к схеме FOLFOX и к гипоксии (НСТ116 более чувствительна, чем НТ-29), что, возможно, связано с тем, что линия НТ-29 дефицитна по p53, а НСТ116 имеет нормальный p53 статус, но при этом демонстрируют фенотип микросателлитной нестабильности [11].

Клетки линии Сасо-2 характеризуются как не имеющие активирующих мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA; кроме того, они нечувствительны к цетуксимабу [12]. У клеток линии НТ-29 способность к дифференцировке в энтероциты выражена умеренно, а у клеток линии Сасо-2 наиболее активно. Эти линии часто используют в качестве модели опухолевого роста при исследовании абсорбции из кишечника лекарственных, токсических и других веществ [13, 14].

НСТ116 – высокоагрессивная линия с минимальной способностью к дифференцировке, есть данные о том, что она представлена преимущественно опухолевыми стволовыми клетками [15]. В клетках этой линии выявлены гиперэкспрессия гена MDR1, вовлеченного в пролиферацию, миграцию, инвазию, химиорезистентность; последняя также связана с экспрессией в клетках НСТ116 линии генов NOX и Nrf2 [16]. Для линии НСТ116 характерна KRAS-мутация в кодоне 13, НТ-29 экспрессирует KRAS, APC [17], а также имеет мутацию V600E в гене BRAF [12].

Таким образом, различия в восприимчивости клеточных культур КРР к алкалоиду (P1) и берберину могут объясняться разницей в молекулярно-генетическом профиле по генам KRAS, TP53 и MLH,

мутации в которых связаны с сигнальными путями RAS/RAF/MAPK и PI3K/Akt/mTOR, а также контролем клеточного цикла, апоптоза и репарацией ДНК [18, 19].

Берберин, широко известный своим противоопухолевым действием, также демонстрировал значительную цитостатическую активность в отношении клеток КРР. Механизм его действия включает ингибирование ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы и жиров, а также модуляцию сигнальных путей, таких как путь AMPK [20]. Исследования показывают, что берберин может вызывать апоптоз через активацию каспаз и подавление протеинкиназ [21].

Были проанализированы полученные нами данные по берберину с результатами исследований других международных групп, так как наши значения показателей цитостатического действия берберина варьировали в широких пределах. В ряде исследований в зависимости от экспозиции значения  $IC_{50}$  берберина для HT-29 варьировали от 34,6 до  $52,37 \pm 3,45$  мкмоль/л [22, 23], а для HCT-116 от 31 до 55,27 мкмоль/л [24–26]. Воздействие берберина в указанных дозах вызывало снижение экспрессии аквапоринов 1, 3 и 5, а также увеличение экспрессии гена *PTEN* в клетках культур HT-29, SW-480 и HCT116. Повышение уровня экспрессии *PTEN* способствовало подавлению сигнальных путей PI3K, AKT и mTOR, что привело к росту уровня апоптоза в опухолевых клетках КРР и снижению их миграционной способности, эти данные согласуются с результатами других исследователей [23].

Важным аспектом для нашей работы является то, что у HCT116 описана чувствительность к некоторым соединениям, выделенным из растений. Например, ее рост *in vitro* ограничивает флавопиридол – соединение, разработанное на основе природной молекулы путем замещения одной из групп

флавоноида на азот-содержащий гетероциклический алкалоид; у него обнаружены свойства ингибитора CDK9 киназы и противоопухолевая активность при лимфопролиферативных заболеваниях. В последние годы у клеток этой линии показана чувствительность еще к ряду соединений растительного и синтетического происхождения [26–28]. В исследовании Parry R. A. и соавт. было изучено действие на культуры КРР различных фракций, выделенных из экстракта штокрозы розовой, и выявлена более высокая чувствительность к ним в МТТ-тесте линии HCT116 по сравнению с HT-29 [29].

Данные нашего исследования подтверждают гипотезу о том, что использование нового растительного алкалоида (P1) значительно эффективнее при КРР по сравнению с берберинем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый алкалоид (P1), выделенный из белокопытника гибридного *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb, демонстрирует дозозависимое цитостатическое действие на культуры КРР, в отличие от культур МНК, влияние на которые было минимальным. Наиболее чувствительной к действию (P1) оказалась линия HCT116. Результаты нашего исследования подтверждают, что новый растительный алкалоид (P1) значительно эффективнее и обладает высоким антипролиферативным потенциалом в отношении КРР.

Таким образом, исследование подчеркивает значимость нового растительного алкалоида (P1) как перспективного кандидата для разработки новых терапевтических стратегий против КРР. Однако для окончательных выводов необходимы дополнительные исследования, включая оценку токсичности, фармакокинетики и механизма действия нового алкалоида (P1).

## Список источников

1. Shi C, Yang EJ, Tao S, Ren G, Mou PK, Shim JS. Natural products targeting cancer cell dependency. J Antibiot (Tokyo). 2021 Oct;74(10):677–686. <https://doi.org/10.1038/s41429-021-00438-x>
2. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. Gut. 2023;72(2):338-344. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327736>
3. Златник Е. Ю., Енин Я. С., Буров О. Н., Бондаренко Е. С., Сагакянц А. Б., Кутилин Д. С., и др. Молекулярные аспекты воздействия вторичных метаболитов Барбариса обыкновенного и Белокопытника гибридного на клеточную линию HeLa. Исследования и практика в медицине. 2023;10(4):31–47. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-3>

4. Филиппова С. Ю., Тимофеева С. В., Ситковская А. О., Межевова И. В., Енин Я. С., Буров О. Н., и др. Влияние берберина на энергетический фенотип клеток линий рака молочной железы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2021;10:42–46. EDN: CQWAKN
5. Timofeeva SV, Kit OI, Filippova SYu, Sitkovskaya AO, Mezhevova IV, Gnennaya NV, et al. Some Plant Metabolites from *Petasites* sp. and Their Effect on Cancer Cells Motility in vitro. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16):15077. [https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16\\_suppl.e15077](https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e15077)
6. Тимофеева С. В., Златник Е. Ю., Ващенко Л. Н., Енин Я. С., Непомнящая Е. М. Молекулярные механизмы влияния берберина на опухолевые клетки. *Казанский медицинский журнал*. 2025;106(2):267–276. <https://doi.org/10.17816/kmj643366>
7. Li J, Li JX, Jiang H, Li M, Chen L, Wang YY, et al. Phytochemistry and biological activities of corynanthe alkaloids. *Phytochemistry*. 2023 Sep; 213:113786. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2023.113786>
8. Межевова И. В., Филиппова С. Ю., Чембарова Т. В., Гненная Н. В., Златник Е. Ю., Новикова И. А., и др. Некоторые вторичные растительные метаболиты как перспективные кандидаты для лечения рака легкого и рака поджелудочной железы. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2024;27(9):32–40. <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-09-05>
9. Mezhevova IV, Filippova SYu, Timofeeva SV, Sitkovskaya AO, Shamova TV, Enin YaS, et al. Antimigratory effect of berberine in T98G, U87MG and primary glioma cell culture. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(S15): e15045.
10. Филиппова С. Ю., Шамова Т. В., Тимофеева С. В., Ситковская А. О., Межевова И. В., Гненная Н. В., и др. Влияние некоторых метаболитов из растений рода *Petasites* sp. на подвижность опухолевых клеток in vitro. *Гены и Клетки*. 2022;17(2):60–63. <https://doi.org/10.23868/202209009>
11. Ieranò C, Righelli D, D'Alterio C, Napolitano M, Portella L, Rea G, et al. In PD-1+ human colon cancer cells NIVOLUMAB promotes survival and could protect tumor cells from conventional therapies. *J Immunother Cancer*. 2022 Mar;10(3):e004032. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004032>
12. Bovio F, Epistolio S, Mozzi A, Monti E, Fusi P, Forcella M, Frattini M. Role of NEU3 Overexpression in the Prediction of Efficacy of EGFR-Targeted Therapies in Colon Cancer Cell Lines. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 20;21(22):8805. <https://doi.org/10.3390/ijms21228805>
13. Шулькин А. В., Транова Ю. С., Абаленихина Ю. В., Есенина А. С., Слепнев А. А., Якушева Е. Н. Клетки линии Caco-2 как модель для изучения абсорбции лекарственных веществ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(10):63–69. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-63-69>
14. Hoffmann P, Burmester M, Langeheine M, Brehm R, Empl MT, Seeger B, Breves G. Caco-2/HT29-MTX co-cultured cells as a model for studying physiological properties and toxin-induced effects on intestinal cells. *PLoS One*. 2021 Oct 7;16(10):e0257824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257824>
15. Yeung TM, Gandhi SC, Wilding JL, Muschel R, Bodmer WF. Cancer stem cells from colorectal cancer-derived cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Feb 23;107(8):3722–3727. <https://doi.org/10.1073/pnas.0915135107>
16. Waghela BN, Vaidya FU, Pathak C. Upregulation of NOX-2 and Nrf-2 Promotes 5-Fluorouracil Resistance of Human Colon Carcinoma (HCT-116) Cells. *Biochemistry (Mosc)*. 2021 Mar;86(3):262–274. <https://doi.org/10.1134/s0006297921030044>
17. Ghodousi-Dehnavi E, Hosseini RH, Arjmand M, Nasri S, Zamani Z. A Metabolomic Investigation of Eugenol on Colorectal Cancer Cell Line HT-29 by Modifying the Expression of APC, p53, and KRAS Genes. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Nov 18;2021:1448206. <https://doi.org/10.1155/2021/1448206>
18. Tatar M, Varedi M, Naghibalhossaini F. Epigenetic Effects of Blackberry Extract on Human Colorectal Cancer Cells. *Nutr Cancer*. 2022;74(4):1446–1456. <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1952454>
19. Михаленко Е. П., Щаюк А. Н., Кильчевский А. В. Сигнальные пути: механизм регуляции пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. *Молекулярная и прикладная генетика*. 2019;26:145–157.
20. Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Тимофеева С. В., Шамова Т. В., Межевова И. В., Гненная Н. В., Новикова И. А. Применение силиконового покрытия для оптимизации процесса получения клеточных сфероидов методом висячей капли. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(3):15–23. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-2>
21. Тимофеева С. В., Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Гненная Н. В., Межевова И. В., Шамова Т. В., и др. Биоресурсная коллекция клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3397. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3397>



22. Li Q, Zhao H, Chen W, Huang P. Berberine induces apoptosis and arrests the cell cycle in multiple cancer cell lines. *Arch Med Sci.* 2021;19(5):1530–1537. <https://doi.org/10.5114/aoms/132969>
23. Tarawneh N, Hamadneh L, Abu-Irmaileh B, Shraideh Z, Bustanji Y, Abdalla S. Berberine Inhibited Growth and Migration of Human Colon Cancer Cell Lines by Increasing Phosphatase and Tensin and Inhibiting Aquaporins 1, 3 and 5 Expressions. *Molecules.* 2023 Apr 29;28(9):3823. <https://doi.org/10.3390/molecules28093823>
24. Samad MA, Saiman MZ, Abdul Majid N, Karsani SA, Yaacob JS. Berberine Inhibits Telomerase Activity and Induces Cell Cycle Arrest and Telomere Erosion in Colorectal Cancer Cell Line, HCT 116. *Molecules.* 2021 Jan 13;26(2):376. <https://doi.org/10.3390/molecules26020376>
25. Li P, Hao Z, Liu H, Zhu B, Dang L, Ma C, et al. Quantitative Proteomics Analysis of Berberine-Treated Colon Cancer Cells Reveals Potential Therapy Targets. *Biology (Basel).* 2021 Mar 23;10(3):250. <https://doi.org/10.3390/biology10030250>
26. Gong C, Hu X, Xu Y, Yang J, Zong L, Wang C, et al. Berberine inhibits proliferation and migration of colorectal cancer cells by downregulation of GRP78. *Anticancer Drugs.* 2020 Feb;31(2):141–149. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000835>
27. Duda-Madej A, Viscardi S, Szewczyk W, Topola E. Natural Alkaloids in Cancer Therapy: Berberine, Sanguinarine and Chelerythrine against Colorectal and Gastric Cancer. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8375. <https://doi.org/10.3390/ijms25158375>
28. Och A, Lemieszek MK, Cieřła M, Jedrejek D, Kozłowska A, Pawelec S, Nowak R. Berberis vulgaris L. Root Extract as a Multi-Target Chemopreventive Agent against Colon Cancer Causing Apoptosis in Human Colon Adenocarcinoma Cell Lines. *Int J Mol Sci.* 2024 Apr 27;25(9):4786 <https://doi.org/10.3390/ijms25094786>
29. Parry RA, Mir IA, Bhat BA, Hussain MU, Ashraf S, Zaman GS, et al. Exploring the cytotoxic effects of bioactive compounds from *Alcea rosea* against stem cell driven colon carcinogenesis. *Sci Rep.* 2025 Feb 18;15(1):5892. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89714-6>

---

#### Информация об авторах:

Тимофеева Софья Владимировна ✉ – к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>, eLibrary SPIN: 5362-1915, AuthorID: 1064599, Scopus Author ID: 57243356500

Филиппова Светлана Юрьевна – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>, eLibrary SPIN: 9586-2785, AuthorID: 878784, Scopus Author ID: 57189618843

Чембарова Татьяна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>, eLibrary SPIN: 5426-1873, AuthorID: 1051985, Scopus Author ID: 57221303597

Гнenna Надежда Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3691-3317>, eLibrary SPIN: 9244-2318, AuthorID: 900758, Scopus Author ID: 57214806863

Межева Ирина Валентиновна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>, eLibrary SPIN: 3367-1741, AuthorID: 1011695, Scopus Author ID: 57296602900

Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, eLibrary SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, Scopus Author ID: 6603160432

Новикова Инна Арнольдовна – д.м.н., доцент, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, eLibrary SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229, Scopus Author ID: 57202252773

Мироненко Ирина Николаевна – врач-ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2879-467X>, eLibrary SPIN: 4571-6413, AuthorID: 1307480

Гончарова Анна Сергеевна – д.б.н., заведующая испытательным лабораторным центром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, eLibrary SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 57215862139

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., профессор, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, eLibrary SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, Scopus Author ID: 6507889745

Тимофеева С. В.<sup>✉</sup>, Филиппова С. Ю., Чембарова Т. В., Гненная Н. В., Межевова И. В., Златник Е. Ю., Новикова И. А., Мироненко И. Н., Гончарова А. С., Дженкова Е. А., Буров О. Н., Кит О. И. Антипролиферативные свойства нового растительного алкалоида в отношении клеточных культур колоректального рака

Буров Олег Николаевич – к.х.н., доцент кафедры природных и высокомолекулярных соединений химического факультета  
ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-033X>, eLibrary SPIN: 5269-7656, AuthorID: 642948, Scopus Author ID: 23033004000, WoS ResearcherID: A-8428-2014

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

---

#### Вклад авторов:

Тимофеева С. В. – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Филиппова С. Ю. – анализ и обработка полученных данных эксперимента;

Чембарова Т. В. – получение данных для анализа;

Гненная Н. В. – получение данных для анализа;

Межевова И. В. – получение данных для анализа;

Златник Е. Ю. – курирование эксперимента;

Новикова И. А. – курирование эксперимента;

Мироненко И. Н. – получение данных для анализа

Гончарова А. С. – получение данных для анализа;

Дженкова Е. А. – получение данных для анализа;

Буров О. Н. – разработка и предоставление химических веществ;

Кит О. И. – курирование эксперимента.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

## Цитостатическое действие рикобендазола на первичные культуры сарком мягких тканей *in vitro*

С. Ю. Филиппова, Т. В. Аушева, И. В. Межевова<sup>✉</sup>, Т. В. Чембарова, Н. В. Гненная,  
И. А. Новикова, А. Ю. Максимов, С. С. Алиханова, К. С. Еремин, А. С. Ватулина,  
А. В. Снежко, М. А. Коновальчик

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

✉ [Mezhevova88@gmail.com](mailto:Mezhevova88@gmail.com)

### РЕЗЮМЕ

Саркомы мягких тканей (СМТ) часто резистентны к лечению. Поиск новых противоопухолевых соединений в отношении СМТ остается актуальной задачей.

**Цель исследования.** Изучить чувствительность к основному метаболиту альбендазола сульфоксида (рикобендазол) и доксорубину первичных культур СМТ различных гистологических подтипов.

**Материалы и методы.** Первичные культуры были получены из образцов СМТ, полученных от ранее не леченых пациентов в ходе хирургического удаления опухоли. В качестве исследуемых веществ использовали Риказол® (НИТА-ФАРМ, Россия) и Доксорубин-ЛЭНС® (ВЕРОФАРМ, Россия). Чувствительность к рикобендазолу и доксорубину проверяли с использованием МТТ-теста после культивирования с рикобендазолом в серии двукратных разведений от 35,5 мкмоль/л до 0,0347 мкмоль/л или доксорубином от 10 мкмоль/л до 0,009 мкмоль/л в течение 72 ч. Для изучения морфологических изменений клеточных ядер клетки культивировали с 2 мкмоль/л рикобендазола в течение 72 ч, после чего проводили окрашивание 1 мкг/мл Hoechst 33342 (Life Technologies, США), и фотографировали в цифровом автоматическом микроскопе LionHeart FX (BioTek Instruments Inc., США).

**Результаты.** Получены 4 первичные культуры сарком. Культуры SAR-1 и SAR-4 характеризовались наиболее быстрым ростом (время удвоения 38 и 27 ч соответственно). Наиболее медленным ростом характеризовалась культура SAR-2 (время удвоения 156 ч), в культуре SAR-3 время удвоения составило 45 ч. По данным МТТ-теста для рикобендазола для SAR-1  $IC_{50} = 4,54 \pm 1,2$  мкмоль/л, для SAR-3  $3,31 \pm 0,7$  мкмоль/л и для SAR-4  $1,51 \pm 0,2$  мкмоль/л соответственно, медленно делящаяся SAR-2 оказалась нечувствительной к рикобендазолу. Цитостатическая активность доксорубина была выше, чем у рикобендазола. Культура SAR-2 была наименее чувствительной ( $IC_{50}$  определить не удалось), а SAR-4 ( $IC_{50}$  SAR-4 =  $0,16 \pm 0,01$  мкмоль/л) наиболее чувствительной к действию доксорубина. Значение  $IC_{50}$  SAR-1 =  $0,64 \pm 0,02$  мкмоль/л и  $IC_{50}$  SAR-3 =  $1,8 \pm 0,1$  мкмоль/л. Воздействие рикобендазола вызвало выраженные нарушения в ядрах в культурах SAR-1 и SAR-4, в SAR-2 и SAR-3 они были менее выражены.

**Заключение.** Рикобендазол оказал цитостатическое действие на первичные культуры СМТ, характеризующиеся быстрым клеточным ростом, но активность была ниже, чем у доксорубина. Изменения в морфологии клеток и ядер свидетельствовали о вероятных нарушениях в работе веретена деления и цитоскелета, происходящих под действием данного соединения. Особенный интерес для дальнейшего исследования представляет комбинирование рикобендазола с таксанами и другими ингибиторами тубулинов.

**Ключевые слова:** первичная клеточная культура, саркома мягких тканей, сульфоксид альбендазола, химиотерапия, рикобендазол

**Для цитирования:** Филиппова С. Ю., Аушева Т. В., Межевова И. В., Чембарова Т. В., Гненная Н. В., Новикова И. А., Максимов А. Ю., Алиханова С. С., Еремин К. С., Ватулина А. С., Снежко А. В., Коновальчик М. А. Цитостатическое действие рикобендазола на первичные культуры сарком мягких тканей *in vitro*. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(4): 26-35. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-3> EDN: EZONHX

**Для корреспонденции:** Межевова Ирина Валентиновна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий 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: [Mezhevova88@gmail.com](mailto:Mezhevova88@gmail.com)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>, eLibrary SPIN: 3367-1741, AuthorID: 1011695, Scopus Author ID: 57296602900, WoS ResearcherID: AAI-1860-2019

**Соблюдение этических стандартов:** пациенты были осведомлены об участии в научном исследовании и подписывали информированное согласие на сбор биологического материала. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 6/1 от 10 февраля 2020 года).

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

**Конфликт интересов:** автор статьи А.Ю. Максимов является заместителем главного редактора журнала «Южно-Российский онкологический журнал». Автор статьи А.В. Снежко является членом редколлегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

**Благодарности:** исследование выполнено с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования научным оборудованием Национального медицинского исследовательского центра онкологии (<https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>).

Статья поступила в редакцию 17.03.2025; одобрена после рецензирования 14.11.2025; принята к публикации 28.11.2025.

© Филиппова С. Ю., Аушева Т. В., Межевова И. В., Чембарова Т. В., Гненная Н. В., Новикова И. А., Максимов А. Ю., Алиханова С. С., Еремин К. С., Ватулина А. С., Снежко А. В., Коновальчик М. А., 2025

## Cytostatic effect of ricobendazole on primary cultures of soft tissue sarcomas *in vitro*

S. Yu. Filippova, T. V. Ausheva, I. V. Mezheva<sup>✉</sup>, T. V. Chembarova, N. V. Gnennaya, I. A. Novikova, A. Yu. Maksimov, S. S. Alihanova, K. S. Eremin, A. S. Vatulina, A. V. Snezhko, M. A. Konovalchik

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

✉ Mezheva88@gmail.com

### ABSTRACT

Soft tissue sarcomas (STS) are often resistant to treatment. The search for new antitumor compounds against STS remains an urgent task.

**Purpose of the study.** To assess the sensitivity of primary STS cultures of various histological subtypes to albendazole sulfoxide (ricobendazole) and doxorubicin, the primary metabolite of albendazole.

**Materials and methods.** STS tumor samples were used. The enzymatic dissociation method was used using 300 units/ml collagenase I (Thermo Fisher Scientific, USA). Ricasol® (NITA-PHARM, Russia) and Doxorubicin-LENS® (VEROPHARM, Russia) were used as test substances. Sensitivity to ricobendazole and doxorubicin was tested using the MTT test. The cultures were seeded in a 96-well plate at 7,000 cells in DMEM medium with 10 % FSC added. After 24 h, the medium was replaced with PPS with ricobendazole in a series of two-fold dilutions from 35.5 µmol/l to 0.0347 µmol/l or doxorubicin from 10 µmol/l to 0.009 µmol/l. After 72 hours of incubation, the MTT test was performed. The cells were seeded in a 24-well plate and cultured in PPS with 2 µmol/l ricobendazole for 72 h. Hoechst 33342 dye (Life Technologies, USA) was added to the culture at a concentration of 1 µg/ml, and photographs were taken using a LionHeart FX digital automatic microscope (BioTek Instruments Inc., USA).

**Results.** Four primary sarcoma cultures were obtained: SAR-1, SAR-2, SAR-3, and SAR-4. SAR-1 and SAR-4. Cultures demonstrated the most rapid growth, with doubling times of 38 and 27 hours, respectively. The slowest proliferation was observed in the SAR-2 culture (doubling time 156 hours), while SAR-3 showed a doubling time of 45 hours. According to the MTT assay, the IC<sub>50</sub> values for ricobendazole were 4.54 ± 1.2 µmol/L for SAR-1, 3.31 ± 0.7 µmol/L for SAR-3, and 1.51 ± 0.2 µmol/L for SAR-4, whereas the slowly dividing SAR-2 culture proved to be insensitive to ricobendazole. The cytostatic activity of doxorubicin was higher than that of ricobendazole. The SAR-2 culture was the least sensitive (IC<sub>50</sub> could not be determined), and SAR-4 (IC<sub>50</sub> SAR-4 = 0.16 ± 0.01 µmol/l) was the most sensitive to the action of doxorubicin. The IC<sub>50</sub> value of SAR-1 = 0.64 ± 0.02 µmol/l and IC<sub>50</sub> SAR-3 = 1.8 ± 0.1 µmol/l. The effect of ricobendazole caused pronounced disturbances in the nuclei of SAR-1 and SAR-4 cultures, in SAR-2 and SAR-3 they were less pronounced.

**Conclusion.** Ricobenzale had a cytostatic effect on primary STS cultures characterized by rapid cell growth, but the activity was lower than that of doxorubicin. Changes in the morphology of cells and nuclei indicated probable disturbances in the functioning of the spindle and cytoskeleton occurring under the action of this compound. Of particular interest for further research is the combination of ricobendazole with taxanes and other tubulin inhibitors.

**Keywords:** primary cell culture, soft tissue sarcoma, albendazole sulfoxide, chemotherapy, ricobendazole

**For citation:** Filippova S. Yu., Ausheva T. V., Mezheva I. V., Chembarova T. V., Gnennaya N. V., Novikova I. A., Maksimov A. Yu., Alihanova S. S., Eremin K. S., Vatulina A. S., Snezhko A. V., Konovalchik M. A. Cytostatic effect of ricobendazole on primary cultures of soft tissue sarcomas *in vitro*. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(4): 26-35. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-3> EDN: EZOHXX

**For correspondence:** Irina V. Mezheva – Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: Mezheva88@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>, eLibrary SPIN: 3367-1741, AuthorID: 1011695, Scopus Author ID: 57296602900, WoS ResearcherID: AAI-1860-2019

**Compliance with ethical standards:** patients were informed about their participation in the scientific study and provided written informed consent for the collection of biological material. The study was approved by the Local Ethics Committee of the National Medical Research Center for Oncology (Protocol No. 6/1 dated February 10, 2020).

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

**Conflict of interest:** the author Aleksey Yu. Maksimov serves as Deputy Editor-in-Chief of the South Russian Journal of Cancer. The author Aleksandr V. Snezhko is a member of the Editorial Board of the South Russian Journal of Cancer. The article underwent the standard peer-review procedure accepted by the Journal and was evaluated by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

**Acknowledgement:** the study was carried out using the scientific equipment of the Shared Core Facilities Center of the National Medical Research Center for Oncology (<https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>).

The article was submitted 17.03.2025; approved after reviewing 14.11.2025; accepted for publication 28.11.2025.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Саркомы мягких тканей (СМТ) – это редкие злокачественные опухоли мезенхимального происхождения, составляющие около 1 % от всех злокачественных новообразований человека. В России ежегодно регистрируется около 3000–3500 новых случаев возникновения СМТ, распространенность составляет 22,1 случая на 100 000 населения [1]. СМТ характеризуются агрессивным течением, быстрым рецидивированием и генерализацией, являются высокорезистентными к лечению. Стандартным химиопрепаратом первой линии при запущенных и неоперабельных случаях СМТ остается доксорубицин, однако процент ответов на лечение составляет всего около 15 %.

Таким образом, поиск новых соединений, обладающих противоопухолевой активностью в отношении СМТ, остается актуальной задачей, одним из путей решения которой может быть применение уже опробованных на других онкопатологиях возможностей лечения. Так, в качестве перспективной основы для противоопухолевых препаратов рассматривают азотсодержащие гетероциклические соединения – производные бензимидазола [2, 3]. Помимо синтеза новых соединений большой перспективой обладает репозиционирование одобренных к применению соединений данного класса, для которых уже известен профиль переносимости и фармакологические свойства, поэтому внедрение их в качестве противоопухолевых агентов может проходить быстрее. Так, некоторые противогельминтные препараты на основе бензимидазола, применяемые в ветеринарии, обладают противоопухолевыми свойствами у животных, из них альбендазол и мебендазол одобрены также для лечения паразитарных заболеваний и у человека [4]. Впоследствии для данных соединений была выявлена также цитостатическая активность и избирательность в отношении злокачественных клеток человека. Так, у альбендазола установлена способность угнетать с разной силой рост культур опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* за счет усиления оксидативного стресса, а также за счет подавления полимеризации  $\beta$ -тубулина в клетках, приводящего к угнетению поглощения глюкозы, голоданию клеток, остановке клеточного цикла и апоптозу в культурах клеток злокачественных опухолей человека различной локализации, при этом в культурах нормальных клеток ингибирующее действие

было менее выраженным [5]. В настоящее время уже проводится ряд клинических испытаний альбендазола и мебендазола при различных видах рака, однако количество пациентов, принимающих участие в данных исследованиях, ограничено [4]. Исследователи отмечают относительно хорошую переносимость препаратов с редкими симптомами миелосупрессии. У единичных больных, принимавших мебендазол, наблюдался клинический эффект, заключающийся в стабилизации процесса [5].

Известно несколько исследований, в которых проводили тестирование противоопухолевых свойств производных бензимидазола на культурах клеток сарком. Так, в работе Michaelis M. и соавт. на большой панели постоянных культур была показана высокая чувствительность к флубендазолу культур саркомы Юинга, и относительно низкую чувствительность культур остеосаркомы и рабдомиосаркомы, другие гистологические типы сарком не были изучены авторами исследования [6]. Также известно об успешной попытке использования альбендазола для улучшения противоопухолевых свойств доксорубицина в составе комплексных наночастиц против клеток культур остеосаркомы [7].

**Цель исследования:** изучить чувствительность к основному метаболиту альбендазола сульфоксида (рикобендазол) и доксорубицину первичных культур СМТ различных гистологических подтипов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили первичные культуры сарком различного гистологического происхождения из образцов опухолей, полученных интраоперационно в отделении опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ в 2023–2024 гг. Гистологический диагноз подтверждали в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ. В исследование были включены первичные пациенты ранее не получавшие лечение по поводу СМТ. Критериями исключения были ранее получаемое химиолучевое лечение СМТ, а также наличие у пациента инфекционных заболеваний, передающихся с кровью.

Образцы из операционной передавали в растворе Хенкса (HBSS, Gibco, США) с добавлением 1 % пенициллина-стрептомицина (Биолот, Россия) при температуре + 4–8 °С в лабораторию клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ



в течение 20 мин. после оперативного удаления опухоли. Образцы измельчали скальпелем до фрагментов 1–2 мм<sup>3</sup> и переносили в культуральную пробирку со средой DMEM (Gibco, США) с добавлением 1 % гентамицина (Биолот, Россия) и 300 ед./мл коллагеназы I типа (Thermo Fisher Scientific, США). Материал инкубировали 2 ч при 37 °C на мешалке. Далее полученную клеточную суспензию пропускали через стерильный нейлоновый фильтр (d = 70 мкм) (Becton Dickinson, США) и дважды отмывали в среде DMEM (Gibco, США). Подсчет клеток и определение жизнеспособности проводили в камере Горяева с 0,4 % раствором трипанового синего (Биолот, Россия). Первичные клеточные культуры сарком культивировали в полной питательной среде (ППС) на основе среды DMEM (Gibco, США) с добавлением 10 % FBS (HyClone, США), 1 % инсулина-трансферрина-селенита натрия (Биолот, Россия), 1 % NEAA (Gibco, США), 1 % гентамицина (Биолот, Россия). При каждом пассаже производили подсчет клеток и определяли время удвоения по формуле  $DT = t \cdot \ln(2) / \ln(n_1/n_2)$ , где DT – время удвоения, t – время между двумя точками,  $n_1$ ,  $n_2$  – количество клеток в культуре в первой и второй временных точках соответственно.

Перед проведением основного исследования подтверждали содержание злокачественных клеток в культурах в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ в ходе стандартного цитологического исследования с окрашиванием азур-эозином по Романовскому – Гимзе.

#### **Исследование цитостатических свойств рикабендазола и доксорубина**

В качестве стоковых растворов исследуемых веществ использовали антигельминтный препарат Риказол® (НИТА-ФАРМ, Россия) (рикабендазол, albendazole-sulphoxide, 100 мг/мл) и противоопухолевый препарат Доксорубин-ЛЭНС® (ВЕРОФАРМ, Россия) (50 мг/25 мл). Чувствительность первичных культур сарком к рикобендазолу и доксорубину определяли путем построения кривой «доза–ответ» с использованием непрямого подсчета живых клеток в тесте с восстановлением МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид). Культуры были высажены в 96-луночный планшет по 7 тыс. клеток на лунку в ППС. Через 24 ч среду культивирования заменяли ППС, содержащей рикобендазол в серии двукратных разведений от 35,5 мкмоль/л до 0,0347 мкмоль/л

или доксорубин в серии двукратных разведений от 10 мкмоль/л до 0,009 мкмоль/л. Диапазон концентраций рикобендазола подбирали таким образом, чтобы включить известные значения  $IC_{50}$  для аналогичного соединения флубендазола, полученные для широкого спектра культур злокачественных клеток в работе Michaelis M. с соавт. (2015) [6]. Далее планшеты культивировали в течение 72 ч, после чего проводили МТТ-тест по стандартной методике [8]. Жизнеспособность определяли как оптическую плотность при 570 нм в опытных лунках по отношению к оптической плотности в контрольных лунках, выраженную в процентах. Всего было заложено по 10 технических повторов для каждого варианта опыта. Эксперимент выполнялся в трех биологических повторах. Значения жизнеспособности приведены как среднее значение  $\pm$  SD. Определение выборочных показателей и построение графиков проводили с помощью ПО MS Excel. Определение значения половинной ингибирующей дозы ( $IC_{50}$ ) выполняли с использованием средств библиотеки drc языка программирования R [9]. Для вычислений использовали 3-параметрическую логистическую модель с фиксированным значением нижнего предела ( $c = 0$ ) без использования ограничений на вычисляемые параметры.

$$y = \frac{d}{(1 + \exp(b(\log(x) - \log(e))))},$$

где b – наклон прямой, d – верхний предел, e – половинная эффективная доза. В случае, когда наблюдался эффект гормезиса, лежащие выше верхнего предела точки не использовали для построения модели. Значения  $IC_{50}$  приведены как среднее значение  $\pm$  95 % доверительный интервал.

#### **Исследование морфологических особенностей клеток и клеточных ядер**

Клетки исследуемых культур высаживали на лунки 24-луночного планшета и культивировали в ППС с добавлением 2 мкмоль/л рикабендазола в стандартных условиях в течение 72 ч. Единая концентрация рикобендазола выбрана с целью сравнения чувствительности культур к данному соединению. Далее в культуру вносили краситель Hoechst 33342 (Life Technologies, США) в концентрации 1 мкг/мл и инкубировали 20 мин. в стандартных условиях, после чего культуры фотографировали в цифровом автоматическом микроскопе LionHeart FX (BioTek Instruments Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате исследования были получены четыре первичные культуры сарком различного гистологического происхождения и характеризующиеся различным временем удвоения (табл. 1). На момент проведения эксперимента культуры SAR-1 и SAR-4 характеризовались наиболее быстрым ростом (время удвоения 38 и 27 ч соответственно). Наиболее медленным ростом характеризовалась культура SAR-2 (время удвоения 156 ч), в культуре SAR-3 на момент проведения эксперимента время удвоения составило 45 ч. Соответственно, количество пассажей, пройденных культурами до начала эксперимента, также отличалось – быстро

делящиеся культуры находились на более поздних пассажах (табл. 1).

Исследование влияния рикобендазола на жизнеспособность первичных культур сарком показало, что медленно растущая культура плеоморфной рабдомиосаркомы SAR-2 оказалась нечувствительной к действию данного соединения. Вместе с тем, три другие культуры продемонстрировали резкое снижение жизнеспособности под действием нарастающих концентраций рикобендазола (рис. 1А). При этом в культуре недифференцированной плеоморфной саркомы SAR-4 отмечался самый низкий показатель половинной ингибирующей концентрации ( $IC_{50}^{SAR-4} = 1,51 \pm 0,2$  мкмоль/л), а также было выражено явление гормезиса – увели-

Таблица 1. Характеристики первичных культур сарком мягких тканей

№	Шифр культуры	Гистологический диагноз	Лечение	Пассаж на момент проведения эксперимента	Время удвоения на момент проведения эксперимента, ч
1	SAR-1	Эпителиоидная саркома	Только хирургическое лечение	Пассаж 5	38
2	SAR-2	Плеоморфная рабдомиосаркома	Только хирургическое лечение	Пассаж 3	156
3	SAR-3	Веретеноклеточная / синовиальная саркома	Только хирургическое лечение	Пассаж 5	45
4	SAR-4	Недифференцированная плеоморфная саркома с инфильтративным ростом и структур экстраоссальной остеосаркомы высокой степени злокачественности	Только хирургическое лечение	Пассаж 7	27

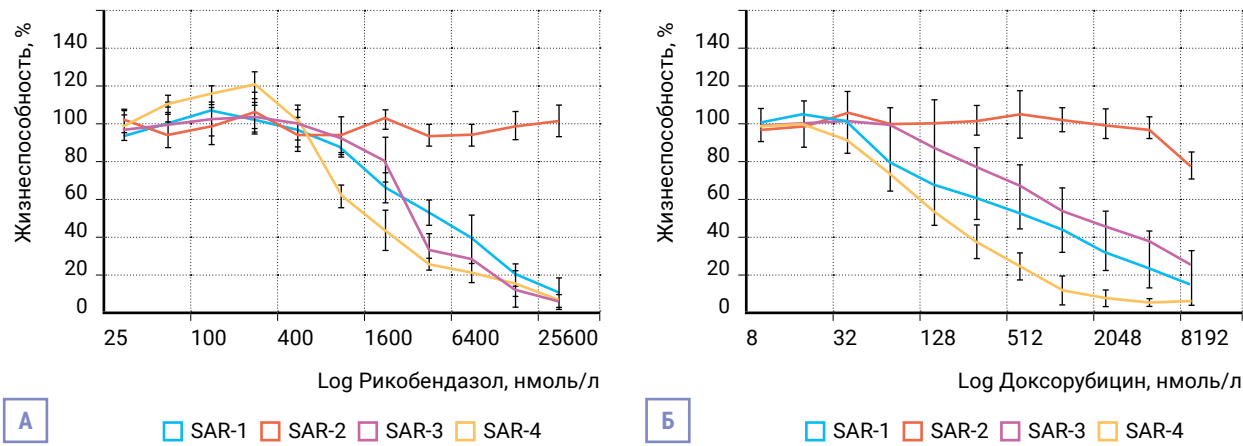


Рис. 1. Цитостатическая активность рикобендазола и доксорубина в отношении первичных культур сарком. А – кривая «доза–ответ» для рикобендазола; Б – кривая «доза–ответ» для доксорубина.

чения по сравнению с контролем без воздействия жизнеспособности клеток под действием низких концентраций токсиканта. Значение половинной ингибирующей концентрации для оставшихся двух культур составило  $IC_{50}^{SAR-1} = 4,54 \pm 1,2$  мкмоль/л и  $IC_{50}^{SAR-3} = 3,31 \pm 0,7$  мкмоль/л.

Цитостатическая активность доксорубина в исследованных культурах была выше, чем у рикобендазола, однако общий характер ответа культур на оба соединения был схожим. Так, культура SAR-2 оказалась наименее чувствительной ( $IC_{50}$  в тестируемом диапазоне концентраций определить не удалось), а SAR-4 ( $IC_{50}^{SAR-4} = 0,16 \pm 0,01$  мкмоль/л) наиболее чувствительной к действию доксорубина. Значение половинной ингибирующей концентрации для двух других культур составило  $IC_{50}^{SAR-1} = 0,64 \pm 0,02$  мкмоль/л и  $IC_{50}^{SAR-3} = 1,8 \pm 0,1$  мкмоль/л (рис. 1Б).

При попарном сравнении двух соединений можно заключить, что в культурах SAR-1 и SAR-4 цитостатическая активность рикобендазола была в среднем на порядок ниже, чем у доксорубина. В культуре SAR-3 разница была не такой выраженной – половинная ингибирующая концентрация доксорубина была всего, примерно, в два раз ниже, чем значение данного параметра для рикобендазола.

Без воздействия тестируемого соединения клетки культур SAR-1 и SAR-2 имели вытянутую, веретенообразную форму (рис. 2А, В), а культуры SAR-3 и SAR-4 в основном состояли из клеток эпителиоподобной

морфологии (рис. 2Д, Ж). Культивирование в присутствии 2 мкмоль/л рикобендазола вызывало изменения в степени конfluenceности клеточного монослоя, морфологии клеток и появлении цитопатических признаков разной степени выраженности. Так, в культуре SAR-1 наблюдалось значительное сокращение конfluenceности, уменьшение количества отростков цитоплазмы и общая компактизация клеток (рис. 2Б). Отличительной чертой опытных образцов было также заметное повышение содержания ошаренных клеток, находящихся в метафазе (видна метафазная пластинка) (рис. 2Б, черные стрелки). В культуре SAR-2 добавление рикобендазола привело к изменению формы клеток – как и в культуре SAR-1, клетки приобрели более компактную форму, – однако общая конfluenceность монослоя не претерпела значительных изменений, выраженных цитопатических признаков также не наблюдалось (рис. 2Б). В культуре SAR-3, в отличие от остальных культур, было зафиксировано резкое изменение характера роста клеток – от двумерного монослоя к образованию отдельных трехмерных колоний-сфероидов, прикрепленных ко дну планшета (рис. 2Е). Наконец, в культуре SAR-4 помимо сокращения конfluenceности монослоя также можно отметить во всех клетках усиление грануляции цитоплазмы, увеличение количества клеток в стадии метафазы (рис. 2З, черные стрелки), а также увеличение количества многоядерных клеток (рис. 2З, белые стрелки).

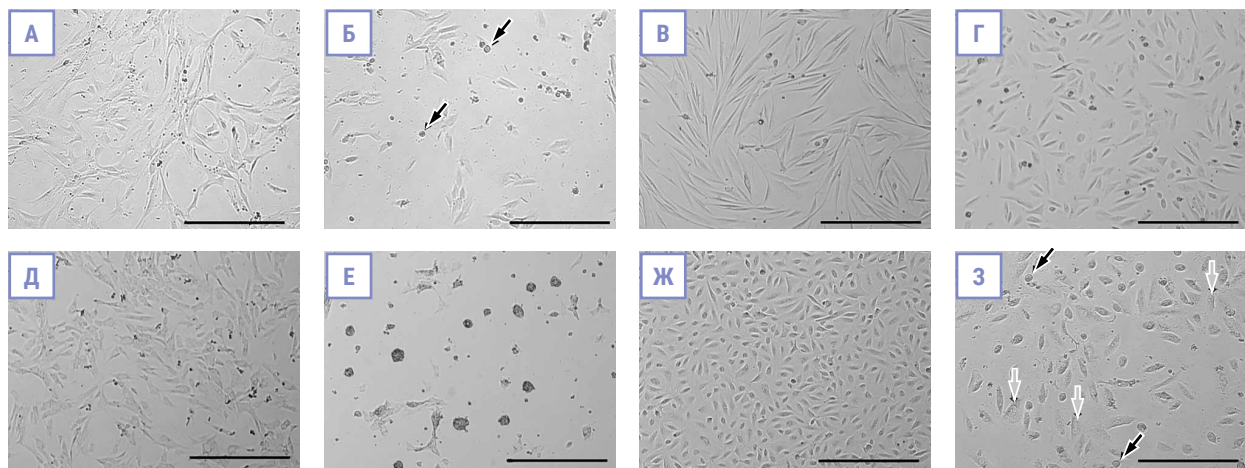


Рис. 2. Воздействие рикобендазола 2 мкмоль/л на первичные культуры сарком. Экспозиция 72 ч. Увеличение объектива  $\times 5$ . А – культура SAR-1, контроль; Б – культура SAR-1, рикобендазол; В – культура SAR-2, контроль; Г – культура SAR-2, рикобендазол; Д – культура SAR-3, контроль; Е – культура SAR-3, рикобендазол; Ж – культура SAR-4, контроль; З – культура SAR-4, рикобендазол.

Обозначения: черные стрелки – клетки в стадии метафазы, белые стрелки – многоядерные клетки. Размер масштабной шкалы – 400 мкм.

Воздействие рикобендазола вызвало выраженные нарушения ядерного аппарата в культурах SAR-1 и SAR-4. В обеих культурах наблюдались признаки апоптоза – гиперхромные фрагментированные ядра (рис. 3Б, 3, красные стрелки).

Наряду с этим, в данных культурах встречались многоядерные клетки с полиморфными ядрами и микроядрами, которые, в отличие от фрагментированных ядер клеток, находящихся на поздних стадиях апоптоза, окрашивались с интенсивностью, свойственной нормальным ядрам, обладали нормальной структурой хроматина и имели гладкую округлую форму (рис. 3Б, 3, синие стрелки). В культурах SAR-2 и SAR-3 описанные признаки нами обнаружены не были (рис. 3Г, Е).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании значения половинной ингибирующей концентрации для трех из четырех исследованных первичных культур сарком лежали в пределах 1,5–4,5 мкмоль/л. Максимальная концентрация сульфоксида альбендазола в крови при пероральном приеме альбендазола в дозе 400 мг (6–8 мг/кг) по данным разных источников составляет 0,16–1,58 мг/л, что соответствует 0,6–6 мкмоль/л [10]. Таким образом, противоопухолевый эффект рикобендазола у человека может быть достигнут при безопасных дозах, применяемых обычно для лечения гельминтозов [4].

По результатам нашего исследования можно выдвинуть гипотезу о том, что чувствительность к рикобендазолу, как и к доксорубину, вероятно, в большей степени связана с индексом пролиферации, чем с гистотипом культур СМТ. Выявленные изменения в морфологическом строении клеток и клеточных ядер наводят на предположение о том, что мишенью рикобендазола в первичных культурах сарком могут быть микротрубочки веретена деления и цитоскелета. Так, воздействие тестируемого соединения, вероятно, приводит к задержке прохождения клеточного цикла в метафазе, а также к неравномерному расхождению хромосом к полюсам, которое ведет к появлению микроядер или митотической катастрофы и гибели клеток. О нарушениях же в работе цитоскелета может говорить изменение формы клеток, более или менее выраженное во всех культурах, и изменение характера роста культуры веретеновидноклеточной/синовиальной саркомы SAR-3 от двумерного монослоя к образованию трехмерных структур. На  $\beta$ -тубулин в качестве мишени производным бензимидазола указывают и в литературных источниках [5]. Гипотеза о реализации действия рикобендазола через аппарат деления клетки согласуется с тем фактом, что медленно делящаяся культура плеоморфной рабдомиосаркомы SAR-2 оказалась нечувствительной к цитостатическому действию данного соединения. Однако, для проверки данной гипотезы, тем не менее, требуется провести дополнительные исследования, так как слабое воздействие

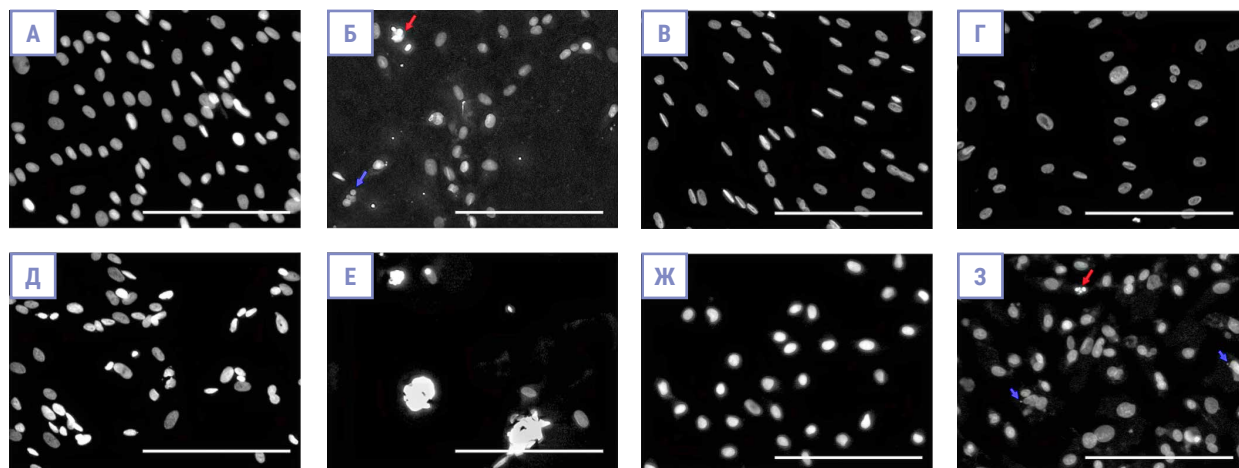


Рис. 3. Воздействие рикобендазола 2 мкмоль/л на клеточные ядра в первичных культурах сарком. Экспозиция 72 ч. Окрашивание Hoescht 33342. Увеличение объектива  $\times 10$ . А – культура SAR-1, контроль; Б – культура SAR-1, рикобендазол; В – культура SAR-2, контроль; Г – культура SAR-2, рикобендазол; Д – культура SAR-3, контроль; Е – культура SAR-3, рикобендазол; Ж – культура SAR-4, контроль; З – культура SAR-4, рикобендазол.

Обозначения: красные стрелки – ядра с признаками апоптоза, синие стрелки – микроядра. Размер масштабной шкалы – 200 мкм.



на медленно делящиеся клетки является общей чертой всех цитостатических препаратов независимо от механизма их действия. В частности, доксорубицин, к которому SAR-2 также оказалась нечувствительной, подавляет синтез ДНК в делящихся клетках без воздействия на аппарат деления клетки.

Ингибиторами тубулинов являются хорошо известные препараты как паклитаксел и винкристин, применяемые в терапии рака с 60-х гг. XX в. Паклитаксел является стабилизатором микротрубочек, он обладает способностью смещать равновесие между растворимым тубулином и полимером микротрубочек в пользу последнего и тем самым снижать критическую концентрацию тубулина, что нарушает его нормальную динамику, необходимую для функционирования веретена деления и внутриклеточного транспорта. Винкристин, напротив, относится к дестабилизаторам микротрубочек, он специфически связывается с плюс-концами микротрубочек, что препятствует их полимеризации и нарушает формирование и функциональность митотического веретена [11]. Высокая эффективность данных ингибиторов тубулина и их аналогов сопровождается, тем не менее, низкой избирательностью по отношению к опухолевым клеткам, что стимулирует поиск новых ингибиторов, направленных против изотипов тубулина, гиперэкспрессирующихся в клетках злокачественных новообразований [12, 13]. Наиболее частым изотипом тубулина, связанным с прогрессией опухолевого роста, метастазированию и устойчивостью к химиотерапии, является  $\beta 3$ -тубулин (TUBB3) [14]. В частности, известно о прямой связи гиперэкспрессии  $\beta 3$ -тубулина с устойчивостью к эрибулину в клетках

лейомиосаркомы [15]. О значимой роли  $\beta 3$ -тубулина в онкогенезе сарком говорит и чувствительность данного типа опухолей к ингибитору  $\beta 3$ -тубулина флокабулину [16]. При этом имеющиеся на настоящий момент данные свидетельствуют в пользу того, что проонкогенные свойства  $\beta 3$ -тубулина реализуются за счет целого ряда механизмов. Усиление эпителиально-мезенхимального перехода, по данным некоторых авторов, может быть вызвано связанной с гиперэкспрессией  $\beta 3$ -тубулина активацией факторов транскрипции Snail и ZEB1 [17]. Резистентность к таксанам может быть связана с высокой динамичностью полимерных молекул, образованных  $\beta 3$ -тубулином, что может придать им устойчивость к действию стабилизаторов микротрубочек [18]. Кроме того, резистентность к действию химиопрепаратов может быть обусловлена способностью  $\beta 3$ -тубулина подавлять стресс эндоплазматического ретикула, а также стресс, вызванный активными формами кислорода [14, 19]. Возможности применения рикобендазола в терапии сарком в связи с его предполагаемой способностью взаимодействовать с  $\beta 3$ -тубулином, пока остается предметом дальнейших исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рикобендазол оказал выраженное цитостатическое действие на первичные культуры СМТ, характеризующиеся быстрым клеточным ростом, однако его активность была ниже, чем у доксорубицина. Особенный интерес для дальнейшего исследования представляет комбинирование рикобендазола с таксанами и другими ингибиторами тубулинов.

## Список источников

1. Шахзадова А. О., Старинский В. В., Лисичникова И. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023;22(5):5–13. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>
2. Комарова Е. Ф., Морковник А. С., Жуковская О. Н., Вереникина Е. В., Шевченко Н. А., Ходакова Д. В., и др. Производное бензимидазола как эффективное противоопухолевое средство в лечении сингенных опухолей легкого и меланомы. Южно-Российский онкологический журнал. 2022;3(1):15–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-2>
3. Кит О. И., Комарова Е. Ф., Вереникина Е. В., Максимов А. Ю., Морковник А. С., Жуковская О. Н., и др. Оценка противоопухолевой активности производного бензимидазола на моделях экспериментальных опухолей. Якутский медицинский журнал. 2022;1(77):23–26. <https://doi.org/10.25789/ymj.2022.77.06>
4. Chai JY, Jung BK, Hong SJ. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. Korean J Parasitol. 2021 Jun;59(3):189–225. <https://doi.org/10.3347/kjp.2021.59.3.189>



5. Son DS, Lee ES, Adunyah SE. The Antitumor Potentials of Benzimidazole Anthelmintics as Repurposing Drugs. *Immune Netw.* 2020 Aug 4;20(4):e29. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e29>
6. Michaelis M, Agha B, Rothweiler F, Löschmann N, Voges Y, Mittelbronn M, et al. Identification of flubendazole as potential anti-neuroblastoma compound in a large cell line screen. *Sci Rep.* 2015 Feb 3;5:8202. <https://doi.org/10.1038/srep08202>
7. Zhao TT, Zhou TJ, Zhang C, Liu YX, Wang WJ, Li C, et al. Hypoxia inhibitor combined with chemotherapeutic agents for antitumor and antimetastatic efficacy against osteosarcoma. *MolPharm.* 2023; May1;20(5):2612–2623. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00068>
8. van Meerloo J, Kaspers GJ, Cloos J. Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Methods Mol Biol.* 2011;731:237–245. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-080-5\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-080-5_20)
9. Ritz C, Baty F, Streibig JC, Gerhard D. Dose-Response Analysis Using R. *PLoS One.* 2015 Dec 30;10(12):e0146021 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146021>
10. Dayan AD. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trop.* 2003 May;86(2-3):141–159. [https://doi.org/10.1016/s0001-706x\(03\)00031-7](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(03)00031-7)
11. Legátová A, Pelantová M, Rösel D, Brábek J, Škarková A. The emerging role of microtubules in invasion plasticity. *Front Oncol.* 2023 Feb 13;13:1118171. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1118171>
12. Galmarini CM, Martin M, Bouchet BP, Guillen-Navarro MJ, Martínez-Diez M, Martínez-Leal JF, Akhmanova A, Aviles P. Plocabulin, a novel tubulin-binding agent, inhibits angiogenesis by modulation of microtubule dynamics in endothelial cells. *BMC Cancer.* 2018 Feb 7;18(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4086-2>
13. Janke C, Magiera MM. The tubulin code and its role in controlling microtubule properties and functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Jun;21(6):307–326. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0214-3>
14. Kanakkanthara A, Miller JH.  $\beta$ III-tubulin overexpression in cancer: Causes, consequences, and potential therapies. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021 Dec;1876(2):188607. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188607>
15. Yahiro K, Matsumoto Y, Fukushi JI, Kawaguchi KI, Endo M, Setsu N, et al. Class III  $\beta$ -Tubulin Overexpression Induces Chemoresistance to Eribulin in a Leiomyosarcoma Cell Line. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2018 Jun 21;2018:8987568. <https://doi.org/10.1155/2018/8987568>
16. Wang Y, Wozniak A, Cornillie J, Avilés P, Debiec-Rychter M, Sciort R, Schöffski P. Plocabulin, a Novel Tubulin Inhibitor, Has Potent Antitumour Activity in Patient-Derived Xenograft Models of Soft Tissue Sarcoma. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 5;23(13):7454. <https://doi.org/10.3390/ijms23137454>
17. Sobierajska K, Wieczorek K, Ciszewski WM, Sacewicz-Hofman I, Wawro ME, Wiktorska M, et al.  $\beta$ -III tubulin modulates the behavior of Snail overexpressed during the epithelial-to-mesenchymal transition in colon cancer cells. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Sep;1863(9):222–2233. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.05.008>
18. Kamath K, Wilson L, Cabral F, Jordan MA. BetaIII-tubulin induces paclitaxel resistance in association with reduced effects on microtubule dynamic instability. *J Biol Chem.* 2005 Apr 1;280(13):12902–12997. <https://doi.org/10.1074/jbc.m414477200>
19. Parker AL, Turner N, McCarroll JA, Kavallaris M.  $\beta$ III-Tubulin alters glucose metabolism and stress response signaling to promote cell survival and proliferation in glucose-starved non-small cell lung cancer cells. *Carcinogenesis.* 2016 Aug;37(8):787–798. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw058>

#### Информация об авторах:

Филиппова Светлана Юрьевна – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>, eLibrary SPIN: 9586-2785, AuthorID: 878784, Scopus Author ID: 57189618843, WoS ResearcherID: AAN-4408-2020

Аушева Татьяна Валерьевна – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>, eLibrary SPIN: 5069-4010, AuthorID: 264138, Scopus Author ID: 57221315287, WoS ResearcherID: AAQ-9943-2020

Межева Ирина Валентиновна ✉ – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>, eLibrary SPIN: 3367-1741, AuthorID: 1011695, Scopus Author ID: 57296602900, WoS ResearcherID: AAI-1860-2019

Чембарова Татьяна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>, eLibrary SPIN: 5426-1873, AuthorID: 1051985, Scopus Author ID: 57221303597, WoS ResearcherID: AAR-3198-2021

Гненная Надежда Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3691-3317>, eLibrary SPIN: 9244-2318, AuthorID: 900758, Scopus Author ID: 57214806863, WoS ResearcherID: AGO-3908-2022

Новикова Инна Арнольдовна – д.м.н., доцент, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, eLibrary SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229, Scopus Author ID: 57202252773, WoS ResearcherID: E-7710-2018

Максимов Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9471-3903>, eLibrary SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus Author ID: 56579049500

Алиханова Сарижат Сурхаевна – аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6454-2564>, WoS ResearcherID: MIT-6736-2025

Еремин Константин Станиславович – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9331-3353>, eLibrary SPIN: 9865-0123, AuthorID: 1150930, WoS ResearcherID: AIE-7050-2022

Ватулина Анастасия Сергеевна – врач клинической лабораторной диагностики, врач-лабораторный генетик ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0685-9628>, WoS ResearcherID: MIT-2080-2025

Снежко Александр Владимирович – д.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, eLibrary SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135

Коновальчик Мария Алексеевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории ИФТ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9962-7318>, eLibrary SPIN: 9724-0766, AuthorID: 881434, Scopus Author ID: 57198801957, WoS ResearcherID: JDM-5543-2023

#### Вклад авторов:

Филиппова С. Ю. – создание протокола эксперимента, написание статьи, научное и графическое редактирование текста;  
Аушева Т. В. – идея эксперимента, проведение оперативного вмешательства, получение опухолевых образцов;  
Межевова И. В. – обработка опухолевого материала, получение первичных культур сарком, редактирование статьи, подготовка сопроводительных документов;  
Чембарова Т. В. – проведение эксперимента;  
Гненная Н. В. – проведение эксперимента;  
Новикова И. А. – научное редактирование текста;  
Максимов А. Ю. – идея эксперимента, научное руководство и рецензирование;  
Алиханова С. С. – ассистирование на операциях, доставка опухолевых образцов в лабораторию;  
Еремин К. С. – проведение гистологических исследований;  
Ватулина А. С. – проведение цитологических исследований;  
Снежко А. В. – редактирование текста;  
Коновальчик М. А. – обработка данных.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

## Мутация CHEK2 p.Ile157Thr (с.470T>C) при немелкоклеточном раке легкого: региональный опыт

А. М. Сигал<sup>1,2✉</sup>, М. Г. Гордиев<sup>3</sup>, Б. Ф. Мостюков<sup>4</sup>, Н. З. Саттарова<sup>1</sup>, С. В. Зинченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Российская Федерация

<sup>2</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала, г. Казань, Российская Федерация

<sup>3</sup> Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения, г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация

✉ [Sigal2@mail.ru](mailto:Sigal2@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Определить частоту и сочетание с основными соматическими драйверами герминальной мутации CHEK2 p.Ile157Thr у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в Республике Татарстан.

**Пациенты и методы.** Панельное NGS-секвенирование ключевых онкогенов выполнено в опухолевом материале 151 пациента. Библиографический поиск проводился вручную в Google Scholar, PubMed по сочетаниям «CHEK2 I157T», «p.Ile157Thr», «с.470T>C», «NSCLC», «germline», «NGS» и др.; формулировки уточнялись с помощью искусственного интеллекта при обязательной ручной верификации. Статистическую обработку выполняли в SPSS v18.0; для сравнения долей применяли точный критерий Фишера, уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Вариант p.Ile157Thr выявлен у 12 (7,9 %) пациентов: у 100 % подтверждена гистологически аденокарцинома. Семейный анамнез злокачественных опухолей зафиксирован у 2 (16,7 %) пациентов, множественные первичные новообразования – у 2 (16,7 %). Сопутствующие драйверные мутации обнаружены у 8 (66,7 %): EGFR – у 5 (62,5 %), у 3 (37,5 %) была обнаружена одна из мутаций KRAS (12,5 %), NRAS и BRAF соответственно. У 4 (33,3 %) p.Ile157Thr было единственным молекулярным событием. При сравнении носителей и неносителей CHEK2 p.Ile157Thr по стадиям заболевания и частоте сопутствующих драйверов статистически значимых различий не выявлено (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Герминальный вариант CHEK2 p.Ile157Thr (с.470T>C) выявлен у части пациентов с аденокарциномой легкого и в ряде случаев сочетался с соматическими драйверными мутациями. Полученные данные уточняют его частоту в исследуемой популяции и описывают молекулярные особенности опухолей у носителей, что может быть использовано в дальнейших исследованиях клинического значения CHEK2 при НМРЛ.

**Ключевые слова:** CHEK2, p.Ile157Thr, с.470T>C, I157T, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, NGS, секвенирование нового поколения, герминальные мутации, наследственные мутации

**Для цитирования:** Сигал А. М., Гордиев М. Г., Мостюков Б. Ф., Саттарова Н. З., Зинченко С. В. Мутация CHEK2 p.Ile157Thr (с.470T>C) при немелкоклеточном раке легкого: региональный опыт. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(4): 36-45. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-4> EDN: FVFBUD

**Для корреспонденции:** Сигал Альберт Мойшевич – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация; торакальный хирург, врач-онколог онкологического отделения №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», г. Казань, Российская Федерация  
Адрес: 420029, Российская Федерация, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29  
E-mail: [Sigal2@mail.ru](mailto:Sigal2@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5918-4225>, eLibrary SPIN: 6457-2742, AuthorID: 909681

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по этике при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация (выписка из протокола заседания № 52 от 28.08.2025). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

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

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

Статья поступила в редакцию 22.07.2025; одобрена после рецензирования 10.11.2025; принята к публикации 28.11.2025.

© Сигал А. М., Гордиев М. Г., Мостюков Б. Ф., Саттарова Н. З., Зинченко С. В., 2025

## CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) mutation in non-small cell lung cancer: regional experience

A. M. Sigal<sup>1,2,3</sup>, M. G. Gordiev<sup>3</sup>, B. F. Mostyukov<sup>4</sup>, N. Z. Sattarova<sup>1</sup>, S. V. Zinchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup> The Republican Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal, Kazan, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow Research and Practical Center for Laboratory Diagnostics, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

✉ [Sigal2@mail.ru](mailto:Sigal2@mail.ru)

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** To determine the frequency and co-occurrence with major somatic drivers of the germline CHEK2 p.Ile157Thr mutation in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Republic of Tatarstan.

**Patients and methods.** Targeted next-generation sequencing (NGS) of key oncogenes was performed on tumor tissue from 151 patients. A bibliographic search was carried out manually in Google Scholar and PubMed using the terms “CHEK2 I157T,” “p.Ile157Thr,” “c.470T>C,” “NSCLC,” “germline,” “NGS,” among others; search formulations were refined with the aid of artificial intelligence, followed by mandatory manual verification. Statistical analysis was performed in SPSS v18.0. Proportions were compared using Fisher’s exact test with a significance threshold of  $p < 0.05$ .

**Results.** The p.Ile157Thr variant was identified in 12 patients (7.9 %); all cases (100 %) were histologically confirmed adenocarcinomas. A positive family history of malignant tumors was recorded in 2 patients (16.7 %), and multiple primary malignancies in 2 patients (16.7 %). Concomitant driver mutations were detected in 8 patients (66.7 %): EGFR in 5 (62.5 %), while 3 patients (37.5 %) harbored mutations in KRAS (12.5 %), NRAS, and BRAF, respectively. In 4 patients (33.3 %), p.Ile157Thr was the sole molecular event. In a comparison of carriers versus non-carriers of CHEK2 p.Ile157Thr, no statistically significant differences were observed in stage distribution or in the frequency of co-occurring driver alterations (Fisher’s exact test,  $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** The germline CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) variant was identified in a subset of patients with lung adenocarcinoma and in several cases was accompanied by somatic driver mutations. The obtained data refine the frequency of this variant in the studied population and describe the molecular characteristics of tumors in carriers, providing a basis for further evaluation of the potential clinical relevance of CHEK2 in NSCLC.

**Keywords:** CHEK2, p.Ile157Thr, c.470T>C, I157T, lung cancer, non-small cell lung cancer, NGS, next-generation sequencing, germline mutations, hereditary mutations

**For citation:** Sigal A. M., Gordiev M. G., Mostyukov B. F., Sattarova N. Z., Zinchenko S. V. CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) mutation in non-small cell lung cancer: regional experience. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(4): 36-45. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-4> EDN: FVFBUD

**For correspondence:** Albert M. Sigal – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Surgery, Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation; thoracic surgeon, oncologist of the Oncology Department No. 1, The Republican Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal, Kazan, Russian Federation Address: 29 Sibirskiy trakt, Kazan, 420029, Russian Federation

E-mail: [Sigal2@mail.ru](mailto:Sigal2@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5918-4225>, eLibrary SPIN: 6457-2742, AuthorID: 909681

**Compliance with ethical standards:** the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation (protocol extract No. 52, August 28, 2025). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

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

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

The article was submitted 22.07.2025; approved after reviewing 10.11.2025; accepted for publication 28.11.2025.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легкого – одно из самых агрессивных онкологических заболеваний, занимающее лидирующие позиции по заболеваемости (2-е место – 2,1 млн новых случаев) и смертности (1-е место – 1,8 млн смертей ежегодно) [1]. Этиология заболевания представляет собой сложное взаимодействие экзогенных факторов и генетических нарушений, включая как наследственную предрасположенность, так и спорадические соматические мутации [2]. Основным экзогенным драйвером является курение, обуславливая 80–90 % случаев заболеваемости среди мужского населения и 60–70 % – среди женского [3].

Несмотря на прогресс в методах диагностики и терапии, прогноз заболевания остается неудовлетворительным, что подчеркивает необходимость поиска новых стратегий лечения, основанных на глубоком понимании молекулярных механизмов канцерогенеза. В этом контексте персонализированная медицина, базирующаяся на идентификации генетических особенностей опухоли, стала важнейшим направлением современной онкологии, трансформируя подходы к терапии и повышая шансы пациентов на длительную ремиссию.

Исторически прорывной точкой в изучении молекулярных основ немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) стало открытие роли мутаций в гене EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) в начале 2000-х годов, что не только раскрыло патогенетическую гетерогенность заболевания, но и заложило основу для разработки таргетных препаратов [4]. С внедрением технологий высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) в клиническую практику стало возможным выявление редких и ранее неизученных генетических вариантов, ассоциированных с онкопатологией. Это привело к обнаружению спектра драйверных мутаций, включая изменения в генах ALK, ROS1, KRAS, BRAF, MET, RET и других, каждая из которых определяет уникальный биологический подтип опухоли и требует индивидуализированного подхода к лечению [5].

Несмотря на то, что большинство молекулярных изменений при НМРЛ носят соматический характер и ассоциированы с воздействием экзогенных канцерогенов, современные данные свидетельствуют о значимости наследственных мутаций. Так, например, в крупном исследовании Sorscher S. и соавт., включившем 7788 неродственных пациентов с ра-

ком легких, прошедших единое NGS-тестирование (панель до 159 генов, средняя глубина  $\approx 350\times$ ), патогенные или вероятно-патогенные варианты обнаружены у 14,9 % (1161/7788) пациентов; наиболее частыми оказались BRCA2 (2,8 %), CHEK2 (2,1 %), ATM (1,9 %), TP53 (1,3 %), BRCA1 (1,2 %), EGFR (1,0 %), APC (0,9 %) и PALB2 (0,5 %), причем 61,3 % всех идентифицированных мутаций приходились на гены репарации ДНК, а 95 % вариантов классифицированы как клинически значимые [6]. В настоящем исследовании мы хотим сосредоточиться на герминальных мутациях гена CHEK2 (Checkpoint Kinase 2), играющего ключевую роль в поддержании стабильности генома и регуляции клеточного цикла, а именно на мутации CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C).

Участие в канцерогенезе CHEK2 – гена, кодирующего серин-треониновую киназу CHK2, центральный элемент каскада ответа на двуцепочечные разрывы ДНК, – описано Bell D. W. и соавт. в 1999 г., в исследование которых была продемонстрирована герминальная мутация 1100delC в семье с синдромом Ли-Фраумени и выявлено, что утрата активности CHK2 нарушает фосфорилирование ключевых белков (p53, BRCA1, CDC25C), ослабляет остановку клеточного цикла и репарацию ДНК и тем самым предрасполагает к множественным ранним опухолям, впервые утвердив CHEK2 как опухолевый супрессор [7].

В 2002 г. два независимых исследования перевели это наблюдение в популяционный контекст: Meijers-Heijboer H. и соавт. доказали, что 1100delC примерно вдвое повышает риск рака молочной железы у женщин и почти в 10 раз – у мужчин вне BRCA-позитивных семейств [8], тогда как Vahteristo P. и соавт. показали, что тот же аллель объясняет заметную долю «обычных» семейных кластеров рака молочной железы и сопровождается утратой белка CHK2 в опухолях [9].

В 2004 г. были расширены как аллельный, так и нозологический спектры: Kilpivaara O. и соавт. первыми связали миссенс-вариант I157T, частично сохраняющий киназную активность, с умеренным повышением риска рака молочной железы, показав, что не только усекающие мутации, но и функционально-дефектные аминокислотные замены вовлечены в опухолеобразование [10].

Cybulski C. и соавт. одновременно исследовали три польских founder-аллеля CHEK2 – усекающие 1100delC и IVS2+1G>A и миссенс p.Ile157Thr – и доказали, что их носительство повышает риск



не только рака молочной железы, но и опухолей толстой кишки, простаты, щитовидной железы и почки, окончательно закрепив статус гена как мультиорганный модератор рака умеренной пенетрантности [11].

Наиболее изученными мутациями гена CHEK2 остаются p.Ile157Thr и 1100delC, ассоциированные с повышенным риском развития ряда злокачественных новообразований, таких как рак молочной железы [12], колоректальный рак [13] и рак простаты [11]. Недостаточная изученность роли CHEK2 в патогенезе рака легкого создает существенный пробел в понимании молекулярных основ заболевания, ограничивая возможности применения персонализированных подходов для пациентов с данной генетической аномалией.

CHEK2 демонстрирует ярко выраженную географическую мозаичность. На севере Европы доминирует обрывочная founder-мутация с.1100delC: носительство достигает  $\approx 1\%$  в общей популяции Великобритании и Нидерландов и постепенно снижается к югу, тогда как в странах Средиземноморья выявляется лишь эпизодически. В Восточной (и частично Центральной) Европе распространенность смещается в сторону миссенс-варианта p.I157T (с.470Т>С): гетерозиготы составляют около 5 % населения Польши, Латвии, Венгрии и России и 2–3 % – в Чехии, Словакии и Германии, что делает этот аллель самым частым региональным вариантом CHEK2. В азиатских популяциях европейские founder-мутации практически отсутствуют: среди 8085 китайцев частота всех патогенных CHEK2-вариантов не превышала 0,3 %, при этом половина приходилась на новый nonsense-аллель p.Y139\*, а в независимых выборках показана ассоциация рекуррентного missense-варианта p.H371Y с риском рака молочной железы [14]. Учитывая именно такую региональную структуру, для настоящего исследования была выбрана мутация p.Ile157Thr (с.470Т>С) – как наиболее распространенный и клинически значимый вариант CHEK2 в Восточной Европе.

Соседний этнографически родственный Республике Татарстан регион – Республика Башкортостан – демонстрирует сходную «восточноевропейскую» картину: в выборке из 977 пациенток с раком молочной железы и 1069 контрольных пациентов миссенс-вариант p.Ile157Thr (с.470Т>С) оказался самым частым ( $\approx 5\%$  в обеих когортах), тогда как с.1100delC и сплайс-мутация с.444+1G>A встречались лишь у 0,4 % пациенток, а крупная делеция

del5395 наблюдалась у 1,23 % больных и лишь у 0,09 % здоровых женщин [15].

Таким образом, выбор гена CHEK2 для исследования обусловлен его ключевой ролью в системе репарации ДНК и высокой частотой варианта p.Ile157Thr в восточноевропейской популяции.

**Цель исследования:** определить частоту и сочетание с основными соматическими драйверами герминальной мутации CHEK2 p.Ile157Thr у пациентов с НМРЛ в Республике Татарстан.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены пациенты с НМРЛ, проходившие лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Минздрава Республики Татарстан им. проф. М. З. Сигала. Всего были исследованы образцы опухолевой ткани 151 человека. Медианный возраст пациентов составил 67 лет, средний возраст – 64 года. Мужчины – 70 человек (46,3 %), женщины – 81 (53,7 %). Этнический состав выборки был однородным (русские и татары), что отражает структуру населения региона. История курения у пациентов отражала типичное распределение для когорты с НМРЛ: среди участников встречались как курящие, так и никогда не курившие.

Опухолевые образцы были исследованы методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) с использованием платформы NextSeq 2000 (Illumina) и панелей KAPA HyperPETE LC Fusion Panel и KAPA HyperChoice (Roche Diagnostics).

Геномный анализ охватывал:

- ДНК-панель, включавшую 43 гена, ассоциированных с нарушениями репарации ДНК, клеточным циклом и онкогенезом: *ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, CHEK1, CHEK2, EPCAM, FANCL, MLH1, MSH2, NBN, NF1, PALB2, PMS2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54, STK11, TP53, KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, ERBB2, PIK3CA, MET (ex14), KIT, POLE, KEAP1, PDGFRA, ESR1, EPCAN, IDH1/2*.

- РНК-панель, направленную на выявление транскрипционных нарушений и химерных транскриптов в 17 ключевых онкогенах: *ALK, AXL, BRAF, EGFR, FGFR1–3, MET, NRG1, NTRK1–3, PDGFRA, PDGFRB, PPARG, RET, ROS1*.

Аннотация и интерпретация выявленных вариантов выполнялись с использованием баз данных ClinVar, gnomAD и dbSNP, что позволило различить

соматические и герминальные изменения. Вариант *CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C, rs17879961)* идентифицирован как известный герминальный вариант, зарегистрированный в указанных базах данных и классифицированный как патогенный в соответствии с критериями ACMG (2015). Обнаружение данного варианта в опухолевом материале отражает наличие наследуемой мутации, а не соматического события, что подтверждается его регистрацией в популяционных и клинических базах данных.

Библиографический поиск проводился вручную в Google Scholar, PubMed по сочетаниям следующих ключевых слов: «CHEK2», «p.Ile157Thr», «c.470T>C», «NSCLC», «germline», «NGS» и др.; на этапе анализа и интерпретации содержаний статей, стилистической оптимизации формулировок применялся искусственный интеллект ChatGPT o3 при обязательной ручной проверке и редактировании каждого фрагмента.

### Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с применением пакета статистических программ SPSS (v.18.0). Для сравнения показателей использовался точный критерий Фишера. Различия полагались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка ограничена внутренним сравнением клинических и молекулярных признаков между носителями и неносителями варианта *CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C)*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 12 пациентов (частота встречаемости 7,95 %) была выявлена герминальная мутация гена *CHEK2*, при этом во всех случаях установлено наличие варианта *c.470T>C (I157T)*. Гистологически у всех пациентов определена аденокарцинома легкого с разной степенью дифференцировки. Поровну распределились мужчины и женщины (по 6 человек), средний возраст составил 65 лет. Из них 5 человек (41,7 %) были активными курильщиками или имели анамнез курения, тогда как 7 пациентов (58,3 %) никогда не курили.

У одной пациентки в 2006 г. был диагностирован рак правой молочной железы (III стадия, T3N1M1), по поводу которого проведено комбинированное лечение: радикальная мастэктомия, химиотерапия и дистанционная лучевая терапия. В 2024 г. диагностирован второй первичный рак – адено-

карцинома верхней доли правого легкого, локализованная в зоне постлучевых изменений. В опухоли легкого выявлены мутации *EGFR* (делеция в экзоне 19) и *BRCA1*, а также герминальный вариант *CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C)*.

Еще одной пациентке в 2009 г. был диагностирован папиллярный рак щитовидной железы (II стадия, pT2N0M0), выполнена тиреоидэктомия с последующей лучевой терапией. В 2016 г. выявлена аденокарцинома верхней доли левого легкого (IIA стадия, pT1N1M0), выполнена расширенная лобэктомия. В 2024 г. отмечено прогрессирование опухоли легкого с метастазами в контралатеральное легкое и подчелюстную слюнную железу, а также диагностирован третий первичный рак почки. В опухоли легкого определены мутация *EGFR* (делеция в экзоне 19) и герминальный вариант *CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C)*.

Таким образом, оба случая демонстрируют фенотипическую связь носительства варианта *CHEK2 p.Ile157Thr* с развитием множественных первичных опухолей различной локализации, включая органы грудной и мочеполовой систем, что согласуется с ранее описанными ассоциациями для *CHEK2*-позитивных пациентов.

Анализ стадий заболевания показал структуру, типичную для пациентов с НМРЛ: преобладали ранняя (I) и метастатическая (IV) стадии, тогда как промежуточные (II–III) встречались реже (рис. 1). Клиническое течение соответствовало общепринятой структуре когорты: у большинства пациентов заболевание было локализованным или местнораспространенным, у остальных – метастатическим.

У восьми пациентов (66,7 %) были выявлены дополнительные соматические драйверные мутации (рис. 2). Наиболее часто обнаруживались изменения в гене *EGFR*, реже – в *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*. У двух пациентов *EGFR*-позитивные опухоли сочетались с вариантами *TP53* или *BRCA1*; для последних не исключается возможный герминальный характер учитывая, что исследовались только опухолевые образцы ткани. У четырех пациентов (33,3 %) вариант *CHEK2 p.Ile157Thr* наблюдался изолированно, без сопутствующих соматических изменений.

Иммуногистохимический профиль опухолей был типичен для аденокарцином легкого (TTF-1, CK7 положительные; p40 отрицательный; Ki-67 варьировал в пределах 15–60 %).

При сравнении распределения стадий заболевания и частоты соматических драйверных мута-

ций у носителей и неносителей варианта CHEK2 p.Ile157Thr статистически значимых различий не выявлено (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

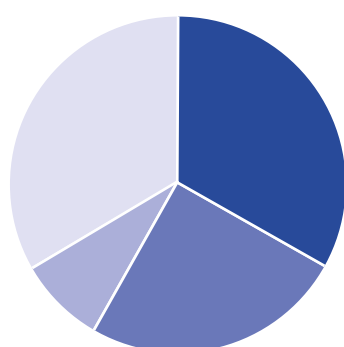
Проведенное исследование, одно из первых в Республике Татарстан, направленное на выявление герминальной мутации p.Ile157Thr (с.470T>C) гена CHEK2 и ее сочетаний с сопутствующими драйверными мутациями у больных НМРЛ. Анализ выполнен с применением технологий высокопроизводительного секвенирования (NGS).

В исследовании Казакова А. М. и соавт., включавшее 90 пациентов с НМРЛ стадий I–IIIA, авторы выполнили таргетное секвенирование опухолевой ткани с анализом парного «нормального» материала легкого, что позволило системно описать соматический мутационный ландшафт двух гистологических подтипов (63 аденокарциномы и 27 плоскоклеточных опухолей). В панели (78 генов) фиксировались как точечные мутации (напр., *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*), так и перестройки (напр., *ALK*, *ROS1*, *RET*). В аденокарциномах доминировали *TP53*, *KRAS*, *EGFR*; ряды редких, но клинически значимых событий (вкл. *BRAF*) были близки к общемировым оценкам. Для *CHEK2* в этой работе описаны редкие соматические варианты преимущественно при аденокарциномах (главным образом во 2-м экзоне); герминальный статус *CHEK2*

не оценивался, аллель p.Ile157Thr (I157T) не идентифицировалась. Таким образом, исследование предоставляет контекст для соматического ландшафта локализованного НМРЛ и подчеркивает ценность расширенного тестирования, тогда как наша работа принципиально отличается фокусом на герминальном варианте *CHEK2* p.Ile157Thr и его встречаемости/сочетаниях в клинической практике восточно-европейской популяции [16].

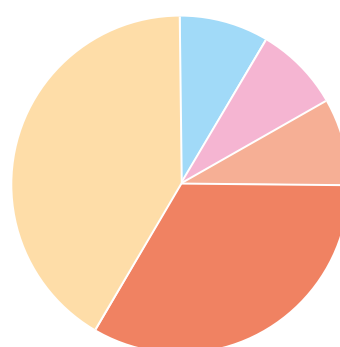
Исследования мутации *CHEK2* p.Ile157Thr (с.470T>C), посвященные наследственным факторам риска рака легкого, представлены в работах Brennan P. и соавт. [17], Cybulski C. и соавт. [18] и Wang Y. и соавт. [19], в которых продемонстрировано, что I157T ассоциируется со сниженным риском плоскоклеточного рака легкого, тогда как для аденокарциномы достоверного защитного эффекта не установлено. Во всех трех исследованиях анализ проводился в европейских выборках, где аллель I157T распространен с минорной частотой ~ 4–5 %. Частота варианта *CHEK2* I157T среди пациентов с раком легкого составила 1–3 %, в общей популяции – около 5 %.

В нашем исследовании мутация p.Ile157Thr (с.470T>C) обнаружена у 12 из 151 пациента, что соответствует частоте носителей 7,9 % (95 % ДИ: 4,6–13,4 %). Все носители были гетерозиготами, аллельная частота составила 3,98 % (95 % ДИ: 2,3–6,8 %).



Распределение по стадиям

1-я стадия	33,3 %
2-я стадия	8,3 %
3-я стадия	25 %
4-я стадия	33,3 %



Сочетание драйверных мутаций CHEK2 p.Ile157Thr

KRAS	8,3 %
NRAS	8,3 %
BRAF	8,3 %
Только CHEK2 p.Ile157Thr	33,3 %
EGFR	41,7 %

Рис. 1. Процентное распределение пациентов с мутацией CHEK2 p.Ile157Thr в зависимости от стадии рака легкого

Рис. 2. Процентное распределение пациентов с мутацией CHEK2 p.Ile157Thr в зависимости от сочетания рака легкого с драйверными мутациями

Во всех 12 случаях у носителей мутации CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) была диагностирована аденокарцинома легкого; плоскоклеточный и мелкоклеточный подтипы в выборке отсутствовали. Ранее мутация CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) демонстрировала защитный эффект преимущественно против плоскоклеточного рака легкого, не оказывая влияния на риск развития аденокарциномы. В представленном исследовании доля носителей оказалась выше диапазона, описанного в предшествующих работах. Это может быть связано с популяционными и гистологическими особенностями, а также с малым размером выборки.

Сведения о роли CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) в патогенезе рака легкого до сих пор опираются на ограниченное число публикаций, преимущественно периода 2007–2014 гг. Крупные европейские исследования с использованием современных панелей NGS, фокусирующихся именно на этой мутации и ее сочетаниях с соматическими драйверами, по-прежнему отсутствуют.

В нашей когорте у 66,7 % носителей CHEK2 p.Ile157Thr выявлены сопутствующие онкогенные события, наиболее часто – в EGFR, реже – в KRAS, BRAF и NRAS. Такое распределение соответствует ожидаемому профилю аденокарцином легкого, обобщенном в обзоре Харагезова Д. А. и соавт., в котором обсуждаются частые сопутствующие мутации (EGFR, KRAS) и редкие, но клинически значимые события (BRAF), тогда как герминальные варианты CHEK2 не рассматривались [20]. Наблюдаемое сосуществование герминального варианта CHEK2 с частыми и редкими драйверами следует трактовать как гипотезообразующий результат. Подтверждение возможных связей требует расширенных мультицентровых выборок, парного анализа «опухоль–норма» и функциональной валидации.

Ключевую роль в выявлении таких сложных взаимодействий играют методы широкого молекулярного профилирования, включая секвенирование нового поколения (NGS). Дальнейшее накопление данных об ассоциациях между герминальными мутациями и соматическим профилем опухолей позволит не только уточнить биологическую роль CHEK2, но и потенциально использовать ее в качестве прогностического или стратификационного маркера в рамках персонализированного подхода к лечению НМРЛ.

На сегодняшний день в открытом доступе имеется лишь несколько крупномасштабных NGS-иссле-

дования, в которых параллельно анализировались герминальные мутации и соматический мутационный профиль НМРЛ и отражены мутации гена CHEK2. В исследовании Zhang S. S. и соавт. было идентифицировано 70 пациентов с герминальной мутацией в CHEK2 (1,15 %). При этом 33 % из них (23 пациента) оказались носителями варианта p.Ile157Thr (c.470T>C). Среди сопутствующих соматических драйверов у этих пациентов наибольшую долю составили мутации KRAS G12C/G12D (~40 %), EGFR ex19del/L858R (~25 %), а также единичные случаи перестроек и мутаций в ALK, ROS1, RET, MET (ex14 skipping) и BRAF V600E [21]. Однако важно отметить, что распределение соматических драйверов не было стратифицировано по конкретным аллелям CHEK2, в том числе по p.Ile157Thr (c.470T>C), поэтому однозначные выводы о специфических сочетаниях не делались.

В исследовании Mezquita L. и соавт. были выявлены 547 пациентов с любой патогенной мутацией CHEK2 (0,62 %). В этой когорте частота основных драйверов составила: EGFR – 34 %, KRAS – 21 %, суммарно ALK, ROS1, MET и BRAF – около 15 %. Однако конкретные варианты CHEK2, включая p.Ile157Thr (c.470T>C), в публикации не уточнялись [22].

В китайском исследовании Zhou N. и соавт. герминальные мутации CHEK2 были выявлены у 89 человек (1,8 %). В этой когорте вариант p.Ile157Thr (c.470T>C) не встречался вообще, что согласуется с его низкой частотой в азиатских популяциях. Преобладали обрывочные и nonsense-мутанты, такие как p.Y139\* и K373fs. Среди соматических драйверов у носителей CHEK2 в китайской когорте доминировали EGFR (~55 %), мутации KRAS регистрировались менее чем в 10 % случаев, а перестройки ALK/ROS1 и мутация MET exon14 встречались единично [23].

Согласно представленным данным вариант CHEK2 I157T практически не встречается в азиатских выборках и в заметном числе случаев присутствует в североамериканских базах, однако многоэтнический состав когорт в этих исследованиях затрудняет популяционно-специфичную интерпретацию результатов. Без стратификации по происхождению пациентов невозможно достоверно оценить частоту и ассоциации мутации p.Ile157Thr (c.470T>C) в конкретных этнических или региональных группах, включая восточно-европейскую. Однако, несмотря на это, до настоящего времени в европейском регионе не было



опубликовано ни одного крупного NGS-исследования, в котором системно была проанализирована связь между герминальными мутациями CHEK2 и соматическим мутационным профилем НМРЛ, с отдельным акцентом на аллель p.Ile157Thr (с.470T>C).

Таким образом, настоящее исследование, выполненное методом NGS у пациентов из нашего региона, географически относящегося к Восточной Европе, представляет собой первые в данной популяции данные, полученные с применением современных стандартов молекулярной диагностики, о количественной оценке распространенности мутации CHEK2 p.Ile157Thr (с.470T>C) и ее сочетании с основными соматическими драйверами НМРЛ.

На сегодняшний день установлена достоверная связь герминальных мутаций CHEK2 с повышенным риском рака молочной железы, колоректального рака и рака предстательной железы, что отражено в клинических рекомендациях NCCN [24, 25]. Для носителей патогенных вариантов CHEK2 предусмотрены усиленные протоколы скрининга. В то же время в контексте НМРЛ роль CHEK2 остается слабо изученной и противоречивой. Ген CHEK2 не включен в перечень наследственных факторов риска ни в руководстве NCCN<sup>1</sup> по НМРЛ, ни в гайдлайне по скринингу рака легкого низкодозной КТ [26, 27]. Наследственный компонент конкретно обсуждается лишь в двух ситуациях: редкий герминальный вариант EGFR p.T790M, который следует исключать при его обнаружении в опухоли, и синдром Ли-Фраумени (патогенные TP53), рассматриваемый в отдельных рекомендациях; остальные драйверные гены (ALK, ROS1, MET, BRCA2, RB1 и др.) приводятся исключительно как соматические мишени терапии и не сопровождаются указаниями по семейному скринингу [27]. Таким образом, возникает двусторонняя проблема: с одной стороны, для пациентов-носителей CHEK2 отсутствуют рекомендации по скринингу рака легкого, даже при наличии семейного анамнеза; с другой стороны, у семей сотягощенной наследственностью по НМРЛ тестирование CHEK2 не включается в рутинные диагностические панели, несмотря на его значимость при опухолях других локализаций. Этот дисбаланс подчерки-

вает необходимость дальнейших исследований, направленных на оценку вклада CHEK2, и, в частности, варианта p.Ile157Thr (с.470T>C), в канцерогенез НМРЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ региональной когорты пациентов с НМРЛ показывает, что герминальный вариант CHEK2 p.Ile157Thr (с.470T>C) встречается заметно чаще, чем это следует из данных международных исследований, и формирует специфический молекулярный контекст опухолей. Все выявленные носители имели аденокарциному легкого, а у большинства наблюдалось сочетание наследственного варианта с типичными для этого подтипа соматическими драйверами – прежде всего мутациями EGFR, реже KRAS, BRAF и NRAS. Это подчеркивает, что даже при наличии устойчивых паттернов «классических» мутаций профиль заболевания может быть модифицирован исходным наследственным фоном. Полученные результаты, основанные на современных методах NGS, представляют собой первые системные данные о частоте и молекулярном окружении варианта p.Ile157Thr в Восточной Европе.

Сопоставление клинико-молекулярных характеристик носителей и неносителей CHEK2 p.Ile157Thr не выявило статистически значимых различий, однако сами выявленные сочетания указывают на необходимость более глубокого изучения взаимодействия герминальных и соматических событий в канцерогенезе легкого. Особое внимание привлекают пациенты с множественными первичными опухолями, что согласуется с описанным мультиорганным характером рисков при патогенных вариантах CHEK2 и подчеркивает недостаточную видимость этой группы пациентов в существующих рекомендациях по НМРЛ.

Практическая ценность полученных данных заключается в том, что они создают основу для развития региональных стратегий генетического консультирования и более точной интерпретации NGS-профилей. При дальнейшем накоплении данных возможно определение того, в какой степени герминальные варианты CHEK2 – в особенности p.Ile157Thr – могут служить прогностическими маркерами, фактором стратификации риска или косвенным индикатором вероятности обнаружения определенных соматических драйверов.

<sup>1</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [Internet]. Доступно по: <https://www.nccn.org> – Прим. науч. ред.



## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW (eds). World Cancer Report. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2020. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606998/>
2. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018 Jan 24;553(7689):446–454. <https://doi.org/10.1038/nature25183>
3. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003 Oct;3(10):733–44. <https://doi.org/10.1038/nrc1190> Erratum in: *Nat Rev Cancer*. 2004 Jan;4(1):84.
4. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004 Jun 4;304(5676):1497–1500. <https://doi.org/10.1126/science.1099314>
5. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014 May 21;311(19):1998–2006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>
6. Sorscher S, LoPiccolo J, Heald B, Chen E, Bristow SL, Michalski ST, et al. Rate of Pathogenic Germline Variants in Patients With Lung Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2023 Sep;7:e2300190. <https://doi.org/10.1200/po.23.00190>
7. Bell DW, Varley JM, Szydlowski TE, Kang DH, Wahrer DC, Shannon KE, et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science*. 1999 Dec 24;286(5449):2528–2531. <https://doi.org/10.1126/science.286.5449.2528>
8. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, et al.; CHEK2-Breast Cancer Consortium. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(\*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet*. 2002 May;31(1):55–59. <https://doi.org/10.1038/ng879>
9. Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, Syrjäkoski K, Ojala S, Kilpivaara O, et al. A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet*. 2002 Aug;71(2):432–438. <https://doi.org/10.1086/341943>
10. Kilpivaara O, Vahteristo P, Falck J, Syrjäkoski K, Eerola H, Easton D, et al. CHEK2 variant I157T may be associated with increased breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2004 Sep 10;111(4):543–547. <https://doi.org/10.1002/ijc.20299>
11. Cybulski C, Górski B, Huzarski T, Masojć B, Mierzejewski M, Debniak T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet*. 2004 Dec;75(6):1131–1135. <https://doi.org/10.1086/426403>
12. Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. CHEK2\*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):542–548. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.12.5922>
13. Xiang HP, Geng XP, Ge WW, Li H. Meta-analysis of CHEK2 1100delC variant and colorectal cancer susceptibility. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2546–2551. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.025>
14. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, Soukupova J, Zemankova P, Macurek L, Kleibl Z. CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. *Cells*. 2020 Dec 12;9(12):2675. <https://doi.org/10.3390/cells9122675>
15. Бермишева М. А., Тахирова З. Р., Богданова Н., Хуснутдинова Э. К. Частота мутаций в гене CHEK2 у больных раком молочной железы из Республики Башкортостан. *Молекулярная биология*. 2014;48(1):55–61. <https://doi.org/10.7868/s0026898414010029>
16. Казаков А. М., Лактионов К. К., Саранцева К. А., Гордиев М. Г. Результаты таргетного секвенирования немелкоклеточного рака легкого I–IIIА стадий и их связь с клинико морфологическими параметрами опухоли. *Российский биотерапевтический журнал*. 2023;24(3):291–299. <https://doi.org/10.31917/2403291>
17. Brennan P, McKay J, Moore L, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, et al. Uncommon CHEK2 mis-sense variant and reduced risk of tobacco-related cancers: case control study. *Hum Mol Genet*. 2007 Aug 1;16(15):1794–1801. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm127>
18. Cybulski C, Masojć B, Osztowska D, Jaworowska E, Grodzki T, Waloszczyk P, et al. Constitutional CHEK2 mutations are associated with a decreased risk of lung and laryngeal cancers. *Carcinogenesis*. 2008 Apr;29(4):762–765. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn044>
19. Wang Y, McKay JD, Rafnar T, Wang Z, Timofeeva MN, Broderick P, et al. Rare variants of large effect in BRCA2 and CHEK2 affect risk of lung cancer. *Nat Genet*. 2014 Jul;46(7):736–41. <https://doi.org/10.1038/ng.3002> Epub 2014 Jun 1. Erratum in: *Nat Genet*. 2017 Mar 30;49(4):651. <https://doi.org/10.1038/ng0417-651a>
20. Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., и др. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) вне «главной тройки». *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(4):38–47. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5>

21. Zhang SS, Lee JK, Tukachinsky H, Schrock AB, Nagasaka M, Ou SI. A High Percentage of NSCLC With Germline CHEK2 Mutation Harbors Actionable Driver Alterations: Survey of a Cancer Genomic Database and Review of Literature. JTO Clin Res Rep. 2022 Aug 6;3(9):100387. <https://doi.org/10.1016/j.jtocr.2022.100387>
22. Mezquita L, Kuang Z, Sivakumar S, Sokol ES, Laguna JC, Pastor B. et al. Pathogenic Germline Variants in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Detected by Tissue Comprehensive Genomic Profiling. Journal of Thoracic Oncology. 2023;18(S11):151. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.217>
23. Zhou N, Xu Y, Huang Y, Ye G, Luo L, Song Z. Comprehensive genomic profiling of Chinese lung cancer characterizes germline-somatic mutation interactions influencing cancer risk. J Transl Med. 2025 Feb 18;23(1):199. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06096-z>
24. Daly MB, Pal T, AlHilli Z, Arun B, Buys SS, Cheng HH, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment – Breast, Ovarian, Pancreatic & Prostate; Version 3.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 6 Mar 2025 [Дата обращения: 23 июня 2025 года].  
Доступно по: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bopp.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bopp.pdf)
25. Gupta S, Weiss JM, Axell L, Burke CA, Chen LM, Chung DC, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment – Colorectal, Endometrial & Gastric; Version 1.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 13 Jun 2025 [Дата обращения: 23 июня 2025 года].  
Доступно по: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_ceg.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_ceg.pdf)
26. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle DR, Baines J, Boer B, Brown LM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Lung Cancer Screening; Version 1.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 14 Oct 2024 [Дата обращения: 23 июня 2025 года]. Доступно по: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/lung\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf)
27. Riely GJ, Wood DE, Aisner DL, Axtell AL, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer; Version 5.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 20 Jun 2025 [Дата обращения: 23 июня 2025 года]. Доступно по: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

---

#### Информация об авторах:

Сигал Альберт Мойшевич ✉ – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация; торакальный хирург, врач-онколог онкологического отделения №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», г. Казань, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5918-4225>, eLibrary SPIN: 6457-2742, AuthorID: 909681

Гордиев Марат Гордиевич – к.м.н., заведующий лабораторией генетики ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований» Департамента здравоохранения, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>, eLibrary SPIN: 8388-3566, AuthorID: 847417, Scopus Author ID: 55443225000

Мостюков Булат Фаридович – врач-ординатор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Казанская государственная медицинская академия» – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4478-0443>

Саттарова Наталья Зиннуровна – врач-ординатор по специальности «Онкология» кафедры хирургии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9791-9619>

Зинченко Сергей Викторович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9306-3507>, SPIN: 5381-4389, AuthorID: 905414, Scopus Author ID: 57209135318

---

#### Вклад авторов:

Сигал А. М. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, научное руководство, организация проекта, редактирование текста статьи;  
Гордиев М. Г. – научное консультирование (дизайн NGS-анализа, интерпретация генетических данных), предоставление ресурсов (данные NGS), редактирование текста;  
Мостюков Б. Ф. – анализ и интерпретация результатов исследования, анализ литературы, написание текста статьи, редактирование текста статьи;  
Саттарова Н. З. – проведение исследования, анализ данных исследования, редактирование текста статьи, организационная поддержка;  
Зинченко С. В. – научное консультирование, редактирование текста статьи.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

## Сохранение фертильности у женщин с BRCA1/2-ассоциированными опухолями: современные подходы, международные рекомендации и мультидисциплинарная тактика

С. И. Михайлов<sup>1✉</sup>, Е. Г. Новикова<sup>1</sup>, Д. Ш. Джабраилова<sup>1</sup>, И. М. Онофрийчук<sup>1</sup>, Э. К. Сарибекян<sup>1</sup>,  
А. С. Золотухина<sup>1</sup>, М. А. Ревкова<sup>1</sup>, П. А. Шаталов<sup>1</sup>, К. В. Максимов<sup>1</sup>,  
Н. В. Аблицова<sup>1</sup>, Ф. С. Хугаева<sup>1</sup>, И. С. Дуадзе<sup>1</sup>, В. В. Ефанов<sup>1</sup>, Н. Д. Замалдинов<sup>1</sup>,  
Э. А. Лисицина<sup>1</sup>, А. Д. Зикиряходжаев<sup>1,2,3</sup>

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

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

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

✉ dr-mih-s@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

Наследственные мутации в генах BRCA1/BRCA2 существенно повышают риск развития рака молочной железы и яичников у женщин репродуктивного возраста, формируя клинический и социально-экономический вызов из-за потери фертильности на фоне противоопухолевого лечения и профилактических вмешательств.

**Цель исследования.** Обобщить и проанализировать современные достижения, клинические рекомендации и нерешенные вопросы по сохранению репродуктивной функции у женщин-носителей мутаций BRCA1/BRCA2.

**Материалы и методы.** Выполнен систематизированный поиск в PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library и Web of Science, а также анализ международных руководств Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), Национальной комплексной онкологической сети (NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Ключевые слова: «BRCA1», «BRCA2», «fertility preservation», «oocyte cryopreservation», «embryo cryopreservation», «ovarian tissue cryopreservation», «PGT-M», «PARP inhibitors», «chemotherapy gonadotoxicity». Период: 2005–2025 гг. Исключались работы с неполными данными, обзоры низкого методологического качества, серии случаев <10 наблюдений; приоритет отдавался метаанализам, RCT, крупным когортам и консенсусам.

**Результаты.** Включенные исследования охватывали онкологических пациенток до начала лечения и после него, носительниц BRCA с профилактическими стратегиями и без них, а также когорты ЭКО/ИКСИ с криоконсервацией. Показано, что алкилирующие агенты и таксаны повышают риск преждевременной недостаточности яичников, тогда как агонисты ГнРГ частично снижают риск овариальной токсичности. Эффективность криоконсервации ооцитов и эмбрионов у BRCA сопоставима с популяционной при оптимизации стимуляции (антагонисты ГнРГ, летрозол-содержащие протоколы). Криоконсервация овариальной ткани применима у срочных пациенток, но требует онкобезопасной оценки. PGT-M обеспечивает отбор эмбрионов без мутации. Мультидисциплинарные маршруты повышают своевременность направления и долю завершенных программ сохранения фертильности.

**Закключение.** Ранняя идентификация носительниц BRCA и интеграция онкогинеколога, репродуктолога и генетика обеспечивают персонализированный выбор стратегии: криоконсервация гамет/эмбрионов, овариальная ткань, фармакопротекция, PGT-M. Необходимы стандартизованные протоколы стимуляции и тайминга относительно терапии, долгосрочные данные о безопасности и деторождениях, а также экономические модели доступа. Совершенствование биотехнологий и маршрутизация пациентов улучшают репродуктивные исходы и качество жизни.

**Ключевые слова:** BRCA1, BRCA2, фертильность, рак молочной железы, рак яичников, криоконсервация, онкорепродуктология, преимплантационная генетическая диагностика, мультидисциплинарный подход, наследственный рак, овариальный резерв, репродуктивное консультирование

**Для цитирования:** Михайлов С. И., Новикова Е. Г., Джабраилова Д. Ш., Онофрийчук И. М., Сарибекян Э. К., Золотухина А. С., Ревкова М. А., Шаталов П. А., Максимов К. В., Аблицова Н. В., Хугаева Ф. С., Дуадзе И. С., Ефанов В. В., Замалдинов Н. Д., Лисицина Э. А., Зикиряходжаев А. Д. Сохранение фертильности у женщин с BRCA1/2-ассоциированными опухолями: современные подходы, международные рекомендации и мультидисциплинарная тактика. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(4): 46-58. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-5> EDN: GXIPDC

**Для корреспонденции:** Михайлов Станислав Игоревич – врач-онколог, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3  
E-mail: dr-mih-s@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-6963>, eLibrary SPIN: 3645-1607, AuthorID: 1244439

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

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

Статья поступила в редакцию 23.08.2025; одобрена после рецензирования 10.11.2025; принята к публикации 28.11.2025.

© Михайлов С. И., Новикова Е. Г., Джабраилова Д. Ш., Онофрийчук И. М., Сарибекян Э. К., Золотухина А. С., Ревкова М. А., Шаталов П. А., Максимов К. В., Аблицова Н. В., Хугаева Ф. С., Дуадзе И. С., Ефанов В. В., Замалдинов Н. Д., Лисицина Э. А., Зикиряходжаев А. Д., 2025

## Fertility preservation in women with BRCA1/2-related cancers: contemporary strategies, international recommendations, and a multidisciplinary approach

S. I. Mikhailov<sup>1</sup>✉, E. G. Novikova<sup>1</sup>, D. Sh. Dzhabrailova<sup>1</sup>, I. M. Onofriychuk<sup>1</sup>, E. K. Saribekian<sup>1</sup>, A. S. Zolotukhina<sup>1</sup>, M. A. Revkova<sup>1</sup>, P. A. Shatalov<sup>1</sup>, K. V. Maksimov<sup>1</sup>, N. V. Ablitsova<sup>1</sup>, F. S. Khugaeva<sup>1</sup>, I. S. Duadze<sup>1</sup>, V. V. Efanov<sup>1</sup>, N. D. Zamaldinov<sup>1</sup>, E. A. Lisitsyna<sup>1</sup>, A. D. Zikiryakhodzhaev<sup>1,2,3</sup>

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

<sup>2</sup> Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

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

✉ dr-mih-s@yandex.ru

### ABSTRACT

Inherited mutations in the BRCA1/BRCA2 genes significantly increase the risk of breast and ovarian cancer in women of reproductive age, posing a clinical and socioeconomic challenge due to loss of fertility during cancer treatment and preventive interventions. The expansion of genetic testing programs is shifting the focus to proactive management of reproductive potential, requiring the integration of oncology, reproductive medicine, and medical genetics. The novelty of this review lies in its comprehensive synthesis of data on the impact of treatment and prevention of BRCA-associated cancer on fertility and a critical assessment of the effectiveness of fertility preservation strategies.

**Purpose of the study.** To summarize and analyze current advances, clinical guidelines, and unresolved issues related to preserving reproductive function in women carrying BRCA1/BRCA2 mutations.

**Materials and methods.** A systematic search of PubMed/MEDLINE, Embase, the Cochrane Library, and Web of Science was performed, along with an analysis of international guidelines (ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), ASCO (American Society of Clinical Oncology), ASRM (American Society for Reproductive Medicine), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO (European Society for Medical Oncology)). Keywords: "BRCA1," "BRCA2," "fertility preservation," "oocyte cryopreservation," "embryo cryopreservation," "ovarian tissue cryopreservation," "PGT-M," "PARP inhibitors," and "chemotherapy gonadotoxicity," in the period of 2005–2025. Studies with incomplete data, duplicates, reviews of low methodological quality, and case series with fewer than 10 observations were excluded. Priority was given to meta-analyses, RCTs, large cohorts, and consensus reports.

**Results.** The included studies included cancer patients before and after treatment, BRCA carriers with and without prophylactic strategies, and IVF/ICSI cohorts with cryopreservation. Alkylating agents and taxanes have been shown to increase the risk of premature ovarian failure, while GnRH agonists partially reduce the risk of ovarian toxicity. The efficacy of oocyte and embryo cryopreservation in BRCA-positive women is comparable to the population-based efficacy with optimized stimulation (GnRH antagonists, letrozole-containing protocols). Ovarian tissue cryopreservation is applicable in urgently needed patients but requires oncoprotective assessment. PGT-M ensures the selection of mutation-free embryos. Multidisciplinary pathways improve the timelines of referrals and the completion rate of fertility preservation programs.

**Conclusion.** Early identification of BRCA-positive women and the integration of a gynecologic oncologist, reproductive specialist, and geneticist enable personalized strategy selection: gamete/embryo cryopreservation, ovarian tissue, pharmacoprotection, and PGT-M. Standardized stimulation protocols and therapy timing, long-term safety and fertility data, and economic access models are needed. Improvements in biotechnology and patient pathways improve reproductive outcomes and quality of life.

**Keywords:** BRCA1, BRCA2, fertility, breast cancer, ovarian cancer, cryopreservation, oncoreproductology, preimplantation genetic diagnosis, multidisciplinary approach, hereditary cancer, ovarian reserve, reproductive counseling

**For citation:** Mikhailov S. I., Novikova E. G., Dzhabrailova D. Sh., Onofriychuk I. M., Saribekian E. K., Zolotukhina A. S., Revkova M. A., Shatalov P. A., Maksimov K. V., Ablitsova N. V., Khugaeva F. S., Duadze I. S., Efanov V. V., Zamaldinov N. D., Lisitsyna E. A., Zikiryakhodzhaev A. D. Fertility preservation in women with BRCA1/2-associated tumors: modern approaches, international recommendations, and multidisciplinary tactics. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(4): 46-58. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-5> EDN: GXIPDC

**For correspondence:** Stanislav I. Mikhailov – MD, oncologist, postgraduate researcher at the Department of Breast and Skin Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation  
Address: 3, 2nd Botkin passage, Moscow 125284, Russian Federation  
E-mail: dr-mih-s@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-6963>, eLibrary SPIN: 3645-1607, AuthorID: 1244439

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

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

The article was submitted 23.08.2025; approved after reviewing 10.11.2025; accepted for publication 28.11.2025.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

BRCA-мутации – это наследственные вариации в генах BRCA1 (Breast Cancer Susceptibility Gene 1) и BRCA2 (Breast Cancer Susceptibility Gene 2), играющих фундаментальную роль в обеспечении геномной стабильности клетки посредством высокоэффективных механизмов репарации двухцепочечных разрывов ДНК, осуществляемой по пути гомологичной рекомбинации [1]. Дисфункция этих генов, возникающая вследствие наличия патогенных мутаций, приводит к существенному снижению эффективности механизмов репарации ДНК, что, в свою очередь, значительно повышает риск развития злокачественных новообразований, среди которых наибольшую клиническую значимость имеют рак молочной железы (РМЖ) и рак яичников (РЯ). Согласно современным данным, носительство патогенных аллелей гена BRCA1 сопряжено с реализацией пожизненного риска развития РМЖ, достигающего 65–80 %, а также РЯ – до 40–60 % [2]. Для мутаций в гене BRCA2 аналогичные показатели составляют 45–60 % и 10–20 % соответственно. Следует особо отметить, что наследственная предрасположенность, связанная с наличием мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, может встречаться как у лиц женского, так и мужского пола. Однако клиническое значение этих мутаций существенно выше у женщин, что обусловлено значительно более высоким базовым риском развития ассоциированных злокачественных новообразований [3].

Выявление у пациентки мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 служит основанием для направления на специализированное генетическое консультирование, которое носит комплексный характер и включает ряд ключевых задач. В первую очередь, целью такого консультирования является информирование пациента и ближайших членов семьи о вероятности развития опухолевых заболеваний, связанных с выявленной мутацией, об особенностях молекулярно-генетического дефекта, а также о современных возможностях индивидуализированного наблюдения, профилактики и ранней диагностики злокачественных новообразований. Помимо этого, при подтверждении наследственной природы опухолевого процесса генетическое консультирование способствует формированию персонализированной тактики лечения, что включает обсуждение профилактических хирургических вмешательств. Также исключительно важной со-

ставляющей консультирования является оценка репродуктивных перспектив пациентки и детальное обсуждение рисков передачи мутаций будущему потомству, что требует привлечения специалистов в области репродукции и рассмотрения методов сохранения фертильности [4].

Особую актуальность проблема сохранения фертильности приобретает у молодых женщин репродуктивного возраста, которым вследствие наличия BRCA-мутаций и ранней диагностики опухолевого процесса зачастую требуется проведение интенсивного хирургического вмешательства и/или агрессивной системной терапии. Применение лекарственного лечения, а также выполнение профилактической сальпингоофорэктомии сопряжены с высоким риском истощения овариального резерва и развитием преждевременной менопаузы, что существенно ограничивает возможности сохранения детородной функции [5]. В подобных клинических ситуациях проведение своевременного и содержательного обсуждения с пациенткой вариантов сохранения фертильности должно начинаться уже на этапе постановки диагноза – до инициации специфического противоопухолевого лечения.

С учетом увеличения числа выявленных случаев BRCA-ассоциированных мутаций, внедрения современных методов молекулярно-генетического тестирования и расширяющихся возможностей вспомогательных репродуктивных технологий, вопросы сохранения фертильности у женщин с наследственными формами РМЖ и РЯ приобретают все большую клиническую и социальную значимость [6]. Комплексное решение данной задачи требует не только медицинской, но и мультидисциплинарной грамотной оценки, охватывающей этические, правовые и психологические аспекты, а также проведения дальнейших исследований, направленных на совершенствование тактики ведения и повышения качества жизни молодых пациенток с выявленными BRCA-мутациями, находящимися перед необходимостью лечения, способного негативно отразиться на репродуктивном потенциале [7].

### Международные рекомендации по сохранению фертильности у пациенток с BRCA1/2-мутацией

Вопрос сохранения фертильности у женщин с BRCA1/2-мутациями отражен во многих международных рекомендациях, включая руководства Европейского общества репродукции человека



и эмбриологии (ESHRE)<sup>1</sup>, Американского общества клинической онкологии (ASCO)<sup>2</sup>, Американского общества репродуктивной медицины (ASRM)<sup>3</sup>, а также ведущих онкологических и генетических профессиональных обществ, таких как: Европейское общество медицинской онкологии (ESMO)<sup>4</sup>, Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN)<sup>5</sup>, Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO)<sup>6</sup>, Европейское общество генетики человека (ESHG)<sup>7</sup>, Американский колледж медицинской генетики и геномики (ACMG)<sup>8</sup>. Современный мультидисциплинарный подход требует не только индивидуализации стратегии репродуктивного сохранения, но и учета специфики генетических рисков данной группы пациенток [8].

Согласно обновленным рекомендациям ESHRE и ASCO, всем женщинам фертильного возраста с выявленными BRCA1/2-мутациями или имеющим высокий риск их наличия вследствиеотягощенного семейного анамнеза, должно быть обеспечено своевременное информирование о возможностях и ограничениях методов сохранения фертильности. В руководствах ASCO отмечается, что консультирование по вопросам сохранения фертильности должно быть проведено всем пациенткам до начала потенциально гонадотоксичной терапии вне зависимости от конечного решения женщины относительно реализации сохраненных гамет или тканей в будущем [9].

ESHRE акцентирует внимание на важности генетического консультирования до проведения процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

и криоконсервации ооцитов/эмбрионов, а также обсуждения возможности преимплантационной генетической диагностики (PGT-M) с целью предупреждения передачи мутации потомству. Оба общества также рекомендуют рассматривать криоконсервацию ооцитов или эмбрионов как стандартный, наиболее эффективный метод, тогда как криоконсервация овариальной ткани может предлагаться в исключительных случаях с обязательной оценкой онкологического статуса пациентки и потенциальных рисков реимплантации мутированной ткани. ASRM также подчеркивает ограничения использования аутоимплантированной овариальной ткани именно у пациенток с BRCA1/2 из-за теоретически повышенного риска малигнизации или заноса микрометастазов [10].

В ряде консенсусных документов (NCCN, ESMO) подчеркивается необходимость интеграции обсуждения перспектив сохранения фертильности на этапе определения онкологической тактики, а также обеспечения междисциплинарного взаимодействия между онкологами и репродуктологами.

Рекомендация по реализации протоколов сохранения фертильности выносятся всем пациенткам фертильного возраста до старта химио- или лучевой терапии, которая может иметь гонадотоксический эффект, а также до проведения профилактической двусторонней овариэктомии или аднексэктомии, рекомендованной носительницам BRCA-мутаций с профилактической целью после завершения репродуктивного периода. Принципиально важно не упускать окно возможностей между постановкой диагноза и началом лечения.

У носительниц мутаций в генах BRCA1/2 наблюдаются отличия не только в тактике базового онкологического лечения и профилактики, но и в стратегии сохранения фертильности. У данной группы пациенток часто отмечается более низкий овариальный резерв уже к моменту постановки диагноза, что диктует необходимость раннего консультирования и быстрого принятия решения о сохранении фертильности.

### Методы сохранения репродуктивного потенциала при BRCA-ассоциированных заболеваниях

Современная онкорепродуктология предлагает ряд эффективных стратегий для сохранения фертильности у женщин с BRCA-мутациями, что особенно актуально с учетом неблагоприятного про-

<sup>1</sup> European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) [Internet]. Доступно по: <https://www.eshre.eu> – Прим. науч. ред.

<sup>2</sup> American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Internet]. Доступно по: <https://www.asco.org> – Прим. науч. ред.

<sup>3</sup> American Society for Reproductive Medicine (ASRM) [Internet]. Доступно по: <https://www.asrm.org> – Прим. науч. ред.

<sup>4</sup> European Society for Medical Oncology (ESMO) [Internet]. Доступно по: <https://www.esmo.org> – Прим. науч. ред.

<sup>5</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [Internet]. Доступно по: <https://www.nccn.org> – Прим. науч. ред.

<sup>6</sup> International Federation on Gynecology and Obstetrics (FIGO) [Internet]. Доступно по: <https://www.figo.org> – Прим. науч. ред.

<sup>7</sup> European Society of Human Genetics (ESHG) [Internet]. Доступно по: <https://www.eshg.org/home> – Прим. науч. ред.

<sup>8</sup> American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [Internet]. Доступно по: <https://www.acmg.net> – Прим. науч. ред.

гноза естественной репродуктивной функции при необходимости проведения агрессивной терапии. Выбор метода индивидуализируется на основании онкологического диагноза, времени, доступного до начала основного лечения, возраста пациентки, овариального резерва, а также ее репродуктивных планов [11].

Криоконсервация ооцитов является современным и общепринятым методом сохранения фертильности для женщин репродуктивного возраста. Процедура предполагает проведение контролируемой стимуляции с использованием гонадотропинов, после чего зрелые ооциты извлекаются трансвагинально под ультразвуковым контролем и подвергаются витрификации (ультрабыстрой заморозке), что обеспечивает максимальную сохранность структуры и функционального потенциала яйцеклеток при последующем криосохранении. Этот метод особенно предпочтителен для пациенток, не имеющих постоянного партнера или не готовых к оплодотворению на момент постановки диагноза. Криоконсервация ооцитов эффективна и безопасна, а также диагностически не связана с повышением риска злокачественного перерождения при BRCA-мутациях [12].

В исследовании, проведенном Собо А. и соавт., был осуществлен сравнительный анализ эффективности криоконсервации ооцитов методом витрификации у двух групп пациенток. В исследование были включены 5289 здоровых женщин и 1073 женщины с онкологическими заболеваниями. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимые различия в исходах между группами. В когорте здоровых женщин показатель выживаемости ооцитов после размораживания составил 91,4 %, тогда как у пациенток с онкологической патологией данный показатель был существенно ниже и составил 81,2 %. Частота наступления клинической беременности также значительно различалась между группами: 65,9 % в группе здоровых женщин против 42,8 % у пациенток онкологического профиля. Авторы установили, что у женщин в возрасте до 35 лет включительно фертильные показатели были значительно выше в группе здоровых пациенток. Однако после 35 лет статистически значимых различий между группами выявлено не было, что может свидетельствовать о доминирующем влиянии возрастного фактора на репродуктивные исходы в старшей возрастной когорте [13].

Что касается пациенток, которые являются носительницами мутаций в генах BRCA1/2, в рамках метаанализа, выполненного Corrado G. и соавт., был проведен анализ шести исследований, посвященных влиянию мутаций на исходы процедур сохранения фертильности. Общая выборка составила 1848 пациенток, из которых 265 являлись носительницами мутаций в гене BRCA1/2. Результаты анализируемых исследований демонстрируют противоречивые данные относительно овариального ответа на гонадотропную стимуляцию. В большей части исследований отмечался сниженный овариальный резерв и худший ответ на стимуляцию у BRCA-позитивных пациенток, что проявлялось меньшим количеством полученных ооцитов и эмбрионов. Другие работы не выявили значимых различий в эффективности процедур между носительницами мутаций и контрольной группой [14].

Еще одно французское исследование Corrado G. и соавт., проведенное с целью сравнительного анализа между 57 пациентками с мутациями в гене BRCA и 277 пациенток контрольной группы без мутаций, в котором сравнивался показатель созревания незрелых ооцитов *in vitro*. Статистически значимых различий в показателях созревания ооцитов между группами выявлено не было. Средний процент созревания ооцитов составил 68,4 % в группе BRCA-позитивных пациенток против 71,2 % в контрольной группе ( $p = 0,287$ ). Качество получаемых ооцитов также не различалось между группами: доля ооцитов с нормальной морфологией была сопоставимой (82,1 % vs 84,5 %,  $p = 0,412$ ). Интересно, что в данном исследовании при анализе подгрупп не было выявлено различий в эффективности созревания в зависимости от типа мутации (BRCA1 vs BRCA2) или возраста пациенток. Время культивирования до достижения метафазы II также было сходным в обеих группах (24–26 часов). Данные результаты склоняются в сторону того, что мутации BRCA не влияют на способность ооцитов к созреванию *in vitro*, что является обнадеживающим фактором для программ сохранения фертильности у данной категории пациенток [14].

Криоконсервация эмбрионов – метод выбора для пациенток, имеющих постоянного полового партнера и/или четкие репродуктивные планы. На этапе экстракорпорального оплодотворения выращенные эмбрионы подвергаются криоконсервации и хранятся до момента, когда женщина будет готова к беременности. Этот способ демон-

стрирует наивысшую эффективность среди всех ассистируемых репродуктивных технологий, однако организационно требует больше времени, что не всегда возможно при необходимости срочно начать онкологическую терапию [15, 16]

Криоконсервация овариальной ткани – инновационный, активно развивающийся метод, потенциально интересный для пациенток, которым требуется немедленное начало лечения или невозможно проведение контроля суперовуляции из-за особенностей опухолевого процесса. Суть метода заключается в лапароскопическом заборе фрагментов коркового слоя яичника с последующим их криохранением и возможной автотрансплантацией после завершения онкотерапии. Реимплантация позволяет восстановить не только фертильность, но и гормональную функцию яичников. Однако у носительниц BRCA-мутаций потенциальным риском является возврат опухолевых клеток при трансплантации ткани. Поэтому международные рекомендации рассматривают криоконсервацию овариальной ткани у пациенток с BRCA-мутациями как опцию с ограниченной применимостью, и вопрос о ее реализации требует очень взвешенного индивидуального подхода, акцентируя междисциплинарное консультирование [17].

Использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) во время химиотерапии – подход, основанный на временной медикаментозной «отключке» яичников с целью минимизации повреждающего действия цитостатиков на фолликулярный аппарат. Агонисты ГнРГ индуцируют транзиторную супрессию гонадотропной оси, тем самым переводя яичники в функционально «покойное» состояние. Крупные метаанализы и рандомизированные исследования подтверждают, что данный метод уменьшает риск преждевременной овариальной недостаточности и сохраняет вероятность спонтанной беременности после завершения лечения, но не заменяет полноценные криопротоколы, а служит дополнительной стратегией при невозможности или отказе от криоконсервации [18]. Отдельного внимания требует уточнение статуса опухоли, поскольку использование аГнРГ противопоказано при некоторых гестационно независимых неоплазиях. Протокол стимуляции с аГнРГ предполагает предварительную оценку овариального резерва посредством определения уровня антимюллера гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и подсчета антральных

фолликулов, после чего инициируется стимуляция гонадотропинами с последующим мониторингом уровня эстрадиола и ультразвуковой фолликулометрией. Согласно результатам крупных рандомизированных исследований POEMS (Prevention of Early Menopause Study), SWOGS0230 и PROMISE (Prevention of Chemotherapy-Induced Menopause), проведенных у больных РМЖ, установлено, что добавление агонистов ГнРГ к стандартной химиотерапии достоверно предотвращает развитие недостаточности яичников по сравнению с применением только химиотерапии и обеспечивает статистически значимо более высокий уровень наступления беременности в последующем. Однако важно подчеркнуть, что терапия агонистами ГнРГ не может рассматриваться в качестве замены существующих методов сохранения фертильности и должна применяться как дополнительная стратегия гонадопротекции в комплексном подходе к сохранению репродуктивной функции [19].

Еще один метод – использование донорских ооцитов, рассматривается как резервный вариант для женщин, утративших овариальный резерв вследствие проведенного лечения либо имеющих исходно низкие шансы на успех ЭКО со своими собственными яйцеклетками. Использование донорских ооцитов дает возможность реализовать потенциал гестации и рождения ребенка даже при полной утрате собственной фертильности, но сопряжено с психологическими, этическими и юридическими аспектами, которые должны обсуждаться с будущими родителями. Кроме того, использование донорских гамет полностью устраняет риск передачи BRCA-мутации потомству.

Разработка и создание искусственных, или биоинженерных яичников, представляют собой одну из наиболее перспективных областей исследований. Под искусственным яичником подразумевают трехмерную биосовместимую матрицу, на которую заселяются фолликулярные клетки и незрелые ооциты пациентки либо донорский материал. Такие конструкции теоретически решают проблему возврата злокачественных клеток и могут сочетать восстановление эндокринной функции и фертильности. В перспективе исследуются новые молекулярные цели для фармакологической защиты женской репродуктивной системы. Разрабатываются препараты, способные селективно блокировать апоптотический каскад или оказывать цитопротекторное действие непосредственно на овариальные фолликулы [20].

Следует подчеркнуть, что своевременное направление пациентки на консультацию к репродуктологу и подбор индивидуальной стратегии сохранения фертильности являются неотъемлемой частью современного мультидисциплинарного подхода к ведению женщин с BRCA-мутациями, что позволяет поддерживать их право на реализацию репродуктивных планов и улучшает качество жизни в долгосрочной перспективе.

### **Генетический скрининг на BRCA-мутации для предотвращения передачи потомству**

Гены BRCA1 и BRCA2 являются высокопенетрантными супрессорами опухолей. Мутации в этих генах наследуются по аутосомно-доминантному типу. Это означает, что каждая беременность женщин, являющихся носителями патогенной мутации в генах BRCA1 или BRCA2, сопряжена с 50 % риском передачи этой мутации ребенку, вне зависимости от его пола. Мутации одинаково передаются как по материнской, так и по отцовской линии – наследственная предрасположенность реализуется через гомологичный дефектный аллель, и даже при наличии одной нарушенной копии гена существенно увеличивается риск развития ассоциированных с BRCA опухолей [21].

На сегодняшний день важным инструментом снижения риска передачи потомству патогенной BRCA-мутации является технология преимплантационной генетической диагностики (PGT-M). Эта процедура производится в рамках программ ЭКО. На стадии бластоцисты проводится биопсия нескольких клеток трофобласта, после чего анализ ДНК позволяет точно определить наличие или отсутствие мутации BRCA1/2 в каждом отдельном эмбрионе [22]. На основании полученных данных к переносу в полость матки отбираются только эмбрионы, не унаследовавшие мутацию [23].

Существует еще один метод исследования BRCA-мутаций методом забора крови из пуповины. Пуповинная кровь рассматривается как один из возможных источников ДНК, особенно в неонатальном периоде. Пуповинная кровь содержит достаточное количество ядерных клеток, позволяющее выделить генетический материал для проведения анализа на наличие известных наследственных мутаций, включая BRCA1 и BRCA2. Такой подход может быть применен, например, если требуется определить носительство мутации у новорожденного в рамках семейного генетического скрининга

или по показаниям в неонатологии. Кроме того, генетический анализ пуповинной крови имеет преимущество неинвазивного сбора сразу после рождения, что обеспечивает высокую безопасность и информативность [24, 25].

Репродуктивное консультирование пациентов с носительством BRCA-мутаций должно включать обсуждение рисков передачи дефектного аллеля потомству и информирование о современных возможностях преимплантационной генетической диагностики как этически, так и клинически значимого способа прерывания аутосомно-доминантной передачи предрасположенности к злокачественным заболеваниям [26]. Это позволяет дать семье право осознанного выбора в вопросах планирования здорового потомства.

### **Репродуктивные потери при BRCA-ассоциированной терапии**

Комплексное лечение злокачественных заболеваний у пациенток с BRCA-мутацией оказывает выраженное негативное воздействие на репродуктивную функцию, что в первую очередь отражается на состоянии овариального резерва и гормональной активности. Ключевые компоненты современной противоопухолевой терапии, такие как химиотерапия, лучевая терапия и хирургические вмешательства, по отдельности и в сочетании существенно повышают риск преждевременной овариальной недостаточности.

Химиотерапия является одним из основных факторов, приводящих к потере овариального резерва. Препараты, используемые для лечения РМЖ и РЯ, обладают выраженным гонадотоксичным действием. Токсичность обусловлена прямым повреждением пролиферирующих гранулезных клеток и индуцированием апоптоза растущих фолликулов [27]. Развитие связанной с лечением аменореи (treatment-related amenorrhea – TRA) у онкологических пациентов определяется комплексом взаимосвязанных факторов, среди которых ключевое значение имеют возраст пациентки, исходный состав овариального резерва до начала терапии и наличие патогенных вариантов генов BRCA. Химиотерапевтические схемы, включающие циклофосфамид, доксорубицин и таксаны, демонстрируют высокую гонадотоксичность, приводя к развитию TRA в 83,6 % случаев с характерным снижением уровня АМГ, который, однако, показывает тенденцию к восстановлению через три года после завершения лечения. Возрастная стра-



тификация риска развития TRA выявляет четкую корреляцию: пациенты старше 35 лет имеют в три раза более высокую вероятность развития данного состояния. Восстановление репродуктивной функции после TRA характеризуется относительно благоприятным прогнозом: приблизительно у 70 % пациенток менструальная функция восстанавливается в течение первого года, а у 90 % – в течение двух лет после завершения химиотерапии. Носители мутаций BRCA демонстрируют дополнительные особенности репродуктивного старения, включая более раннее наступление менопаузы на 1–3 года по сравнению с общей популяцией [28].

Вопрос об изначальном уровне АМГ у пациенток с мутациями в гене BRCA представляет особый интерес в контексте оценки овариального резерва. Многочисленные исследования были направлены на изучение того, характеризуются ли носительницы герминальных патогенных вариантов BRCA1/2 с реализованным РМЖ более низким исходным уровнем АМГ и/или сниженным ответом на контролируемую стимуляцию яичников по сравнению с пациентками без данных мутаций. Анализ накопленных данных демонстрирует значительную гетерогенность результатов, что создает определенные сложности в интерпретации и формулировании единых клинических рекомендаций [29].

Одной из дилемм современной онкологии является потенциальный конфликт между стремлением сохранить репродуктивную функцию молодых женщин и необходимостью своевременного начала противоопухолевого лечения. Процедуры сохранения фертильности, требующие дополнительного времени на планирование и проведение, могут отсрочить назначение химиотерапии, что теоретически способно негативно повлиять на онкологический прогноз.

Ретроспективное исследование Greer A. и соавт., в котором приняли участия 272 женщины больных РМЖ 0–III стадии показало, что процедура сохранения фертильности у 123 пациенток увеличили время до начала лечения, в среднем на 10 дней по сравнению с контрольной группой (149 пациенток). Несмотря на задержку, онкологические исходы остались сопоставимыми: трехлетняя выживаемость без прогрессирования 85,4 % против 79,4 % ( $p = 0,411$ ), общая выживаемость 95,5 % против 93,5 % ( $p = 0,854$ ) [30].

В современной репродуктивной медицине применяется концепция случайного старта стимуляции

яичников (Random Start), позволяющая инициировать стимуляцию в любой день менструального цикла без ущерба для качества получаемых ооцитов, что особенно актуально для онкологических пациенток, нуждающихся в немедленном начале химиотерапии. У пациенток с гормонопозитивным РМЖ применяется комбинированный протокол с ингибиторами ароматазы, поскольку стандартная стимуляция яичников приводит к супрафизиологическому повышению уровня эстрадиола, что может негативно влиять на прогрессирование заболевания. В связи с этим одновременно с началом введения гонадотропинов назначается ингибитор ароматазы для подавления роста уровня эстрадиола, при этом прием препарата продолжается в течение 7 дней после извлечения ооцитов до снижения уровня эстрадиола ниже 50 пг/мл. В качестве финального этапа стимуляции используется «двойной триггер», представляющий собой одновременное применение хорионического гонадотропина человека и агониста ГнРГ, где хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) действует непосредственно на фолликулы, стимулируя их финальное созревание, а агонист ГнРГ способствует повышению уровня лютеинизирующего гормона в гипофизе, что особенно эффективно у больных РМЖ в протоколах с ингибиторами ароматазы при риске низкой скорости созревания или низком ожидаемом выходе ооцитов вследствие сниженного овариального резерва [31].

Гормональная терапия, как правило, не оказывает прямого разрушающего действия на яичники и не вызывает угнетения овариального резерва в традиционном понимании. Однако особенности ее применения следует учитывать при планировании семьи, так как стандартная продолжительность терапии обычно составляет от 5 до 10 лет. За этот период, особенно у женщин репродуктивного возраста, естественным образом уменьшается овариальный резерв и повышается риск развития возрастного бесплодия, что зачастую значительно снижает их перспективы наступления беременности после завершения лечения [32].

Лучевая терапия, особенно при облучении области малого таза или брюшной полости, также неблагоприятно сказывается на репродуктивной функции. Яичники высокочувствительны к ионизирующему облучению, и даже относительно низкие дозы радиации могут приводить к необратимому повреждению фолликулярного резерва. Нарушение



функции яичников проявляется снижением уровня эстрогенов, повышением ФСГ и клиническими признаками ятрогенной менопаузы. Характер и степень повреждения зависят от радиационной дозы и объема облучаемых тканей [33, 34].

Хирургические методы лечения при BRCA-ассоциированных онкологических заболеваниях часто предполагают выполнение радикальных вмешательств – двусторонней овариэктомии (удаление яичников) или сальпингоофорэктомии (удаление яичников с маточными трубами). Такие операции, даже если они носят профилактический характер, влекут за собой мгновенную потерю овариальной функции с развитием клиники ятрогенной менопаузы, вторичной аменореи и невозможности самостоятельного зачатия. Также, дополнительно особого внимания заслуживает профилактическая мастэктомия. Хотя данное вмешательство не приводит к прямой утрате репродуктивного потенциала, молочная железа играет значительную биологическую роль в процессе репродукции. Молочная железа является не только символом женственности, но и критически важна для грудного вскармливания новорожденного, что непосредственно влияет на формирование материнско-детских связей, на питание и иммунную защиту ребенка [35]. К тому же, потеря молочных желез зачастую сопровождается выраженными психоэмоциональными переживаниями, связанными с изменением образа тела и ощущением собственной женской идентичности, что может негативно влиять на решение о будущем материнстве. Вопрос о целесообразности и сроках проведения профилактических хирургических вмешательств у женщин с выявленными патогенными мутациями в BRCA1 и BRCA2, но еще не реализовавших свой репродуктивный потенциал и не имеющих клинических проявлений опухолевого процесса, остается предметом оживленной научной дискуссии и требует индивидуального подхода. Проведение профилактической мастэктомии у носителей патогенных вариантов генов BRCA1 и BRCA2 приводит к снижению вероятности развития РМЖ примерно на 90–95 %. Профилактическая двусторонняя сальпинго-офорэктомия позволяет уменьшить риск возникновения РЯ и маточных труб более чем на 80–90 % [36].

Международные клинические рекомендации, опирающиеся на консенсус ведущих онкологических и генетических обществ (NCCN, ESMO, SGO, ASCO и др.), подтверждают, что профилактическая

двусторонняя мастэктомия и/или двусторонняя сальпингоофорэктомия значительно снижают риск развития РМЖ и РЯ у носительниц BRCA-мутаций. Однако вопросы о сроках выполнения данных вмешательств, особенно у молодых женщин, остаются открытыми. Ранняя профилактическая операция, несомненно, минимизирует кумулятивный риск реализации опухолевого заболевания, однако сопряжена с выраженными последствиями для качества жизни, детородной функции, психоэмоционального фона, а также гормонального баланса. Ряд рекомендаций (NCCN, ESMO) указывает на возможность отсроченного выполнения профилактической операции до завершения деторождения – как правило, до возраста 35–40 лет для BRCA1 и 40–45 лет для BRCA2, при условии тщательного онкологического диспансерного наблюдения [37].

Таким образом, все основные компоненты комплексного лечения злокачественных новообразований у пациенток с BRCA-мутацией, в той или иной степени, сопряжены с риском выраженного нарушения репродуктивной функции. Это обуславливает критическую необходимость раннего, еще до начала специфического лечения, обсуждения со специалистом вопросов сохранения фертильности и индивидуального планирования репродуктивной тактики у каждой пациентки данной группы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема сохранения фертильности у женщин с патогенными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 является одной из наиболее остро стоящих на стыке онкологии, репродуктивной медицины и медицинской генетики. Эта категория пациенток находится в зоне крайне высокого онкологического риска, а современные методы лечения – хирургические вмешательства, химио- и лучевая терапия – сопряжены с угрозой утраты овариального резерва и развитием преждевременной менопаузы, что фактически приводит к инфертильности, нарушает гормональный баланс и снижает качество жизни в долгосрочной перспективе.

Всесторонняя оценка репродуктивных рисков, проведение комплексного генетического консультирования, а также целенаправленное информирование пациентки о существующих методах сохранения фертильности являются неотъемлемой частью мультидисциплинарного подхода. В современных рекомендациях подчеркивается критиче-

ская важность раннего направления пациентки к специалистам по репродукции: оптимизация сроков диагностики и лечения позволяет реализовать эффективные стратегии криоконсервации ооцитов или эмбрионов, что обеспечивает возможность рождения биологически родного ребенка даже после завершения противоопухолевой терапии. Кроме того, активное внедрение преимплантационного генетического тестирования (PGT-M) значительно снижает риск передачи патогенной BRCA-мутации потомству, что этически и клинически важно для семей с обремененным анамнезом наследственных опухолей. Важным направлением развития является совершенствование биотехнологических и медикаментозных методик защиты яичникового резерва, включая создание искусственных яичников и фармакологическую профилактику гонадотоксического действия системной терапии. Эффективность и долгосрочная безопасность этих инновационных подходов в настоящее время являются предметом пристального научного интереса, что обуславливает необходимость дальнейших фундаментальных и клинических исследований.

Не менее значимой задачей остается оптимизация тактики проведения профилактических вме-

шательств (мастэктомии, сальпингоофорэктомии) у носительниц BRCA-мутаций при не реализованном онкологическом заболевании. Современные данные свидетельствуют о допустимости отсрочки радикальных вмешательств до завершения реализации репродуктивных планов в сочетании с динамическим специализированным наблюдением, что позволяет сохранить шанс на рождение ребенка без значимого увеличения онкологического риска при условии строгого соблюдения индивидуальных схем скрининга.

Таким образом, практическая реализация мультидисциплинарной и персонализированной стратегии ведения женщин с BRCA1/2-мутациями, ориентированной не только на профилактику и своевременное лечение злокачественных опухолей, но и на сохранение и восстановление репродуктивного здоровья, должна стать приоритетом современной клинической медицины. Только такой комплексный подход, включающий медицинские, генетические, психологические и этико-правовые аспекты, способен существенно повысить качество жизни пациенток, предоставив им возможность осознанного выбора относительно будущего материнства и благополучия последующих поколений.

### Список источников

1. Safi LA, Al-Safi ZA. Fertility counseling for patients with hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2025 Aug 1;37(4):188–192. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000001038>
2. Шегай П. В., Шаталов П. А., Шинкаркина А. П., Райгородская М. П., Федюшкина И. В., Болотина Л. В., и др. Молекулярно-генетические исследования в онкологии. Учебно-методическое пособие. Обнинск, 2023.
3. Lambertini M, Blondeaux E, Tomasello LM, Agostinetto E, Hamy AS, Kim HJ, et al. Clinical Behavior of Breast Cancer in Young BRCA Carriers and Prediagnostic Awareness of Germline BRCA Status. *J Clin Oncol*. 2025 May 10;43(14):1706–1719. <https://doi.org/10.1200/jco-24-01334>
4. Павлова Н. В., Дёмин С. С., Чурносоев М. И., Пономаренко И. В. Современный взгляд на роль генетических факторов в этиопатогенезе рака молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2024;11(2):50–62. <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2024-11-2-50-62>
5. Ahmad MF, Sugishita Y, Suzuki-Takahashi Y, Sawada S, Iwahata H, Shiraishi E, et al. Case Report: Young Adults With Breast Cancer: A Case Series of Fertility Preservation Management and Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 6;8:670872. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.670872>
6. Baltacı E, Kazancı F, Şahin Fİ. BRCA, infertility, and fertility preservation: a review for counseling. *J Assist Reprod Genet*. 2023 Mar;40(3):465–472. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02725-y>
7. Arab S, Tulandi T, Buckett W. Hereditary breast cancer and fertility preservation outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2022 May;39(5):1163–1168. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02486-0>
8. Magaton IM, Arecco L, Mariamidze E, Jankovic K, Stana M, Buzzatti G, et al. Fertility and Pregnancy-Related Issues in Young BRCA Carriers With Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2024 Jun 14;18:11782234241261429. <https://doi.org/10.1177/11782234241261429>

9. Dervin T, Ranisavjevic N, Laot L, Mayeur A, Duperier C, Steffann J, et al. Knowledge, acceptability and personal attitude toward pre-implantation 1 genetic testing (PGT) and pre-natal diagnosis (PND) for females carrying BRCA pathogenic variant according to fertility preservation experience. *J Assist Reprod Genet.* 2023 Jun;40(6):1381–1390. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02798-9>
10. Шаталов П. А., Веселовский Е. М., Райгородская М. П., Шинкаркина А. П., Мурзаева А. В., и др. Интеграция NGS-тестирования со стандартными методами молекулярно-генетических исследований в онкологии. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2024;13(6):84–90.
11. Park SY, Jeong K, Cho EH, Chung HW. Controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with breast cancer: Practical issues. *Clin Exp Reprod Med.* 2021 Mar;48(1):1–10. <https://doi.org/10.5653/cerm.2020.03594>
12. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, Dechene J, Azim HA Jr, Desir J, et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2018 Jan 1;29(1):237–243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx639>
13. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod.* 2018 Dec 1;33(12):2222–2231. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey321>
14. Corrado G, Marchetti C, Trozzi R, Scambia G, Fagotti A. Fertility preservation in patients with BRCA mutations or Lynch syndrome. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Mar;31(3):332–338. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002071>
15. Arecco L, Perachino M, Damassi A, Latocca MM, Soldato D, Vallome G, et al. Burning Questions in the Oncofertility Counseling of Young Breast Cancer Patients. *Breast Cancer (Auckl).* 2020 Sep 4;14:1178223420954179. <https://doi.org/10.1177/1178223420954179>
16. Oktay KH, Turan V. Ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in females with cancer. *Curr Opin Oncol.* 2023 Sep 1;35(5):412–419. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000977>
17. Nahshon C, Lavie O, Oron G. Attitude of BRCA1/2 mutation carriers towards fertility preservation, family planning and pre-implantation genetic testing for primary prevention of breast and ovarian cancer in the next generation. *J Assist Reprod Genet.* 2023 Dec;40(12):2835–2842. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02954-1>
18. Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetti E, Hamy AS, Kim HJ, Di Meglio A, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study. *JAMA.* 2024 Jan 2;331(1):49–59. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.25463>
19. Razeti MG, Soldato D, Arecco L, Levaggi A, Puglisi S, Solinas C, Agostinetti E, Spinaci S, Lapuchesky L, Genova C, Massarotti C, Lambertini M. Approaches to Fertility Preservation for Young Women With Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2023 Apr;23(3):241–248. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.01.006>
20. Dias Nunes J, Demeestere I, Devos M. BRCA Mutations and Fertility Preservation. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 22;25(1):204. <https://doi.org/10.3390/ijms25010204>
21. Kim SW, Kim TH, Han JY, Kim SK, Lee JR, Jee UC, Suh CS, Kim SH. Impact of BRCA mutations and hormone receptor status on reproductive potential in breast cancer patients undergoing fertility preservation. *Gynecol Endocrinol.* 2022 Mar;38(3):227–230. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2002294>
22. Fabiani C, Guarino A, Meneghini C, Licata E, Paciotti G, Miriello D, et al. Oocyte Quality Assessment in Breast Cancer: Implications for Fertility Preservation. *Cancers (Basel).* 2022 Nov 21;14(22):5718. <https://doi.org/10.3390/cancers14225718>
23. Buonomo B, Massarotti C, Dellino M, Anserini P, Ferrari A, Campanella M, et al. Reproductive issues in carriers of germline pathogenic variants in the BRCA1/2 genes: an expert meeting. *BMC Med.* 2021 Sep 10;19(1):205. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02081-7>
24. Knabben L, Siegenthaler F, Imboden S, Mueller MD. Fertility in BRCA mutation carriers: counseling BRCA-mutated patients on reproductive issues. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2020 Oct 6;43(2):171–177. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0005>
25. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of fertility treatments in BRCA1/2 mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Sep;302(3):715–720. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05690-4>
26. Dellino M, D'Amato A, Battista G, Cormio G, Vimercati A, Loizzi V, et al. Reproductive outcomes in women with BRCA 1/2 germline mutations: A retrospective observational study and literature review. *Open Med (Wars).* 2024 Aug 20;19(1):20249999. <https://doi.org/10.1515/med-2024-9999>
27. Shapira M, Sella T, Safrai M, Villain E, Lifshitz D, Orvieto R, et al. Long-term safety of controlled ovarian stimulation for fertility preservation before chemotherapy treatment in patients with breast cancer. *Fertil Steril.* 2025 Mar;123(3):477–487. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.10.014>
28. Macklon KT, Bülow N, Christensen H, Hartwell D, Kirkegaard K, Kristensen SG, et al. Nedfrysning af oocytter som fertilitetsbevaring på benign medicinsk og social indikation [Freezing of oocytes as fertility preservation for benign medical and social indication]. *Ugeskr Laeger.* 2025 Jan 6;187(2):V07240478. Danish. <https://doi.org/10.61409/v07240478>

29. Silvestris E, Cormio G, Loizzi V, Corrado G, Arezzo F, Petracca EA. Fertility Preservation in BRCA1/2 Germline Mutation Carriers: An Overview. *Life (Basel)*. 2024 May 10;14(5):615. <https://doi.org/10.3390/life14050615>
30. Greer AC, Lanes A, Poorvu PD, Kennedy P, Thomas AM, Partridge AH, Ginsburg ES. The impact of fertility preservation on the timing of breast cancer treatment, recurrence, and survival. *Cancer*. 2021 Oct 15;127(20):3872–3880. <https://doi.org/10.1002/cncr.33601>
31. Laot L, Sonigo C, Nobre J, Benachi A, Dervin T, El Moujahed L, et al. Should Preimplantation Genetic Testing (PGT) Systematically Be Proposed to BRCA Pathogenic Variant Carriers? *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 24;14(23):5769. <https://doi.org/10.3390/cancers14235769>
32. Калинин О. Б., Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Майорова М. О., Николаева Н. А. Особенности тактики ведения при носительстве мутаций в генах BRCA у женщин. *Пульс*. 2024;26(5):12–18.
33. Dias Nunes J, Demeestere I, Devos M. BRCA Mutations and Fertility Preservation. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 22;25(1):204. <https://doi.org/10.3390/ijms25010204>
34. Новикова О. В., Новикова Е. Г., Волченко Н. Н., Лозовая Ю. А., Авасова Ч. А., Скрепцова Н. С., Чархифалакян А. В. Лечение рецидивов атипической гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2018;1(19):68–76.
35. Михайлов С. И., Зикирходжаев А. Д., Онофрийчук И. М., Запиров Г. М., Замалдинов Н. Д. Взаимосвязь гормон-положительного статуса опухоли у больных РМЖ с носительством мутации в гене BRCA2. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2025;25(1):41–52.
36. Краснопольская К. В., Новикова О. В., Гарина А. О., Дунаева Е. А., Исакова К. М., Ершова И. Ю., и др. Первый в России опыт проведения программы эко и рождения ребенка после комбинированного лечения рака шейки матки с транспозицией яичников. *Онкогинекология*. 2024;2(50):49–59.
37. Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetto E, Hamy AS, Kim HJ, Di Meglio A, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study. *JAMA*. 2024 Jan 2;331(1):49–59. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.25463>

#### Информация об авторах:

Михайлов Станислав Игоревич ✉ – врач-онколог, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-6963>, eLibrary SPIN: 3645-1607, AuthorID: 1244439

Новикова Елена Григорьевна – д.м.н., профессор, руководитель гинекологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2768-5698>, eLibrary SPIN: 2143-9975, AuthorID: 103741, Scopus Author ID: 7102446296

Джабраилова Джамиля Шринбековна – врач-онколог общеклинического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7283-2530>, eLibrary SPIN: 7557-6089, AuthorID: 1065769, Scopus Author ID: 57346739500

Онофрийчук Ирина Михайловна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1742-3205>, eLibrary SPIN: 2577-4539, AuthorID: 885003, Scopus Author ID: 57828851200

Сарибекян Эрик Карлович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0827-7998>, eLibrary SPIN: 3491-0586, AuthorID: 722452, Scopus Author ID: 55901022200

Золотухина Алина Сергеевна – врач-онколог отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-7758>, eLibrary SPIN: 7857-2028, AuthorID: 1299365

Ревкова Мария Александровна – врач-генетик Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7944-0521>, eLibrary SPIN: 2083-9457, AuthorID: 1211597

Шаталов Петр Алексеевич – врач-генетик, руководитель отдела молекулярно-биологических исследований Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5374-8547>, eLibrary SPIN: 1346-1353, AuthorID: 673418, Scopus Author ID: 56712430900, WoS ResearcherID: NPH-0799-2023



Mikhailov S. I.<sup>✉</sup>, Novikova E. G., Dzhabrailova D. Sh., Onofriyчук I. M., Saribekian E. K., Zolotukhina A. S., Revkova M. A., Shatalov P. A., Maksimov K. V., Ablitsova N. V., Khugaeva F. S., Duadze I. S., Efanov V. V., Zamaldinov N. D., Lisitsyna E. A., Zikiryakhodzhayev A. D. Fertility preservation in women with BRCA1/2-associated tumors: modern approaches, international recommendations, and multidisciplinary tactics

Максимов Кирилл Владимирович – врач отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>, eLibrary SPIN: 6265-8170, AuthorID: 1064283, Scopus Author ID: 57990902800

Аблицова Наталья Валерьевна – к.м.н., врач-онколог отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-1931>, eLibrary SPIN: 7989-9604, AuthorID: 721312

Хугаева Фатима Славиковна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-0445>, eLibrary SPIN: 3643-0421, AuthorID: 1065404

Дуадзе Илона Селимовна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-584X>, eLibrary SPIN: 4663-9473, AuthorID: 1101806, Scopus Author ID: 57347062700

Ефанов Виктор Владимирович – к.м.н., врач отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-2698>, eLibrary SPIN: 2024-5600, AuthorID: 248496, Scopus Author ID: 57220129011

Замалдинов Надир Дамирович – врач-онколог общеклинического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5839-0510>, eLibrary SPIN: 7113-0169, AuthorID: 1249660

Лисицына Элина Александровна – врач-онколог, аспирант Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0870-4857>

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович – д.м.н., заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, eLibrary SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, Scopus Author ID: 57188717273

---

#### Вклад авторов:

Михайлов С. И. – написание исходного текста обзора, сбор и обработка публикаций, первичный анализ материалов, формирование общей концепции обзора;  
Новикова Е. Г. – научное руководство, редактирование исходного текста обзора, доработка аргументации;  
Джабраилова Д. Ш. – научное руководство, редактирование исходного текста обзора, доработка аргументации;  
Онофрийчук И. М. – обработка и систематизация источников, участие в итоговых выводах.  
Сарибекян Э. К. – развитие методологии обзора, критерии включения/исключения, оценка согласованности результатов, итоговые выводы;  
Золотухина А. С. – библиографический поиск, оформление ссылок и списка литературы;  
Ревкова М. А. – проверка корректности ссылок и цитат, техническое редактирование;  
Шаталов П. А. – научное руководство, методология сравнения исследований, итоговые выводы;  
Максимов К. В. – обработка и агрегирование данных обзора;  
Аблицова Н. В. – оценка качества включенных исследований;  
Хугаева Ф. С. – поиск источников на русском языке, унификация терминов и переводов, вычитка текста на предмет терминологической согласованности;  
Дуадзе И. С. – оценка качества включенных исследований;  
Ефанов В. В. – анализ практических выводов, формулировка ограничений и перспектив;  
Замалдинов Н. Д. – библиографический поиск, оформление ссылок и списка литературы;  
Лисицына Э. А. – финальное научное редактирование текста обзора, унификация стиля и ссылок;  
Зикиряходжаев А. Д. – научное руководство, развитие методологии поиска и отбора, итоговые выводы.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.



## Использование методов иммунотерапии с применением дендритноклеточных вакцин в онкогинекологии

Г. В. Жукова<sup>✉</sup>, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, Т. И. Моисеенко, А. П. Меньшенина,  
А. И. Шихлярова, В. А. Бандовкина, Е. И. Сурикова, Е. В. Шалашная,  
Ю. А. Петрова, П. С. Качесова

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

✉ [galya\\_57@mail.ru](mailto:galya_57@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

Разработка методов противоопухолевого лечения, направленных на восстановление системной и локальной иммунной регуляции, рассматривается в качестве наиболее перспективной стратегии в современной онкологии. Большой интерес представляют технологии с использованием дендритноклеточных вакцин (ДКВ), отличающиеся отсутствием токсичности и соответствующие фундаментальным иммунным механизмам противоопухолевой резистентности.

**Цель исследования.** Изучить эффективность методов иммунотерапии онкогинекологических заболеваний с использованием ДКВ и перспективные направления их развития

**Материалы и методы.** Проведен поиск литературы в библиографических реестрах MEDLINE, ClinicalTrial.gov., eLIBRARY и КиберЛенинка, с использованием поисковых систем PubMed, Google Scholar. Подавляющее большинство источников включены в базы данных Scopus и WoS. В настоящем обзоре рассмотрено более 60 работ на русском и английском языках, более 50 % которых опубликованы в течение последних пяти лет.

**Результаты.** Проанализированы сведения о результатах применения ДКВ при терапии распространенных форм рака шейки матки, рака эндометрия и рака яичников. Положительные эффекты ДКВ включают временную стабилизацию заболевания, увеличение продолжительности и качества жизни при распространенном злокачественном процессе, повышение эффективности химиотерапии после ДКВ, отдельные случаи частичной и полной ремиссии. Рассматривают причины недостаточной эффективности ДКВ, варианты сочетания данной технологии с другими методами иммунотерапии и традиционным противоопухолевым лечением. Невысокая эффективность ДКВ в отношении онкогинекологических заболеваний на современном этапе может быть обусловлена недостаточной разработанностью технологии и объективными сложностями преодоления механизмов уклонения опухоли от иммунного надзора.

**Заключение.** Потенциал ДКВ как метода противоопухолевого лечения в настоящее время не реализован. Анализ современных достижений в области иммунотерапии, молекулярной биологии, нанотехнологий и подходов к активизации системных и локальных механизмов противоопухолевой резистентности позволяет определить направление дальнейших исследований, нацеленных на повышение эффективности ДКВ как важного компонента комплексного лечения онкогинекологических заболеваний.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, дендритноклеточные вакцины, опухолеспецифические иммунные реакции, рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичников

**Для цитирования:** Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Шихлярова А. И., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Шалашная Е. В., Петрова Ю. А., Качесова П. С. Использование методов иммунотерапии с применением дендритноклеточных вакцин в онкогинекологии. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(4): 59-74. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-6> EDN: HQWTVU

**Для корреспонденции:** Жукова Галина Витальевна – доктор биологических наук, 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: [galya\\_57@mail.ru](mailto:galya_57@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, eLibrary SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, WoS ResearcherID: Y-4243-2016

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

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

Статья поступила в редакцию 03.07.2025; одобрена после рецензирования 26.11.2025; принята к публикации 28.11.2025.

© Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Шихлярова А. И., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Шалашная Е. В., Петрова Ю. А., Качесова П. С., 2025

## Application of dendritic cell vaccine immunotherapy in gynecologic malignancies

G. V. Zhukova<sup>✉</sup>, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, T. I. Moiseenko, A. P. Menshenina, A. I. Shikhlyarova, V. A. Bandovkina, E. I. Surikova, E. V. Shalashnaya, Yu. A. Petrova, P. S. Kachesova

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

✉ [galya\\_57@mail.ru](mailto:galya_57@mail.ru)

### ABSTRACT

The development of antitumor strategies aimed at restoring systemic and local immune regulation is considered one of the most promising directions. Technologies based on dendritic cell vaccines (DCVs), characterized by minimal toxicity and alignment with fundamental immunological mechanisms of antitumor resistance, are of particular interest.

**Purpose of the study.** Is to evaluate the effectiveness of immunotherapeutic approaches for gynecologic malignancies using DCVs and to outline promising directions for further development.

**Materials and methods.** A literature search was conducted in the bibliographic registers MEDLINE, ClinicalTrial.gov., eLIBRARY and CyberLeninka, using the search systems PubMed, Google Scholar. The vast majority of the identified sources are indexed in Scopus and Web of Science. The review includes more than 60 publications in Russian and English, over 50 % of which were published within the past five years.

**Results.** The analysis summarizes data on the clinical outcomes of DCV-based therapy in advanced cervical cancer, endometrial cancer, and ovarian cancer. Reported beneficial effects include temporary disease stabilization, improved overall survival and quality of life in advanced malignancies, enhanced efficacy of subsequent chemotherapy, and occasional cases of partial or complete remission. The review also addresses potential reasons for the limited efficacy of DCVs, as well as possible combinations of this technology with other immunotherapeutic modalities and traditional anticancer treatments. The currently modest therapeutic effectiveness of DCVs in gynecologic cancers may be attributed both to the insufficient maturity of the technology and to inherent mechanisms of tumor immune evasion.

**Conclusion.** The therapeutic potential of DCVs has not yet been fully realized. Advances in immunotherapy, molecular biology, nanotechnology, and strategies for activating systemic and local antitumor resistance mechanisms provide a foundation for defining future research priorities aimed at improving the efficacy of DCVs as an important component of multimodal treatment for gynecologic malignancies.

**Keywords:** immunotherapy, dendritic cell vaccines, tumor-specific immune responses, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer

**For citation:** Zhukova G. V., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Moiseenko T. I., Menshenina A. P., Shikhlyarova A. I., Bandovkina V. A., Surikova E. I., Shalashnaya E. V., Petrova Yu. A., Kachesova P. S. Application of dendritic cell vaccine immunotherapy in gynecologic malignancies. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(4): 59-74. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-6> EDN: HQWTVU

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

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

E-mail: [galya\\_57@mail.ru](mailto:galya_57@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, eLibrary SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, WoS ResearcherID: Y-4243-2016

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

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

The article was submitted 03.07.2025; approved after reviewing 26.11.2025; accepted for publication 28.11.2025.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Способность системы малигнизированных клеток блокировать процессы иммунного надзора, наряду с их неограниченной пролиферативной активностью, особым метаболизмом, обеспечивающим приоритет в получении энергетических и пластических ресурсов организма, и утратой механизма контактного торможения, относится к наиболее значимым патогенетическим свойствам злокачественных опухолей [1]. Несмотря на широкое распространение и совершенствование методов элиминации опухолевых клеток с помощью лучевой и лекарственной терапии, а также расширение панели цитотоксических средств растительного происхождения (таксанов и некоторых других) [2], поиск методов противоопухолевого лечения, направленных на восстановление системной и локальной иммунной регуляции жизненного цикла клеток и развития тканей, закономерно рассматривается в качестве наиболее перспективной стратегии фундаментальной и клинической онкологии. В этой связи разработка новых эффективных методов иммунотерапии опухолей всегда вызывает особый интерес и большие надежды.

**Цель исследования:** анализ сведений о результатах применения активной иммунотерапии с использованием дендритноклеточных вакцин (ДКВ) в лечении пациенток с онкогинекологическими заболеваниями.

### Общие сведения

#### о дендритноклеточных вакцинах

Как известно, различные клетки иммунной системы способны тем или иным способом осуществлять прямое повреждение злокачественно трансформированных клеток. Такие реакции были описаны для естественных киллерных клеток [3], В-лимфоцитов [4], нейтрофилов [5], моноцитов [6] и тканевых базофилов [7]. Активизировать эти клетки возможно не только с помощью различных цитокинов, но и с помощью эффективных алгоритмов системных воздействий на центральные структуры интегрированной нейроэндокриноиммунной системы [8] с помощью факторов различной природы, в том числе фитоиммуномодуляторов [2, 9], слабых электромагнитных излучений и биологически активных жидкостей [10]. Подходы, направленные на мобилизацию процессов, обеспечивающих указанные феномены, относятся к неспецифической

иммунотерапии и представляют несомненную теоретическую и практическую ценность.

В настоящее время разрабатывается целый ряд направлений иммунотерапии опухолей, связанных с прямой или опосредованной стимуляцией эффекторного звена иммунной системы, активность которого подавлена в условиях злокачественного роста. Первый в историческом плане вариант иммунотерапии опухолей был связан с бактериальными вакцинами [11], начало которому более 100 лет назад положило создание вакцины Вильяма Коли, успешно применявшейся при саркомах мягких тканей. В рамках широко распространенного на современном этапе направления иммунотерапии, связанного с запуском процессов антитело-зависимой цитотоксичности, используется терапия моноклональными антителами, способными усиливать через взаимодействие с Fc-рецептором противоопухолевые цитотоксические реакции не только Т-лимфоцитов, но и других элементов иммунной системы [12]. При иммунотерапии опухолей могут быть использованы цитотоксические лимфоциты, активированные различными способами *in vitro* [13], а также инфильтрирующие опухоль лимфоциты, экстрагированные из ткани опухоли конкретного пациента, размноженные *ex vivo* и реинфузированные тому же пациенту (TIL-терапия) [14]. Новые направления иммунотерапии опухолей, продемонстрировавшие в последние годы особенно высокую эффективность, объединены использованием генетически модифицированных Т-лимфоцитов, оснащенных рецепторами CAR-T или TCR-T, усиливающими способность этих иммунокомпетентных клеток целенаправленно уничтожать клетки опухолей [15]. В первом случае речь идет о гемобластозах и взаимодействии с поверхностно локализованными антигенами (АГ), а во втором – о некоторых солидных опухолях и нацеливании на внутриклеточные АГ. При некоторых злокачественных опухолях хороший результат был получен при включении в комплексное противоопухолевое лечение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) [16].

Между тем, приоритетной целью иммунотерапии опухолей следует считать достижение возможности эффективного управления опухолеспецифическими реакциями – разворачиванием процессов распознавания и презентации опухолевых антигенов (ОАГ), образованием высокоактивных опухолеспецифических Т-киллеров, способных массированно уничтожать трансформированные клетки путем

стимуляции апоптоза с быстрой и экономичной утилизацией остатков поврежденных опухолевых клеток, без развития токсических эффектов, характерных для некроза [17]. В связи с этим в ряду лечебных технологий активной иммунотерапии опухолей особый интерес вызывают методы использования ДКВ, поскольку именно дендритные клетки (ДК) являются наиболее эффективными АГ-презентирующими элементами иммунотерапии. Как известно, ДК происходят из стволовых костномозговых предшественников, организованы в сетевые ассоциации, широко распространены в организме, и вовлечены в механизмы иммунного надзора [18]. Эти профессиональные АГ-презентирующие клетки требуют минимальных количеств АГ для стимуляции пролиферации цитотоксических лимфоцитов и способны индуцировать лимфопролиферативный ответ в количестве в 100 раз меньшем, чем макрофаги и В-лимфоциты. Именно эти клетки способны мигрировать в лимфатические узлы и вызывать образование опухолевоспецифических Т-киллеров [19]. Мобилизация ДК происходит под влиянием ОАГ, после фагоцитоза которых эти клетки перемещаются в лимфатические узлы. Одновременно происходит расщепление ОАГ на пептиды, которые связываются с молекулами главного комплекса гистосовместимости (HLA) на мембране ДК, а затем – их презентация другим клеткам иммунной системы.

Помимо патогенетического характера действия, персонализированные ДКВ отличаются низкой токсичностью и относительной простотой их создания [18, 19]. Подготовка ДКВ включает следующие основные этапы: выделение клеток-предшественниц из крови (моноциты) или костного мозга (CD34+ гемопоэтические стволовые клетки) пациента; стимуляция их созревания и дифференцировки до зрелых активированных ДК с помощью комплекса цитокинов (цитокинового «коктейля», или «коктейля созревания») и аутологических опухолевых антигенов (ОАГ) *ex vivo* и, наконец, реинфузия зрелых активированных ДК в организм того же пациента. Активированные ДК перемещаются в лимфатические узлы и осуществляют презентацию ОАГ для CD4+ и CD8+ Т-клеток, что приводит к разворачиванию адаптивного иммунного ответа. Менее распространенный подход связан с получением циркулирующих ДК *in vivo* посредством введения в организм таких факторов роста гемопоэтических клеток, как Flt3L и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF).

Выбор исходных клеточных форм для ДКВ, не совпадающих с популяцией эндогенных зрелых ДК, обусловлен гетерогенностью свойств последних, иммуносупрессивным характером их функционального профиля в условиях злокачественного роста, а также относительной простотой получения в достаточном количестве моноцитов периферической крови и стволовых предшественников ДК костномозгового происхождения [20]. Отдельной проблемой является выбор ОАГ и «коктейлей созревания» для получения зрелых и активных ДК с хорошей нацеленностью на злокачественные клетки. Зрелые ДК значительно отличаются от незрелых форм по молекулярным характеристикам, морфологии и функциональной активности [21]. Для усиления их иммуногенных свойств, помимо целого ряда цитокинов, используют различные адъюванты, в том числе бактериального и вирусного происхождения, ганглиозиды, рекомбинантные белки, иммуногенные пептиды, антиидиотипические моноклональные антитела, муцины (в частности, весьма перспективный АГ Muc1), а также генетическую и химическую модификацию части злокачественных клеток, лизатов опухоли и некоторые другие методы [18–20]. Состав адъювантов зависит от типа и локализации опухолей. Общие характеристики в разнообразных протоколах ДКВ, использованных разными авторами, касаются способа и частоты введения ДК (внутрикожно или подкожно, не менее 3–4 раз с интервалом в 1–2 нед.), а также разовой дозы (в среднем,  $10^6$ – $10^7$  ДК).

Как уже отмечалось, при разработке технологий с использованием ДКВ, направленных на активизацию наиболее эффективных механизмов противоопухолевого иммунитета, конечной целью является достижение полной регрессии опухолей. На современном этапе эта цель не достигнута. Пожалуй, чаще всего случаи полного ответа на ДКВ наблюдались у больных меланомой, одной из наиболее агрессивных опухолей, имеющей крайне неблагоприятный прогноз, но часто отличающейся при этом высокой иммуногенностью [19, 22]. Как правило, относительное число таких случаев в пределах конкретного наблюдения не превышало 3–7 %. Более значительный результат – полная ремиссия у одной трети больных меланомой под влиянием ДКВ – был отмечен при долгосрочном наблюдении (более 6 лет) при введении вакцины уже после удаления первичной опухоли и резекции макрометастазов [23]. Изучение эффектов ДКВ при меланоме кожи проводилось

также и отечественными исследователями [24, 25]. Случаи полной регрессии опухолей других видов и локализаций, а также их метастазов под влиянием ДКВ наблюдались значительно реже [26].

На современном этапе показано, что при таких преимуществах, как очень низкая токсичность и безопасность для организма, известные к настоящему времени ДКВ, к сожалению, не смогли продемонстрировать достаточно выраженный и стабильный противоопухолевый эффект [19, 27]. Невысокую эффективность ДКВ связывают, в первую очередь, с недостаточной иммуногенностью ОАГ, выбранных для стимуляции ДК, иммуносупрессивным действием факторов опухолевого микроокружения и негативной селекцией в тимусе цитотоксических Т-лимфоцитов. Для снижения негативного влияния этих факторов и повышения эффективности лечения использование ДКВ сочетают с другими видами иммунотерапии. В частности, в качестве перспективной комбинации лечебных подходов рассматривают сочетание ДКВ с ИИКТ, TIL-терапией и терапией клетками с TCR/CAR-T [18].

#### **Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии онкогинекологических заболеваний**

Большое научно-практическое значение имеет вопрос о перспективах использовании иммунотерапии опухолей при онкогинекологических патологиях. Высокие показатели заболеваемости и смертности, остающиеся без заметного снижения в течение более чем десятилетнего периода, и низкая эффективность лечения женщин со злокачественными опухолями половых органов является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Несмотря на то, что рак шейки матки (РШМ) является единственным онкогинекологическим заболеванием с установленным этиологическим фактором (онкогенные формы вируса папилломы человека), эффективным скринингом и программами первичной и вторичной профилактики, в России и в мире растет заболеваемость РШМ, отмечена тенденция к «омоложению» данной патологии, а летальность в течение первого года после установления диагноза превышает десятую часть впервые выявленных случаев [28, 29]. Ситуация усугубляется в связи с недостаточной разработанностью алгоритмов предоперационной лучевой терапии, являющейся одним из основных методов лечения пациенток с распространенными формами РШМ [30].

Рак тела матки, или рак эндометрия (РЭ), явля-

ется наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием в развитых странах мира. В структуре женской заболеваемости злокачественными новообразованиями в России в 2023 г. на его долю приходилось 8 %, что в 1,8 раз и более превышало показатели для РШМ и рака яичников (РЯ) [28]. Заболеваемость РЭ неуклонно растет из-за старения населения и факторов, связанных с ожирением. Наибольшие трудности в лечении закономерно связаны с распространенными формами заболевания. При этом значительная молекулярно-генетическая и гистологическая гетерогенность РЭ обуславливает большие различия в прогнозе течения заболевания, что потребовало создание дополнительной молекулярной классификации как необходимого условия для формирования алгоритмов персонализированного лечения РЭ, еще недостаточно разработанных к настоящему времени [31].

Смертность, связанная с развитием РЯ, является наиболее высокой в ряду онкогинекологических заболеваний [28, 32]. Резистентность к препаратам платины, формирующаяся у 75–90 % пациенток с этой патологией при повторении курсов лекарственной терапии, стремительное развитие метастазов в большом сальнике и органах малого таза вследствие слипания опухолевых клеток в серозную жидкость, преобладание случаев серозной карциномы, наиболее злокачественной формы РЯ, нивелируют шансы большинства пациенток даже на торможение злокачественного процесса и определяют высокую летальность среди этой категории больных.

Сведения об иммуногенности злокачественных новообразований женских половых органов [33, 34] являются дополнительным основанием для поиска эффективных методов иммунотерапии онкогинекологических заболеваний с применением ДКВ.

#### **Рак шейки матки**

На современном этапе в лечении злокачественных опухолей, локализованных в матке, ДКВ используются в качестве дополнительного метода и их применение весьма ограничено. В случае РШМ больше известно о включении в комплексное противоопухолевое лечение методов пассивной иммунотерапии, связанных с ингибированием иммунных контрольных точек [35], а также TIL-терапии [36]. Эти методы могут оказывать заметный эффект в случае некоторых диссеминированных форм РШМ.



В России экспериментально-клинические исследования с применением ДКВ при лечении РШМ проводились в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии (г. Ростов-на-Дону). Была разработана ДКВ на основе моноцитов крови больных РШМ с использованием цитокинов GM-CSF, IL-4 и TNF- $\alpha$ , нагруженная лизатом клеток HeLa, для получения зрелых активированных форм ДК [37]. Эта ДКВ была применена в комплексном лечении больных РШМ с различной распространенностью процесса [38]. У пяти больных РШМ St T4aN1M1 (инвазия в мочевой пузырь, нижнюю треть мочеточников) при двухсторонних нефростомах, множественных отдаленных метастазах, высоком уровне эндогенной интоксикации, анемии III степени и кахексии ДКВ применяли с паллиативной целью в качестве единственного варианта лечения, с помощью которого удалось достичь стабилизации процесса в течение 6–12 мес. Средняя продолжительность жизни у этой группы больных составила 14,8 мес. У 11 больных с прогрессирующими после стандартного лечения формами РШМ введение ДКВ в сочетании с паллиативными курсами полихимиотерапии (ПХТ) в половине случаев позволило достичь стабилизации процесса. Время без прогрессирования и средняя продолжительность жизни у этих больных составили 15,8 и 32 мес. соответственно. У трех больных РШМ T2bN1M0 с первично неизлеченными опухолями после стандартной химиолучевой терапии введение ДКВ на фоне курсов ПХТ второй линии привело к их полной регрессии. В то же время авторы отмечают, что у 18 % исследованных пациенток проводимое лечение с использованием ДКВ не оказало заметного эффекта и не остановило прогрессирование болезни [39].

В группе инкурабельных больных и больных с прогрессирующими формами РШМ использование ДКВ позволило достичь заметного улучшения качества жизни по сравнению с результатами химиолучевого лечения за счет выраженного анальгезирующего и противовоспалительного эффектов. При этом купирование болевого синдрома наблюдалось после 2–3 введений ДКВ. Динамика иммунологических и биохимических показателей в крови больных, получавших ДКВ, свидетельствовала об улучшении системного гомеостаза после проведения не менее чем 6 циклов ДКВ. Наблюдалось повышение сниженных ранее уровней NK-, CD8+ Т-лимфоцитов, увеличение коэффициента соотношения Tm/Th0 лимфоцитов (клеток «памя-

ти» / «наивных» Т-лимфоцитов) среди CD4+ и CD8+ клеток, а также признаки восстановления функциональной активности альбумина, нормализации содержания молекул средней массы и показателей редокс-статуса крови [39].

Ранее аналогичные сведения о повышении эффективности противоопухолевого лечения и улучшении состояния больных РШМ под влиянием ДКВ были отражены в работах Santin A. D. и соавт. из Медицинского университета штата Арканзас (США) [40, 41]. Эта группа исследователей анализировала результаты использования различными авторами ДКВ на основе моноцитов крови, стимулированных GM-CSF и нагруженных онкопротеинами Е6 и Е7 вируса папилломы человека (ВПЧ), которые часто экспрессируются пораженными вирусом клетками опухолей. Выбранные онкопротеины рассматривались в качестве адекватных мишеней для терапевтических вакцин против инфицированных ВПЧ опухолевых клеток. В одной из работ приводятся результаты использования ДКВ у 18 пациенток с запущенным РШМ [40]. Эффект был получен в 4 случаях. У двух больных наблюдалась стабилизация процесса в течение года после вакцинации. Еще у двух пациенток после ПХТ, проведенной после вакцинации, была отмечена полная регрессия опухоли. Результаты второй фазы другого клинического испытания ДКВ, проведенного у 14 пациенток с запущенным или рецидивирующим РШМ, свидетельствовали о стабилизации процесса у 5 больных на сроки до 8 мес. после четырех введений ДКВ. При этом изменение иммунологических показателей указывало на развитие цитотоксических иммунных реакций у большинства пациенток. В этой же работе рассмотрен случай распространенного химиорезистентного РШМ с несколькими макрометастазами в легкие, стабилизации которого, а также частичной регрессии крупного метастаза в легкие и нормализации состояния на срок более года, удалось достичь в результате многократных вакцинаций. С помощью описанной ДКВ в сочетании с введением низких доз человеческого рекомбинантного ИЛ-2 у больных с резистентными к стандартному лечению формами РШМ, характеризующимися рецидивами и/или отдаленными метастазами, в двух из четырех случаев удалось временно сдерживать прогрессирование процесса, что позволило увеличить продолжительность жизни после начала лечения с 5 до 13 мес. Рассмотренные случаи применения ДКВ,

нагруженных онкобелками ВПЧ, у больных РШМ часто характеризовались корреляцией эффекта с выраженностью реакции гиперчувствительности замедленного типа, а также признаками активизации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и некоторых эффекторных элементов иммунотерапии. Авторы пришли к заключению о том, что низкая эффективность использованной ДКВ при распространенных прогрессирующих формах РШМ во многом может быть обусловлена иммуносупрессивным влиянием проведенных ранее курсов ПХТ и лучевой терапии, что создает объективные трудности для реализации потенциала ДКВ, и указывает на необходимость исследований у больных РШМ более ранних стадий и на более ранних этапах лечения.

Несколько позже было проведено исследование у больных РШМ st Ib и IIa после радикальной операции с использованием ДКВ в возрастающей дозе при стимуляции ДК не только рекомбинантными ОАГ ВПЧ16/18 Е7, но и гемоцианином улитки (KLH, иммунологическая молекула-индикатор). После 5 введений ДКВ с интервалом в 3 недели у всех пациенток наблюдался CD4+Т-клеточный и В-клеточный ответ на вакцинацию. Был сделан вывод о безопасности и иммуногенности ДКВ, а также о целесообразности ее применения у пациентов с РШМ с ограниченной опухолевой нагрузкой или имеющих значительный риск рецидива опухоли [41]. Этот вывод был в определенной степени подтвержден исследованиями сотрудников госпиталя Шанхайского университета и госпиталя Университета города Сучжоу [42]. У больных плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой шейки матки, большинство из которых имели st. IIa или IIb, после операции в качестве адъювантного лечения применяли либо только химиотерапию (ХТ) (цисплатин), либо ХТ в сочетании с ДКВ. Особенностью применявшейся ДКВ было отсутствие выделенных ОАГ и включение в ее состав Т-киллеров, культивированных совместно с ДК. В случае сочетания ХТ с ДКВ было отмечено значительное улучшение иммунологических показателей, существенное снижение кумулятивной частоты рецидивов в течение 3 лет (в 2 раза), а также увеличение 3-годовой выживаемости (с 56,4 % до 80 %).

Сведения о единичных случаях успешного лечения распространенного РШМ с отдаленными метастазами, следующего за ДКВ, аналогичные описанному в статье Santin A. D. и соавт. [40], содержатся в работах других авторов. Так, в статье

сотрудников Института рака города Ченнаи (Индия) отмечен полный клинический ответ на введение вакцины с ДК, нагруженными лизатами аутологичной опухоли, и последующую ХТ с цисплатином у больной с отдаленными метастазами при РШМ, у которой затем не наблюдались признаки заболевания в течение более чем 6 лет [43]. Вопрос о причинах такой «избирательной» эффективности схем противоопухолевого лечения с включением ДКВ при распространенном процессе в шейке матки остается открытым.

В последние годы работы, посвященные использованию ДКВ в терапии РШМ, сосредоточены на поиске путей повышения эффективности таких вакцин, выявлении наиболее иммуногенных антигенов РШМ или способов их усиления [44], разработке методов более точного нацеливания эффекторных элементов иммунной системы на разные части опухоли с помощью нанотехнологий и оптимизации иммунного микроокружения РШМ [45]. На современном этапе эти исследования носят, преимущественно, экспериментальный характер.

### Рак эндометрия

Использование ДКВ у больных РЭ на современном этапе распространено еще в меньшей степени, чем у пациенток с РШМ. Гораздо чаще в качестве перспективного метода лечения РЭ рассматривают пассивную иммунотерапию с применением ИИКТ [35, 46]. Это обусловлено довольно высокой эффективностью ИИКТ в отношении данной патологии. Показано, что РЭ с наличием микросателлитной нестабильности (MSI-позитивный подтип РЭ) обладает высокой чувствительностью к ИИКТ – частота объективного ответа на введение пембролизумаба превышает 50 %. При этом и в случаях MSI-негативного РЭ целесообразно применение пембролизумаба, но уже в комбинации с ингибитором протеинкиназ леватинибом.

Нацеленность активной иммунотерапии с помощью ДКВ на восстановление фундаментальных защитных механизмов иммунного надзора и высокая эффективность ОАГ-зависимых процессов с участием Т-киллеров (в случае их сохранности), а также безопасность ДКВ для организма пациентов, некоторое время назад закономерно вызвали большой интерес исследователей, занимающихся разработкой методов противоопухолевой терапии РЭ. В немалой степени это было связано также и с ограниченными возможностями лечения

сарком матки и рецидивирующих карцином матки, особенно, серозной карциномы эндометрия [47, 48]. К 2014 г. насчитывалось еще достаточно мало работ (менее 10), посвященных изучению эффектов ДКВ при РЭ, каждая из которых была проведена всего на 1–6 пациентах [47]. Наиболее последовательно такие исследования были отражены в статьях уже упоминавшихся Santin A. D. и соавт. из Медицинского университета штата Арканзас. В одной из работ авторов этой группы описан результат, полученный у 65-летней пациентки с прогрессирующей химиорезистентной серозной карциномой эндометрия и метастазами в печень, заметно увеличившимися в размерах в течение 3 нед. перед началом лечения [49]. После 3 введений ДКВ раз в 3–4 нед. по динамике иммунологических показателей были отмечены признаки цитотоксического ответа Т-клеток, а по результатам компьютерной томографии – стабилизация размеров печеночных метастазов РЭ. По мнению авторов, такой недостаточно выраженный эффект ДКВ был обусловлен неспособностью активированных Т-клеток глубоко проникать в опухоль большой массы. Несколько позже эта группа исследователей опубликовала результаты изучения иммуногенного влияния аутологичных ДК, стимулированных опухолевым лизатом, свидетельствующие о способности ДКВ вызывать специфичный для аутологичной опухоли тела матки Т-клеточный ответ у 3 больных РЭ, без оценки его клинической эффективности [50].

В исследованиях Coosemans A. и соавт. из Лувенского ракового института (Бельгия), проведенных с использованием в качестве ОАГ продукта гена опухоли Вильямса-1 (WT1), обладающего иммуногенностью при РЭ, акцент также смещен на осуществимость и безопасность применения ДКВ у больных РЭ, при не вполне ясном клиническом эффекте [51, 52]. Так, была отмечена хорошая переносимость 4 еженедельных введений ДКВ 46-летней больной серозным РЭ на терминальной стадии. При этом наблюдалось увеличение числа WT1-специфических Т-клеток (в 2,5 раза) и снижение уровня маркера СА-125. В итоговом обзоре, опубликованном в 2014 г. [47], авторы констатировали, что иммунотерапия с помощью ДКВ при РЭ в рассматриваемый период находилась в зачаточном состоянии, вследствие недостаточности знаний о системных и локальных иммунных особенностях РЭ. В то же время, отметив очевидное негативное влияние иммуносупрессивных элементов микро-

окружения на эффективность ДКВ, они предположили, что наиболее перспективным подходом к иммунотерапии РЭ может явиться сочетание ДКВ и применение ИИКТ.

Следует признать, что в настоящее время еще не преодолен дефицит знаний об особенностях локальных и системных иммунных процессов при РЭ. Ситуация усугубляется значительной молекулярно-генетической и гистологической гетерогенностью РЭ, обуславливающей большие различия в прогнозе течения заболевания и затрудняющей разработку алгоритмов персонализированного лечения [31, 33]. Анализ доступной литературы позволяет прийти к выводу о незначительном прогрессе в развитии методов иммунотерапии РЭ с помощью ДКВ. В международных документах, содержащих рекомендации по лечению РЭ, не упоминается возможность использования активной иммунотерапии [53]. В то же время появляются отдельные работы о применении сочетания ХТ и ДКВ при лечении РЭ. В частности, сотрудники Медицинского центра в Неймингеме (Нидерланды) в поисковом исследовании изучили эффективность комбинации ХТ (карбоплатин/паклитаксел) и ДКВ с использованием в качестве ОАГ муцина-1 (MUC1) и сурвивина в отношении больных с метастатическим ЭР [54]. В силу тяжести заболевания в качестве положительного результата рассматривали возможность прохождения полного цикла лечения в соответствии с графиком без выраженных осложнений. Такой результат удалось достичь у пяти из семи пациенток. При этом изменение иммунологических показателей, свидетельствовавшие об антиген-специфических ответах, наблюдались только в двух случаях.

Эти результаты указывают на перспективность ДКВ в качестве компонента комплексного лечения РЭ и необходимость дальнейшей разработки эффективных алгоритмов их применения.

### **Рак яичников**

Для РЯ как для онкогинекологической патологии, отличающейся наибольшей летальностью и резким преобладанием случаев развития химиорезистентности, поиск новых методов торможения роста и регрессии опухолей приобретает особую актуальность. Аналогично ситуации с РШМ и РЭ, ИИКТ являются наиболее распространенными факторами противоопухолевой иммунотерапии у больных РЯ [35, 55]. При этом чувствительность

опухолей яичников к действию ингибиторов сигнального пути PD-1/PD-L1 тесно связана с наличием микросателлитной нестабильности, однако доля пациенток с MSI-позитивным распространенным РЯ составляет менее 10 %, что заметно ниже аналогичных показателей при РШМ и РЭ [35]. Таким образом, в настоящее время актуален поиск также и других иммунотерапевтических подходов к лечению РЯ. Положительная корреляция между содержанием зрелых ДК и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) в зоне опухоли и выживаемостью больных распространенным РЯ [34, 56] усиливает интерес к возможности применения ДКВ в лечении РЯ. У больных РЯ было проведено более значительное число исследований эффектов ДКВ, чем у пациенток с РШМ или РЭ.

Для РЯ, как и для опухолей большинства локализаций, пока нет полного описания ОАГ, однако известны некоторые из них, которые обладают достаточно высокой иммуногенностью. К ним относятся белок *cd2*, HER-2/*neu*, мезотелин, раковотестикулярные антигены, такие как NY-ESO-1, а также экспрессируемые клетками РЯ антиген меланомы семейства MAGE; поверхностный белок Sp17, муцин (MUC-16 и MUC-1), раковый антиген CA-125, универсальные опухолевые антигены, такие как сурвивин [56]. В рандомизированном открытом исследовании I/II фазы, проведенном сотрудниками Центра исследований рака яичников Университета Пенсильвании (США), оценивали эффекты на введения ДК, нагруженные пептидами Her2/*neu*, hTERT и PADRE, у 11 больных распространенным РЯ, находившихся после проведения курсов стандартного лечения в стадии ремиссии. ДКВ применяли в самостоятельном варианте или в сочетании с внутривенным введением циклофосфамида в низкой дозе. Все пациентки также получили пневмококковую вакцину [57]. ДКВ с иммуногенными пептидами оказало различное влияние на исследованных больных. В двух случаях развился рецидив еще во время курса вакцинации. Девять пациенток получили полный курс ДКВ, включавший 4 введения. После этого у 3 больных рецидив был отмечен через 6, 17 и 26 мес., а у 6 пациенток не наблюдалось никаких признаков заболевания даже по прошествии 3 лет после лечения. Общая 3-летняя выживаемость составила 90 %, что можно было оценить как положительный результат. В группе больных, получавших циклофосфамид, было отмечено незначительное улучшение выживаемости по сравнению с пока-

зателями в контрольной группе. Анализ иммунологических показателей свидетельствовал о слабо выраженных иммунных ответах на ДК с пептидной нагрузкой и существенном иммуносупрессивном влиянии вакцинация от пневмококка, что указывало на необходимость коррекции комбинации лечебных воздействий. В исследовании, проведенном группой по изучению ДКВ Японского общества инновационной клеточной терапии (J-SICT), у 56 больных распространенным РЯ после предшествующего стандартного лечения также были использованы ДК, нагруженные синтезированными пептидами [58]. По результатам исследования была отмечена безопасность ДКВ и наличие иммунного ответа, описан слабый клинический эффект. Также довольно скромный результат был получен другими авторами, изучавшими влияние ДКВ, в которой в качестве ОАГ был использован пептид опухоли Вильямса WT1 [59]. Применение такой вакцины только у одной из трех больных с химиорезистентным рецидивирующим РЯ привело к стабилизации опухолевого процесса и улучшения качества жизни.

Более выраженные клинические эффекты наблюдались при использовании лизатов аутологичных опухолей яичников и комбинации ДКВ с другими методами противоопухолевой терапии. При этом химическая модификация лизатов опухолей рассматривалась как способ повышения иммуногенности ОАГ, а, следовательно, и ДКВ в целом. В качестве наиболее показательного примера приводится результат одноцентрового исследования фазы I у 22 пациенток с рецидивирующим РЯ, в котором использовали ДКВ с ДК, стимулированными лизатом аутологичных опухолевых клеток, окисленным хлорноватистой кислотой (НОС) [60]. Полученную ДКВ вводили интранодально, длительно, до признаков прогрессирования заболевания или истощения иммунной реакции на ДКВ, в 3 режимах – отдельно, в сочетании с бевацизумабом, либо в сочетании с бевацизумабом и циклофосфамидом в низкой дозе. У половины исследованных больных была отмечена реакция Т-клеток на аутологичные опухолевые антигены (повышение продукции IFN- $\gamma$ ). Именно в этих случаях наблюдался наиболее выраженный клинический эффект. В итоге, у 2 пациенток был отмечен частичный ответ, у 13 больных наблюдалась стабилизация злокачественного процесса, сохранявшаяся в среднем 14 мес. Двухлетняя выживаемость в случае иммунологической реакции на ДКВ составила 100 %, в случае отсутствия такой реакции – только 25 %.



Наилучшие результаты были получены при сочетании ДКВ с бевацизумабом и циклофосфамидом.

Приведенные примеры иллюстрируют основные результаты лечения больных РЯ с помощью ДКВ. К сожалению, эти результаты не являются более значительными по сравнению с теми, которые были получены у пациенток с распространенным РЯ с помощью других методов иммунотерапии – цитокинотерапии [56, 61], использовании ИИКТ [35, 55, 58], лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL-терапия) и геномодифицированных Т-лимфоцитов с рецепторами TCR и CAR [56]. В то же время патогенетическое соответствие рассматриваемого подхода фундаментальным иммунным механизмам противоопухолевой резистентности, а также единичные случаи достижения выраженного опухолеспецифического иммунного ответа и полной ремиссии распространенного РЯ с помощью ДКВ [62], указывают на нереализованность потенциала ДКВ в отношении РЯ на современном этапе.

Результаты критического анализа полученного клинического материала [63, 64] свидетельствовали о том, что объективный уровень ответа на ДКВ при РЯ и опухолях других локализаций не превышает 15 %. При этом отсутствуют клинические испытания ДКВ фазы III, и большинство сведений о клинической эффективности поступает из клинических испытаний фазы I/II, которые основаны на краткосрочных критериях. Кроме того, клинические испытания противоопухолевых вакцин проводятся преимущественно с включением больных с IV стадией заболевания и зачастую при отсутствии успеха от стандартной терапии, то есть с наиболее тяжелым контингентом пациенток, что сильно ограничивает понимание потенциала и перспектив ДКВ. Трудности объективного анализа обусловлены также и различиями в применявшихся стратегиях ДКВ, начиная от используемого подтипа ДК, процесса производства вакцины, типа антигена и пути введения, и заканчивая видом комбинированной терапии, что затрудняет объективный сравнительный анализ. Дополнительные сложности связаны с отсутствием надежных прогностических биомаркеров для оценки реальной терапевтической эффективности ДКВ. Некоторые авторы также акцентируют внимание на экспериментальных данных, указывающих на функциональное преимущество ДК, полученных из костномозговых предшественников по сравнению с ДК на основе моноцитов крови, гораздо более часто используемых в клинических исследованиях [65].

Наиболее содержательные обзоры последних лет, посвященные использованию ДКВ в лечении РЯ, сосредоточены на анализе полученного экспериментально-клинического материала и поиске путей повышения эффективности применения данного подхода. Большое внимание уделено вопросам об иммуногенности ОАГ, используемых для активирования зрелых ДК, способам получения ОАГ, наиболее полно отражающих мутаном конкретных опухолей (т.е. набор соматических мутаций, характерный для конкретной опухоли, определяющий состав ее АГ), и выбору эффективного сочетания ДКВ с другими методами иммунотерапии с акцентом на сочетание ДКВ и ИИКТ для снижения иммунодепрессивного влияния микроокружения опухоли, а также включающими при необходимости ХТ и таргетную терапию [64, 65].

#### **О перспективах применения дендритноклеточных вакцин в лечении онкогинекологических заболеваний**

Пути повышения эффективности ДКВ в лечении онкогинекологических патологий во многом являются общими для опухолей различных локализаций. Как уже неоднократно упоминалось, в качестве наиболее важных рассматриваются вопросы о возможности получения адекватных наборов персонализированных высокоиммуногенных ОАГ, необходимости углубленного сравнительного изучения эффектов ДКВ, основанных на моноцитах крови и на костномозговых предшественниках, подборе адъювантов для улучшения свойств ОАГ и ДК, способах преодоления иммуносупрессивного влияния опухолевого микроокружения, нивелирующего активность опухолеспецифических Т-киллеров, разработке алгоритмов сочетания ДКВ с другими методами иммунотерапии, таргетной терапией и химиолучевой терапией опухолей, а также о поиске биомаркеров эффективности ДКВ, способов оптимизации иммунного микроокружения, критериев рационального подбора пациентов и этапа комплексного противоопухолевого лечения для обеспечения наиболее выраженного эффекта ДКВ [15, 19, 64].

В последние годы разрабатывается ряд вакцин нового поколения ДКВ, предусматривающих имплантацию биосовместимых материалов как платформы для локализованной доставки антигенов и стимуляции активности ДК (biomaterial-based DC vaccines), нагруженных фрагментами опухолевых



клеток после их гибели в результате иммунных процессов (immunogenic cell death-inducing DC vaccines), включающих мРНК опухолевого антигена (mRNA-pulsed DC vaccines), малые внеклеточные везикулы, высвобождаемые ДК (DC small extracellular vesicle (sEV)-based DC vaccines) или экзосомы стволовых опухолевых клеток (tumor sEV-based DC vaccines) и некоторые другие ДКВ [18, 20]. При выяснении вопроса о комбинации ДКВ с другими методами для преодоления сложностей, обусловленных гетерогенностью опухоли, недостаточной активностью ДК, созревающих *ex vivo*, иммуносупрессивным влиянием элементов микроокружения опухоли, осложнениями цитокиновой терапии и некоторыми другими проблемами, целесообразно рассмотреть применение нанотехнологий, разрабатываемых в настоящее время [66]. Использование наноформ липосомальных РНК-вакцин, кодирующих высокоактивные неоантигены и адъюванты, позволит обеспечить необходимую адресность влияния на эффекторные элементы иммунной системы, свойства микроокружения опухоли и различные участки опухолей, отличающихся высокой гетерогенностью молекулярно-генетических и пролиферативных характеристик, а также осуществить воздействие на ДК *in vivo*, сохраняя естественные условия для инициации опухолеспецифических иммунных процессов в условиях контролируемого и пролонгированного высвобождения действующих факторов. По нашему мнению, еще одним перспективным направлением является разработка способов сочетания ДКВ с активизацией неспецифических иммунных механизмов, осуществляемых через центры нейроэндокриноиммунной регуляции или путем взаимодействия опухолеспецифических процессов и системы врожденных лимфоидных клеток [10, 67].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активная иммунотерапия опухоли, связанная с применением ДКВ, является направлением, потенциал которого в настоящее время не реализован. Отсутствие токсичности и патогенетическое соответствие данной технологии фундаментальным механизмам противоопухолевой резистентности позволяет рассматривать ее в качестве перспективного и безопасного для организма онкологических больных подхода к противоопухолевому лечению. Распространенность онкогинекологических патологий, высокие заболеваемость и смертность, быстрое бессимптомное развитие и метастазирование, высокая частота рецидивов и формирования лекарственной резистентности, а также иммуногенность злокачественных опухолей женской половой системы указывают на необходимость разработки новых методов лечения с включением иммунотерапевтических стратегий. Невысокая эффективность ДКВ в отношении онкогинекологических заболеваний на современном этапе обусловлена недостаточной разработанностью технологии и объективными сложностями преодоления механизмов уклонения опухоли от иммунного надзора. Анализ накопленного материала по использованию этого метода при раке шейки матки, раке эндометрия и раке яичников и сведений о современных достижениях в области иммунотерапии, разработки молекулярно-генетических методов, нанотехнологий и подходов к активизации системных и локальных механизмов противоопухолевой резистентности позволяет определить направление дальнейших исследований, нацеленных на повышение эффективности применения ДКВ как важного компонента комплексного лечения онкогинекологических заболеваний.

## Список источников

1. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
2. Кит О. И., Жукова Г. В., Толкачев О. Н., Сидельников Н. И., Фадеев Н. Б., Лукбанова Е. А., Шихлярова А. И. Противоопухолевые факторы природного происхождения и исследований) некоторые подходы к разработке эффективных схем фитотерапии в онкологии (обзор литературы с включением результатов собственных). *Вопросы онкологии.* 2022;68(5):527–538. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-527-538>
3. Wu SY, Fu T, Jiang YZ, Shao ZM. Natural killer cells in cancer biology and therapy. *Mol Cancer.* 2020;19(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01238-x>
4. Tao H, Lu L, Xia Y, Dai F, Wang Y, Bao Y, et al. Antitumor effector B cells directly kill tumor cells via the Fas/FasL pathway and are regulated by IL-10. *Eur J Immunol.* 2015;45(4):999–1009. <https://doi.org/10.1002/eji.201444625>

5. Yao J, Ji L, Wang G, Ding J. Effect of neutrophils on tumor immunity and immunotherapy resistance with underlying mechanisms. *Cancer Commun (Lond)*. 2025;45(1):15–42. <https://doi.org/10.1002/cac2.12613>
6. Ковалева О. В., Подлесная П. А., Грачев А. Н. Цитотоксическая активность макрофагов и ее роль в патогенезе опухолей. *Альманах клинической медицины*. 2022;50(1):13–20. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-008>
7. Aponte-López A, Muñoz-Cruz S. Mast Cells in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1273:159–173. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-49270-0\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-030-49270-0_9)
8. Акмаев И. Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития. *Успехи физиологических наук*. 2003;34(4):4–15.
9. Бочарова О. А., Карпова Р. В., Бочаров Е. В., Вершинская А. А., Барышникова М. А., Казеев И. В., и др. Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии. (часть 1). *Российский биотерапевтический журнал*. 2020;19(2):13–21. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-19-2-13-21>
10. Garkavi LH, Zhukova GV, Shikhliarova AI, Evstratova OF, Barteneva TA, Gudzkova TN, et al. Antitumor action and other regulatory effects of low-intensity electromagnetic and chemical factors in an experiment. *Biophysics*. 2014;59(6):944–953. <https://doi.org/10.1134/s0006350914060037>
11. Zhou M, Tang Y, Xu W, Hao X, Li Y, Huang S, Xiang D, Wu J. Bacteria-based immunotherapy for cancer: a systematic review of preclinical studies. *Front Immunol*. 2023;14:1140463. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1140463>
12. Гринько Е. К., Донецкова А. Д. Основные подходы к применению моноклональных антител в иммунотерапии злокачественных новообразований. *Иммунология*. 2024;45(3):355–366. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2024-45-3-355-366>
13. Zhu Y, Meng M, Hou Z, Wang W, Li L, Guan A, et al. Impact of cytotoxic T lymphocytes immunotherapy on prognosis of colorectal cancer patients. *Front Oncol*. 2023;13:1122669. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1122669>
14. Hong H, He Y, Li Y, Shen Y, Qu Y. Clinical trial landscape for TIL therapy: emerging insights and future directions in oncology. *J Transl Med*. 2024;22(1):1008. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05826-z>
15. Hiltensperger M, Krackhardt AM. Current and future concepts for the generation and application of genetically engineered CAR-T and TCR-T cells. *Front Immunol*. 2023;14:1121030. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1121030>
16. Сидорова С. С., Юкальчук Д. Ю., Пономаренко Д. М., Сидоров С. П., Казакова И. И., Тюменцева Е. С. Комбинация таргетной и иммунотерапии в первой линии метастатического светлоклеточного рака почки. Клинический случай. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(35):16–21. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-35-16-21>
17. Janeway CA, Travers JP, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology, 5th edition. The Immune System in Health and Disease. New York: Garland Science; 2001.
18. Sareen G, Mohan M, Mannan A, Dua K, Singh TG. A new era of cancer immunotherapy: vaccines and miRNAs. *Cancer Immunol Immunother*. 2025;74(5):163. <https://doi.org/10.1007/s00262-025-04011-5>
19. Филин И. Ю., Китаева К. В., Ризванов А. А., Соловьева В. В. Современное состояние и перспективы развития иммунотерапии онкологических заболеваний с применением дендритных вакцин. *Ученые записки Казанского университета. Серия: Естественные науки*. 2022;164(3):347–366. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2022.3.347-366>
20. Salah A, Wang H, Li Y, Ji M, Ou WB, Qi N, Wu Y. Insights Into Dendritic Cells in Cancer Immunotherapy: From Bench to Clinical Applications. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:686544. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.686544>
21. Kim MK, Kim J. Properties of immature and mature dendritic cells: phenotype, morphology, phagocytosis, and migration. *RSC Adv*. 2019;9(20):11230–11238. <https://doi.org/10.1039/c9ra00818g>
22. Sorino C, Iezzi S, Ciuffreda L, Falcone I. Immunotherapy in melanoma: advances, pitfalls, and future perspectives. *Front Mol Biosci*. 2024;11:1403021. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1403021>
23. Wilgenhof S, Corthals J, Van Nuffel AM, Benteyn D, Heirman C, Bonehill A, et al. Long-term clinical outcome of melanoma patients treated with messenger RNA-electroporated dendritic cell therapy following complete resection of metastases. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64(3):381–388. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1642-8>
24. Балдуева И. А., Новик А. В., Моисеенко В. М., Нехаева Т. Л., Данилова А. Б., Данилов А. О., и др. Клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адъювантом у больных с меланомой кожи. *Вопросы онкологии*. 2012;58(2):212–221.
25. Фадеев Ф. А., Замятин А. В., Седнева-Луговец Д. В., Микеров И. А., Губаева О. В. Получение дендритных клеток для терапии онкологических заболеваний. *Вестник Уральской медицинской академии науки*. 2020;17(4):347–353. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2020-17-4-347-353>

26. Kugler A, Stuhler G, Walden P, Zöller G, Zobywalski A, Brossart P, et al. Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. *Nat Med*. 2000 Mar;6(3):332-6. doi: 10.1038/73193. Retraction in: *Nat Med*. 2003;9(9):1221. <https://doi.org/10.1038/nm0903-1221a>
27. Lee KW, Yam JWP, Mao X. Dendritic Cell Vaccines: A Shift from Conventional Approach to New Generations. *Cells*. 2023; 12(17):2147. <https://doi.org/10.3390/cells12172147>
28. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024, 276 с.  
Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>
29. Kremer WW, Dick S, Heideman DAM, Steenbergen RDM, Bleeker MCG, Verhoeve HR, et al. Clinical Regression of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Is Associated with Absence of FAM19A4/miR124-2 DNA Methylation (CONCERVE Study). *J Clin Oncol*. 2022;40(26):3037–3046. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02433>
30. Столбовой А. В., Ислим Н., Лойко И. Е., Зверева Д. П., Собина С.С. Проблемы в лечении рака шейки матки. Клинический разбор в общей медицине. 2024;5(7):59–68. <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.7.00448>
31. Anca-Stanciu MB, Manu A, Olinca MV, Coroleucă C, Comandașu DE, Coroleuca CA, et al. Comprehensive Review of Endometrial Cancer: New Molecular and FIGO Classification and Recent Treatment Changes. *J Clin Med*. 2025;14(4):1385. <https://doi.org/10.3390/jcm14041385>
32. Motohara T, Yoshida G.J., Katabuchi H. The hallmarks of ovarian cancer stem cells and niches: Exploring their harmonious interplay in therapy resistance. *Semin Cancer Biol*. 2021 Dec;77:182–193. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.03.038>
33. Longoria TC, Eskander RN. Immunotherapy in endometrial cancer – an evolving therapeutic paradigm. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2015;2:11. <https://doi.org/10.1186/s40661-015-0020-3>
34. Truxova I, Kasikova L, Hensler M, Skapa P, Laco J, Pecan L, et al. Mature dendritic cells correlate with favorable immune infiltrate and improved prognosis in ovarian carcinoma patients. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec 4;6(1):139. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0446-3>
35. Румянцев А. А., Анохин А. Ю. Роль иммунотерапии в лечении метастатических и рецидивирующих новообразований женской репродуктивной системы. *Медицинский совет*. 2021;(9):76–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-76-86>
36. Zhang W, Liu Y-M, Li D, Liu S, Cai X-J, Tang J-Y, et al. Research progress on tumor-infiltrating lymphocyte therapy for cervical cancer. 2025; *Front. Immunol*. 16:1524842. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1524842>
37. Водолажский Д. И., Меньшенина А. П., Двадненко К. В., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Бахтин А. В., и др. Опыт конструирования дендритно-клеточной вакцины для лечения рака шейки матки. *Фундаментальные исследования*. 2015;1-4:716–720.
38. Меньшенина А. П., Златник Е. Ю., Сагакянц А. Б., Моисеенко Т. И., Ушакова Н. Д., Франциянц Е. М., и др. Новые возможности иммунокоррекции у больных раком шейки матки в комплексном лечении. *Российский онкологический журнал*. 2021;24(1):115–122. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-373-noo>
39. Меньшенина А.П. Новые подходы к лечению больных распространенным раком шейки матки. Дисс. Ростов-на-Дону, 2022.
40. Santin AD, Bellone S, Palmieri M, Ravaggi A, Romani C, Tassi R, et al. 618 Hpv16/18 E7-Pulsed Dendritic Cell Vaccination in Patients With Recurrent Cervical Cancer Refractory to Standard Salvage Therapy. *Gynecol Oncol*. 2006; 100(3):469–478. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.09.040>
41. Santin AD, Bellone S, Palmieri M, Zanolini A, Ravaggi A, Siegel ER, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 E7-pulsed dendritic cell vaccination of stage IB or IIA cervical cancer patients: a phase I escalating-dose trial. *J Virol*. 2008;82(4):1968–1979. <https://doi.org/10.1128/JVI.02343-07>
42. Chen B, Liu L, Xu H. Effectiveness of immune therapy combined with chemotherapy on the immune function and recurrence rate of cervical cancer. *Exp Ther Med*. 2015;9:1063–1067. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2217>
43. Ramanathan P, Ganeshraja S, Raghavan RK, Singh SS, Thangarajan R. Development and clinical evaluation of dendritic cell vaccines for HPV related cervical cancer – a feasibility study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(14):5909–5916. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.14.5909>
44. Dhandapani H, Jayakumar H, Seetharaman A, Singh SS, Ganeshraja S, Jagadish N, et al. Dendritic cells matured with recombinant human sperm associated antigen 9 (rhSPAG9) induce CD4+, CD8+ T cells and activate NK cells: a potential candidate molecule for immunotherapy in cervical cancer. *Cancer Cell Int*. 2021 Sep 7;21(1):473. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01951-7>

45. Zhou X, Lian H, Li H, Fan M, Xu W, Jin Y. Nanotechnology in cervical cancer immunotherapy: Therapeutic vaccines and adoptive cell therapy. *Front Pharmacol.* 2022;13:1065793. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1065793>
46. Di Dio C, Bogani G, Di Donato V, Cuccu I, Muzii L, Musacchio L, et al. The role of immunotherapy in advanced and recurrent MMR deficient and proficient endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2023;169:27–33. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.11.031>
47. Coosemans A, Tuyaerts S, Vanderstraeten A, Vergote I, Amant F, Van Gool SW. Dendritic cell immunotherapy in uterine cancer. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(7):1822–1827. <https://doi.org/10.4161/hv.28716>
48. Agarwal A, Yadav S, Dusane R, Menon S, Rekhi B, Deodhar KK. Endometrial serous carcinoma: A retrospective review of histological features & their clinicopathological association with disease-free survival & overall survival. *Indian J Med Res.* 2022;156(1):83–93. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_697\\_20](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_697_20)
49. Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Bellone S, Cowan C, Coke C, Pecorelli S, et al. Development and therapeutic effect of adoptively transferred T cells primed by tumor lysate-pulsed autologous dendritic cells in a patient with metastatic endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 49(3):194–203. <https://doi.org/10.1159/000010246>
50. Santin AD, Bellone S, Ravaggi A, Roman JJ, Pecorelli S, Parham GP, Cannon MJ. Induction of tumour-specific CD8(+) cytotoxic T lymphocytes by tumour lysate-pulsed autologous dendritic cells in patients with uterine serous papillary cancer. *Br J Cancer.* 2002;86(1):151–157. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600026>
51. Coosemans A, Wölfl M, Berneman ZN, Van Tendeloo V, Vergote I, Amant F, Van Gool SW. Immuno-logical response after therapeutic vaccination with WT1 mRNA-loaded dendritic cells in end-stage endometrial carcinoma. *Anticancer Res.* 2010;30:3709–3714.
52. Coosemans A, Vanderstraeten A, Tuyaerts S, Verschuere T, Moerman P, Berneman ZN, et al., VAN Gool SW. Wilms' Tumor Gene 1 (WT1)-loaded dendritic cell immunotherapy in patients with uterine tumors: a phase I/II clinical trial. *Anticancer Res.* 2013; 33:5495–5500.
53. Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Hum Reprod Open.* 2023 Feb 6;2023(1):hoac057. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac057>.
54. Koenenman BJ, Schreiber G, Gorris MAJ, Hins-de Bree S, Westdorp H, Ottevanger PB, de Vries IJM. Dendritic cell vaccination combined with carboplatin/paclitaxel for metastatic endometrial cancer patients: results of a phase I/II trial. *Front Immunol.* 2024;15:1368103. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1368103>
55. Глузман М. И., Тюкавина Н. В., Руденко Д. С., Орлова Р. В. Иммунотерапия рака яичников: нестандартное решение – нестандартный ответ. Клинический случай в онкологии. 2023;1(1):49–55. <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-49-55>
56. Шубина И. Ж., Грицай А. Н., Мамедова Л. Т., Соколов Н. Ю., Кузнецов С. А., Возможности иммунотерапии при раке яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2013;3–4:110–113. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-3-4-110-113>
57. Chu CS, Boyer J, Schullery DS, Gimotty PA, Gamerman V, Bender J, et al. Phase I/II randomized trial of dendritic cell vaccination with or without cyclophosphamide for consolidation therapy of advanced ovarian cancer in first or second remission. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012;61(5):629–641. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-48>
58. Kobayashi M, Chiba A, Izawa H, Yanagida E, Okamoto M, Shimodaira S, et al. DC-vaccine study group at the Japan Society of Innovative Cell Therapy (J-SICT). The feasibility and clinical effects of dendritic cell-based immunotherapy targeting synthesized pep-tides for recurrent ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2014;7:48. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-48>
59. Zhang W, Lu X, Cui P, Piao C, Xiao M, Liu X, et al. Phase I/II clinical trial of a Wilms' tumor 1-targeted dendritic cell vaccination-based immunotherapy in patients with advanced cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68(1):121–130. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2257-2>
60. Chiang CL, Kandalaft LE, Tanyi J, Hagemann AR, Motz GT, Svoronos N, et al. A dendritic cell vaccine pulsed with autologous hypochlorous acid- oxidized ovarian cancer lysate primes effective broad antitumor immunity: from bench to bedside. *Clin Cancer Res.* 2013 Sep 1;19(17):4801–4815. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-1185>
61. Vlad AM, Budiu RA, Lenzner DE, Wang Y, Thaller JA, Colonello K, et al. A phase II trial of intraperitoneal interleukin-2 in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Feb;59(2):293–301. <https://doi.org/10.1007/s00262-009-0750-3>
62. Sasada A, Abe M, Abe H. A case of advanced ovarian cancer effectively treated with a combination of multi-peptide dendritic cell immunotherapy, surgery, and chemotherapy. *Personalized Medicine Universe.* 2017;6:28–30. <https://doi.org/10.1016/j.pmu.2017.04.003>

63. Guo Q, Yang Q, Li J, Liu G, Nikoulin I, Jia S. Advanced clinical trials of dendritic cell vaccines in ovarian cancer. *J Investig Med*. 2020;68(7):1223–1227. <https://doi.org/10.1136/jim-2020-001355>
64. Caro AA, Deschoemaeker S, Allonsius L, Coosemans A, Laoui D. Dendritic Cell Vaccines: A Promising Approach in the Fight against Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):4037. <https://doi.org/10.3390/cancers14164037>
65. Zhang X, He T, Li Y, Chen L, Liu H, Wu Y, Guo H. Dendritic Cell Vaccines in Ovarian Cancer. *Front Immunol*. 2021 Jan 25;11:613773. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.613773/BIBTEX/>
66. Dang BN, Kwon TK, Lee S, Jeong JH, Yook S. Nanoparticle-based immunoengineering strategies for enhancing cancer immunotherapy. *J Control Release*. 2024;365:773–800. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.12.007>
67. Mehrani Y, Morovati S, Keivan F, Sarmadi S, Shojaei S, Forouzanpour D, et al. Dendritic Cell-Based Cancer Vaccines: The Impact of Modulating Innate Lymphoid Cells on Anti-Tumor Efficiency. *Cells*. 2025;14(11):812. <https://doi.org/10.3390/cells14110812>

#### Информация об авторах:

Жукова Галина Витальевна ✉ – 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/0000-0001-8832-8219>, eLibrary SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, WoS ResearcherID: Y-4243-2016

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

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., доцент, заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, eLibrary SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus AuthorID: 23994000800, WoS ResearcherID: AAE-3540-2019

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>, eLibrary SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

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

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

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

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, eLibrary SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816

Шалашная Елена Владимировна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7742-4918>, eLibrary SPIN: 2752-0907, AuthorID: 476958, Scopus AuthorID: 55144159900, WoS ResearcherID: AAE-4085-2022

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



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 AuthorID: 55144158500, WoS ResearcherID: AAF-3998-2019

---

#### Вклад авторов:

Жукова Г. В. – поиск и анализ литературы, написание текста;

Франциянц Е. М. – разработка концепции, научное редактирование;

Каплиева И. В. – разработка концепции, научное редактирование;

Моисеенко Т. И. – участие в изучении эффектов дендритноклеточных вакцин у больных раком шейки матки, анализе литературы, научное редактирование;

Меньшенина А. П. – изучение эффектов дендритноклеточных вакцин у больных раком шейки матки, научное редактирование;

Шихлярова А. И. – участие в поиске и анализе литературы, научное редактирование;

Бандовкина В. А. – участие в поиске и анализе литературы;

Сурикова Е. И. – участие в поиске и анализе литературы;

Шалашная Е. В. – участие в поиске и анализе литературы;

Петрова Ю. А. – участие в поиске и анализе литературы;

Качесова П. С. – участие в поиске и анализе литературы.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

## Проксимальная эпителиоидная саркома вульвы

Р. И. Князев<sup>1,2✉</sup>, Г. М. Магомедова<sup>2</sup>, О. Т. Хван<sup>1</sup>, А. С. Шевчук<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

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

✉ sluwba@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Эпителиоидная саркома (ЭС) является крайне редким заболеванием, в соответствии с морфологическими данными может быть разделена на проксимальный и дистальный тип. Проксимальный тип ЭС (ПЭС) вульвы возникает из поверхностных и глубоких слоев наружных половых органов, проявляется одиночными или множественными опухолевыми узлами мягких тканей с участками некроза и кровоизлияния, отличается агрессивным течением и имеет неблагоприятный прогноз, обусловленный высокой склонностью к развитию местных рецидивов и гематогенных метастазов. Дифференциальный диагноз проводится с различными доброкачественными и злокачественными новообразованиями, кистой или абсцессом бартолиновой железы, паховыми и бедренными грыжами. Окончательный диагноз и гистологический тип опухоли устанавливается на основании морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. Для ПЭС характерен солидный рост опухоли из крупных и плеоморфных эпителиоидных клеток с крупными везикулярными ядрами и легко различимыми эозинофильными ядрышками, при иммуногистохимическом исследовании отмечается потеря экспрессии SMARCB1 (INI1, BAF47), а также позитивная экспрессия ЕМА, виментина и кератинов, нередко наблюдается положительная реакция на окрашивание CD34 при отсутствии экспрессии других маркеров эндотелия, таких как CD31 и FLI-1. Клиническая картина и особенности течения заболевания позволяют заподозрить ПЭС и расширить панель иммуногистохимических маркеров. Своевременное и точное выявление данной опухоли играет ключевую роль в улучшении результатов лечения, повышении качества жизни пациентов и снижении уровня смертности. Однако из-за своей редкости при ПЭС вульвы имеют место объективные диагностические трудности в клинических и морфологических аспектах. Хирургическое вмешательство остается главным методом лечения этой патологии, и до настоящего времени нет четко установленных рекомендаций по оптимальной тактике лечения больных с ПЭС вульвы. В данной работе представлен клинический случай лечения 65-летней пациентки, у которой нетипичная клиническая картина при рецидиве опухоли вульвы явилась основанием для расширения применяемых для иммуногистохимического исследования маркеров, позволившего диагностировать ПЭС вульвы.

**Ключевые слова:** вульва, саркома, проксимальная эпителиоидная саркома, иммуногистохимическое исследование, хирургическое лечение

**Для цитирования:** Князев Р. И., Магомедова Г. М., Хван О. Т., Шевчук А. С. Проксимальная эпителиоидная саркома вульвы. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(4): 75-83. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-7> EDN: IBVPCJ

**Для корреспонденции:** Князев Ростислав Игоревич – к.м.н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
Адрес: 115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24  
E-mail: sluwba@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-0897>, eLibrary SPIN: 2512-6000, AuthorID: 928479, Scopus Author ID: 58155151700, WoS ResearcherID: W-5454-2018

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От пациента получено письменное добровольное согласие на публикацию описания клинического наблюдения.

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

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

Статья поступила в редакцию 27.05.2025; одобрена после рецензирования 22.10.2025; принята к публикации 28.11.2025.

© Князев Р. И., Магомедова Г. М., Хван О. Т., Шевчук А. С., 2025

## Proximal epithelioid sarcoma of the vulva

R. I. Knyazev<sup>1,2✉</sup>, G. M. Magomedova<sup>2</sup>, O. T. Khvan<sup>1</sup>, A. S. Shevchuk<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

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

✉ sluwba@mail.ru

### ABSTRACT

Epithelioid sarcoma (ES) is an extremely rare disease that, according to morphological data, can be divided into proximal and distal types. The proximal type of ES (PES) of the vulva arises from the superficial and deep layers of the external genital organs, manifests as single or multiple soft tissue tumor nodules with areas of necrosis and hemorrhage, is characterized by aggressive behavior, and has an unfavorable prognosis due to its high tendency for local recurrence and hematogenous metastasis. Differential diagnosis is performed with various benign and malignant neoplasms, cysts or abscesses of the Bartholin gland, and inguinal and femoral hernias. The final diagnosis and histological type of the tumor are established based on morphological, immunohistochemical, and molecular genetic studies. PES is characterized by solid tumor growth composed of large and pleomorphic epithelioid cells with large vesicular nuclei and distinct eosinophilic nucleoli. Immunohistochemically, loss of SMARCB1 (INI1, BAF47) expression is observed, along with positive expression of EMA, vimentin, and cytokeratins; a positive reaction for CD34 staining is often noted in the absence of expression of other endothelial markers such as CD31 and FLI-1. The clinical presentation and disease characteristics may suggest PES and justify the expansion of the immunohistochemical marker panel. Timely and accurate detection of this tumour plays a key role in improving treatment outcomes, enhancing patients' quality of life, and reducing mortality. However, due to its rarity, PES of the vulva presents objective diagnostic difficulties in both clinical and morphological aspects. Surgical intervention remains the main method of treatment for this pathology, and to date, there are no clearly established recommendations regarding the optimal management strategy for patients with PES of the vulva. This paper presents a clinical case of a 65-year-old patient whose atypical clinical presentation of recurrent vulvar tumor served as the basis for expanding the panel of immunohistochemical markers, which allowed for the diagnosis of PES of the vulva.

**Keywords:** vulva, sarcoma, proximal epithelioid sarcoma, immunohistochemical study, surgical treatment

**For citation:** Knyazev R. I., Magomedova G. M., Khvan O. T., Shevchuk A. S. Proximal epithelioid sarcoma of the vulva. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(4): 75-83. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-7> EDN: IBBPCJ

**For correspondence:** Rostislav I. Knyazev – MD, Cand. Sci. (Medicine), Researcher, Department of Oncogynecology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russian Federation; Associate Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

E-mail: sluwba@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-0897>, eLibrary SPIN: 2512-6000, AuthorID: 928479, Scopus Author ID: 58155151700, WoS ResearcherID: W-5454-2018

**Compliance with ethical standards:** the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Written informed consent was obtained from the patient for publication of the clinical case description.

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

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

The article was submitted 27.05.2025; approved after reviewing 22.10.2025; accepted for publication 28.11.2025.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Саркомы вульвы (СВ) относятся к редким злокачественным мезенхимальным опухолям, которые характеризуются интенсивным ростом, явлениями распада и высоким потенциалом гематогенного метастазирования. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями вульвы на долю сарком по данным различных авторов приходится не более 1–3 % [1, 2]. Эпителиоидная саркома (ЭС) представляет собой одну из наиболее редко встречающихся сарком вульвы, характеризуется агрессивным течением. В соответствии с морфологическими данными ЭС может быть разделена на проксимальный и дистальный типы. В данной статье описано редкое клиническое наблюдение проксимальной эпителиоидной саркомы (ПЭС) вульвы, клиническое течение и подходы к лечению которой недостаточно изучены из-за небольшого количества пациентов и короткого периода наблюдения за ними [3, 4].

### Описание клинического наблюдения

Клиническое наблюдение ПЭС вульвы у пациентки С., 1959 г.р., проходившей лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Проведен анализ представленных в истории болезни данных физикального осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования, морфологического, в том числе иммуногистохимического исследований, отдаленных результатов лечения.

Пациентка обратилась в поликлиническое отделение НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина в мае 2019 г. с жалобами на наличие объемного образования в области вульвы. Из анамнеза известно,

что пациентка в марте 2019 г. отметила уплотнение в области левой большой половой губы. По месту жительства в медицинском учреждении была произведена пункционная биопсия, цитологическая картина расценена как аденокарцинома с участками плоскоклеточного рака. При исследовании готовых цитологических препаратов в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина выявленные изменения интерпретированы как меланома. При опросе пациентки установлено отсутствиеотягощенной наследственности по онкологическим заболеваниям, менопауза с 52 лет, в анамнезе 2 беременности: одни роды и один медицинский аборт. При физикальном исследовании визуально и пальпаторно было выявлено безболезненное плотно-эластической консистенции смещаемое опухолевое образование, размерами до 2 см в диаметре, локализующееся в средней трети левой большой половой губы.

По решению онкологического консилиума пациентка была госпитализирована в отделение онкогинекологии НМИЦ онкологии Н. Н. Блохина для хирургического лечения. В июне 2019 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме широкого иссечения опухоли вульвы по типу гемивульвэктомии слева, биопсии сторожевого лимфатического узла с использованием радиоизотопного метода.

Макроскопически опухоль представляла собой образование, размерами 2,5 × 2 × 1,5 см, на разрезе в виде сливающихся узлов розовато-серого и желтовато-серого цвета, мягкой и плотно-эластичной консистенции, с прожилками белесого вида. Микроскопически опухоль была представлена солидными разрастаниями из крупных полиморфных эпителиоподобных клеток (рис. 1), что не противоречило строению меланомы.

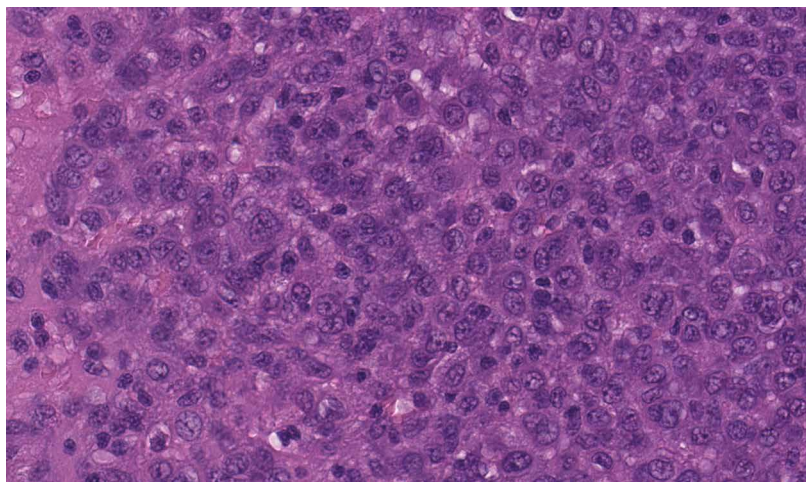


Рис. 1. Плеоморфные эпителиоидные опухолевые клетки с эозинофильной цитоплазмой и увеличенными везикулярными ядрами с выраженными ядрышками (H&E, ув. ×40).

Одномоментно с опухолью вульвы было проведено билатеральное удаление сторожевых лимфоузлов. Для исключения метастатического поражения последних проведено ИГХ исследование с Melan A, HMB45 и tyrosinase. Экспрессии вышеперечисленных маркеров обнаружено не было.



Рис. 2. Рецидивная опухоль вульвы

Таким образом, был установлен диагноз меланомы вульвы без метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов. Принимая во внимание локализованный характер опухоли, было принято решение о строгом динамическом наблюдении, включающем в себя ежеквартальный осмотр, УЗИ/МРТ/КТ органов малого таза, брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием или ПЭТ-КТ всего тела.

В августе 2020 г. пациентка отметила появление узлового образования в проекции послеоперационного рубца мягких тканей промежности. Онкологом по месту жительства пациентка была направлена на консультацию в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, однако по причине развития коронавирусной пневмонии пациентка обратилась за медицинской помощью только в ноябре 2020 г.

При гинекологическом осмотре определялась деформация наружных половых органов за счет наличия объемного образования в толще мягких тканей левой половины вульвы плотной консистенции, малоподвижного, размерами до 12 см в диаметре, кожа над которым была не изменена, создавалось впечатление, что с кожным рубцом опухолевое образование не связано (рис. 2). Осмотр в зеркалах был невозможен по причине сдавления входа во влагалище опухолью. Пальпаторно инфильтрация ректовагинальной перегородки отсутствовала, слизистая прямой кишки в проекции опухоли представлялась неизменной, увеличения и изменения консистенции паховых лимфатических узлов отмечено не было.

По данным УЗИ мягких тканей промежности в толще левой большой половой губы визуализиро-

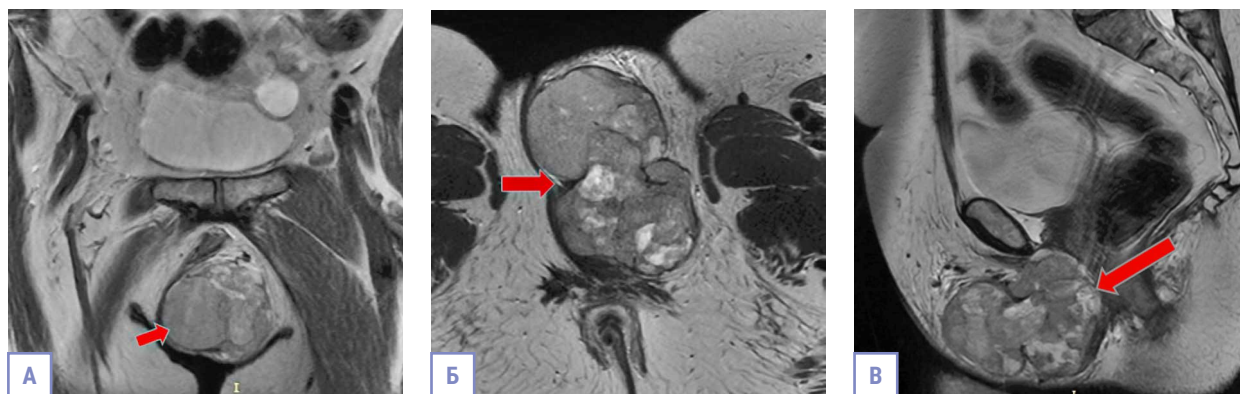


Рис. 3. МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием в трех проекциях (А, Б, В): обнаружено многоузловое образование неоднородной структуры в левой большой половой губе (указано стрелками), размерами до 55 × 78 × 99 мм, прилежащее к лобково-прямокишечной мышце слева и к дистальной части мочеиспускательного канала без признаков его инвазии



валось образование, с четкими, ровными контурами, с кровотоком, размерами 11 × 6 см. По результатам МРТ органов малого таза с контрастированием в области левой большой половой губы определялось многоузловое образование неоднородной структуры, с четким контуром, общими размерами до 55 × 78 × 99 мм, с признаками ограничения диффузии и активного неоднородного накопления контрастного препарата. Образование прилежало к лобково-прямокишечной мышце слева, с подозрением на инвазию последней; к дистальной части мочеиспускательного канала без признаков инвазии, а также оттесняла и деформировала нижнюю треть влагалища без явных признаков инвазии. Тазовые и паховые лимфатические узлы не были изменены (рис. 3).

Пациентке была выполнена кор-биопсия опухолевого образования вульвы. При гистологическом исследовании выявлена эпителиоидноклеточная опухоль, что не противоречило рецидиву эпителиоидноклеточной меланомы. Однако, принимая во внимание характер течения заболевания, клиническую картину мезенхимальной опухоли без поражения эпидермиса для окончательной верификации диагноза было проведено дополнительное иммуногистохимическое исследование на материале первичной опухоли с использованием маркеров: S100, HMB45, synaptophysin, chromogranin A, SOX10, CK18, panCK, MelanA, CK7, CD34, BerEP4, Ki67,

vimentin, CK20, CD31, desmin, EMA, FVIII. В опухолевых клетках была выявлена диффузная выраженная экспрессия маркеров: vimentin, CD34, EMA; слабая фокальная экспрессия маркеров: CD31, chromogranin A, CK18, panCK, Melan A. В опухолевых клетках не выявлена экспрессия маркеров: S100, HMB45, synaptophysin, SOX10, CK7, BerEP4, CK20, FVIII, desmin. Индекс пролиферации опухолевых клеток (Ki67) составил 24 %. ИГХ-исследование с маркером INI 1 на момент исследования в лаборатории НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина не проводилось по техническим причинам, однако коэкспрессия маркеров vimentin, CD34, EMA, при отсутствии диагностически значимой экспрессии маркеров, характерных для других злокачественных новообразований со сходным гистологическим строением, позволило расценить представленный морфоиммунофенотип опухолевых клеток как более соответствующий ПЭС.

При комплексном обследовании пациентки, в том числе по результатам ПЭТ-КТ, данных о регионарном или отдаленном метастазировании не получено. Обсуждение на онкологическом консилиуме: с учетом локального характера распространения рецидивной опухоли гистологического типа и местного агрессивного течения было принято решение о хирургическом лечении с более широким отступом от видимой границы опухоли. В декабре 2020 г. выполнено удаление рецидивной опухоли

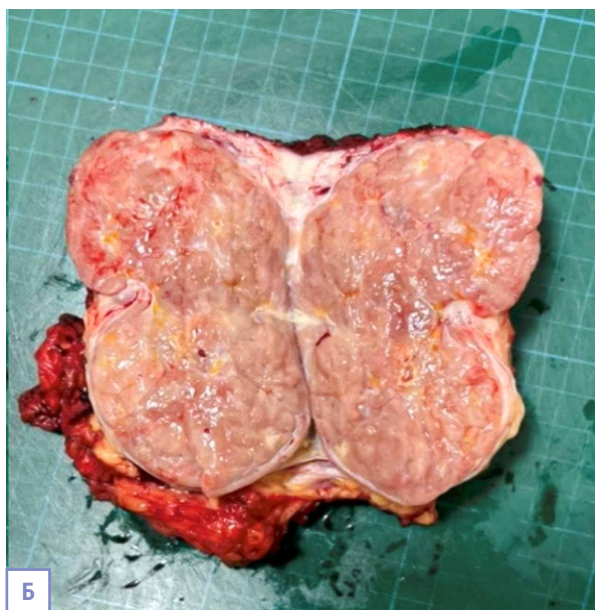
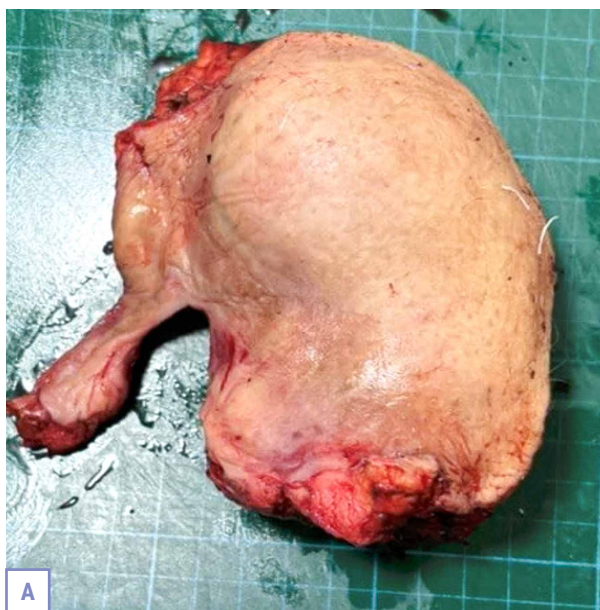


Рис. 4. Макропрепарат: А – удаленная рецидивная опухоль вульвы; Б – опухоль на разрезе

визуально в пределах здоровых тканей, с запланированным отступом не менее 2 см (рис. 4). Операция завершена иссечением половых губ противоположной стороны с целью коррекции выраженной послеоперационной деформации области вульвы.

Операционный материал был представлен фрагментом вульвы с прилежащими мягкими тканями общими размерами 14 × 14,5 × 8,0 см. В мягких тканях определялся субэпидермально расположенный опухолевый узел размерами 10,5 × 6 × 6,5 см, с округлыми относительно четкими границами в виде сливающихся долек серовато-коричневой ткани с прожилками желтого цвета, плотно-эластичной консистенции. Микроскопически опухоль была представлена сливающимися узлами из крупных эпителиоподобных клеток, разделенными фиброзными перегородками с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. В центре и на периферии дольковых структур очаги некроза. Митотическая активность достигала 20 fm/10HPF. Опухоль вращалась в сетчатый слой дермы. Не обнаружено врастания в эпидермис, признаков ангиолимфатической и перинеуральной инвазии. Морфологическая картина не противоречила рецидиву ПЭС. Во всех боковых краях резекции вульвы и глубоком крае резекции подкожной клетчатке опухолевого роста не было обнаружено.

Учитывая результат патолого-анатомического исследования операционного материала, клиническое течение болезни, отсутствие данных о метастатическом поражении по результатам ПЭТ-КТ, решением онкологического консилиума пациентка была оставлена под наблюдением онколога по месту жительства. В декабре 2023 г. по результатам УЗИ в мягких тканях в проекции левой ягодичной области визуализировалось кистозное образование, размерами до 0,5 см в диаметре. По результатам цитологического исследования пунктата описанного образования опухолевые элементы не определялись. Выполнено ПЭТ-КТ с 18-ФДГ – данных о наличии очагов патологической метаболически активной опухолевой ткани не было получено. Пациентка на данный момент находится под наблюдением без признаков рецидива и прогрессирования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Саркомы вульвы в соответствии с гистологической классификацией опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2020) включают различные по клиническому течению, гистологи-

ческому и иммуногистохимическому профилю злокачественные опухоли, к которым относят альвеолярную саркому, рабдомиосаркому, эпителиоидную саркому, лейомиосаркому, липосаркому, взрывающую дерматофибросаркому и др. [5, 6].

ЭС является чрезвычайно редкой злокачественной опухолью мягких тканей с агрессивным течением, которая может быть разделена на проксимальный и дистальный тип. Проксимальный тип ЭС (ПЭС) чаще встречается в области туловища и лобка, а дистальный ЭС – в верхних и нижних конечностях [7]. ПЭС может возникать из поверхностно и глубоко расположенных тканей вульвы, проявляясь в виде одиночных или множественных узелков с очагами некроза и кровоизлияния. ПЭС вульвы является более агрессивной опухолью [8], при этом клиническое течение ЭС вульвы недостаточно изучено из-за небольшого количества пациентов и короткого периода наблюдения за ними. Данная опухоль имеет множество схожих признаков с различными доброкачественными и злокачественными новообразованиями, включая кольцевидную гранулему, меланому и эпителиоидные сосудистые новообразования, и может быть клинически ошибочно диагностирована как доброкачественная опухоль, в том числе киста или абсцесс бартолиновой железы, паховые или бедренные грыжи или другие добро- и злокачественные опухоли мягких тканей [9, 10]. В частности, в представленном нами наблюдении первично опухоль была расценена как меланома и клиническая картина не противоречила этому диагнозу.

Окончательный диагноз зависит исключительно от патоморфологического исследования. ПЭС характеризуется солидным ростом из крупных и иногда плеоморфных эпителиоидных (карциномоподобных) клеток с крупными везикулярными ядрами и легко различимыми эозинофильными ядрышками. Часто встречаются пятнистые очаги некроза опухоли, но в отличие от дистального подтипа при ПЭС не формируется характерный псевдогранулематозный паттерн. При дистальном типе ЭС клетки имеют менее выраженную ядерную атипию, хотя они могут казаться более плеоморфными при рецидивах или метастазах [11, 12]. Клетки с рабдоидными чертами встречаются в обеих формах, но они чаще наблюдаются в проксимальном подтипе. Иммуногистохимическое исследование служит важным инструментом в дифференциальной диагностике ЭС, где ключевым маркером является диффузная потеря экспрессии SMARCB1 (INI1,

BAF47) и положительная сочетанная экспрессия виментина, EMA и кератинов [13]. Также в ходе исследования Guillou L. и соавт. было выявлено, что в более чем половине случаев при ЭС наблюдается положительная реакция на окрашивание CD34 [14]. В то же время другие маркеры эндотелия, такие как CD31 и FLI-1, обычно не выявляются [15, 16].

Выбор иммуногистохимических маркеров для установления диагноза может иметь ключевое значение. При планировании ИГХ-исследования необходимо учитывать клиническую картину и особенности течения заболевания, что позволит расширить панель применяемых маркеров. В анализируемом клиническом случае только нетипичная визуальная картина при рецидиве, его локализация и сроки развития после первичного лечения, явились поводом для использования расширенной панели ИГХ-маркеров. Именно это в конечном итоге позволило установить правильный диагноз.

В исследованиях авторов при проведении цитогенетического анализа у пациенток с ПЭС были обнаружены аномалии в области длинного плеча 22 хромосомы, продемонстрирована инактивация гена-супрессора опухоли *SMARCB1/INI1*, расположенного на 22q [17, 18].

В работе Chokoeva A. и соавт. было отмечено, что среди сарком вульвы наиболее агрессивное течение наблюдалось у ЭС, а самое благоприятное – у липосарком [19]. Согласно исследованиям факторами неблагоприятного прогноза ЭС являются первичный размер опухоли более 2 см, глубокое расположение и наличие некроза, опухоли высокой степени злокачественности, сосудистая и лимфоваскулярная инвазия, раннее метастазирование, нерадикальный тип хирургического вмешательства [7, 20, 21]. В исследовании Lee H. и соавт. было выявлено, что высокий уровень Ca-125 в сыворотке крови может быть полезным опухолевым маркером для диагностики ЭС и мониторинга ее клинического течения [22].

Неблагоприятный прогноз для больных ПЭС вульвы обусловлен высокой склонностью к местным рецидивам, метастазам в лимфатических узлах и/или отдаленным метастазам. В отличие от большинства других злокачественных мезенхимальных опухолей, ЭС вульвы способны распространяться также лимфатическим и имплантационным путем на несмежные участки кожи, подлежащие мягкие ткани, фасции и кости, что обуславливает необходимость более широкого иссечения опухоли [23, 24].

Согласно клиническому исследованию Ulutin H. и соавт. широкое иссечение в объеме вульвэктомии позволило избежать развития местного рецидива и без адъювантного лечения. Авторами продемонстрировано, что вульвэктомия с широким отступом от видимой границы опухоли обеспечивает отличный локальный контроль при ЭС вульвы [25]. Однако многие авторы предпочитают местное широкое иссечение радикальной вульвэктомии. В исследовании Curtin J. и соавт. только у одной из семи пациентки СВ произошел локальный рецидив при только хирургическом лечении. Таким образом, широкое иссечение должно быть выполнено с отступом от видимой границы опухоли не менее 2 см, поскольку ширина свободных краев резекции является основным фактором риска местного рецидива [26, 27]. В представленном клиническом наблюдении своевременная диагностика ПЭС вульвы позволила бы предусмотреть более широкий отступ от визуального края опухоли в ходе выполненной операции, и, возможно, предотвратить развитие рецидива заболевания.

В исследовании Dash B. и соавт. было продемонстрировано, что широкое иссечение является предпочтительным методом лечения локальных форм ПЭС, а лучевая и химиотерапия могут быть использованы при нерезектабельных и метастатических формах, однако их роль в адъювантном режиме не изучена [28].

Таким образом, ПЭС представляет собой патологию, сопряженную с объективными диагностическими трудностями как в клиническом, так и в патоморфологическом аспектах, что обуславливает высокий процент диагностических ошибок и длительное время до постановки правильного диагноза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПЭС вульвы характеризуется агрессивным течением, что обуславливает необходимость применения комплексного подхода к диагностике и лечению этого заболевания. Понимание морфологических, молекулярно-генетических и клинических особенностей ПЭС вульвы способствует разработке эффективных терапевтических стратегий и улучшению прогноза для пациентов. Представленный клинический случай наглядно демонстрирует значение своевременной диагностики ПЭС, включающий также проведение ИГХ-исследования, которое позволило установить диагноз и корректно спланировать лечение.



## Список источников

1. Даниэль-Бек К. В., Колобяков А. А. Злокачественные опухоли кожи и мягких тканей. М.: Медицина; 1979, 148 с.
2. Коржевская Е. В., Кузнецов В. В. Саркомы вульвы: 16 клинико-морфологических наблюдений и обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2010;4:89–98.
3. Schwarz R, Krüll A, Zornig C, Weh HJ, Alberti W. Strahlentherapie der Weichteilsarkome [Radiotherapy of soft tissue sarcomas]. Praxis (Bern 1994). 1998 Aug 19;87(34):1072–1080.
4. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. J Clin Oncol. 2003 Jul 15;21(14):2719–2725. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.02.026>
5. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. Pathologica. 2021 Apr;113(2):70–84. <https://doi.org/10.32074/1591-951x-213>
6. Саевец В. В., Ростовцев Д. М., Мухин А. А., Шаманова А. Ю., Кузьмин Н. К., Таратонов А. В., Ярина Л. В. Редкие злокачественные опухоли вульвы: клиника, диагностика, подходы к лечению. Злокачественные опухоли. 2023;13(3S1):32–39. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-32-39>
7. Armah HB, Parwani AV. Epithelioid sarcoma. Arch Pathol Lab Med. 2009 May;133(5):814–819. <https://doi.org/10.5858/133.5.814>
8. Patrizi L, Corrado G, Saltari M, Perracchio L, Scelzo C, Piccione E, Vizza E. Vulvar "proximal-type" epithelioid sarcoma: report of a case and review of the literature. Diagn Pathol. 2013 Jul 25;8:122. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-122>
9. Altundag K, Dikbas O, Oyan B, Usubutun A, Turker A. Epithelioid sarcoma of vulva: a case report and review of the literature. Med Oncol. 2004;21(4):367–372. <https://doi.org/10.1385/mo.21:4:367>
10. Сафронова К. В., Артемьева А. С., Козлова Е. Н., Сидорук А. А., Кутушева Г. Ф., Бахидзе Е. В., и др. Редкие злокачественные опухоли вульвы (саркомы, меланома, болезнь Педжета). Акушерство и гинекология. 2020;S1:120–129. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.121-130>
11. Evans HL, Baer SC. Epithelioid sarcoma: a clinicopathologic and prognostic study of 26 cases. Semin Diagn Pathol. 1993 Nov;10(4):286–291.
12. Chase DR, Enzinger FM. Epithelioid sarcoma. Diagnosis, prognostic indicators, and treatment. Am J Surg Pathol. 1985 Apr;9(4):241–63.
13. Modena P, Lualdi E, Facchinetti F, Galli L, Teixeira MR, Pilotti S, Sozzi G. SMARCB1/INI1 tumor suppressor gene is frequently inactivated in epithelioid sarcomas. Cancer Res. 2005 May 15;65(10):4012–4019. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-3050>
14. Guillou L, Wadden C, Coindre JM, Krausz T, Fletcher CD. "Proximal-type" epithelioid sarcoma, a distinctive aggressive neoplasm showing rhabdoid features. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of a series. Am J Surg Pathol. 1997 Feb;21(2):130–146. <https://doi.org/10.1097/00000478-199702000-00002>
15. Fisher C. Epithelioid sarcoma of Enzinger. Adv Anat Pathol. 2006 May;13(3):114–121. <https://doi.org/10.1097/00125480-200605000-00002>
16. Chiyoda T, Ishikawa M, Nakamura M, Ogawa M, Takamatsu K. Successfully treated case of epithelioid sarcoma of the vulva. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Dec;37(12):1856–1859. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01637.x>
17. Quezado MM, Middleton LP, Bryant B, Lane K, Weiss SW, Merino MJ. Allelic loss on chromosome 22q in epithelioid sarcomas. Hum Pathol. 1998 Jun;29(6):604–608. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(98\)80010-5](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(98)80010-5)
18. Lee MW, Jee KJ, Han SS, Gong GY, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Comparative genomic hybridization in epithelioid sarcoma. Br J Dermatol. 2004 Nov;151(5):1054–1059. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06246.x>
19. Chokoeva AA, Tchernev G, Cardoso JC, Patterson JW, Dechev I, Valkanov S, Zanardelli M, Lotti T, Wollina U. Vulvar sarcomas: Short guideline for histopathological recognition and clinical management. Part 1. Int J Immunopathol Pharmacol. 2015 Jun;28(2):168–177. <https://doi.org/10.1177/0394632015576029>
20. Rodrigues AI, Lopes HI, Lima O, Marta S. Proximal-type epithelioid sarcoma-unusual presentation: unilateral vulvar mass. BMJ Case Rep. 2015 Apr 9;2015:bcr2014208488. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-208488>
21. Liu Y, Sun B, Yang Y, Zhong L, He X, Wang M, Wang K, Chen L. Proximal-type epithelioid sarcoma of the oral cavity: a case report and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018 Nov;126(5):e258–e263. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.05.049>
22. Lee HI, Kang KH, Cho YM, Lee OJ, Ro JY. Proximal-type epithelioid sarcoma with elevated serum CA 125: report of a case with CA 125 immunoreactivity. Arch Pathol Lab Med. 2006 Jun;130(6):871–874. <https://doi.org/10.5858/2006-130-871-peswes>

23. Spillane AJ, Thomas JM, Fisher C. Epithelioid sarcoma: the clinicopathological complexities of this rare soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2000 Apr;7(3):218–225. <https://doi.org/10.1007/bf02523657>
24. Prat J, Woodruff JM, Marcove RC. Epithelioid sarcoma: an analysis of 22 cases indicating the prognostic significance of vascular invasion and regional lymph node metastasis. *Cancer*. 1978 Apr;41(4):1472–1487. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197804\)41:4<1472::aid-cnrcr2820410436>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197804)41:4<1472::aid-cnrcr2820410436>3.0.co;2-w)
25. Ulutin HC, Zellars RC, Frassica D. Soft tissue sarcoma of the vulva: A clinical study. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Jul-Aug;13(4):528–531. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.2003.13305.x>
26. Curtin JP, Saigo P, Slucher B, Venkatraman ES, Mychalczak B, Hoskins WJ. Soft-tissue sarcoma of the vagina and vulva: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol*. 1995 Aug;86(2):269–272. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00160-s](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00160-s)
27. Gallup DG, Abell MR, Morley GW. Epithelioid sarcoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 1976 Jul;48(1 Suppl):14S–17S.
28. Dash B, Rekhi B, Shylasree TS, Maheshwari A, Bajpai J. Proximal-type epithelioid sarcoma of vulva - Case series of a rare tumor. *Gynecol Oncol Rep*. 2022 Jan 6;39:100921. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.100921>

---

#### Информация об авторах:

Князев Ростислав Игоревич ✉ – к.м.н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-0897>, eLibrary SPIN: 2512-6000, AuthorID: 928479, Scopus Author ID: 58155151700, WoS ResearcherID: W-5454-2018

Магомедова Гюльага Магомедшерифовна – ординатор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9367-5143>

Хван Ольга Тимофеевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2437-7457>

Шевчук Алексей Сергеевич – к.м.н., заведующий отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9259-4525>, eLibrary SPIN: 9125-1811, AuthorID: 699527, Scopus Author ID 57221614013

---

#### Вклад авторов:

Князев Р. И. – разработка дизайна исследования, сбор, интерпретация данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
Магомедова Г. М. – анализ полученных данных, сбор данных, написание текста рукописи;  
Хван О. Т. – разработка дизайна исследования, сбор, интерпретация данных, анализ полученных данных;  
Шевчук А. С. – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.



## ЮБИЛЕЙ

### К 70-летию Златник Елены Юрьевны



21 декабря 2025 г. отмечает свой 70-летний юбилей доктор медицинских наук, профессор Елена Юрьевна Златник.

Видный ученый в области онкоиммунологии, Елена Юрьевна родилась в семье врачей. После окончания в 1979 г. Ростовского медицинского института с отличием Елена Юрьевна работала на кафедре микробиологии, затем младшим научным сотрудником в Ростовском институте эпидемиологии, микробиологии и гигиены, где выполнила кандидатскую диссертацию по исследованию локального иммунитета при применении препарата лактоглобулина, которую защитила в 1987 г. С 1988 по 1993 г. работала младшим научным сотрудником в отделе иммунитета и аллергии в Центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовского государственного медицинского университета. Основными направлениями исследований являлись экспериментальная, лабораторная и клиническая иммунология, иммунодиагностика и иммунотерапия. В 1993 г. Елена Юрьевна пришла работать старшим научным сотрудником лаборатории экспериментальной гормонотерапии опухолей в Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, с 1995 г. являлась ведущим научным сотрудником, затем с 2006 г. – главным научным сотрудником патологоанатомического отделения с цитологией и группой «Культура тканей», а затем – лаборатории иммунофенотипирования

опухолей. Елена Юрьевна занималась оценкой иммунного статуса у онкологических больных при проведении различных методов химиотерапии, иммунотерапии, магнитотерапии и других методов лечения, а также изучением иммунологических механизмов действия этих методов. На основании проведенных исследований выполнила и в 2003 г. успешно защитила докторскую диссертацию на тему «Роль иммунной системы в реализации эффектов химиотерапии на аутологичных жидких тканях у онкологических больных». В 2006 г. Е. Ю. Златник присуждено звание профессора.

Ведущий ученый института в области онкоиммунологии, Елена Юрьевна проводит экспериментальные и клинико-диагностические исследования, занимается оценкой иммунного статуса и факторов локального иммунитета онкологических больных, изучением иммунологии опухолей, а также роли и места иммунопрепаратов в комплексном лечении злокачественных новообразований; исследованием взаимодействия опухоли и регуляторных систем организма-опухоленосителя; иммунодиагностикой и иммунотерапией опухолей; определением противоопухолевой и иммуномодулирующей активности наноразмерных частиц и других новых противоопухолевых веществ при воздействии физических факторов в эксперименте.

Фундаментальные исследования Елены Юрьевны нашли отражение в более 800 научных работах. Она является соавтором 64 патентов на изобретения, один из которых награжден дипломом «100 лучших изобретений России-2012».

За 32 года работы в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России Елена Юрьевна стала настоящим профессионалом, пройдя путь от старшего до главного научного сотрудника. На протяжении всего этого времени она оказывает существенную помощь диссертантам-клиницистам в выполнении и подготовке иммунологических фрагментов их кандидатских и докторских диссертационных работ. Является научным руководителем или консультантом 7 кандидатских и 1 докторской диссертации, а также многих курсовых и дипломных

работ. Профессор Е. Ю. Златник участвует в обучении ординаторов, читает лекции по иммунологии. Елена Юрьевна – член диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций, член Ученого совета при НМИЦ онкологии, она входит в состав Этического комитета, а также является членом общества иммунологов. Елена Юрьевна –

постоянный участник научных конференций, съездов, симпозиумов.

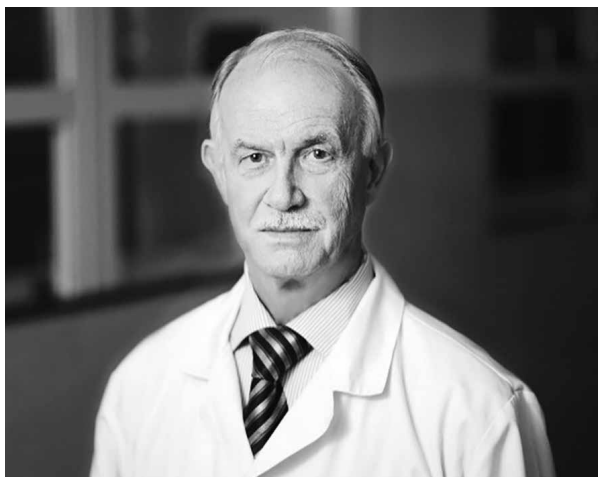
Коллеги знают Елену Юрьевну Златник как целеустремленного, вдумчивого, опытного и преданного работе ученого, который обладает невероятным запасом знаний, эрудицией, умеет сопоставлять и анализировать.

---

*Коллектив сотрудников Национального медицинского исследовательского центра онкологии  
и редакция журнала «Южно-Российский онкологический журнал»  
сердечно поздравляют Елену Юрьевну с юбилеем! В своей работе Вы нашли самый короткий путь  
к успеху – Вы искренне любите свое дело и получаете большое удовольствие от проделанного.  
Мы от всей души желаем Вам крепкого здоровья, всегда прекрасного настроения, оптимизма,  
благополучия и творческого долголетия.*

## ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

### Ушел из жизни профессор НМИЦ онкологии Минздрава России Павел Викторович Светицкий



7 декабря 2025 г. ушел из жизни наш коллега – старший научный сотрудник отдела опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии, д. м. н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации Павел Викторович Светицкий.

Павел Викторович Светицкий родился в 1942 г. в Ташкенте. В 1966 г. окончил Ташкентский государственный медицинский институт. Сначала работал врачом-хирургом, затем отоларингологом в клинической больнице № 1 г. Ташкента.

В 1972 г. П. В. Светицкий защитил кандидатскую диссертацию на тему: «К вопросу о гормональном генезе папиллом гортани», в 1973 г. был принят отоларингологом в Ташкентский городской онкологический диспансер, где впоследствии возглавил первое в Узбекистане отделение опухолей головы и шеи. В 1975 г. Павел Викторович стал ассистентом кафедры онкологии Ташкентского медицинского института.

В 1978 г. Павел Светицкий был принят старшим научным сотрудником в Научно-исследовательский институт онкологии и радиологии Министерства здравоохранения УзССР, позже был назначен заведующим клиническим отделом. Под его руководством отделение опухолей головы и шеи стало лечебно-методическим центром Узбекской ССР по изучению и разработке современных методов диагностики и лечения опухолей головы и шеи. В 1985 г. Павел Викторович Светицкий защитил докторскую диссертацию на тему «Комплексные методы лечения больных злокачественными опухолями головы и шеи с использованием локальной гипертермии».

В 1989 г. переехал в Ростов-на-Дону и был принят на работу в Ростовский научно-исследовательский онкологический институт ведущим научным сотрудником, в 1996 г. назначен руководителем отдела опухолей головы и шеи. В 1991 г. Светицкому П. В. присвоено звание «профессор», в 2008 г. он был удостоен звания «Заслуженный врач Российской Федерации».

Более 60 лет Павел Викторович посвятил медицине и более 35 лет трудился в Ростовском онкоцентре. П. В. Светицкий с полной самоотдачей служил медицине и науке, внес огромный вклад в развитие современной онкологии. Для коллектива и пациентов профессор Светицкий – профессионал высокого класса, чуткий, внимательный врач, увлеченный ученый, ответственный сотрудник и замечательный человек.

Павел Викторович является заслуженным авторитетом для коллег и многочисленных учеников как в России, так и за рубежом. Профессор Светицкий – автор свыше 500 публикаций в отечественных и зарубежных изданиях.

*Коллектив Национального медицинского исследовательского центра онкологии и редакция журнала «Южно-Российский онкологический журнал» скорбят об утрате и выражают глубокие соболезнования родным и близким Павла Викторовича Светицкого.  
Светлая память коллеге, другу, наставнику, доброму человеку.*



ФГБУ "НМИЦ онкологии"  
МИНЗДРАВА РОССИИ

## Южно-Российский онкологический журнал

Рецензируемый научно-практический журнал

South Russian Journal of Cancer  
Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

[www.cancersp.com](http://www.cancersp.com)

