



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 7 № 1/2026
vol. 7 № 1/2026

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 результаты 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, info@cancersp.com
Телефон: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
Сайт: 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.

Выпуск принят к публикации 10.03.2026 г.

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

Енгбарян 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

Rebeka 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, info@cancersp.com
Phone: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
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 10.03.2026

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

Исследование противоопухолевых и антиметастатических свойств бром-, бис-(2-хлорэтил)амино-замещенных производных N-метильных этиловых эфиров индол-3-карбоновой кислоты на модели саркомы S-37 у мышей
О. В. Солдатова, М. В. Филимонова, В. И. Суринова, А. А. Шитова,
В. А. Рыбачук, К. А. Николаев, А. О. Косаченко, Е. А. Просовская,
Г. А. Демяшкин, П. В. Шегай, С. А. Иванов, А. Д. Каприн, А. С. Филимонов..... 6

Влияние вариантов лучевого лечения на урокиназную систему активации плазминогена в крови больных с метастатическим поражением головного мозга
И. А. Горошинская, А. А. Бабасинов, И. В. Каплиева, Е. М. Франциянц,
Э. Е. Росторгуев, Л. К. Трепитаки, Ю. А. Петрова, Ю. А. Фоменко,
Д. С. Петров, А. Н. Шевченко, Л. Ю. Владимирова 24

Профилактика стеноза шейки матки после хирургического лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий в концепции раннего выявления инвазивного рака шейки матки
Л. С. Мкртчян, К. В. Иваненко, М. М. Черкесова, Ж. В. Хайлова,
С. А. Иванов, А. Д. Каприн..... 39

Генотипирование и динамика вирусной нагрузки в ткани остаточной опухоли после химиолучевой терапии ВПЧ-позитивного анального рака
Т. А. Зыкова, М. А. Гусарева, Е. А. Соловова, Е. М. Франциянц, Е. А. Толмачева,
Н. Г. Кошелева, А. А. Солнцева, И. А. Удаленкова, А. Д. Гусарев 52

Обзоры

Показатель «Failure to Rescue» как индикатор качества системы организации медицинской помощи при панкреатодуоденальной резекции
В. И. Егоров..... 63

Половые различия в онкологии: от молекулярных механизмов к персонализированной терапии
Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, А. И. Шихлярова, Е. И. Сурикова,
И. В. Нескубина, Н. Д. Черярина..... 77

Прогностическая значимость исследований CD44 и CK19 при плоскоклеточном раке головы и шеи
Хань Юияо, С. И. Самойлова, И. В. Решетов, Сюй Шицзюнь, Д. Н. Давидюк,
Ян Синь, П. Т. Нводо, Н. С. Сукорцева, Т. А. Демура 95

Original articles

Anti-tumor and anti-metastatic properties of bromo- and bis(2-chloroethyl)amino-substituted derivatives of N-methyl ethyl esters of indole-3-carboxylic acid in the S-37 sarcoma mouse model
O. V. Soldatova, M. V. Filimonova, V. I. Surinova, A. A. Shitova, V. A. Rybachuk, K. A. Nikolaev, A. O. Kosachenko, E. A. Prosovskaya, G. A. Demyashkin, P. V. Shegai, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin, A. S. Filimonov..... 6

The influence of radiation treatment options on the urokinase system of plasminogen activation in the blood of patients with metastatic brain lesions
I. A. Goroshinskaya, A. A. Babasinov, I. V. Kaplieva, E. M. Frantsiyants, E. E. Rostorguev, L. K. Trepitaki, Yu. A. Petrova, Yu. A. Fomenko, D. S. Petrov, A. N. Shevchenko, L. Yu. Vladimirova..... 24

Prevention of cervical stenosis after surgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia in the concept of early detection of invasive cervical cancer
L. S. Mkrtchian, K. V. Ivanenko, M. M. Cherksova, Zh. V. Khailova, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin..... 39

Genotyping and viral load dynamics in residual tumor tissue after chemoradiation therapy for HPV-positive anal cancer
T. A. Zykova, M. A. Gusareva, E. A. Solovova, E. M. Frantsiyants, E. A. Tolmacheva, N. G. Kosheleva, A. A. Solntseva, I. A. Udalenkova, A. D. Gusarev..... 52

Reviews

The "Failure to Rescue" metric as an indicator of the quality of the healthcare system organization in pancreatoduodenectomy
V. I. Egorov..... 63

Sex differences in oncology: from molecular mechanisms to personalized therapy
E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, A. I. Shikhlyarova, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, N. D. Cheryarina..... 77

Prognostic significance of CD44 and CK19 expression in head and neck squamous cell carcinoma
Han Yuyao, S. I. Samoylova, I. V. Reshetov, Xu Shijun, D. N. Davidyuk, Yang Xinyi, P. T. Nwodo, N. S. Sukortseva, T. A. Demura..... 95

Исследование противоопухолевых и антиметастатических свойств бром-, бис-(2-хлорэтил)амино-замещенных производных N-метильных этиловых эфиров индол-3-карбоновой кислоты на модели саркомы S-37 у мышей

О. В. Солдатова^{1✉}, М. В. Филимонова¹, В. И. Суринова¹, А. А. Шитова¹, В. А. Рыбачук¹,
К. А. Николаев¹, А. О. Косаченко¹, Е. А. Просовская¹, Г. А. Демьяшкин², П. В. Шегай³,
С. А. Иванов^{1,4}, А. Д. Каприн^{2,3,4}, А. С. Филимонов¹

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

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

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

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

✉ olyasoldatt@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Ранее в лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба были синтезированы водорастворимые диалкиламиноалкиловые эфиры индол-3-карбоновой кислоты с высокой иммуномодулирующей, противовирусной и противоопухолевой активностью. С целью усиления противоопухолевого действия в структуру соединений добавлены бром- или бис-(2-хлорэтил)амино-заместители, придающие молекулам дополнительные цитотоксические алкилирующие свойства. Нами успешно синтезированы соединения – T1089 и T1167.

Цель исследования. Изучить противоопухолевые и антиметастатические свойства бром-, бис-(2-хлорэтил)амино-замещенных производных N-метильных этиловых эфиров индол-3-карбоновой кислоты (T1089 и T1167).

Материалы и методы. Исследование проводили на 65 мышах с подкожно трансплантированной саркомой S-37 (9×10^5 клеток/мышь). Соединения вводили внутривенно: T1089 – 40 мг/кг, T1167 в дозе 30 мг/кг. Противоопухолевый эффект оценивали по динамике роста первичных узлов, морфометрическим и гистологическим показателям.

Результаты. Исследуемые соединения вызывали торможение роста первичного узла саркомы S-37 (ТРО T1089 – до 22,4 %, ТРО T1167 – до 30,5 %), повышали содержание дистрофических и некротических изменений (T1089 – на 36 %, T1167 – на 55 %) в опухоли, снижали митотический индекс в 2 раза, проявляли антиметастатическую активность, уменьшая метастатические области в паховых (10-е сутки: T1089 – на 76 %, T1167 – на 89 %) и подвздошных лимфоузлах (10-е сутки: T1089 – 28,7 %, T1167 – на 60,8 %; 16-е сутки: T1089 – на 53,3 %, T1167 – 45,6 %).

Заключение. Показана противоопухолевая и антиметастатическая активность соединений T1089 и T1167 на модели саркомы S-37. Полученные данные свидетельствуют о перспективности соединений, сочетающих алкилирующую цитотоксичность с присущим данному классу иммуномодулирующим потенциалом. Дальнейшие исследования предполагают доклиническую разработку соединений, включающую оценку безопасности, расширение спектра изучаемых опухолевых моделей и детальное изучение механизмов действия.

Ключевые слова: производные индол-3-карбоновой кислоты, противоопухолевая активность, антиметастатическая активность, саркома S-37, алкилирующие агенты, мыши

Для цитирования: Солдатова О. В., Филимонова М. В., Суринова В. И., Шитова А. А., Рыбачук В. А., Николаев К. А., Косаченко А. О., Просовская Е. А., Демьяшкин Г. А., Шегай П. В., Иванов С. А., Каприн А. Д., Филимонов А. С. Исследование противоопухолевых и антиметастатических свойств бром-, бис-(2-хлорэтил)амино-замещенных производных n-метильных этиловых эфиров индол-3-карбоновой кислоты на модели саркомы S-37 у мышей. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(1):6-23. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-1> EDN: DCMGEC

Для корреспонденции: Солдатова Ольга Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
Адрес: 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
E-mail: olyasoldatt@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1178-3560>, eLibrary SPIN: 5027-7324, Author ID: 1066587, Scopus Author ID: 57220804924, WoS ResearcherID: ABC-5730-2020

Соблюдение этических стандартов: все экспериментальные процедуры выполнялись в строгом соответствии с международными этическими нормами, регламентированными Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 18 марта 1986 г.), а также с соблюдением требований национального стандарта ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными, одобрены биоэтической комиссией МРНЦ им. А. Ф. Цыба (1-Н-00079; № протокола 43). Правила оборудования помещений и организации процедур», что гарантировало соблюдение всех необходимых условий содержания подопытных животных и гуманное обращение с ними на всех этапах экспериментальной работы.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы статьи С. А. Иванов, А. Д. Каприн входят в состав редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 12.01.2026; одобрена после рецензирования 24.02.2026; принята к публикации 27.02.2026.

© Солдатова О. В., Филимонова М. В., Суринова В. И., Шитова А. А., Рыбачук В. А., Николаев К. А., Косаченко А. О., Просовская Е. А., Демьяшкин Г. А., Шегай П. В., Иванов С. А., Каприн А. Д., Филимонов А. С., 2026

Anti-tumor and anti-metastatic properties of bromo- and bis(2-chloroethyl)amino-substituted derivatives of N-methyl ethyl esters of indole-3-carboxylic acid in the S-37 sarcoma mouse model

O. V. Soldatova^{1✉}, M. V. Filimonova¹, V. I. Surinova¹, A. A. Shitova¹, V. A. Rybachuk¹, K. A. Nikolaev¹, A. O. Kosachenko¹, E. A. Prosovskaya¹, G. A. Demyashkin², P. V. Shegai³, S. A. Ivanov^{1,4}, A. D. Kaprin^{2,3,4}, A. S. Filimonov¹

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

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

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

✉ olyasoldatt@yandex.ru

ABSTRACT

The Laboratory of Radiation Pharmacology has previously developed water-soluble dialkylaminoalkyl esters of indole-3-carboxylic acid, which demonstrated high immunomodulatory, antiviral, and antitumor activity. Based on these established properties, we aimed to enhance their antitumor effect by incorporating cytotoxic alkylating bromo- or bis(2-chloroethyl)amino substituents into their molecular structure. Compounds T1167 and T1089 were successfully synthesized.

Purpose of the study. To investigate the antitumor and antimetastatic properties of bromo-, bis(2-chloroethyl)amino-substituted derivatives of N-methyl ethyl esters of indole-3-carboxylic acid (T1089 and T1167).

Materials and methods. The study was performed on 65 mice with subcutaneously transplanted lymphogenously metastasizing sarcoma S-37 (9×10^5 cells/mouse). Compounds were administered intraperitoneally: T1089 at 40 mg/kg, T1167 at 30 mg/kg. Antitumor efficacy was assessed by primary tumor growth dynamics, morphometric and histological parameters.

Results. The studied compounds inhibited primary tumor growth of sarcoma S-37 (TGI for T1089–22,4 %, for T1167–30,5 %), increased dystrophic and necrotic changes in tumors (T1089 – by 36 %, T1167 – by 55 %), reduced mitotic index by 2-fold, and exhibited antimetastatic activity, decreasing metastatic areas in inguinal lymph nodes (day 10: T1089 – by 76 %, T1167 – by 89 %) and iliac lymph nodes (day 10: T1089 – by 28,7 %, T1167 – by 60,8 %; day 16: T1089 – by 53,3 %, T1167 – by 45,6 %).

Conclusion. Antitumor and antimetastatic activity of compounds T1089 and T1167 was demonstrated in the sarcoma S-37 model. The obtained data indicate the promise of compounds combining alkylating cytotoxicity with the immunomodulatory potential inherent to this class. Further research will involve preclinical development including safety assessment, expansion of the range of tumor models studied, and detailed investigation of the mechanisms of action.

Keywords: indole-3-carboxylic acid derivatives, antitumor activity, antimetastatic activity, S-37 sarcoma, alkylating agents, mice

For citation: Soldatova O. V., Filimonova M. V., Surinova V. I., Shitova A. A., Rybachuk V. A., Nikolaev K. A., Kosachenko A. O., Prosovskaya E. A., Demyashkin G. A., Shegai P. V., Ivanov S. A., Kaprin A. D., Filimonov A. S. Anti-tumor and anti-metastatic properties of bromo- and bis(2-chloroethyl)amino-substituted derivatives of n-methyl ethyl esters of indole-3-carboxylic acid in the s-37 sarcoma mouse model. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(1): 6-23. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-1> EDN: DCMGEC

For correspondence: Olga V. Soldatova – Junior Researcher, Laboratory of Radiation Pharmacology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
Address: 4, Korolev street, Obninsk 249036, Kaluga region, Russian Federation
E-mail: olyasoldatt@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1178-3560>, eLibrary SPIN: 5027-7324, Author ID: 1066587, Scopus Author ID: 57220804924, WoS ResearcherID: ABC-5730-2020

Compliance with ethical standards: all experimental procedures were carried out in strict compliance with international ethical standards regulated by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, March 18, 1986), as well as in compliance with the requirements of the national standard GOST 33215-2014 "Guidelines for the Maintenance and Care of Laboratory Animals, approved by the Bioethics Commission of the Tsyb Medical Radiological Research Centre (1-N-00079; protocol № 43). The rules for equipping rooms and organizing procedures ensured that all necessary conditions were met for the experimental animals and that they were treated with kindness at all stages of the experiment.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin is 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 12.01.2026; approved after reviewing 24.02.2026; accepted for publication 27.02.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Индол-3-карбинолы, содержащиеся в овощах семейства крестоцветных, представляют значительный интерес для биомедицины благодаря широкому спектру биологической активности, в том числе противоопухолевой [1]. Наличие противоопухолевых свойств у данных соединений отметил в своих трудах американский исследователь Lee W. Wattenberg в первой половине XX века [2]. Немалый интерес представляют синтетические производные индол-3-карбинола с модифицированной химической структурой, обладающие большей противоопухолевой активностью [3–5]. Среди этой группы соединений особое внимание привлекают сложные эфиры индол-3-карбоновой кислоты, которые рассматриваются в качестве перспективной основы для создания новых фармакологических препаратов, включая противоопухолевые средства [6–11]. Так, 1-метил-2-фенилтиометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдол моногидрат гидрохлорид (арбидол) – лекарственное средство, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной активностью, способен предотвращать распространение метастазов опухолей в организме за счет выработки ИФН- γ , Т-клеток и усиления фагоцитоза [7, 12, 13].

Ранее в лаборатории радиационной фармакологии были разработаны водорастворимые диалкиламиноалкиловые эфиры индол-3-карбоновой кислоты, которые в биологических исследованиях продемонстрировали высокую иммуномодулирующую, противовирусную и противоопухолевую активность [14–16]. Установлено, что соединения данной группы проявляют полную ингибирующую активность в отношении SARS-CoV-2. Исследования на модели макрофагов *in vitro* показали, что эти соединения активируют гены Toll-подобных рецепторов (TLR), а также повышают экспрессию генов интерферонов, их рецепторов и сигнальных молекул. Кроме того, наблюдалось усиление экспрессии провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ6, ИЛ12), что способствует созреванию дендритных клеток и презентации антигена и может усиливать противоопухолевый иммунный ответ. В проведенных нами исследованиях *in vivo* эти соединения значимо ингибировали рост солидных опухолей – карциномы Эрлиха и рака шейки матки (РШМ-5) у мышей [15]. Также установлено, что введение соединения этой группы сопровождалось

иммуномодулирующим эффектом, который выражался преодолением супрессии ИФН- γ и подавлением индуцированного ростом РШМ-5 повышения уровня ИЛ4.

Основываясь на ранее установленных свойствах, свидетельствующих о выраженной иммуномодулирующей и противоопухолевой активности водорастворимых диалкиламиноалкиловых эфиров индол-3-карбоновой кислоты [14–16], мы сочли целесообразным модифицировать структуру этих соединений путем включения в их молекулярную структуру алкилирующих бром- или бис-(2-хлорэтил)амино-заместителей. Нами были успешно синтезированы соединения [17, 18]: 1-метил-2-бромметил-3-этоксикарбонил-5-метокси-6-броминдол (далее в тексте – соединение Т1167) и 1-метил-2-[бис(2-хлорэтил)аминометил]-3-карбэтокси-5-метокси-6-броминдол (далее в тексте – соединение Т1089). Иммуностропный потенциал исходного соединения позволяет предположить наличие у новых производных двойной фармакологической активности: прямой цитотоксичности за счет алкилирующих свойств и опосредованного противоопухолевого эффекта через модуляцию иммунного ответа. Важно отметить, что в рамках оценки механизма действия нами были опубликованы данные о способности Т1089 *in vitro* оказывать прямое цитотоксическое действие на клетки карциномы легкого человека А549, а также индуцировать хромосомные aberrации в костном мозге мышей [19]. Результаты этого теста *in vivo* служат доказательством реализации механизма алкилирования ДНК введенными в структуру соединения бис-(2-хлорэтил)амино-фрагментами.

Цель исследования: изучить противоопухолевые и антиметастатические свойства бром-, бис-(2-хлорэтил)амино-замещенных производных N-метильных этиловых эфиров индол-3-карбоновой кислоты (Т1089 и Т1167).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые соединения

В качестве исследуемых соединений использованы синтезированные в лаборатории радиационной фармакологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба новые бром- и бис-(2-хлорэтил)амино-замещенные производные N-алкильных этиловых эфиров индол-3-карбоновой кислоты, имеющие следующие

химические наименования: 1-метил-2-бромметил-3-карбэтокси-5-метокси-6-броминдол (Т1167), 1-метил-2-[ди(2-хлорэтил) аминометил]-3-карбэтокси-5-метокси-6-броминдол (Т1089) [17, 18]. Соединения представляют собой мелкодисперсный порошок без запаха, молочного или молочно-желтого цвета, не растворимы в воде. В экспериментальной работе для внутрибрюшинных инъекций готовили суспензии веществ в стерильной ступке на основе воды для инъекций (Ист-фарм, РФ) и эмульгатора Tween-80 (NeoFtoxx, Германия), который добавлялся по 1–2 капли. Мышам вводили 0,3 % суспензию Т1167 или 0,4 % суспензию Т1089 из расчета 0,1 мл на 10 г массы тела, что соответствовало дозам 30 мг/кг и 40 мг/кг. Структурные формулы соединений представлены на рис. 1.

Лабораторные животные

Исследование выполнено на 65 мышах: беспородных самцах ($n = 5$), самках линии BALB/c ($n = 60$), которые были получены из Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (Андреевка, РФ).

Все экспериментальные процедуры выполнялись в строгом соответствии с международными этическими нормами, регламентированными Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 18 марта 1986 г.), а также с соблюдением требований национального стандарта ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными, одобрены биоэтической комиссией МРНЦ им. А. Ф. Цыба (1-N-00079; протокол № 43). Правила оборудования помещений и организации

процедур», что гарантировало соблюдение всех необходимых условий содержания подопытных животных и гуманное обращение с ними на всех этапах экспериментальной работы.

Опухолевая модель

Клеточный материал метастазирующей лимфогенным путем саркомы S-37 получен из коллекции культур Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена (г. Москва, Российская Федерация). Опухоль поддерживали на самцах беспородных мышей путем в/б перевивки. Необходимая для исследования и поддержания клеточности суспензия нарастала в течение 7 дней. Суспензию клеток S-37 (2 генерация), содержащую 9×10^5 клеток в 0,1 мл среды 199, трансплантировали самкам мышей линии BALB/c подкожно в область латеральной поверхности правого бедра. Подсчет клеток для трансплантации проводили с помощью автоматизированного счетчика LUNA II (Logos Biosystems, Южная Корея). Воздействия (измерение опухолевых узлов, инъекции и т. д.) начинали на 4-е сутки после трансплантации опухоли, когда объем узла достигал в среднем 63–73 мм³.

Схема экспериментов

На 4-е сутки после трансплантации опухоли животных рандомизировали на 3 группы (по 19–20 особей в каждой), включающие контрольных животных с развивающейся саркомой S-37, группу Т1089 и Т1167 [17, 18] (табл. 1).

Мониторинг массы тела мышей осуществляли с помощью лабораторных весов AND HL-3000LWP (Япония), регулярно калибруемых для поддержания погрешности в пределах 0,1 г.

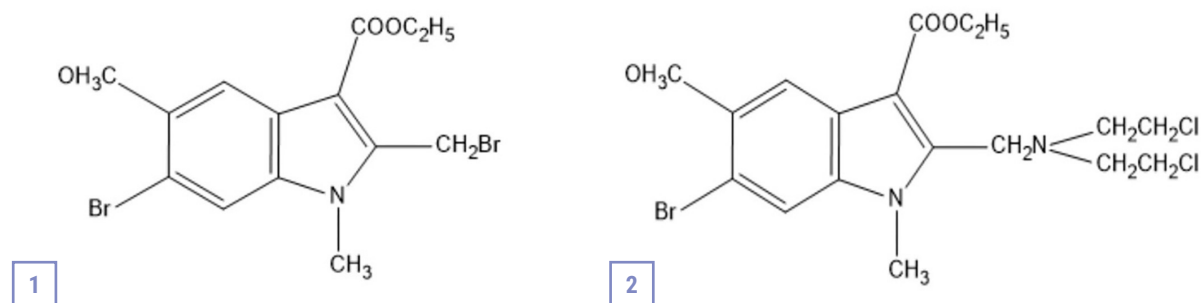


Рис. 1. Структурные формулы исследуемых соединений: 1 – 1-метил-2-бромметил-3-карбэтокси-5-метокси-6-броминдол (Т1167), 405,9 г/моль; 2 – 1-метил-2-[ди(2-хлорэтил) аминометил]-3-карбэтокси-5-метокси-6-броминдол (Т1089), 466,4 г/моль.

Fig. 1. Structural formulas of the studied compounds: (1) – 1-methyl-2-bromomethyl-3-carboethoxy-5-methoxy-6-bromoindole (Т1167), 405.9 g/mol; (2) – 1-methyl-2-[bis(2-chloroethyl)aminomethyl]-3-carboethoxy-5-methoxy-6-bromoindole (Т1089), 466.4 g/mol.

Оценка противоопухолевых эффектов

Развитие опухолей у мышей экспериментальных групп ($n = 29$) контролировали морфометрически, начиная с 4-х суток после трансплантации. Каждые 2–3 дня проводили визуальный осмотр животных, взвешивание, измерение объема опухолевых узлов [20].

Гистологические методы исследования

На 10- и 16-е сутки после перевивки опухоли животных ($n = 9–10$) выводили из эксперимента, выделяли опухолевые ($n = 6$ в каждой группе) и лимфатические узлы ($n = 3–10$: правые паховые и подвздошные, левые подмышечные) для дальнейшего морфологического анализа. Образцы с артефактами механического повреждения, а также с техническими дефектами подготовки или сканирования были исключены из последующего анализа. Общий анализ узлов саркомы S-37 проводили в соответствии со стандартными методиками на микроскопе Leica DM 1000 (Leica Microsystems CMS GmbH, Вецлар, Германия) с микрофотографированием с помощью фото-видеоокуляра TourCam (TourTek Photonics, Китай). Для количественного анализа показателей пролиферативной активности проводили оцифровку гистологических препаратов с помощью сканирующей системы ScanScope CS (Leica Biosystems Imaging, Inc., США), с дальнейшим использованием программного обеспечения QuPath v.0.5.1 [21] в соответствии с основными принципами стереологии в морфометрии. На цифровых сканированиях были проанализированы морфометрические показатели, включающие объемное содержание жизнеспособной паренхимы опухолей, дистрофических клеток и зон некроза. Общая площадь для оценки митотического индекса для каждой опухоли составляла не менее 1 мм². В лимфатических узлах мышей с трансплантированной S-37 анализировали участки метастатического поражения и содержание лимфоидной ткани.

Статистическая обработка и графическое представление данных

Оценку значимости межгрупповых различий показателей проводили путем дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса с апостериорным анализом по U-критерию Манна – Уитни с поправками Холма – Бонферрони. Различия полагали статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчеты выполнены с помощью программного пакета Statistica 12 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA), величины приведены в виде $M \pm SD$. Графическое представление данных осуществляли в программе OriginPro 8 (OriginLab Corp., USA) 21.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В контрольной группе мышей рост опухолевых узлов был стремительным (рис. 2), при этом на ранних сроках (до 11 сут. наблюдений) исследуемые соединения не оказывали значимого влияния на ее развитие. К концу наблюдений двукратное внутрибрюшинное введение T1167 мышам сопровождалось статистически значимым торможением роста опухоли (ТРО) (максимальное ТРО 30,5 %, $p < 0,05$), сопоставимое с ранее полученными данными на модели карциномы Эрлиха и РШМ-5 [18]. Эффекты T1089 при трехкратном внутрибрюшинном введении оказались менее выраженными (максимальное ТРО – 22,4 %) и не достигали статистической значимости, что может отражать ограниченную чувствительность опухолей мезенхимального происхождения к этому соединению (рис. 2).

В контрольной группе зафиксирована характерная для данной модели динамика массы тела мышей. Как показано в табл. 2, к 9-м суткам эксперимента наблюдалось снижение массы, что, вероятно, связано с токсическим действием быстрорастущей опухоли. Обратимое снижение массы тела на 4–8 %, наблюдавшееся в группах T1089 и T1167, не достигало статистической значимости и было сопоставимо с динамикой в контрольной группе,

Таблица 1. Дизайн исследования
Table 1. Experimental design

Группа, количество животных / Group, number of animals, n	Иньекции, сут / Injections, days
Контроль роста S-37 / Growth control S-37, $n = 20$	в/б 0,9 % р-р NaCl / i/p 0.9 % NaCl solution
T1089, $n = 20$	в/б 40 мг/кг, на 4-, 8-, 12-е сутки / i/p 40 mg/kg, on 4, 8, 12 days
T1167, $n = 19$	в/б 30 мг/кг, на 4-, 8-е сутки / i/p 30 mg/kg, on 4, 8 days

что указывает на несущественный вклад системной токсичности соединений в данный эффект (табл. 2).

При морфологическом исследовании узлов саркомы S-37 в контрольной группе опухолевые узлы локализовались под кожей, со слабо выраженной перитуморальной зоной, которая состояла из рыхлой неоформленной волокнистой соединительной ткани с малой долей клеток фибробластического ряда, отечная (рис. 3А, окраска Н&Е). Паренхима опухоли представлена участками солидного роста, чередующимися с зонами некроза, инфильтрированными

нейтрофилами, атипичными клетками с выраженным полиморфизмом. Вблизи перитуморальной зоны, в паренхиме среди опухолевых клеток располагались атрофированные поперечнополосатые мышечные волокна. Ангиоархитектоника опухоли характеризовалась неравномерным распределением сосудов, которые сосредоточены в периферических отделах, прилежащих к подкожной клетчатке, тогда как центральные участки опухоли гиповаскулярны.

При гистологическом исследовании узлов опытных групп статистически значимых различий на

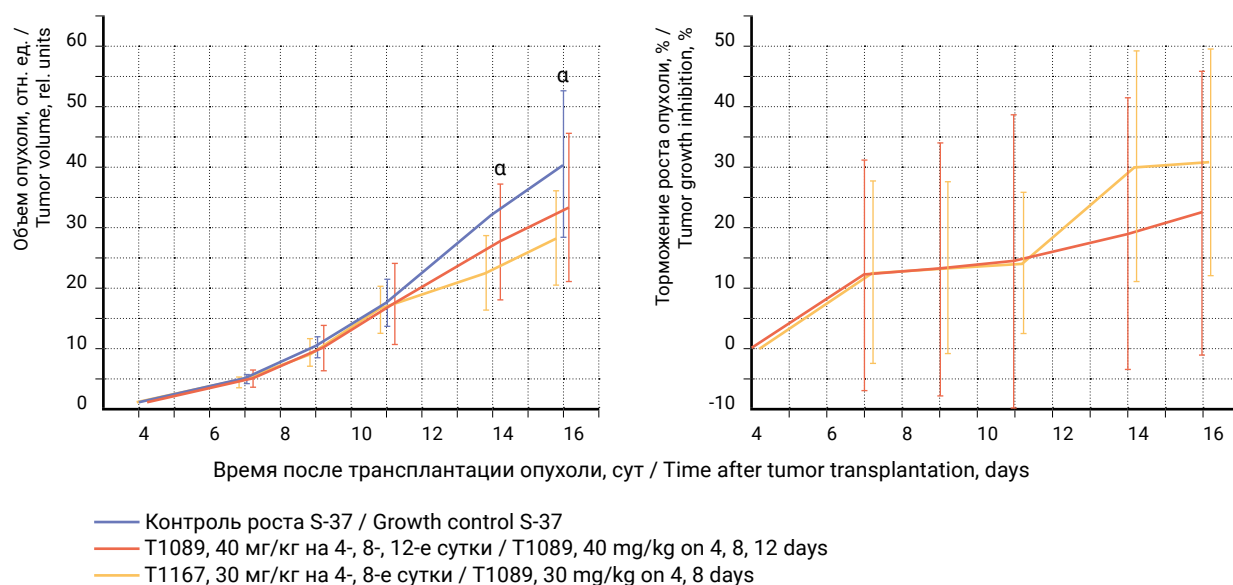


Рис. 2. Влияние T1089 и T1167 на рост и торможение роста саркомы S-37 у мышей линии BALB/c. Графические отклонения соответствуют SD. α – значимые различия между группами (T1167)/(Контроль) по U-критерию Манна – Уитни.

Fig. 2. Effect of T1089 and T1167 on the growth and inhibition of S-37 sarcoma in BALB/c mice. Error bars represent SD. α – symbols represent significant differences between groups (T1167)/(Control) according to the Mann – Whitney U-test.

Таблица 2. Влияние T1089 и T1167 на динамику относительной массы тела мышей линии BALB/c с перевитой S-37
Table 2. Effect of T1089 and T1167 on the dynamics of relative body weight in BALB/c mice grafted with S-37

Срок, сутки / Time, days	Динамика массы тела мышей, отн. ед. (M ± SD) / Dynamics of body weight of mice, rel. units (M ± SD)		
	Контроль роста S-37 / Growth Control S-37, n = 10	T1089 40 мг/кг на 4-, 8-, 12-е сутки / T1089 40 mg/kg on days 4, 8, and 12, n = 10	T1167 30 мг/кг на 4-, 8-е сутки / T1167 30 mg/kg on days 4 and 8, n = 9
4	100,0	100,0	100,0
7	99,20 ± 4,58	95,45 ± 4,25	92,64 ± 3,48
9	95,20 ± 5,69	94,20 ± 5,96	90,52 ± 2,85
11	95,77 ± 7,97	91,57 ± 10,10	90,48 ± 3,02
14	100,70 ± 12,97	93,43 ± 10,93	92,58 ± 2,37
16	100,54 ± 13,52	93,72 ± 10,73	92,48 ± 4,15

Примечание: нет статистически значимых различий с группой «Контроль».
Note: No statistically significant differences with the Control group.

10-е сутки роста S-37, окраска H&E / 10th days of growth S-37, H&E staining

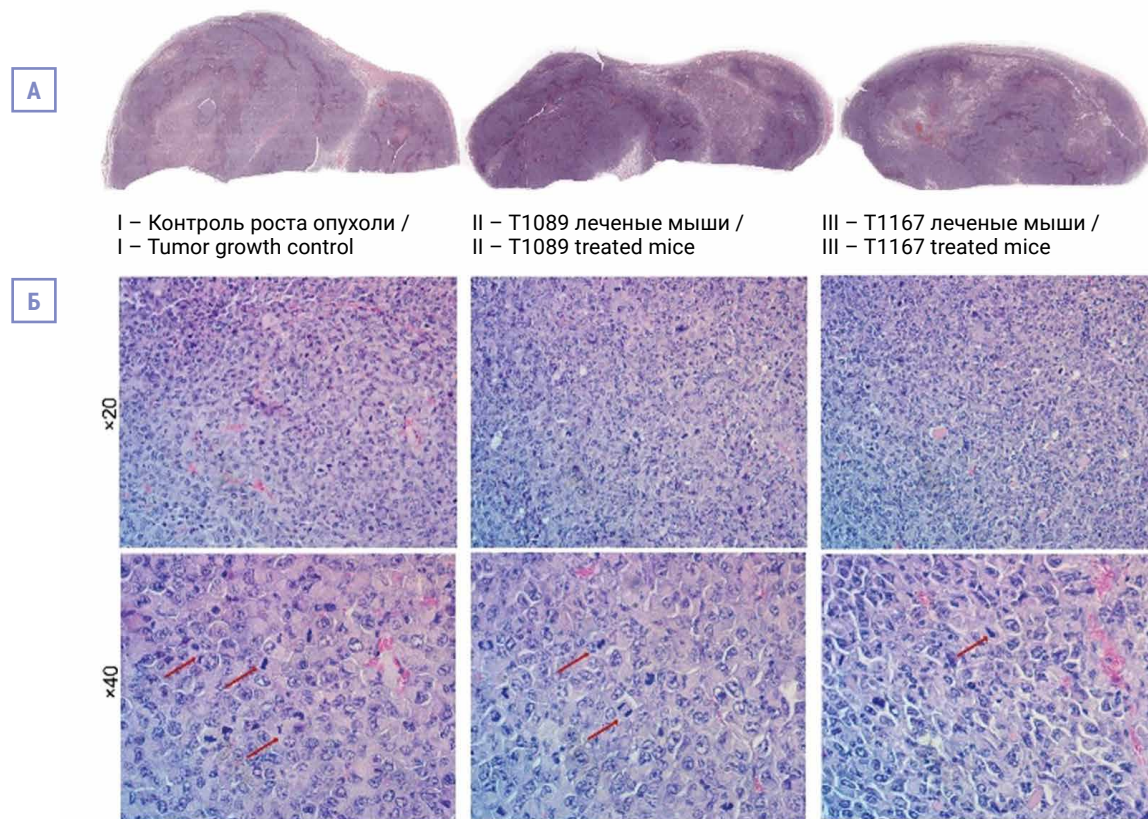


Рис. 3. Гистологические микропрепараты опухолевых узлов S-37 на 10-е сутки от перевивки в контрольной и в группах введения T1089 и T1167. А – гистосканы контрольных узлов (без воздействия, I) и T1089- (II), T1167-леченых мышей (III), (окраска – гематоксилином и эозином, H&E); Б – митотическое деление атипичных клеток в узлах S-37 контрольной группы (I), T1089- (II) и T1167-леченых животных (III); увеличение $\times 20$ и $\times 40$ (H&E). Красными стрелками указаны фигуры митоза; увеличение $\times 40$.

Fig. 3. Histological micropreparations of S-37 tumor nodes on the 10th day after transplantation in the control and in the T1089 and T1167 administration groups. A – Histoscans of control nodes (no treatment, I) and T1089- (II), T1167-treated mice (III) (stained with hematoxylin and eosin, H&E); Б – mitotic division of atypical cells in S-37 nodes of the control group (I), T1089- (II) and T1167-treated animals (III); magnification $\times 20$ and $\times 40$ (H&E). Red arrows indicate mitotic figures, objective magnification $\times 40$.

Таблица 3. Морфометрические показатели опухолевых узлов саркомы S-37, извлеченных на 10-е сутки роста
Table 3. Morphometric parameters of tumor nodes of sarcoma S-37, extracted on the 10th day of growth

Морфометрические показатели (M \pm SD); В группах n = 6 / Morphometric parameters (M \pm SD); In groups n = 6				
Группа/Различия Group / Differences	Площадь сечения опухолей, мм ² / Tumor cross-sectional area, mm ²	Содержание жизнеспособной паренхимы / Content of viable parenchyma, %	Содержание областей некроза / Content of necrotic areas, %	Содержание областей дистрофии / Content of dystrophic areas, %
Контроль роста S-37 / Growth control S-37	83,30 \pm 30,34	75,12 \pm 7,56	19,16 \pm 8,31	5,75 \pm 2,12
T1089	96,22 \pm 21,16	64,33 \pm 10,48	30,56 \pm 12,00	5,11 \pm 2,82
T1167	106,30 \pm 36,40	73,93 \pm 10,33	19,06 \pm 10,52	7,01 \pm 2,78

Примечание: нет значимых различий.
Note: No significant differences.

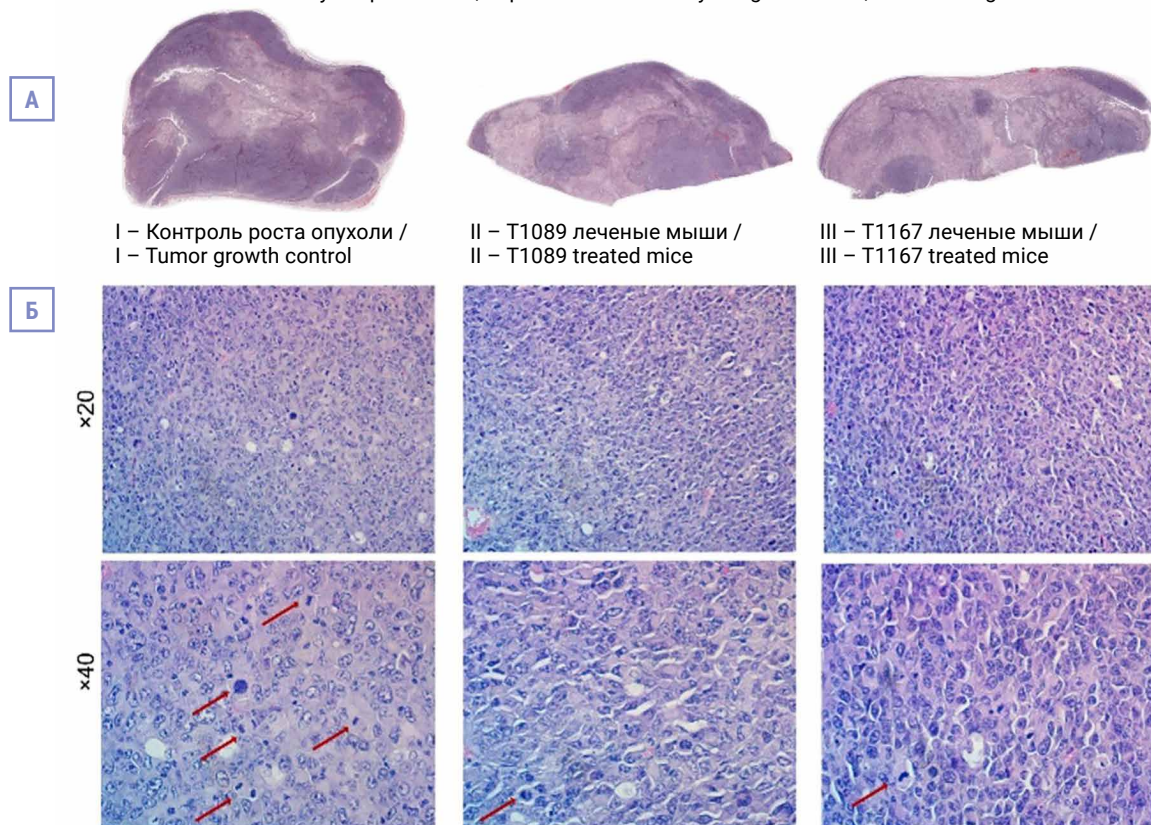
16-е сутки роста S-37, окраска H&E / 16th days of growth S-37, H&E staining

Рис. 4. Гистологические микропрепараты опухолевых узлов S-37 на 16-е сутки от перевивки в контрольной и в группах введения T1089 и T1167. А – гистосканы контрольных узлов (без воздействия, I) и T1089- (II), T1167-леченых мышей (III), (окраска – гематоксилином и эозином, H&E); Б – митотическое деление атипичных клеток в узлах S-37 контрольной группы (I), T1089- (II) и T1167-леченых животных (III); увеличение $\times 20$ и $\times 40$ (H&E). Красными стрелками указаны фигуры митоза; увеличение $\times 40$.

Fig. 4. Histological micropreparations of S-37 tumor nodes on the 16th day after transplantation in the control and in the T1089 and T1167 administration groups. A – histoscans of control nodes (no treatment, I) and T1089- (II), T1167-treated mice (III) (stained with hematoxylin and eosin, H&E); Б – mitotic division of atypical cells in S-37 nodes of the control group (I), T1089- (II) and T1167-treated animals (III); magnification $\times 20$ and $\times 40$ (H&E). Red arrows indicate mitotic figures, objective magnification $\times 40$.

Таблица 4. Морфометрические показатели опухолевых узлов саркомы S-37, извлеченных на 16-е сутки роста
Table 4. General morphometric parameters of tumor nodes of sarcoma S-37, extracted on the 16th day of growth

Морфометрические показатели (M \pm SD); В группах n = 6 / Morphometric parameters (M \pm SD); In groups n = 6				
Группа/Различия Group / Differences	Площадь сечения опухолей, мм ² / Tumor cross-sectional area, mm ²	Содержание жизнеспособной паренхимы / Content of viable parenchyma, %	Содержание областей некроза / Content of necrotic areas, %	Содержание областей дистрофии / Content of dystrophic areas, %
Контроль роста S-37 / Growth control S-37	227,65 \pm 49,51	44,34 \pm 8,32	47,57 \pm 9,57	8,08 \pm 2,03
T1089	157,07 \pm 46,62	28,40 \pm 6,93 ^a	67,19 \pm 7,55 ^a	4,41 \pm 1,23
T1167	177,38 \pm 45,80	20,01 \pm 10,35 ^b	71,40 \pm 11,13 ^b	8,58 \pm 4,25 ^v

Примечание: процедура дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса с апостериорным анализом по U-критерию Манна-Уитни с поправками Холма-Бонферрони. Значимые различия, символы: ^a – между группами (Контроль)/(T1089); ^b – между группами (Контроль)/(T1167), ^v – между группами (T1089)/(T1167).

Note: Kruskal-Wallis analysis of variance with post hoc analysis using the Mann-Whitney U test with Holm-Bonferroni corrections. Significant differences, symbols: ^a – between groups (Control)/(T1089); ^b – between groups (Control)/(T1167), ^v – between groups (T1089)/(T1167).

10-е сутки с контролем не выявлено, хотя в группе T1167 наблюдалось повышение содержания дистрофических изменений атипичных клеток на 22 % (табл. 3), и на 37 % в сравнении с группой T1089. При этом соединение T1089 вызывало увеличение содержания областей некроза в сравнении с контролем в среднем на 60 %, и этот показатель находился на уровне статистической тенденции ($p = 0,0927$).

На 16-е сутки в опухолях контрольной группы, наряду с преобладающими участками солидного роста, выявлялись отдельные, в том числе поверхностно расположенные, зоны некроза (рис. 4А, окраска H&E).

В группах, получавших T1089 и T1167, наблюдалась тенденция к снижению общей площади опухолевых узлов на 31 % и 22 % по сравнению с контрольной группой (табл. 4, рис. 4А). Однако данные различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Оба исследуемых соединения проявляли выраженную противоопухолевую активность, что подтверждалось увеличением доли некротических зон и соответствующим снижением объема жизнеспособной паренхимы на 36 % (T1089) и 55 % (T1167) по сравнению с контролем. При этом введение соединений оказывало различное влияние на дистро-

фические изменения атипичных клеток в опухоли. Если T1089 не увеличивало этот показатель, то в группе T1167, напротив, отмечалась тенденция к увеличению на 6 %. Различие между группами терапии по данному параметру достигало уровня статистической тенденции ($p = 0,0906$).

Результаты анализа митотической активности атипичных клеток на 10-е сутки показали значимое уменьшение доли делящихся клеток саркомы S-37 на 45 % ($p < 0,05$) со снижением митотического индекса в два раза ($p < 0,05$), реализуемое двукратным введением соединения T1167 (табл. 5, рис. 3Б-III). При этом T1089 не оказывало значимого влияния на пролиферацию опухолевых клеток: показатели были близки к контрольной группе (снижение на 2 % количества клеток в митозе и на 7 % митотического индекса), (табл. 5, рис. 3Б-II). На 16-е сутки T1089 значимо подавляло митотическую активность опухоли, уменьшая митотический индекс в 2 раза (табл. 5). Эффекты T1167 несколько превышали эффекты T1089 и сохранялись на значимом уровне (рис. 4Б-II-III). Угнетение пролиферации, реализуемое T1167, сопоставимо с наибольшим уменьшением жизнеспособной паренхимы.

Таблица 5. Показатели пролиферации в атипичных клетках саркомы S-37 на 10-е и 16-е сутки роста опухоли
Table 5. Proliferation indicators in atypical S-37 sarcoma cells on days 10 and 16 of tumor growth

Морфометрические показатели (M ± SD); В группах n = 6 / Morphometric parameters (M ± SD); In groups n = 6			
10-е сутки / Day 10			
Группа / Различия Group / Differences	Число клеток на 1 мм ² / Number of cells per 1 mm ²	Число клеток в митозе на 1 мм ² / The number of cells in mitosis per 1 mm ²	Митотический индекс / Mitotic index, %
Контроль роста S-37 / Growth control S-37	9469,33 ± 570,96	57,33 ± 10,82	0,61 ± 0,12
T1089	9883,17 ± 266,67	56,33 ± 17,82	0,57 ± 0,19
T1167	10097,5 ± 230,08	31,33 ± 9,07 ^{αβ}	0,31 ± 0,09 ^{αβ}
16-е сутки / Day 16			
Контроль роста S-37 / Growth control S-37	9703,00 ± 350,81	72,83 ± 9,43	0,75 ± 0,10
T1089	9476,17 ± 187,58	36,33 ± 10,60 ^γ	0,38 ± 0,11 ^γ
T1167	9217,67 ± 372,52	32,67 ± 5,32 ^δ	0,35 ± 0,07 ^δ

Примечание: процедура дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса с апостериорным анализом по U-критерию Манна-Уитни с поправками Холма-Бонферрони. Значимые различия, символы (на 10-е сутки): ^α – между группами (Контроль)/(T1167); ^β – между группами (T1089)/(T1167); (на 16-е сут): ^γ – между группами (Контроль)/(T1089); ^δ – между группами (Контроль)/(T1167).
Note: Kruskal-Wallis analysis of variance with post hoc analysis using the Mann-Whitney U test with Holm-Bonferroni corrections. Significant differences, symbols (on the 10th day): ^α – between groups (Control)/(T1167); ^β – between groups (T1089)/(T1167); (on the 16th day): ^γ – between groups (Control)/(T1089); ^δ – between groups (Control)/(T1167)

Таблица 6. Влияние соединений T1089 и T1167 на метастатическое поражение лимфатических узлов мышей с трансплантированной S-37 на 10-е и 16-е сутки роста
Table 6. Effect of compounds T1089 and T1167 on metastatic lesions in lymph nodes of mice with transplanted S-37 on days 10 and 16 of tumor growth

Морфометрические показатели (M ± SD) / Morphometric parameters (M ± SD)				
Группа / Лимфоузлы	n	Площадь сечения лимфоузлов, мм ² / Cross-sectional area of lymph nodes, mm ²	Содержание лимфоидной ткани / Lymphoid tissue content, %	Содержание областей с метастазами / Content of areas with metastases, %
Паховые лимфоузлы / Inguinal lymph nodes				
Контроль роста S-37 (10-е сутки) / Growth control S-37 (day 10)	4	6,68 ± 2,87	96,51 ± 5,10	3,49 ± 5,10
Контроль роста S-37 (16-е сутки) / Growth control S-37 (day 16)	7	7,29 ± 2,30	84,06 ± 13,51	15,94 ± 13,51
T1089 (10-е сутки) / T1089 (day 10)	6	8,07 ± 2,88	99,15 ± 1,45	0,85 ± 1,45
T1089 (16-е сутки) / T1089 (day 16)	9	9,75 ± 2,88	85,15 ± 19,37	14,84 ± 19,37
T1167 (10-е сутки) / T1167(day 10)	5	5,47 ± 2,31	99,61 ± 0,53	0,39 ± 0,52
T1167 (16-е сутки) / T1167(day 16)	5	7,02 ± 3,57	87,02 ± 13,80	12,97 ± 13,79
Подвздошные лимфоузлы / Iliac lymph nodes				
Контроль роста S-37 (10-е сутки) / Growth control S-37 (day 10)	7	11,69 ± 8,40	75,77 ± 25,89	24,23 ± 25,89
Контроль роста S-37 (16-е сутки) / Growth control S-37 (day 16)	5	22,46 ± 9,47	3,84 ± 5,93	96,16 ± 5,93
T1089 (10-е сутки) / T1089 (day 10)	6	11,46 ± 3,01	82,78 ± 9,48	17,27 ± 9,48
T1089 (16-е сутки) / T1089 (day 16)	8	13,02 ± 8,27	55,10 ± 25,30 ^α	44,90 ± 25,30 ^α
T1167 (10-е сутки) / T1167(day 10)	10	11,63 ± 4,41	90,49 ± 8,96	9,51 ± 8,96
T1167 (16-е сутки) / T1167(day 16)	6	17,47 ± 9,79	47,65 ± 39,48 ^β	52,34 ± 39,47 ^β
Подмышечные лимфоузлы / Axillary lymph nodes				
Контроль роста S-37 (10-е сутки) / Growth control S-37 (day 10)	3	3,52 ± 0,63	100,00	0,00
Контроль роста S-37 (16-е сутки) / Growth control S-37 (day 16)	4	2,10 ± 1,60	100,00	0,00
T1089 (10-е сутки) / T1089 (day 10)	6	4,15 ± 2,78	100,00	0,00
T1089 (16-е сутки) / T1089 (day 16)	8	4,06 ± 2,77	99,64 ± 0,95	0,36 ± 0,95
T1167 (10-е сутки) / T1167(day 10)	4	3,33 ± 2,69	100,00	0,00
T1167 (16-е сутки) / T1167(day 16)	4	1,61 ± 0,73	100,00	0,00

Примечание: процедура дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с апостериорным анализом по U-критерию Манна-Уитни с поправками Холма-Бонферрони. Значимые различия, символы: ^α – между группами (Контроль)/(T1089); ^β – между группами (Контроль)/(T1167).

Note: Kruskal-Wallis analysis of variance with post hoc analysis using the Mann-Whitney U test with Holm-Bonferroni corrections. Significant differences, symbols: ^α – between groups (Control)/(T1089); ^β – between groups (Control)/(T1167).

Поскольку метастазирование является критическим этапом в прогрессировании злокачественных новообразований, мы оценили способность новых соединений ингибировать лимфогенное распространение саркомы S-37.

Оба соединения уже на 10-е сутки исследования снижали содержание метастатических областей в паховых лимфоузлах: в 9 раз – T1167, в 4 раза – T1089 (табл. 6, рис. 5A-I-IV).

На раннем сроке (10-е сутки) T1089 не оказывало значимого влияния на распространение очагов метастазирования в подвздошных лимфатических узлах, в то время как T1167 снижало этот показатель в среднем на 60 % и сохраняло лимфоидную ткань (на уровне статистической тенденции), (табл. 6, рис. 5B-II-IV).

В отдаленных подмышечных лимфоузлах метастазы не выявили ни в одной группе, что ожидаемо на ранних сроках (табл. 6, рис. 5B).

На 16-е сутки исследования выраженное прогрессирование метастатического поражения лимфоузлов

в контрольной группе проявлялось значительным увеличением метастазов в паховых лимфоузлах (в 4,6 раза) и практически полным поражением регионарных подвздошных лимфоузлов (табл. 6, рис. 6A, Б).

В паховых и подвздошных лимфоузлах мышей контрольной группы отмечались множественные фигуры митозов (рис. 6A-Б-I). Оба исследуемых агента продемонстрировали значимую антиметастатическую активность: T1089 снижало поражение регионарных лимфоузлов на 53,3 % ($p = 0,0048$), T1167 уменьшало метастатическое поражение на 45,6 % ($p = 0,0274$), при этом соединения не оказывали значимого снижения количества областей метастазирования в сторожевых (паховых) лимфоузлах (T1167 – на 19 %, T1089 – на 6 %), (рис. 6A-Б-II-III).

В контрольной группе площадь подмышечных лимфоузлов состояла из 100 % лимфоидной ткани, с полным отсутствием метастазов. Аналогичная картина наблюдалась в группах лечения: T1089 ($0,36 \pm 0,95$ %, единичный случай метастазирования) и T1167 (0 % метастазов) (рис. 6B).

10-е сутки роста S-37, окраска H&E / 10th day of growth S-37, H&E staining

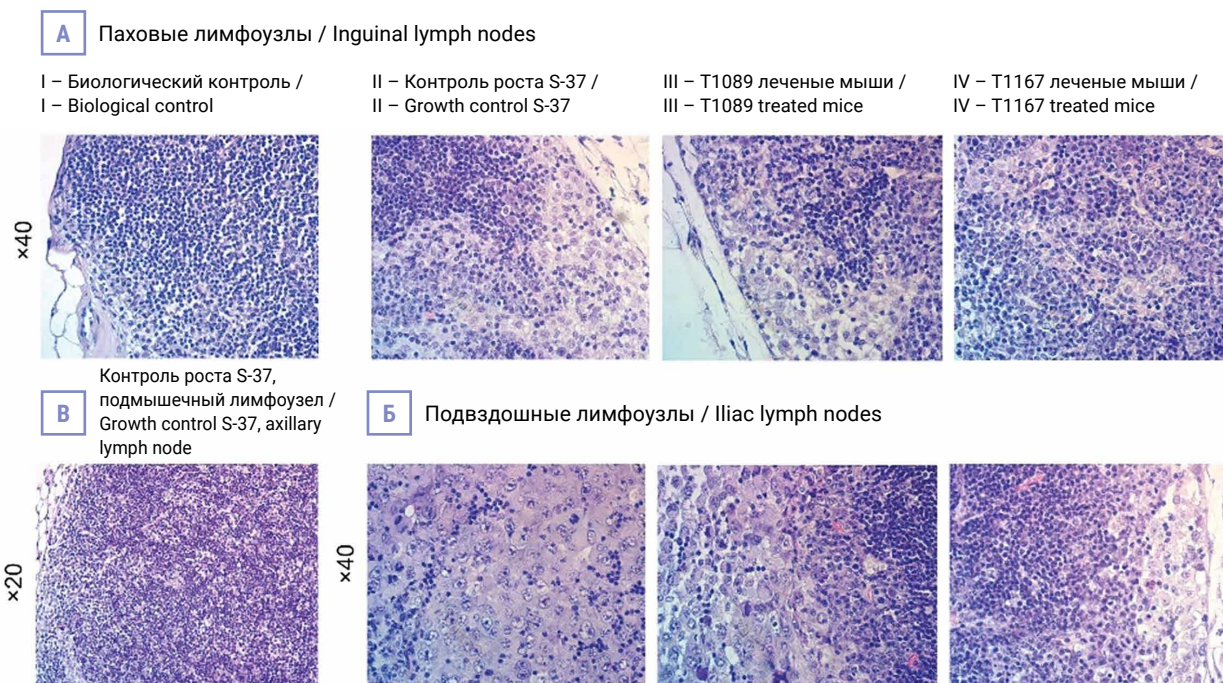


Рис. 5. Влияние соединений T1089 и T1167 на лимфогенное метастазирование саркомы S-37 на 10-е сутки исследования. Показано распределение метастатических очагов в сторожевых (паховых) (A), регионарных (подвздошных) (Б) и отдаленных (подмышечных) (B) лимфатических узлах (контроль роста S-37). Окраска – гематоксилином и эозином, H&E; увеличение $\times 20$, $\times 40$.

Fig. 5. Effect of compounds T1089 and T1167 on lymphogenous metastasis of S-37 sarcoma on day 10 of the study. The distribution of metastatic foci in sentinel (inguinal) (A), regional (iliac) (Б), and distant (axillary) (B) lymph nodes is shown (S-37 growth control). H&E staining. Objective magnification $\times 20$, $\times 40$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Накопленные научные данные свидетельствуют, что противоопухолевый эффект индол-3-карбинола объясняется его способностью воздействовать на множество сигнальных путей, регулирующих митохондриально-зависимый апоптоз, прогрессирование клеточного цикла, гормональный гомеостаз, репарацию ДНК, ангиогенез и множественную лекарственную устойчивость [22–24]. Индол-3-карбинол препятствует эпителиально-мезенхимальному переходу, в условиях *in vitro* значительно подавляет клеточную адгезию, миграцию и инвазию клеточных линий рака молочной железы человека T-47D, MCF-7 и MDA-MB-468, при этом повышается экспрессия молекул межклеточной адгезии Е-кадгерина и бета-катенина; индуцирует остановку клеточного цикла G1 как чувствительных к эстрогену, так и нечувствительных к нему клеток рака молочной железы человека, что сопровождается ингибированием активности циклинзависимых киназ CDK6 и CDK2; активиру-

ет противоопухолевый сигналинг, в неопухолевых эпителиальных клетках молочной железы человека способен активировать сигнальный путь серин/треониновой протеинкиназы (мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок, АТМ) независимо от повреждения ДНК, чтобы стабилизировать активный белок-супрессор опухолей p53. Помимо мощного антипролиферативного действия, индол-3-карбинол эффективно подавлял *in vivo* образование метастазов на поверхности легких мышей.

Подавление лимфогенного метастазирования на фоне умеренного влияния на первичный опухолевый узел позволяет предположить, что противоопухолевый эффект соединений не ограничивается прямой цитотоксичностью [19]. Ранее для близких по структуре соединений нами было показано, что производные индол-3-карбоновой кислоты способны активировать гены Toll-подобных рецепторов (TLR), повышать экспрессию IFN- γ и его рецепторов, а также снижать уровень IL-4, что сопровождалось нивелированием опухолю-индуцированной иммуносупрессии [15, 25]. Введе-

16-е сутки роста S-37, окраска H&E / 16th day of growth S-37, H&E staining

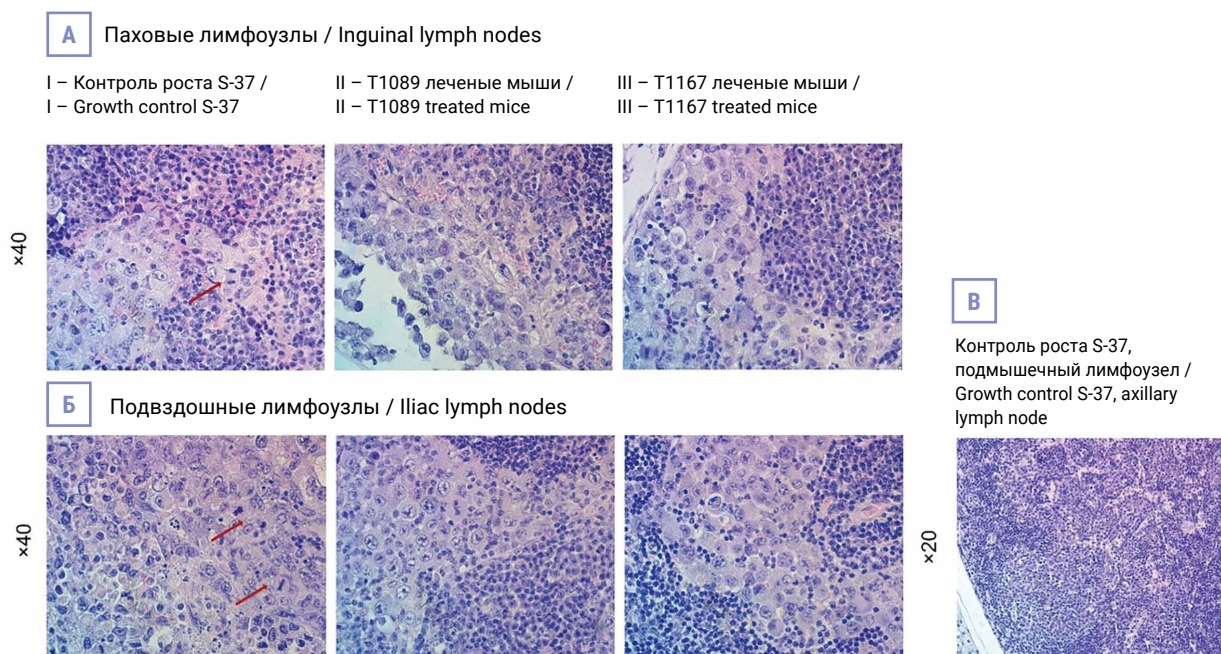


Рис. 6. Влияние соединений T1089 и T1167 на лимфогенное метастазирование саркомы S-37 на 16-е сутки исследования. Показано распределение метастатических очагов в сторожевых (паховых) (А), регионарных (подвздошных) (Б) и отдаленных (подмышечных) (В) лимфатических узлах (контроль роста S-37). Окраска – гематоксилином и эозином, H&E, увеличение $\times 20$, $\times 40$. Красными стрелками указаны фигуры митоза.

Fig. 6. The effect of compounds T1089 and T1167 on lymphogenous metastasis of sarcoma S-37 on the 16th day of the study. The distribution of metastatic foci in sentinel (inguinal) (A), regional (iliac) (B) and distant (axillary) (B) lymph nodes is shown (S-37 growth control). H&E staining. Objective magnification $\times 20$, $\times 40$. Red arrows indicate mitotic figures.

ние исследуемых соединений мышам с саркомой S-37 приводило к увеличению площади дистрофических и некротических изменений в опухолевых узлах, снижению митотической активности клеток, а также к уменьшению метастатического поражения сторожевых и регионарных лимфатических узлов. Совокупность этих данных позволяет рассматривать антиметастатическую активность исследуемых соединений как результат комбинированного действия: прямого повреждения ДНК за счет алкилирующих фрагментов и опосредованной активации противоопухолевого иммунитета, препятствующей диссеминации опухолевых клеток.

Согласно результатам статистического анализа, частота метастатического поражения лимфоидной ткани паховых лимфатических узлов у мышей опытных групп (T1089 и T1167) как на 10-е, так и на 16-е сутки роста опухоли статистически значимо не отличалась от показателей контрольной группы (саркома S-37). В то же время в подвздошных лимфоузлах различия между опытными группами и контролем достигали уровня статистической значимости.

По данным литературы, в задней конечности мыши функционируют три системы лимфатических сосудов – латеральная, поверхностная медиальная, глубокая медиальная [26]. Глубокая медиальная система и лимфатические сосуды между паховым и подвздошным лимфатическими узлами отводят лимфу из задней конечности в подвздошный лимфатический узел, подобно поверхностной латеральной или поверхностной медиальной системе. В условиях подкожной трансплантации саркомы S-37

в латеральную поверхность бедра с быстрой инвазией в мышечную ткань опухолевые клетки закономерно диссеминируют по всем трем указанным путям, что обуславливает их преимущественную аккумуляцию и более массивное метастатическое поражение именно подвздошных лимфоузлов как общего терминального коллектора для данных дренажных систем.

Полученные нами результаты, демонстрирующие антиметастатическую активность новых бром- и бис-(2-хлорэтил)амино-замещенных производных индол-3-карбоновой кислоты, в целом согласуются с известными свойствами индольного ядра. Введение указанных заместителей обеспечивает соединениям двойной механизм действия: иммуномодулирующий потенциал, характерный для исходных молекул, дополняется прямым цитотоксическим эффектом, опосредованным индукцией трудновосстанавливаемых повреждений ДНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана противоопухолевая и антиметастатическая активность соединений T1089 и T1167 на модели саркомы S-37. Полученные данные свидетельствуют о перспективности соединений, сочетающих алкилирующую цитотоксичность с присущим данному классу иммуномодулирующим потенциалом. Дальнейшие исследования предполагают доклиническую разработку соединений, включающую оценку безопасности, расширение спектра изучаемых опухолевых моделей и детальное изучение механизмов действия.

Список источников

1. Lim TK. Edible medicinal and non-medicinal plants. Flowers. Springer, 2014;7:571–594. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-94-007-7395-0> (дата обращения: 05.05.2025).
2. Fujioka N, Fritz V, Upadhyaya P, Kassie F, Hecht SS. Research on cruciferous vegetables, indole-3-carbinol, and cancer prevention: A tribute to Lee W. Wattenberg. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Jun;60(6):1228–1238. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500889>
3. Jump SM, Kung J, Staub R, Kinseth MA, Cram EJ, Yudina LN, et al. N-Alkoxy derivatization of indole-3-carbinol increases the efficacy of the G1 cell cycle arrest and of I3C-specific regulation of cell cycle gene transcription and activity in human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol*. 2008 Feb 1;75(3):713–724. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.09.024>
4. Karimabad MN, Mahmoodi M, Jafarzadeh A, Darekordi A, Hajizadeh MR, Hassanshahi G. Molecular Targets, Anti-cancer Properties and Potency of Synthetic Indole-3-carbinol Derivatives. *Mini Rev Med Chem*. 2019;19(7):540–554. <https://doi.org/10.2174/1389557518666181116120145>
5. Stephensen PU, Bonnesen C, Schaldach C, Andersen O, Bjeldanes LF, Vang O. N-methoxyindole-3-carbinol is a more efficient inducer of cytochrome P-450 1A1 in cultured cells than indol-3-carbinol. *Nutr Cancer*. 2000;36(1):112–121. https://doi.org/10.1207/s15327914nc3601_15

6. Платонова Я. Б., Тарасов З. А., Волов А. Н., Волов Н. А., Савилов С. В. Дизайн, синтез и антиаритмическая активность новых амидных производных индол-3-карбоновой кислоты. *Журнал органической химии*. 2023;59(12):1608–1619. <https://doi.org/10.31857/s0514749223120054>
7. Федоровская Е. А. Комбинированные схемы лечения метастазирующих опухолей мышей: Значение индукторов интерферона. Дисс. Обнинск, 1992.
8. Amarakoon D, Lee WJ, Tamia G, Lee SH. Indole-3-Carbinol: Occurrence, Health-Beneficial Properties, and Cellular/Molecular Mechanisms. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2023 Mar 27;14:347–366. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-060721-025531>
9. Karimabad MN, Mohamadi M, Torabizadeh SA, Hassanshahi G. Indole-3-carbinol (I3C) as Leukemia Therapeutic Agents: Review. *Mini Rev Med Chem*. 2023;23(2):150–158. <https://doi.org/10.2174/1389557522666220325145003>
10. Kumar S, Ritika A. A brief review of the biological potential of indole derivatives. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;6:121. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00141-y>
11. Tivari SR, Kokate SV, Delgado-Alvarado E, Gayke MS, Kotmale A, Patel H, et al. A novel series of dipeptide derivatives containing indole-3-carboxylic acid conjugates as potential antimicrobial agents: the design, solid phase peptide synthesis, in vitro biological evaluation, and molecular docking study. *RSC Adv*. 2023 Aug 14;13(35):24250–24263. <https://doi.org/10.1039/d3ra04100j>.
12. Суринов Б. П., Карпова Н. А., Кулиш Ю. С. Иммуномодулирующие свойства арбидола. *Химико-фармацевтический журнал*. 1995;3:14–15.
13. Фомина А. Н., Николаева И. С., Падейская Е. Н., и др. Средство, обладающее интерферониндуцирующей и иммуномодулирующей (иммуностимулирующей) активностью. Патент на изобретение РФ № RU 2033157 С1. Дата публикации: 20.04.1995.
14. Филимонова М. В., Цышкова Н. Г., Наровлянский А. Н., и др. Производные индол-3-карбоновой кислоты, обладающие противовирусной активностью. Патент на изобретение РФ № RU 2552422 С2. Дата публикации: 10.06.2015.
15. Филимонова М. В., Суринова В. И., Солдатова О. В., и др. Производные индол-3-карбоновой кислоты, обладающие противоопухолевой активностью. Патент на изобретение РФ № RU 2782931 С1. Дата публикации: 07.11.2022.
16. Narovlyansky AN, Filimonova MV, Tsyshkova NG, Pronin AV, Grebennikova TV, Karamov EV, et al. In Vitro Antiviral Activity of a New Indol-3-carboxylic Acid Derivative Against SARS-CoV-2. *Acta Naturae*. 2023 Oct-Dec;15(4):83–91. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.26623>
17. Филимонова М. В., Солдатова О. В., Суринова В. И., и др. Способ получения новых оригинальных хлорэтиламино-замещенных производных аминокетильных эфиров индол-3-карбоновой кислоты, обладающих противоопухолевой активностью. Заявка на изобретение РФ № 2024127831. Дата публикации: 12.12.2024.
18. Филимонова М. В., Солдатова О. В., Суринова В. И., и др. Усовершенствованный способ получения 1-метил-2-бром-метил-3-карбэтокси-5-метокси-6-броминдола, подавляющего рост солидной карциномы Эрлиха и рака шейки матки у мышей. Патент на изобретение РФ № RU 2850169 С2. Дата публикации 05.11.2025.
19. Filimonova M, Soldatova O, Shitova A, Surinova V, Rybachuk V, Kosachenko A, et al. Synthesis, Clastogenic and Cytotoxic Potential, and In Vivo Antitumor Activity of a Novel N-Mustard Based on Indole-3-carboxylic Acid Derivative. *Molecules*. 2025 Sep 12;30(18):3710. <https://doi.org/10.3390/molecules30183710>
20. Filimonova M, Shitova A, Shevchenko L, Soldatova O, Surinova V, Rybachuk V, et al. In Vitro Cytotoxic Potential and In Vivo Antitumor Effects of NOS/PDK-Inhibitor T1084. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 8;25(17):9711. <https://doi.org/10.3390/ijms25179711>
21. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep*. 2017 Dec 4;7(1):16878. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>
22. Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle*. 2005 Sep;4(9):1201–1215. <https://doi.org/10.4161/cc.4.9.1993>
23. Brew CT, Aronchik I, Kosco K, McCammon J, Bjeldanes LF, Firestone GL. Indole-3-carbinol inhibits MDA-MB-231 breast cancer cell motility and induces stress fibers and focal adhesion formation by activation of Rho kinase activity. *Int J Cancer*. 2009 May 15;124(10):2294–2302. <https://doi.org/10.1002/ijc.24210>
24. Weng JR, Tsai CH, Kulp SK, Chen CS. Indole-3-carbinol as a chemopreventive and anti-cancer agent. *Cancer Lett*. 2008 Apr 18;262(2):153–163. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.01.033>.
25. Narovlyansky A, Pronin A, Poloskov V, Sanin A, Mezentseva M, Fedyakina I, et al. Expression of Toll-like Receptor Genes and Antiviral Cytokines in Macrophage-like Cells in Response to Indole-3-carboxylic Acid Derivative. *Viruses*. 2024 Oct 31;16(11):1718. <https://doi.org/10.3390/v16111718>

26. Nakajima Y, Asano K, Mukai K, Urai T, Okuwa M, Sugama J, Nakatani T. Near-Infrared Fluorescence Imaging Directly Visualizes Lymphatic Drainage Pathways and Connections between Superficial and Deep Lymphatic Systems in the Mouse Hindlimb. *Sci Rep*. 2018 May 4;8(1):7078. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25383-y>

References

1. Lim TK. Edible medicinal and non-medicinal plants. *Flowers*. Springer, 2014;7:571–594. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-94-007-7395-0> (accessed: 05.05.2025).
2. Fujioka N, Fritz V, Upadhyaya P, Kassie F, Hecht SS. Research on cruciferous vegetables, indole-3-carbinol, and cancer prevention: A tribute to Lee W. Wattenberg. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Jun;60(6):1228–1238. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500889>
3. Jump SM, Kung J, Staub R, Kinseth MA, Cram EJ, Yudina LN, et al. N-Alkoxy derivatization of indole-3-carbinol increases the efficacy of the G1 cell cycle arrest and of I3C-specific regulation of cell cycle gene transcription and activity in human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol*. 2008 Feb 1;75(3):713–724. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.09.024>
4. Karimabad MN, Mahmoodi M, Jafarzadeh A, Darekordi A, Hajizadeh MR, Hassanshahi G. Molecular Targets, Anti-cancer Properties and Potency of Synthetic Indole-3-carbinol Derivatives. *Mini Rev Med Chem*. 2019;19(7):540–554. <https://doi.org/10.2174/1389557518666181116120145>
5. Stephensen PU, Bonnesen C, Schaldach C, Andersen O, Bjeldanes LF, Vang O. N-methoxyindole-3-carbinol is a more efficient inducer of cytochrome P-450 1A1 in cultured cells than indol-3-carbinol. *Nutr Cancer*. 2000;36(1):112–121. https://doi.org/10.1207/s15327914nc3601_15
6. Platonova YaB, Tarasov ZA, Volov AN, Volov NA, Savilov SV. Design, synthesis and antiarrhythmic activity of new amide derivatives of indole-3-carboxylic acid. *Russian Journal of Organic Chemistry* 2023;59(12):1608–1619. (In Russ). <https://doi.org/10.31857/s0514749223120054>
7. Fedorovskaya EA. Combined treatment regimens for metastatic tumors in mice: The role of interferon inducers. Diss. Obninsk, 1992. (In Russ).
8. Amarakoon D, Lee WJ, Tamia G, Lee SH. Indole-3-Carbinol: Occurrence, Health-Beneficial Properties, and Cellular/Molecular Mechanisms. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2023 Mar 27;14:347–366. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-060721-025531>
9. Karimabad MN, Mohamadi M, Torabizadeh SA, Hassanshahi G. Indole-3-carbinol (I3C) as Leukemia Therapeutic Agents: Review. *Mini Rev Med Chem*. 2023;23(2):150–158. <https://doi.org/10.2174/1389557522666220325145003>
10. Kumar S, Ritika A. A brief review of the biological potential of indole derivatives. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;6:121. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00141-y>
11. Tivari SR, Kokate SV, Delgado-Alvarado E, Gayke MS, Kotmale A, Patel H, et al. A novel series of dipeptide derivatives containing indole-3-carboxylic acid conjugates as potential antimicrobial agents: the design, solid phase peptide synthesis, in vitro biological evaluation, and molecular docking study. *RSC Adv*. 2023 Aug 14;13(35):24250–24263. <https://doi.org/10.1039/d3ra04100j>.
12. Surinov BP, Karpova NA, Kulish YuS. Immunomodulating properties of arbidol. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1995;3:14–15. (In Russ).
13. Фомина А. Н., Николаева И. С., Падейская Е. Н., и др. Средство, обладающее интерферониндуцирующей и иммуномодулирующей (иммуностимулирующей) активностью. Патент на изобретение РФ № RU 2033157 C1. Дата публикации: 20.04.1995. (In Russ).
14. Filimonova MV, Tsyshkova NG, Narovlyanskii AN., et al. Agent possessing interferon-inducing and immunomodulating (immunostimulating) activity. Patent of the Russian Federation № RU 2033157 C1. Publication date: 10.06.2015. (In Russ).
15. Filimonova MV, Surinova VI, Soldatova OV, et al. Derivatives of indole-3-carboxylic acid possessing antitumor activity. Patent of the Russian Federation № RU 2782931 C1. Publication date: 07.11.2022. (In Russ).
16. Narovlyansky AN, Filimonova MV, Tsyshkova NG, Pronin AV, Grebennikova TV, Karamov EV, et al. In Vitro Antiviral Activity of a New Indol-3-carboxylic Acid Derivative Against SARS-CoV-2. *Acta Naturae*. 2023 Oct-Dec;15(4):83–91. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.26623>
17. Filimonova MV, Soldatova OV, Surinova VI, et al. Method for obtaining novel original chloroethylamino-substituted derivatives of aminoalkyl esters of indole-3-carboxylic acid possessing antitumor activity. Patent of the Russian Federation № RU № 2024127831. Publication date: 12.12.2024. (In Russ).

18. Filimonova MV, Soldatova OV, Surinova VI, et al. Improved method for obtaining 1-methyl-2-bromomethyl-3-carboethoxy-5-methoxy-6-bromoindole, inhibiting the growth of solid Ehrlich carcinoma and cervical cancer in mice. Patent of the Russian Federation № RU 2850169 C2. Publication date 05.11.2025. (In Russ).
19. Filimonova M, Soldatova O, Shitova A, Surinova V, Rybachuk V, Kosachenko A, et al. Synthesis, Clastogenic and Cytotoxic Potential, and In Vivo Antitumor Activity of a Novel N-Mustard Based on Indole-3-carboxylic Acid Derivative. *Molecules*. 2025 Sep 12;30(18):3710. <https://doi.org/10.3390/molecules30183710>
20. Filimonova M, Shitova A, Shevchenko L, Soldatova O, Surinova V, Rybachuk V, et al. In Vitro Cytotoxic Potential and In Vivo Antitumor Effects of NOS/PDK-Inhibitor T1084. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 8;25(17):9711. <https://doi.org/10.3390/ijms25179711>
21. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep*. 2017 Dec 4;7(1):16878. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>
22. Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle*. 2005 Sep;4(9):1201–1215. <https://doi.org/10.4161/cc.4.9.1993>
23. Brew CT, Aronchik I, Kosco K, McCammon J, Bjeldanes LF, Firestone GL. Indole-3-carbinol inhibits MDA-MB-231 breast cancer cell motility and induces stress fibers and focal adhesion formation by activation of Rho kinase activity. *Int J Cancer*. 2009 May 15;124(10):2294–2302. <https://doi.org/10.1002/ijc.24210>
24. Weng JR, Tsai CH, Kulp SK, Chen CS. Indole-3-carbinol as a chemopreventive and anti-cancer agent. *Cancer Lett*. 2008 Apr 18;262(2):153–163. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.01.033>
25. Narovlyansky A, Pronin A, Poloskov V, Sanin A, Mezentseva M, Fedyakina I, et al. Expression of Toll-like Receptor Genes and Antiviral Cytokines in Macrophage-like Cells in Response to Indole-3-carboxylic Acid Derivative. *Viruses*. 2024 Oct 31;16(11):1718. <https://doi.org/10.3390/v16111718>
26. Nakajima Y, Asano K, Mukai K, Urai T, Okuwa M, Sugama J, Nakatani T. Near-Infrared Fluorescence Imaging Directly Visualizes Lymphatic Drainage Pathways and Connections between Superficial and Deep Lymphatic Systems in the Mouse Hindlimb. *Sci Rep*. 2018 May 4;8(1):7078. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25383-y>

Информация об авторах:

Солдатова Ольга Васильевна ✉ – младший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1178-3560>, eLibrary SPIN: 5027-7324, Author ID: 1066587, Scopus Author ID: 57220804924, WoS ResearcherID: ABC-5730-2020

Филимонова Марина Владимировна – д.б.н., заведующая лабораторией радиационной фармакологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-4746>, eLibrary SPIN: 3344-9998, Author ID: 638642, Scopus Author ID: 36894092800, WoS ResearcherID: AAQ-9017-2020

Суринова Валентина Ивановна – к.х.н., старший научный сотрудник, химик, лаборатории радиационной фармакологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1329-8312>, eLibrary SPIN: 4057-6390, AuthorID: 79952, Scopus Author ID: 57202953931

Шитова Анна Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5512-9096>, eLibrary SPIN: 6515-6184, Author ID: 1065554, Scopus Author ID: 57220804030, WoS ResearcherID: ABI-5295-2020

Рыбачук Виталий Александрович – младший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8820-9965>, eLibrary SPIN: 6120-2118, Author ID: 1113883, Scopus Author ID: 57469224000, WoS ResearcherID: ABL-0020-2022

Николаев Кирилл Анатольевич – лаборант лаборатории радиационной фармакологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0518-8228>, eLibrary SPIN: 9728-1210, Author ID: 1126522, Scopus Author ID: 59121729200, WoS ResearcherID: AGH-3670-2022

Soldatova O. V.[✉], Filimonova M. V., Surinova V. I., Shitova A. A., Rybachuk V. A., Nikolaev K. A., Kosachenko A. O., Prosovskaya E. A., Demyashkin G. A., Shegai P. V., Ivanov S. A., Kaprin A. D., Filimonov A. S. Anti-tumor and anti-metastatic properties of bromo- and bis(2-chloroethyl)amino-substituted derivatives of n-methyl ethyl esters of indole-3-carboxylic acid in the s-37 sarcoma mouse model⁰

Косаченко Александр Олегович – биолог лаборатории радиационной фармакологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2173-388X>, eLibrary SPIN: 7751-6189, Author ID: 1088023, Scopus Author ID: 57220806815, WoS ResearcherID: ABQ-8315-2022

Просовская Екатерина Александровна – лаборант лаборатории радиационной фармакологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0707-0471>, eLibrary SPIN: 1033-2434, AuthorID: 1330594

Демяшкин Григорий Александрович – д.м.н., заведующий отделом цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, eLibrary SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, WoS ResearcherID: ABD-7650-2021

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

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

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

Филимонов Александр Сергеевич – научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4398-1764>, eLibrary SPIN: 3133-2031, Author ID: 85944, Scopus Author ID: 7006442481, WoS ResearcherID: ABC-6039-2020

Information about authors:

Olga V. Soldatova ✉ – Junior Researcher, Laboratory of Radiation Pharmacology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1178-3560>, eLibrary SPIN: 5027-7324, Author ID: 1066587, Scopus Author ID: 57220804924, WoS ResearcherID: ABC-5730-2020

Marina V. Filimonova – Dr. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Radiation Pharmacology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-4746>, eLibrary SPIN: 3344-9998, Author ID: 638642, Scopus Author ID: 36894092800, WoS ResearcherID: AAQ-9017-2020

Valentina I. Surinova – Cand. Sci. (Chemistry), Senior Researcher, Laboratory of Radiation Pharmacology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1329-8312>, eLibrary SPIN: 4057-6390, AuthorID: 79952, Scopus Author ID: 57202953931

Anna A. Shitova – Junior Researcher, Laboratory of Radiation Pharmacology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5512-9096>, eLibrary SPIN: 6515-6184, Author ID: 1065554, Scopus Author ID: 57220804030, WoS ResearcherID: ABI-5295-2020

Vitaly A. Rybachuk – Junior Researcher, Laboratory of Radiation Pharmacology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8820-9965>, eLibrary SPIN: 6120-2118, Author ID: 1113883, Scopus Author ID: 57469224000, WoS ResearcherID: ABL-0020-2022

Kirill A. Nikolaev – Laboratory Assistant, Laboratory of Radiation Pharmacology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0518-8228>, eLibrary SPIN: 9728-1210, Author ID: 1126522, Scopus Author ID: 59121729200, WoS ResearcherID: AGH-3670-2022

Солдатова О. В.[✉], Филимонова М. В., Суринова В. И., Шитова А. А., Рыбачук В. А., Николаев К. А., Косаченко А. О., Просовская Е. А., Демьяшкин Г. А., Шегай П. В., Иванов С. А., Каприн А. Д., Филимонов А. С. Исследование противоопухолевых и антиметастатических свойств бром-, бис-(2-хлорэтил)амино-замещенных производных п-метилных этиловых эфиров индол-3-карбоновой кислоты на модели саркомы S-37 у мышей

Aleksandr O. Kosachenko – biologist, Laboratory of Radiation Pharmacology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2173-388X>, eLibrary SPIN: 7751-6189, Author ID: 1088023, Scopus Author ID: 57220806815, WoS ResearcherID: ABQ-8315-2022

Ekaterina A. Prosovskaya – Laboratory Assistant, Laboratory of Radiation Pharmacology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0707-0471>, eLibrary SPIN: 1033-2434, AuthorID: 1330594

Grigory A. Demyashkin – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, eLibrary SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, WoS ResearcherID: ABD-7650-2021

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

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

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

Aleksandr S. Filimonov – Researcher, Laboratory of Radiation Pharmacology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4398-1764>, eLibrary SPIN: 3133-2031, Author ID: 85944, Scopus Author ID: 7006442481, WoS ResearcherID: ABC-6039-2020

Вклад авторов:

Солдатова О. В. – планирование и проведение исследования, обработка и систематизация первичных материалов исследования, составление рукописи, анализ литературных источников; Филимонова М. В. – химико-фармакологический дизайн соединения, планирование исследования, составление рукописи; Суринова В. И. – химико-фармакологический дизайн и наработка необходимого количества субстанции для проведения исследования *in vivo*; Шитова А. А. – планирование работы, проведение исследования по оценке противоопухолевой активности; Рыбачук В. А. – обработка, графическое представление полученных данных, составление рукописи; Николаев К. А. – обработка, графическое представление полученных данных, составление рукописи; Косаченко А. О. – обработка, графическое представление полученных данных, составление рукописи; Просовская Е. А. – химико-фармакологический дизайн и наработка необходимого количества субстанции для проведения исследования *in vivo*; Демьяшкин Г. А. – подготовка гистологических препаратов, помощь в проведении гистологического анализа и описании морфологической картины, оказание экспертной интерпретации результатов морфометрического анализа гистологических сканов; Шегай П. В. – административное руководство; Иванов С. А. – административное руководство; Каприн А. Д. – административное руководство; Филимонов А. С. – планирование работы, обработка, статистический анализ и графическое представление полученных данных. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Soldatova O. V. – study planning and conduct, processing and systematization of primary research materials, manuscript drafting, literature review; Filimonova M. V. – chemical and pharmacological design of the compound, study planning, manuscript drafting; Surinova V. I. – chemical and pharmacological design and production of the required amount of substance for the *in vivo* study; Shitova A. A. – study planning, conduct of the study to evaluate antitumor activity; Rybachuk V. A. – data processing, graphical presentation, manuscript drafting; Nikolaev K. A. – data processing, graphical presentation, manuscript drafting; Kosachenko A. O. – data processing, graphical presentation, manuscript drafting; Prosovskaya E. A. – chemical and pharmacological design and production of the required amount of substance for the *in vivo* study; Demyashkin G. A. – preparation of histological preparations, assistance with histological analysis and description of the morphological pattern, expert interpretation of the results of morphometric analysis of histological scans; Shegai P. V. – administrative management; Ivanov S. A. – administrative management; Kaprin A. D. – administrative management; Filimonov A. S. – work planning, processing, statistical analysis, and graphical presentation of the obtained data, revision, and final approval of the published version of the manuscript. All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

Влияние вариантов лучевого лечения на урокиназную систему активации плазминогена в крови больных с метастатическим поражением головного мозга

И. А. Горошинская[✉], А. А. Бабасинов, И. В. Каплиева, Е. М. Франциянц, Э. Е. Росторгуев, Л. К. Трепитаки, Ю. А. Петрова, Ю. А. Фоменко, Д. С. Петров, А. Н. Шевченко, Л. Ю. Владимировна

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

✉ iagor17@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Изучить влияние разных вариантов лучевого лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга на показатели урокиназной системы активации фибринолиза.

Пациенты и методы. По вариантам лечения 38 пациентов с метастатическим поражением головного мозга были разделены на три группы: контрольная – стереотаксическая радиотерапия на ложе удаленного метастаза с разовой очаговой дозой (РОД) 6 Гр до суммарной дозы 30 Гр; группа сравнения – после сеанса предоперационной радиохимирургии с РОД 10–15 Гр через 24 ч удален метастатический очаг; основная группа – проводилась стажированная радиохимирургия (СРХ) в 3 этапа с РОД 10 Гр и интервалом между сеансами 14 дней (всего 30 Гр). В плазме крови исследовали активность и содержание активатора плазминогена урокиназного типа (uPA) и уровень его клеточного рецептора (uPAR). Результаты сопоставлялись с данными 18 человек без онкологической патологии (доноры).

Результаты. До лечения в крови пациентов установлено снижение содержания uPA относительно показателей у доноров в среднем в 3,6 раза, содержания uPAR – в 1,8 раза ($p = 0,0000$), что сопровождалось более чем двукратным снижением активности и содержания основного ингибитора активаторов плазминогена 1-го типа (PAI-1). Только при СРХ наблюдалось повышение активности и содержания uPA на этапах лечения, в результате чего через месяц активность uPA была выше, чем в контрольной группе в 2,7 раз ($p = 0,0000$), а содержание uPA – относительно группы сравнения в 1,2 раза ($p = 0,031$), что сопровождалось нормализацией содержания uPAR. Также только в основной группе отмечена нормализация активности ингибитора активаторов плазминогена PAI-1 сразу после окончания лечения и через месяц, а его содержание сохранялось на постоянном уровне в отличие от контрольной группы, где выявлено падение, и группы сравнения – увеличение содержания с потерей активности на 3-и сутки после операции. При этом в контрольной группе наблюдался выраженный дисбаланс урокиназной системы, о чем свидетельствовал подсчет коэффициентов соотношения uPA и uPAR.

Заключение. Выявленные различия в направленности изменений компонентов урокиназной системы при разных вариантах лучевого лечения согласуются с лучшей клинической эффективностью разработанного и запатентованного метода СРХ при лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, стажированная радиохимирургия, активатор плазминогена урокиназного типа, рецептор урокиназного активатора, ингибитор активаторов плазминогена

Для цитирования: Горошинская И. А., Бабасинов А. А., Каплиева И. В., Франциянц Е. М., Росторгуев Э. Е., Трепитаки Л. К., Петрова Ю. А., Фоменко Ю. А., Петров Д. С., Шевченко А. Н., Владимировна Л. Ю. Влияние вариантов лучевого лечения на урокиназную систему активации плазминогена в крови больных с метастатическим поражением головного мозга. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(1): 24-38. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-2>
EDN: GSREMU

Для корреспонденции: Горошинская Ирина Александровна – 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
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63
E-mail: iagor17@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, eLibrary SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, WoS ResearcherID: Y-2277-2018

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания №27 от 09.09.2022). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: автор статьи Л. Ю. Владимировна является членом редколлегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 08.08.2025; одобрена после рецензирования 09.02.2026; принята к публикации 27.02.2026.

© Горошинская И. А., Бабасинов А. А., Каплиева И. В., Франциянц Е. М., Росторгуев Э. Е., Трепитаки Л. К., Петрова Ю. А., Фоменко Ю. А., Петров Д. С., Шевченко А. Н., Владимировна Л. Ю., 2026

The influence of radiation treatment options on the urokinase system of plasminogen activation in the blood of patients with metastatic brain lesions

I. A. Goroshinskaya[✉], A. A. Babasinov, I. V. Kaplieva, E. M. Frantsiyants, E. E. Rostorguev, L. K. Trepitaki, Yu. A. Petrova, Yu. A. Fomenko, D. S. Petrov, A. N. Shevchenko, L. Yu. Vladimirova

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

✉ iagor17@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To investigate the effects of different radiotherapeutic modalities on parameters of the urokinase-type plasminogen activation system of fibrinolysis in the blood of patients with metastatic brain tumors (MBT).

Patients and methods. According to treatment modality, 38 patients with MBT were divided into three groups: the control group received stereotactic radiotherapy to the bed of the resected metastasis with a single focal dose (SFD) of 6 Gy to a total dose of 30 Gy; the comparison group underwent a session of preoperative radiosurgery with an SFD of 10–15 Gy followed by surgical resection of the metastatic lesion 24 h later; the main group received staged radiosurgery (SRS) in three stages with an SFD of 10 Gy and 14-day intervals between sessions (total dose, 30 Gy). The activity and concentration of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and the level of its cellular receptor (uPAR) were measured in blood plasma. The results were compared with those obtained from 18 donors without malignant disease.

Results. Before treatment, patients demonstrated a 3.6-fold decrease in plasma uPA concentration and a 1.8-fold decrease in uPAR levels compared with donors ($p < 0.0001$), which was accompanied by a more than twofold reduction in the activity and concentration of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1). An increase in uPA activity and concentration during treatment was observed only in the SRS group; as a result, one month after treatment, uPA activity was 2.7-fold higher than in the control group ($p < 0.0001$), and uPA concentration was 1.2-fold higher than in the comparison group ($p = 0.031$), which was accompanied by normalization of uPAR levels.

Normalization of PAI-1 activity immediately after treatment and one month later was observed only in the main group, while its concentration remained stable. In contrast, the control group exhibited a decrease in PAI-1 concentration, whereas the comparison group showed an increase in PAI-1 concentration with a loss of activity on postoperative day 3. In the control group, a pronounced imbalance of the urokinase system was observed, as evidenced by the calculated uPA/uPAR ratios.

Conclusion. The observed differences in the direction of changes in the components of the urokinase system under different radiotherapy modalities are consistent with the superior clinical effectiveness of the developed and patented SRS method in the treatment of patients with MBT.

Keywords: metastatic brain damage, staged radiosurgery, urokinase-type plasminogen activator, urokinase activator receptor, plasminogen activator inhibitor

For citation: Goroshinskaya I. A., Babasinov A. A., Kaplieva I. V., Frantsiyants E. M., Rostorguev E. E., Trepitaki L. K., Petrova Yu. A., Fomenko Yu. A., Petrov D. S., Shevchenko A. N., Vladimirova L. Yu. The influence of radiation treatment options on the urokinase system of plasminogen activation in the blood of patients with metastatic brain lesions. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(1): 24-38. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-2> EDN: GSREMU

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

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

E-mail: iagor17@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, eLibrary SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, WoS ResearcherID: Y-2277-2018

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (extract from the meeting protocol No. 27 dated September 9, 2022). Written informed consent was obtained from all study participants.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Liubov Yu. Vladimirova is 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 08.08.2025; approved after reviewing 09.02.2026; accepted for publication 27.02.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди ферментативных систем, задействованных в процессе канцерогенеза, одна из ведущих ролей отводится системе активации плазминогена и плазмину, который представляет собой наиболее значимый фермент в системе фибринолиза. Как известно, фибринолиз, являющийся частью гомеостаза, выполняет важную защитную функцию – предотвращает закупорку кровеносных сосудов фибриновыми сгустками. Плазмин образуется из плазминогена, преимущественно в печени под действием сериновых протеиназ: тканевого активатора плазминогена (tPA) и урокиназного активатора плазминогена (uPA) или урокиназы. Превращение плазминогена в плазмин жестко регулируется активаторами, ингибиторами и рецепторами плазминогена, которые в совокупности образуют систему, называемую системой активации плазминогена [1]. При недостаточном количестве плазмينا, которое может возникнуть при высокой экспрессии ингибиторов фибринолиза или при недостаточной экспрессии активаторов плазминогена, разрушение тромба будет затруднено, и он может перекрыть сосуд частично или полностью. Это может привести к инсульту, инфаркту миокарда и другим заболеваниям, связанным с тромбозом [2]. В отличие от tPA, uPA для осуществления своей активности (преимущественно экстравазкулярной) не требуется кофакторов в виде фибрина, но и афинность к плазминогену у uPA ниже, чем у tPA [1].

uPA образуется в макрофагах, моноцитах и почечном эпителии и локализуется на поверхности клеток с помощью своего рецептора uPAR [1]. uPA также синтезируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, фибробластами, эпителиальными клетками и клетками злокачественных опухолей. Установлено, что связывание uPA с рецептором uPAR на поверхности клетки стимулирует образование высокоактивной формы uPA и активацию плазминогена, превращая его в плазмин. Функция регуляции фибринолиза осуществляется ингибиторами, к которым относятся ингибиторы активатора плазминогена 1-го и 2-го типов (PAI 1 и PAI 2). PAI 1 является фибринолитическим ферментом, осуществляющим быструю ингибиторную активность по отношению к tPA и uPA, представляет собой протеин, высвобождаемый в кровоток из эндотелиальных клеток и тромбоцитов, а также гладкомышечными клетками сосудов, фибробла-

стами, моноцитами/макрофагами и стромальными клетками жировой ткани. Повышенная активность PAI 1 приводит к кровоточивости, а сниженная активность – к нарушению процессов фибринолиза, что может привести к тромбозам и тромбоэмболиям. Известно, что под действием провоспалительных цитокинов активность PAI 1 возрастает. Показана способность PAI 1 ингибировать апоптоз [2]. Установлено, что PAI 1 продуцируется как опухолевыми, так и нормальными клетками опухолевого микроокружения, включая эндотелиальные клетки, макрофаги и адипоциты. Туморогенную роль PAI 1 связывают с его способностью усиливать инвазию и опухолевый ангиогенез, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом [3, 4]. Концентрация PAI 2 обычно достаточно низка, но существенно возрастает во время беременности, поскольку он продуцируется плацентой. Однако, как и PAI 1, PAI 2 участвует в контроле апоптоза, а также в регуляции ремоделирования коллагена в строме, что влияет на рост опухоли и инвазию [5]. В отличие от PAI 1 высокая экспрессия PAI 2 связана с увеличением срока жизни пациентов, уменьшением числа метастазов и снижением скорости роста опухоли при различных типах рака [2].

Важную роль в превращении плазминогена в плазмин играет связывание uPA с рецептором uPAR, в результате чего инициируется серия протеолитических каскадов деградации компонентов внеклеточного матрикса, приводящая к миграции опухолевых клеток из первичного места происхождения в отдаленный вторичный орган [6]. Доказано участие компонентов фибринолитической системы в процессах деструкции базальной мембраны, внеклеточного матрикса, инвазии злокачественных клеток, неоваскуляризации при многих локализациях неоплазии [1, 7, 8]. Обсуждается роль фибринолитической системы в прогрессировании опухоли, метастазировании, пролиферации, клиническом исходе и минимальной остаточной болезни [6, 9]. Повышенная экспрессия uPA или его клеточного рецептора uPAR является ключевым этапом в приобретении метастатического фенотипа посредством различных механизмов, включая повышенную активацию локализованного на поверхности клетки плазминогена, который генерирует сериновую протеазу плазмин. Это запускает множество процессов, которые способствуют миграции и инвазии опухолевых клеток [9, 10]. uPAR может терять связь с клеточной мембраной и образовывать раство-

риму форму рецептора (su-PAR). Показано, что uPAR сверхэкспрессируется при большинстве типов солидного рака, и его, как и uPA, считают прогностическим маркером, связанным с неблагоприятным прогнозом заболевания [11]. В целом, обнаружение компонентов системы урокиназы в крови и опухолевой ткани стало прогностически важным при многих типах рака [4, 12, 13]. Экспрессии рецептора uPAR придается клиническое значение, в том числе и у пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности. Для пациентов с высокой экспрессией uPAR был характерен худший прогноз общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. При этом наличие uPAR-положительных очагов у большинства больных глиомами подчеркивает потенциал таргетной радионуклидной терапии uPAR у этих пациентов [14].

Одним из наиболее тяжелых вариантов развития первичного злокачественного процесса является метастатическое поражение головного мозга. Первичные опухоли, наиболее часто метастазирующие в мозг, включают рак легких (> 50 %), рак молочной железы (15–25 %) и злокачественную меланому (5–20 %) [15]. Однако влияние разных вариантов лучевой терапии на состояние фибринолитической системы у больных с метастазами в головной мозг не изучено. Согласно полученным нами данным, до начала лечения у больных с метастатическим поражением головного мозга наблюдалось снижение в крови содержания обоих типов активаторов плазмогена при повышении активности только tPA, а также сниженный уровень рецептора урокиназы и показателей работы ингибитора PAI-1 [16].

Цель исследования: изучить влияние разных вариантов лучевого лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга на показатели урокиназной системы активации фибринолиза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы основные показатели фибринолитической системы в плазме крови 38 пациентов обоего пола, в возрасте $59,9 \pm 8,9$ лет, с морфологически верифицированным первичным очагом (рак легкого, рак молочной железы, колоректальный рак, меланома) и установленным по данным МРТ головного мозга интракраниальным метастатическим поражением. В соответствии с вариантами проводимого лечения пациенты были разделены на 3 группы: контрольную группу, в которой про-

дилось удаление метастатического очага с последующим курсом стереотаксической радиотерапии на ложе удаленного метастаза с разовой очаговой дозой (РОД) 6 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 30 Гр; группу сравнения, в которой удаление метастатического очага осуществлялось через 24 ч после сеанса предоперационной радиохирургии с РОД 10–15 Гр; основную группу, пациентам которой был проведен курс стажированной радиохирургии (СРХ) в 3 этапа с РОД 10 Гр до СОД 30 Гр с интервалом между сеансами 14 дней. Показатели фибринолитической системы были исследованы у 14 пациентов контрольной группы, 6 пациентов группы сравнения и 18 пациентов основной группы. Результаты сравнивались с данными в крови 18 человек без онкологической патологии (группа доноров), сопоставимых по возрасту с больными. Методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (производитель «Tecan Austria GmbH», Австрия) были оценены активность и содержание uPA, активность и содержание ингибитора PAI-1, содержание растворимой формы рецептора урокиназы – suPAR (Technoclone, Австрия).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 с использованием t-теста Стьюдента для двух независимых выборок и непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Соответствие нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку во многих случаях распределение было близко к нормальному, данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), а также медианы и интерквартильного размаха с указанием значений нижнего и верхнего квартиля ($Me [Q25; Q75]$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, имеющими тенденцию к статистической значимости – при $0,05 < p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Активность урокиназы и содержание в крови активатора плазминогена урокиназного типа представлены в табл. 1.

В отличие от тканевого активатора [16], активность u-PA в крови больных с метастатическим поражением головного мозга не была увеличена

Таблица 1. Активность и содержание активатора плазминогена урокиназного типа в плазме крови пациентов с метастатическим поражением головного мозга в процессе лечения
Table 1. Activity and levels of urokinase-type plasminogen activator in the plasma of patients with brain metastases during treatment

Группы / Groups	uPA активность, ЕД/мл / uPA activity, U/mL	uPA содержание, нг/мл / uPA levels, ng/mL	Коэффициент, uPA акт. / uPA сод. / Ratio, uPA activity / uPA concentra- tion
Доноры / Donors, n = 18	0,0502 ± 0,0034 0,0491 [0,040; 0,059]	2,499 ± 0,215 2,415 [1,70; 2,80]	0,0214 ± 0,0017 0,0203 [0,0163; 0,0247]
Все пациенты до лече- ния / All patients before the treatment, n = 38	0,0467 ± 0,0025 0,048 [0,036; 0,058]	0,824 ± 0,051 0,720 [0,64; 0,95] p _A = 0,000000	0,0607 ± 0,0036 0,0585 [0,047; 0,0806] p _A = 0,000000
Контрольная группа (операция + СРТ) / Control group (surgery + SRT)			
До операции / Before the surgery, n = 14	0,0458 ± 0,0037 0,047 [0,032; 0,058]	0,686 ± 0,019 0,683 [0,620; 0,740] p _A = 0,000000	0,0679 ± 0,0058 0,0720 [0,0484; 0,0841] p _A = 0,000000
3-й день после / 3 rd day after the surgery, n = 11	0,0461 ± 0,0031 0,046 [0,034; 0,055]	0,743 ± 0,037 0,743 [0,640; 0,820] p _A = 0,000001	0,0638 ± 0,0055 0,0632 [0,0508; 0,0724] p _A = 0,000000
Через 1 мес. / Eng, n = 5 Через 1 мес. / In 1 month, n = 5	0,0295 ± 0,0051 0,029 [0,024; 0,032] p _A = 0,008106 p [†] = 0,029117 p ² = 0,011664	1,320 ± 0,171 1,290 [1,000; 1,450] p _A = 0,011013 p [†] = 0,000009 p ² = 0,000365	0,0220 ± 0,0016 0,0225 [0,0217; 0,0247] p ¹ = 0,000226 p ² = 0,000204
Группа сравнения (радиохирургия + удаление метастатического очага) / Comparison group (radiosurgery plus surgical resection of the metastatic lesion)			
До радиохирургии / Before radiosurgery, n = 6	0,0386 ± 0,006 0,0403 [0,036; 0,48]	0,702 ± 0,079 0,675 [0,640; 0,790] p _A = 0,000101	0,0584 ± 0,0117 0,0509 [0,0475; 0,0821] p _A = 0,000031
3-й день после опера- ции / 3 rd day after the surgery, n = 6	0,0438 ± 0,0077 0,035 [0,032; 0,049]	0,722 ± 0,056 0,710 [0,600; 0,850] p _A = 0,000111	0,0607 ± 0,0083 0,0558 [0,0421; 0,0817] p _A = 0,000000
Через 1 мес. / In 1 month, n = 5	0,0648 ± 0,0060 0,0648 [0,060; 0,075] p _A = 0,057377 p [†] = 0,013760 p ² = 0,067678 p _{кон.} = 0,002080	0,934 ± 0,056 0,940 [0,840; 1,030] p _A = 0,001127 p [†] = 0,047050 p ² = 0,026483 p _{кон.} = 0,064548	0,0711 ± 0,0094 0,0694 [0,0638; 0,0771] p _A = 0,000000 p _{кон.} = 0,000861
Основная группа (СРХ) / Main group (SRS)			
Перед SRS1 / Before SRS1, n = 18	0,0501 ± 0,0040 0,055 [0,036; 0,062]	0,973 ± 0,093 0,950 [0,66; 1,10] p _A = 0,000000	0,0558 ± 0,0049 0,0542 [0,0456; 0,0697] p _A = 0,000000
Перед SRS2 / Before SRS2, n = 16	0,0707 ± 0,0050 0,0704 [0,061; 0,084] p _A = 0,001680 p ₁ = 0,0029 p _{кон.} = 0,000382	1,269 ± 0,102 1,245 [1,012; 1,504] p _A = 0,000022 p ₁ = 0,039306	0,0600 ± 0,00565 0,0580 [0,0444; 0,0714] p _A = 0,000000 p _{кон.} = 0,001606

Таблица 1 (продолжение). Активность и содержание активатора плазминогена урокиназного типа в плазме крови пациентов с метастатическим поражением головного мозга в процессе лечения
Table 1 (continued). Activity and levels of urokinase-type plasminogen activator in the plasma of patients with brain metastases during treatment

Группы / Groups	uPA активность, ЕД/мл / uPA activity, U/mL	uPA содержание, нг/мл / uPA levels, ng/mL	Коэффициент, uPA акт. / uPA сод. / Ratio, uPA activity / uPA concentra- tion
Перед SRS3 / Before SRS3, n = 14	0,0799 ± 0,0095 0,0760 [0,055; 0,109] $p_d = 0,003068$ $p_1 = 0,003932$ $p_{кон} = 0,007148$	1,055 ± 0,104 0,925 [0,84; 1,055] $p_d = 0,000005$	0,0789 ± 0,0051 0,0757 [0,0643; 0,0857] $p_d = 0,000000$ $p_1 = 0,003369$ $p_2 = 0,022009$ $p_{кон} = 0,000005$
Через 1 мес. / In 1 month, n = 7	0,0793 ± 0,0046 0,0840 [0,067; 0,091] $p_d = 0,000106$ $p_1 = 0,000442$ $p_{кон} = 0,000032$ $p_{срав} = 0,080366$	1,268 ± 0,104 1,247 [0,992; 1,535] $p_d = 0,002057$ $p_1 = 0,083270$ $p_{срав} = 0,031015$	0,0645 ± 0,0058 0,0599 [0,0506; 0,0736] $p_d = 0,000000$ $p_2 = 0,098038$ $p_{кон} = 0,000139$

Примечание: статистическая значимость различий: p_d – относительно показателей в группе доноров; p_1 – относительно показателей до операции; p_2 – относительно показателей через 3 дня после операции; p_1 – относительно показателей перед SRS1; p_2 – относительно показателей перед SRS2; $p_{кон}$ – относительно показателей через месяц в контрольной группе; $p_{срав}$ – относительно показателей через месяц в группе сравнения.

CPT – стереотаксическая радиотерапия, CPX – стажированная радиохирургия, SRS – сеансы CPX.

Note: statistical significance of differences p_d – relative to values in the donor group; p_1 – relative to preoperative values; p_2 – relative to values 3 days after surgery; p_1 – relative to values before SRS1; p_2 – relative to values before SRS2; $p_{control}$ – relative to values at 1 month in the control group; $p_{comparison}$ – relative to values at 1 month in the comparison group.

SRT – stereotactic radiotherapy, SRS – staged radiosurgery, RSS – radiosurgery sessions.

ни до лечения, ни на 3-й день после операции в контрольной группе и в группе сравнения. Через месяц после лечения в контрольной группе наблюдали снижение активности u-PA в 1,6 раза относительно предыдущих сроков наблюдения и в 1,7 раза по сравнению с донорами ($p < 0,05$). В группе сравнения напротив имела место тенденция к увеличению активности, и она была значимо выше, чем в контрольной группе (в 2,2 раза, $p = 0,0021$). В основной группе активность u-PA увеличилась уже перед SRS2 и на всех этапах CPX превосходила уровень на этапах лечения в других группах в 1,6–1,8 раза ($p \leq 0,01$), а через месяц после окончания лучевой терапии была выше, чем в контрольной группе в 2,7 раза ($p = 0,0000$). Превышение активности u-PA при CPX относительно группы доноров колебалось в пределах 1,4–1,6 раза ($p \leq 0,003$).

Содержание u-PA было снижено во всех трех группах больных относительно доноров на всех этапах лечения. Но если в контрольной группе и группе сравнения показатель на 3-й день после операции оставался почти на том же низком уровне, что и до начала лечения, то в основной группе наблюдалось увеличение содержания u-PA в 1,3 раза ($p = 0,031$ – $0,039$) уже перед 2-м сеансом CPX и через месяц после ее окончания относительно фона до лечения.

Хотя содержание u-PA было ниже, чем у доноров, на всех этапах CPX в среднем в 2 раза ($p = 0,0000$), оно превышало уровень показателя в группе сравнения в 1,4–1,8 раза ($p \leq 0,03$).

Изучение направленности изменения параметров ингибитора общего для обоих типов активаторов плазминогена показало, что только в результате CPX происходила нормализация активности PAI-1 и установление оптимального соотношения между его активностью и содержанием (полученные данные подробно описаны в статье, посвященной тканевому активатору плазмогенеза). Было показано, что активность PAI-1 двукратно повышалась после второго сеанса CPX ($p = 0,0024$) и перед третьим сеансом, и через месяц после лечения значимо не отличалась от уровня у доноров. При этом через месяц показатель был статистически значимо выше, чем в контрольной группе (в 2,3 раза, $p = 0,0004$) и группе сравнения (в 2 раза, $p = 0,011$) [17].

Содержание белка, являющегося рецептором активатора плазминогена урокиназного типа, представлено в табл. 2.

До начала лечения содержание рецептора урокиназы в крови, т.е. его растворимой формы (su-PAR) было снижено во всех группах больных, так же как и содержание uPA и PAI-1. В среднем по всем вклю-

Таблица 2. Содержание рецептора активатора плазминогена урокиназного типа и соотношение suPAR/uPA в плазме крови пациентов с метастатическим поражением головного мозга в процессе лечения
Table 2. Plasma levels of the urokinase-type plasminogen activator receptor and the suPAR/uPA ratio in patients with brain metastases during treatment

Группы / Groups	suPAR содержание, нг/мл / suPAR levels, ng/mL	Коэффициент, suPAR/uPAакт. / suPAR/uPA activity ratio	Коэффициент, suPAR/uPAсод. / Ratio, suPAR/uPA concentration
Доноры / Donors, n = 18	2,646 ± 0,169 2,417 [2,098; 3,035]	54,75 ± 4,49 49,63 [43,02; 68,82]	1,119 ± 0,084 1,089 [0,941; 1,385]
Все пациенты до лечения / All patients before the treatment, n = 38	1,462 ± 0,124 1,244 [1,055; 1,679] $p_A = 0,000001$	34,09 ± 3,31 29,17 [19,62; 37,11] $p_A = 0,000664$	1,825 ± 0,142 1,686 [1,319; 1,965] $p_A = 0,001806$
Контрольная группа (операция + CPT) / Control group (surgery + SRT)			
До операции / Before surgery, n = 14	1,325 ± 0,201 1,240 [0,900; 1,375] $p_A = 0,000019$	28,61 ± 3,62 26,56 [19,62; 33,78] $p_A = 0,000147$	1,954 ± 0,310 1,828 [1,451; 2,11] $p_A = 0,006975$
3-й день после / 3 rd day after, n = 11	1,309 ± 0,146 1,224 [1,027; 1,712] $p_A = 0,000009$	28,87 ± 3,11 31,03 [16,56; 34,56] $p_A = 0,000312$	1,807 ± 0,235 1,818 [1,240; 2,094] $p_A = 0,003020$
Через 1 мес. / In 1 month, n = 5	3,107 ± 0,124 2,968 [2,929; 3,284] $p^1 = 0,000088$ $p^2 = 0,000002$	116,5 ± 17,6 113,3 [93,0; 123,7] $p_A = 0,000054$ $p^1 = 0,000001$ $p^2 = 0,000005$	2,470 ± 0,238 2,546 [2,020; 2,849] $p_A = 0,000001$
Группа сравнения (радиохирургия + удаление метастатического очага) / Comparison group (radiosurgery plus surgical resection of the metastatic lesion)			
До радиохирургии / Before radiosurgery, n = 6	1,129 ± 0,097 1,225 [1,050; 1,256] $p_A = 0,000049$	39,06 ± 13,49 28,59 [19,09; 37,11]	1,647 ± 0,115 1,597 [1,530; 1,963] $p_A = 0,003314$
3-й день после операции / 3 rd day after the surgery, n = 6	1,143 ± 0,099 1,075 [0,958; 1,372] $p_A = 0,000055$	29,57 ± 4,90 28,79 [23,13; 38,12] $p_A = 0,006316$	1,629 ± 0,172 1,735 [1,196; 1,964] $p_A = 0,008119$
Через 1 мес. / In 1 month, n = 5	1,672 ± 0,103 1,611 [1,494; 1,850] $p_A = 0,007608$ $p^1 = 0,004063$ $p^2 = 0,004949$	27,31 ± 4,21 23,06 [20,39; 32,84] $p_A = 0,005673$ $p_{кчн} = 0,001135$	1,813 ± 0,138 1,796 [1,779; 2,065] $p_A = 0,000717$
Основная группа (CPX) / Main group (SRS)			
Перед SRS1 / Before SRS1, n = 18	1,679 ± 0,200 1,364 [1,105; 2,356] $p_A = 0,000762$	36,71 ± 4,73 34,32 [23,02; 39,82] $p_A = 0,009077$ 33,71 ± 4,31 33,04 [18,87; 38,72] $p_A = 0,001843$	1,785 ± 0,181 1,674 [1,294; 2,012] $p_A = 0,002071$
Перед SRS2 / Before SRS2, n = 16	2,318 ± 0,322 2,130 [1,450; 2,896] $p_1 = 0,093470$	32,01 ± 2,76 33,05 [26,19; 36,69] $p_A = 0,000207$	1,831 ± 0,196 1,889 [1,193; 2,153] $p_A = 0,001519$

Таблица 2 (продолжение). Содержание рецептора активатора плазминогена урокиназного типа и соотношение suPAR/uPA в плазме крови пациентов с метастатическим поражением головного мозга в процессе лечения
Table 2 (continued). Plasma levels of the urokinase-type plasminogen activator receptor and the suPAR/uPA ratio in patients with brain metastases during treatment

Группы / Groups	suPAR содержание, нг/мл / suPAR levels, ng/mL	Коэффициент, suPAR/uPA акт. / suPAR/uPA activity ratio	Коэффициент, suPAR/uPA код. / Ratio, suPAR/uPA concentration
Перед SRS3 / Before SRS3, n = 14	3,140 ± 0,431 3,044 [1,970; 3,611] $p_1 = 0,002414$ $p_2^* = 0,000108$ $p_{срав} = 0,062570$	37,99 ± 3,71 35,58 [28,73; 48,03] $p_D = 0,009595$ $p_{конт} = 0,000004$	2,997 ± 0,307 3,182 [2,238; 3,490] $p_D = 0,000000$ $p_1 = 0,001206$ $p_2 = 0,002761$
Через 1 мес. / In 1 month, n = 7	2,290 ± 0,175 2,100 [1,885; 2,797] $p_1 = 0,086333$ $p_{конт} = 0,005735$ $p_{срав} = 0,021306$	29,28 ± 2,24 32,72 [22,41; 33,95] $p_D = 0,002263$ $p_{конт} = 0,000151$	1,898 ± 0,246 1,642 [1,424; 2,498] $p_D = 0,000776$ $p_3 = 0,030713$

Примечание: статистическая значимость различий: p_D – относительно показателей в группе доноров; p_1 – относительно показателей до операции; p_2 – относительно показателей через 3 дня после операции; p_1 – относительно показателей перед SRS1; p_2 – относительно показателей перед SRS2; p_2^* – относительно показателей перед SRS2 (по Т-тесту для зависимых данных); $p_{конт}$ – относительно показателей через месяц в контрольной группе; $p_{срав}$ – относительно показателей через месяц в группе сравнения.

Note: statistical significance of differences: p_D – relative to values in the donor group; p_1 – relative to preoperative values; p_2 – relative to values 3 days after surgery; p_1 – relative to values before SRS1; p_2 – relative to values before SRS2; p_2^* – relative to values before SRS2 (paired t-test); $p_{control}$ – relative to values at 1 month in the control group; $p_{comparison}$ – relative to values at 1 month in the comparison group.
 SRT – stereotactic radiotherapy, SRS – staged radiosurgery.

ченным в исследование пациентам с метастатическим поражением головного мозга снижение su-PAR составило 1,8 раза по сравнению с уровнем в плазме крови доноров ($p = 0,000001$). В контрольной группе и группе сравнения на 3-и сутки после операции содержание рецептора оставалось на том же низком уровне, что и до начала лечения. А через месяц наблюдалось повышение su-PAR в контрольной группе в 2,4 раза относительно предыдущих сроков ($p < 0,0001$) до уровня доноров; в группе сравнения – в 1,5 раза ($p \leq 0,005$) до уровня ниже, чем у доноров в 1,6 раза ($p = 0,0076$). В основной группе содержание su-PAR на всех этапах СРХ превышало фоновый уровень, а также содержание у больных группы сравнения, и значимо не отличалось от его содержания в крови доноров (табл. 2).

Поскольку uPA и suPAR часто рассматривают как единую урокиназную систему – uPAS, был вычислен коэффициент их соотношения (suPAR/uPA) [10, 12]. Соотношение содержания su-PAR к активности uPA в крови большинства пациентов до начала лечения было ниже, чем в группе доноров: в контрольной группе в 1,9 раза ($p = 0,0001$), в основной группе в 1,5 раза ($p = 0,0091$), в группе сравнения – незначимо (в 1,4 раза, $p > 0,05$). Коэффициент suPAR/uPA акт. оставался сниженным на этапах

лечения в основной группе и группе сравнения (табл. 2). В отличие от этого в контрольной группе было выявлено резкое увеличение suPAR/uPA акт. через месяц после лечения как относительно фонового значения (в 4,1 раза), так и уровня показателя в двух других группах (в 4–4,3 раза) и у доноров (в 2,1 раза). Повышение данного коэффициента в контрольной группе было обусловлено более чем двукратным увеличением содержания растворимой формы рецептора (табл. 2) и снижением активности uPA в 1,7 раза (табл. 1).

Соотношение содержания su-PAR к содержанию uPA во всех трех группах пациентов до начала лечения и на его этапах превышало уровень показателя у доноров в большинстве случаев в 1,5–1,7 раза ($p < 0,01$). Наибольшее увеличение suPAR/uPA код. было отмечено через месяц после лечения в контрольной группе (в 2,2 раза, $p = 0,0000$) и перед 3-м сеансом СРХ (в 2,7 раза, $p = 0,0000$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что только при СРХ наблюдалось повышение активности и содержания uPA на этапах лечения, в результате чего через месяц активность

uPA была выше, чем в контрольной группе, а содержание uPA – относительно группы сравнения, что сопровождалось нормализацией содержания suPAR. Также только в основной группе отмечена нормализация активности PAI-1 сразу после окончания лечения и через месяц при сохранении содержания ингибитора на постоянном уровне. При этом только в контрольной группе наблюдался выраженный дисбаланс урокиназной системы, о чем свидетельствовал подсчет коэффициентов соотношения uPA и suPAR.

Считается общепринятым мнение о том, что при раке высокая экспрессия регуляторов плазминогена связана с неблагоприятным клиническим исходом у пациентов [6]. Однако интерпретация роли системы активации плазминогена в прогрессировании опухоли оказалась сложнее, чем ожидалось, из-за многофункциональности компонентов и их независимой от плазмينا роли в прогрессировании опухоли. Например, плазмин, помимо своей ферментативной функции, также способствует передаче клеточных сигналов, которые потенциально способствуют росту опухоли и метастазированию. uPAR, являющийся плейотропным белком, регулирует клеточную адгезию, миграцию, пролиферацию посредством внутриклеточной сигнализации и независимо от своей функции активации плазмينا [1].

В экспериментальных исследованиях показано, что увеличение скорости метастазирования меланомы на фоне хронической боли в значительной степени связано с изменением состояния отдельных компонентов каскада регуляции плазминогена, в частности uPAR, tPA и PAI-1, и их биологических функций в коже животных [18, 19].

Согласно данным литературы, в большинстве случаев при первичных опухолях разной локализации наблюдали повышение уровня компонентов урокиназной системы – uPA и uPAR. Так, при аденокарциноме желудка и толстой кишки без отдаленных метастазов установлено в среднем трехкратно увеличенное содержание uPA в сыворотке крови пациентов обоего пола и только у женщин полукратный прирост уровня рецептора, что сопровождалось значительно более высокой экспрессией этих двух белков в ткани опухоли по сравнению с нормальной тканью [12]. Обзор клинических данных свидетельствует о том, что повышение уровня uPA и uPAR в опухолевой ткани и сыворотке крови описаны в многочисленных исследованиях при различных типах рака, включая рак молочной железы,

поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, кожи и яичников, что контрастирует с типичным отсутствием или низким уровнем экспрессии в нормальных и здоровых тканях, включая прилегающие к опухоли. При этом повышенная экспрессия uPA, uPAR или обоих тесно связана с худшими клинико-патологическими признаками и плохим прогнозом у пациентов с аденокарциномой протоков поджелудочной железы [10].

В отличие от этого, в наших исследованиях у пациентов с метастазами в головной мозг было установлено снижение содержания suPAR и uPA при не отличающейся от доноров активности урокиназы в крови до начала лечения. Известно, что в норме активация урокиназной системы, осуществляющей превращение плазминогена в плазмин (протеазу широкой субстратной специфичности), необходима для заживления ран и регенерации тканей, участвует в процессах воспаления, протеолитической активации ряда факторов роста и цитокинов, задепонированных во внеклеточном матриксе [6, 12]. Поэтому снижение содержания uPAR, приводящее к нарушению соотношения компонентов урокиназной системы, можно рассматривать в качестве фактора, ухудшающего состояние больных. В этой связи, особенно интересным явился показанный в рандомизированном проспективном исследовании превосходный результат даже без адъювантной химиотерапии при раке молочной железы без поражения лимфатических узлов у женщин с низким уровнем uPA и PAI-1, в то время как высокая концентрация этих биомаркеров является одним из лучших проверенных прогностических критериев для выявления пациенток, которым химиотерапия показана [20].

Следует отметить, что при доброкачественных опухолях в плазме крови наблюдается снижение уровня suPAR. Было установлено уменьшение содержания рецептора в 1,7–1,8 раза при лейомиомах матки у женщин всех возрастных групп, в то время как при раке тела матки статистически значимое снижение uPAR в 1,7 раза отмечено только у больных репродуктивного возраста [21, 22].

Согласно полученным нами данным, сниженный у всех больных до начала лечения уровень рецептора uPAR наиболее резко повышался через месяц после лечения в контрольной группе – почти в два с половиной раза. При этом только у больных этой группы наблюдалось статистически значимое

снижение активности uPA, что указывает на нарушение соотношения между этими компонентами единой системы с возникновением резерва рецептора, незадействованного в физиологическом функционировании урокиназной системы. Дисбаланс в урокиназной системе в крови пациентов контрольной группы подтверждается резким повышением через месяц после лечения коэффициента suPAR/uPAакт., а также приростом коэффициента suPAR/uPAсод.

Растворимая форма uPAR, образующаяся в результате ограниченного протеолиза мембранного uPAR под действием протеаз, в том числе плазмина и урокиназы, приобретает свойства лиганда, способного регулировать миграцию и пролиферацию клеток, включая и опухолевые [6, 12]. В работе Mazzieri R. и соавт. показано, что uPAR способствует пролиферации клеток и образованию опухолей [23].

По данным Azam A. и соавт. повышенная экспрессия uPAR значимо коррелирует с худшими результатами выживания пациентов с глиомой. При этом, по мнению авторов, высокая доля uPAR-положительных глиом подчеркивает потенциал радионуклидной терапии, нацеленной на uPAR, у таких пациентов [14]. В целом, низкие концентрации su-PAR являются положительным прогностическим признаком при любом патологическом состоянии человека, в то время как высокие концентрации в крови su-PAR предсказывали повышенную смертность и у пациентов, и у здоровых людей [24].

Ингибитор PAI-1 принимает участие в торможении процессов инвазии и метастазирования путем ингибирования uPA и протеолитического каскада, включающего активацию плазминогена и матриксных металлопротеиназ (ММП), обеспечивающих деструкцию соединительнотканного матрикса. Экспрессия PAI-1 регулируется несколькими микроРНК, по-разному влияющими на развитие и прогрессию опухолей, приводя в ряде случаев к супрессии опухолевого роста и метастазирования [4]. Однако повышенный уровень PAI-1 в плазме в сочетании с риском атеросклеротических и атеротромботических осложнений при некоторых типах опухолей могут ухудшить течение заболевания [25]. Существует мнение, что благодаря способности PAI-1 блокировать протеиназы, разрушающие опухоль, высокий уровень экспрессии этого ингибитора системы активации

плазминогена может служить предиктором неблагоприятного прогноза и указывать на повышенный риск возникновения метастазов и рецидивов опухоли [26]. В наших исследованиях, хотя применение СРХ способствовало повышению активности PAI-1, она только приближалась к уровню в крови доноров. Следовательно, процесс умеренного повышения относительно уровня до СРХ активности этого основного ингибитора системы активации плазминогена можно рассматривать в качестве положительного фактора ее регуляции в процессе радиотерапевтического лечения больных.

Для пациентов, получавших лечение разработанным и запатентованным методом СРХ [27], были характерны тенденция к более раннему купированию клинической симптоматики, улучшению функционального статуса по шкале Карновского, снижение нейротоксичности и воздействия на здоровые ткани головного мозга, предотвращение неконтролируемого отека головного мозга в результате разработанного мониторинга при проведении лучевой терапии. Согласно предварительному анализу клинических результатов 54 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, получивших разные виды лучевого лечения (по 18 пациентов в каждой из трех групп), одногодичная бессобытийная выживаемость составила в основной группе $65,2 \pm 13,5 \%$, группе сравнения – $51,9 \pm 14,1 \%$, в то время как в контрольной группе только $36,0 \pm 15,4 \%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Только при СРХ наблюдалось сбалансированное повышение изначально сниженных активности и содержания uPA, содержания uPAR, активности ингибитора PAI-1 на этапах лечения и через месяц после его окончания, в отличие от динамики большинства показателей в контрольной группе и группе сравнения.

Выявленные различия в направленности изменений компонентов урокиназной системы при разных вариантах лучевого лечения, наряду с динамикой тканевого активатора плазминогена, согласуются с лучшей клинической эффективностью разработанного метода стажированной радиохирургической терапии больных с метастатическим поражением головного мозга.

Список источников

1. Bharadwaj AG, Holloway RW, Miller VA, Waisman DM. Plasmin and plasminogen system in the tumor microenvironment: implications for cancer diagnosis, prognosis, and therapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 12;13(8):1838. <https://doi.org/10.3390/cancers13081838>
2. Кугаевская Е. В., Гуреева Т. А., Тимошенко О. С., Соловьева Н. И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). *General Reanimatology*. 2018;14(6):61–79. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-6-61-79>
3. Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer: Rationale and Insight for Future Therapeutic Testing. *Cancer Res*. 2015 Aug 1;75(15):2969–2974. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0876>
4. Alfieri M, Meo L, Ragno P. Posttranscriptional regulation of the plasminogen activation system by non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 4;24(2):962. <https://doi.org/10.3390/ijms24020962>
5. Harris NLE, Vennin C, Conway JRW, Vine KL, Pinese M, Cowley MJ, et al. SerpinB2 regulates stromal remodelling and local invasion in pancreatic cancer. *Oncogene*. 2017 Jul 27;36(30):4288–4298. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.63>
6. Mahmood N, Mihalcioiu C, Rabbani SA. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. *Front Oncol*. 2018 Feb 12;8:24. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00024>
7. Madunić J. The urokinase plasminogen activator system in human cancers: An overview of its prognostic and predictive role. *Thromb Haemost*. 2018 Dec;118(12):2020–2036. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675399>
8. Розенфельд М. А., Юрина Л. В., Гаврилина Е. С., Васильева А. Д. Пост-трансляционные окислительные модификации белков гемостаза: структура, функция, регуляция. *Успехи биологической химии*. 2024;64:29–72.
9. Hosen SMZ, Uddin MN, Xu Z, Buckley BJ, Perera C, Pang TCY, et al. Metastatic phenotype and immunosuppressive tumour microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma: Key role of the urokinase plasminogen activator (PLAU). *Front Immunol*. 2022 Dec 14;13:1060957. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1060957>
10. Kumar AA, Buckley BJ, Ranson M. The urokinase plasminogen activation system in pancreatic cancer: Prospective diagnostic and therapeutic targets. *Biomolecules*. 2022 Jan 18;12(2):152. <https://doi.org/10.3390/biom12020152>
11. Skjøth-Rasmussen J, Azam A, Juhl K, Ginsborg S, Kryspin Sørensen M, Sølling C, et al. Novel Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor-Targeting Optical Imaging Agent ICG-Glu-Glu-AE105 for Visualization of Malignant Glioma During Surgery: First-in-Human Study in 35 Patients with Brain Cancer. *Neurosurgery*. 2025 Dec 1;97(6):1418–1427. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000003542>
12. Климович П. С., Рубина К. А., Миронов Н. А., Какоткин В. В., Олейникова Н. А., Мальков П. Г. и др. Предварительная оценка возможности использования урокиназы uPA и рецептора урокиназы uPAR как универсальных диагностических критериев у пациентов с аденокарциномой желудка и толстой кишки. *Современная онкология*. 2021;23(4):674–679. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201246>
13. Andersen AO, Christensen A, Straede K, Lawaetz M, Hahn CH, Rubek N, et al. Optical molecular imaging in oral- and oropharyngeal squamous cell carcinoma using a novel uPAR-targeting near-infrared imaging agent FG001 (ICG-Glu-Glu-AE105): An explorative phase II clinical trial. *Theranostics*. 2025 Jan 1;15(1):52–67. <https://doi.org/10.7150/thno.100042>
14. Azam A, Kurbegovic S, Carlsen EA, Andersen TL, Larsen VA, Law I, et al. Prospective phase II trial of [68Ga]Ga-NOTA-AE105 uPAR-PET/MRI in patients with primary gliomas: Prognostic value and Implications for uPAR-targeted Radionuclide Therapy. *EJNMMI Res*. 2024 Oct 29;14(1):100. <https://doi.org/10.1186/s13550-024-01164-9>
15. Christ SM, Thiel GW, Heesen P, Roohani S, Mayinger M, Willmann J, et al. Influence of brain metastases on the classification, treatment, and outcome of patients with extracranial oligometastasis: a single-center cross-sectional analysis. *Radiat Oncol* 2024;19(1):148. <https://doi.org/10.1186/s13014-024-02542-2>
16. Горошинская И. А., Каплиева И. В., Бабасинов А. А., Росторгуев Э. Е., Петрова Ю. А., Трепитакки Л. К., и др. Показатели фибринолитической системы в крови и ликворе больных с метастатическим поражением головного мозга. *Опухоли головы и шеи*. 2025;15(1):12–19. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-12-19>
17. Горошинская И. А., Бабасинов А. А., Франциянец Е. М., Каплиева И. В., Росторгуев Э. Е., Петрова Ю. А., Трепитакки Л. К. Влияние вариантов лучевого лечения на урокиназную систему активации плазминогена в крови больных с метастатическим поражением головного мозга. VI Международный форум «Инновационная онкология», 4–6 сентября 2025, с. 11.

18. Кит О. И., Франциянц Е. М., Котиева И. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А., и др. Динамика тканевой системы регуляторов плазминогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей. *Трансляционная медицина*. 2018;5(2):38–46.
19. Франциянц Е. М., Кит О. И., Котиева И. М., Каплиева И. В., Козлова Л. С., Бандовкина В. А., и др. Тканевая система регуляции плазминогена в динамике меланомы кожи у мышей-самцов, воспроизведенной на фоне хронической боли. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2019;199(1):112–121. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-1-112-121>
20. Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res*. 2014 Aug 22;16(4):428. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0428-4>
21. Каплиева И. В., Захарченко В. Р., Франциянц Е. М., Вереникина Е. В., Гуськова Н. К., Погорелова Ю. А., и др. Возрастные особенности фибринолитической системы крови у женщин с лейомиомами матки. *Современные проблемы науки и образования*. 2024;(3). <https://doi.org/10.17513/spno.33364>.
22. Каплиева И. В., Захарченко В. Р., Франциянц Е. М., Гуськова Н. К., Вереникина Е. В., Максимова Н. А., и др. Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов фибринолитической системы крови при раке тела матки. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):105–112. <https://doi.org/10.18699/ssmj20240411>
23. Mazzieri R, Pietrogrande G, Gerasi L, Gandelli A, Colombo P, Moi D, et al. Urokinase Receptor Promotes Skin Tumor Formation by Preventing Epithelial Cell Activation of Notch1. *Cancer Res*. 2015;75(22):4895–4909. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0378>
24. Ismail A, Hayek SS. Role of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2023 Dec;25(12):1797–1810. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01991-7>
25. Li S, Wei X, He J, Tian X, Yuan S, Sun L. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer Research. *Biomed. Pharmacother*. 2018 Sept;105:83-94. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.119>
26. Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer: Rationale and Insight for Future Therapeutic Testing. *Cancer Res*. 2015 Aug 1;75(15):2969–2974. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0876>
27. Франциянц Е. М., Бабасинов А. А., Вошедский В. И., Власов С. Г., Росторгуев Э. Е., Сакун П. Г., и др. Способ стажированной лучевой терапии в лечении метастатических опухолей головного мозга при раке молочной железы. Патент № 2827299 С1 Российской Федерации, МПК 51 А61N 5/10, А61В 6/03. Заявлен 06.12.2023; опубл. 23.09.2024 Бюл. № 27.

References

1. Bharadwaj AG, Holloway RW, Miller VA, Waisman DM. Plasmin and plasminogen system in the tumor microenvironment: implications for cancer diagnosis, prognosis, and therapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 12;13(8):1838. <https://doi.org/10.3390/cancers13081838>
2. Kugaevskaya EV, Gureeva TA, Timoshenko OS, Solovyeva NI. Urokinase-Type Plasminogen Activator System in Norm and in Life-Threatening Processes (Review). *General Reanimatology. General Reanimatology*. 2018;14(6):61–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-6-61-79>
3. Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer: Rationale and Insight for Future Therapeutic Testing. *Cancer Res*. 2015 Aug 1;75(15):2969–2974. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0876>
4. Alfieri M, Meo L, Ragno P. Posttranscriptional regulation of the plasminogen activation system by non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 4;24(2):962. <https://doi.org/10.3390/ijms24020962>
5. Harris NLE, Vennin C, Conway JRW, Vine KL, Pinese M, Cowley MJ, et al. SerpinB2 regulates stromal remodelling and local invasion in pancreatic cancer. *Oncogene*. 2017 Jul 27;36(30):4288–4298. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.63>
6. Mahmood N, Mihalciou C, Rabbani SA. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. *Front Oncol*. 2018 Feb 12;8:24. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00024>
7. Madunić J. The urokinase plasminogen activator system in human cancers: An overview of its prognostic and predictive role. *Thromb Haemost*. 2018 Dec;118(12):2020–2036. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675399>
8. Rosenfeld MA, Yurina LV, Gavrilina EU, Vasilyeva AD. Post-translational oxidative modifications of hemostasis proteins: structure, function, regulation. *Biological Chemistry Reviews*. (In Russ.).

9. Hosen SMZ, Uddin MN, Xu Z, Buckley BJ, Perera C, Pang TCY, et al. Metastatic phenotype and immunosuppressive tumour microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma: Key role of the urokinase plasminogen activator (PLAU). *Front Immunol.* 2022 Dec 14;13:1060957. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1060957>
10. Kumar AA, Buckley BJ, Ranson M. The urokinase plasminogen activation system in pancreatic cancer: Prospective diagnostic and therapeutic targets. *Biomolecules.* 2022 Jan 18;12(2):152. <https://doi.org/10.3390/biom12020152>.
11. Skjøth-Rasmussen J, Azam A, Juhl K, Ginsborg S, Kryspin Sørensen M, Sølling C, et al. Novel Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor-Targeting Optical Imaging Agent ICG-Glu-Glu-AE105 for Visualization of Malignant Glioma During Surgery: First-in-Human Study in 35 Patients with Brain Cancer. *Neurosurgery.* 2025 Dec 1;97(6):1418–1427 <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000003542>
12. Klimovich PS, Rubina KA, Mironov NA, Kakotkin VV, Oleynikova NA, Malkov PG, et al. Preliminary assessment of the possibility of using urokinase uPA and urokinase receptor uPAR as universal diagnostic criteria in patients with colorectal and gastric adenocarcinoma. *Journal of Modern Oncology.* 2021;23(4):674–679. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201246>
13. Andersen AO, Christensen A, Straede K, Lawaetz M, Hahn CH, Rubek N, et al. Optical molecular imaging in oral- and oropharyngeal squamous cell carcinoma using a novel uPAR-targeting near-infrared imaging agent FG001 (ICG-Glu-Glu-AE105): An explorative phase II clinical trial. *Theranostics.* 2025 Jan 1;15(1):52–67. <https://doi.org/10.7150/thno.100042>
14. Azam A, Kurbegovic S, Carlsen EA, Andersen TL, Larsen VA, Law I, et al. Prospective phase II trial of [68Ga]Ga-NOTA-AE105 uPAR-PET/MRI in patients with primary gliomas: Prognostic value and Implications for uPAR-targeted Radionuclide Therapy. *EJNMMI Res.* 2024 Oct 29;14(1):100. <https://doi.org/10.1186/s13550-024-01164-9>
15. Christ SM, Thiel GW, Heesen P, Roohani S, Mayinger M, Willmann J, et al. Influence of brain metastases on the classification, treatment, and outcome of patients with extracranial oligometastasis: a single-center cross-sectional analysis. *Radiat Oncol* 2024;19(1):148. <https://doi.org/10.1186/s13014-024-02542-2>
16. Goroshinskaya LA, Kaplieva IV, Babasinov AA, Rostorguev EE, Petrova YA, Trepitaki LK, et al. Indicators of the fibrinolytic system in the blood and cerebrospinal fluid of patients with metastatic brain lesions. *Head and Neck Tumors.* 2025;15(1):12–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-12-19>
17. Goroshinskaya IA, Babasinov AA, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Rostorguev JeE, Petrova YuA, Trepitaki LK. The influence of radiation treatment options on the urokinase system of plasminogen activation in the blood of patients with metastatic brain lesions. *Proceedings of Six International Forum "Innovative Oncology"; Moscow, 4–6 September 2025, p. 11* (In Russ.).
18. Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Dynamics of the tissue system of plasminogen regulators in cutaneous melanoma with chronic pain in female mice. *Translational Medicine.* 2018;5(2):38–46. (In Russ.).
19. Frantsiyants EM, Kit OI, Kotieva IM, Kaplieva IV, Kozlova LS, Bandovkina VA, et al. Tissue system of plasminogen regulation in dynamics of cutaneous melanoma in male mice with chronic pain. *Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences.* 2019;199(1):112–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-1-112-121>
20. Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res.* 2014 Aug 22;16(4):428. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0428-4>
21. Kaplieva IV, Zakharchenko VR, Frantsiyants EM, Verenikina EV, Guskova NK, Pogorelova Yu.A, et al. Age-related characteristics of the blood fibrinolytic system in women with uterine fibroid. *Modern Problems of Science and Education.* 2024;(3). (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.33364>
22. Kaplieva IV, Zakharchenko VR, Frantsiyants EM, Guskova NK, Verenikina EV, Maksimova NA, et al. Age-related characteristics of the content and activity of certain components of the blood fibrinolytic system in cases of uterine cancer. *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(4):105–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/ssmj20240411>
23. Mazzieri R, Pietrogrande G, Gerasi L, Gandelli A, Colombo P, Moi D, et al. Urokinase Receptor Promotes Skin Tumor Formation by Preventing Epithelial Cell Activation of Notch1. *Cancer Res.* 2015;75(22):4895–4909. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0378>
24. Ismail A, Hayek SS. Role of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2023 Dec;25(12):1797–1810. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01991-7>
25. Li S, Wei X, He J, Tian X, Yuan S, Sun L. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer Research. *Biomed. Pharmacother.* 2018 Sept;105:83–94. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.119>

26. Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer: Rationale and Insight for Future Therapeutic Testing. *Cancer Res.* 2015 Aug 1;75(15):2969–2974. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0876>
27. Frantsiyants EM, Babasinov AA, Voshedskij VI, Vlasov SG, Rostorguev EE, Sakun PG, et al. Method of staged radiation therapy in the treatment of metastatic brain tumors in breast cancer. Patent No. 2827299 C1 of the Russian Federation, IPC 51 A61N 5/10, A61B 6/03: declared 06.12.2023; published 23.09.2024 Bulletin No. 27 (In Russ.).

Информация об авторах:

Горошинская Ирина Александровна ✉ – 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/0000-0001-6265-8500>, eLibrary SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, WoS ResearcherID: Y-2277-2018

Бабасинов Артем Андреевич – аспирант 3 года обучения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1634-902X>, eLibrary SPIN: 5443-3908, AuthorID: 1288044

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

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, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Росторгуев Эдуард Евгеньевич – д.м.н., доцент, врач-нейрохирург, заведующий отделением нейроонкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, eLibrary SPIN: 8487-9157, AuthorID: 794808, Scopus Author ID: 57196005138, WoS ResearcherID: AAK-6852-2020

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, WoS ResearcherID: AAG-9218-2019

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

Фоменко Юрий Александрович – к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

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

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, eLibrary SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, eLibrary SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, Scopus Author ID: 7004401163, WoS ResearcherID: U-8132-2019

Information about authors:

Irina A. Goroshinskaya ✉ – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, eLibrary SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, WoS ResearcherID: Y-2277-2018

Artem A. Babasinov – PhD student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1634-902X>, eLibrary SPIN: 5443-3908, AuthorID: 1288044

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, eLibrary SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, WoS ResearcherID: AAE-3540-2019

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

Eduard E. Rostorguev – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, neurosurgeon, Head of the Department of Neurooncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, eLibrary SPIN: 8487-9157, AuthorID: 794808, Scopus Author ID: 57196005138, WoS ResearcherID: AAK-6852-2020

Lidia K. Trepitaki – Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, eLibrary SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, WoS ResearcherID: AAG-9218-2019

Yuliya A. Petrova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, eLibrary SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, WoS ResearcherID: AAE-4168-2022

Yurij A. Fomenko – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Clinical Expertise Work, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
eLibrary SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

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

Aleksey Shevchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Oncology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, eLibrary SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424

Liubov Yu. Vladimirova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Head of the Antitumor Drug Therapy Unit No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, eLibrary SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, Scopus Author ID: 7004401163, WoS ResearcherID: U-8132-2019

Вклад авторов:

Горошинская И. А. – анализ и интерпретация полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Бабасинов А. А. – сбор материалов, лечение больных, анализ клинических характеристик течения заболевания; Каплиева И. В. – разработка концепции и дизайна исследования, научное руководство, редактирование текста статьи; Франциянц Е. М. – утверждение тематики исследования, научное редактирование; Росторгуев Э. Е., Владимиров Л. Ю. – диагностика, выбор тактики лечения больных, оценка клинической эффективности лечения; Трепитак Л. К., Петрова Ю. А. – подготовка проб, получение фактических данных, составление рядов для их анализа; Фоменко Ю. А., Петров Д. С., Шевченко А. Н. – проверка, редактирование и утверждение текста статьи, итоговые выводы. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Goroshinskaya I. A. – analysis and interpretation of the obtained results, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article; Babasinov A. A. – provision of material for research, treatment of patients, analysis of clinical characteristics of the course of the disease; Kaplieva I. V. – development of the concept and design of the study, scientific management, editing of the text of the article; Frantsiyants E. M. – approval of research topics, scientific editing; Rostorguev E. E., Vladimirova L. Yu. – diagnostics, choice of treatment tactics for patients, assessment of clinical effectiveness of treatment; Trepitaki L. K., Petrova Yu. A. – sample preparation, obtaining factual data, compiling series for their analysis; Fomenko Yu. A., Petrov D. S., Shevchenko A. N. – checking, editing and approval of the article text, final conclusions. All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

Профилактика стеноза шейки матки после хирургического лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий в концепции раннего выявления инвазивного рака шейки матки

Л. С. Мкртчян^{1,2✉}, К. В. Иваненко¹, М. М. Черкесова¹, Ж. В. Хайлова^{1,3},
С. А. Иванов^{1,4}, А. Д. Каприн^{3,4,5}

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

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

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

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

⁵ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ liana.mko@gmail.ru

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Оценка эффективности применения отечественного биомиметика внеклеточного матрикса – композиции гетерогенного имплантируемого геля *Сферо®ГЕЛЬ* для профилактики стеноза шейки матки после хирургического лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN).

Пациенты и методы. В пилотное исследование вошли 15 пациенток с CIN различной степени тяжести после радиохирргической резекции шейки матки, которым на 14-е сутки послеоперационного периода проводились последовательные интрацервикальные инъекции биомиметика *Сферо®ГЕЛЬ LIGHT 2,0* № 1, через 7 дней – *Сферо®ГЕЛЬ MEDIUM 2,0* № 1.

Результаты. Применение биомиметика *Сферо®ГЕЛЬ* в послеоперационном периоде способствует ускоренной и эффективной регенерации с восстановлением анатомической структуры шейки матки: полная эпителизация через 1 мес. зафиксирована у 13/15 (86,6 %) пациенток, что способствовало сохранению проходимости цервикального канала и отсутствию стриктуры наружного зева у 15/15 (100,0 %) на сроке 6 мес. Средний диаметр цервикального канала составил $6,33 \pm 2,31$ мм по Гегара и $6,0 \pm 1,0$ мм (min. 5, max. 8) по УЗ-цервикометрии.

Заключение. Послеоперационное применение отечественного биомиметика внеклеточного матрикса *Сферо®ГЕЛЬ* может рассматриваться в качестве перспективного подхода для профилактики цервикального стеноза после хирургического лечения CIN, что является основой для решения ряда актуальных проблем онкологического профиля.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, стеноз шейки матки, вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, биомиметики внеклеточного матрикса, коллагенсодержащие гели, регенеративная медицина

Для цитирования: Мкртчян Л. С., Иваненко К. В., Черкесова М. М., Хайлова Ж. В., Иванов С. А., Каприн А. Д. Профилактика стеноза шейки матки после хирургического лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий в концепции раннего выявления инвазивного рака шейки матки. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(1): 39-51. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-3> EDN: JCFCUW

Для корреспонденции: Мкртчян Лиана Сирекановна – д.м.н., заведующая отделом медицинской реабилитации и восстановительных технологий Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; профессор кафедры «Акушерство и гинекология» Обнинского института атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация. Адрес: 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: liana.mko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>, eLibrary SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713, Scopus Author ID: 6601999343, WoS ResearcherID: JBJ-0493-2023

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 903 от 07.08.2024 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: исследование проведено в рамках клинического исследования «Пострегистрационное наблюдательное исследование применения биоактивного биополимерного имплантата, относящегося к классу тканевых миметиков (биомиметиков) «Композиции гетерогенного имплантируемого геля *Сферо®ГЕЛЬ* (АО «БИОМИР сервис», Россия)», для профилактики и лечения стеноза (стриктуры) шейки матки после органосохраняющего хирургического лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий» (протокол № СГИН – 140524 от 14.05.2024).

Конфликт интересов: авторы статьи С. А. Иванов, А. Д. Каприн входят в состав редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 28.01.2026; одобрена после рецензирования 24.02.2026; принята к публикации 27.02.2026.

© Мкртчян Л. С., Иваненко К. В., Черкесова М. М., Хайлова Ж. В., Иванов С. А., Каприн А. Д., 2026

Prevention of cervical stenosis after surgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia in the concept of early detection of invasive cervical cancer

L. S. Mkrtchian^{1,2✉}, K. V. Ivanenko¹, M. M. Cherksova¹, Zh. V. Khailova^{1,3}, S. A. Ivanov^{1,4}, A. D. Kaprin^{3,4,5}

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

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

³ National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

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

⁵ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

✉ liana.mko@gmail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To evaluate the effectiveness of a domestic bioregenerant – the heterogeneous implantable gel composition *Sphero*®GEL – for the prevention of cervical stenosis following organ-sparing surgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

Patients and methods. The pilot study included 15 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of varying severity after radiosurgical resection of the cervix. On the 14th postoperative day, they received sequential injections into the cervical area of the heterogeneous implantable gel composition *Sphero*®GEL LIGHT 2.0 No. 1, followed 7 days later by *Sphero*®GEL MEDIUM 2.0 No. 1. The injections were administered using a bolus technique multifocally across the entire wound surface of the exocervix and multipositionally along the entire circumference and length of the endocervical canal.

Results. Postoperative administration of the injectable heterogeneous implantable *Sphero*®GEL composition promoted accelerated and effective regeneration with restoration of the cervical anatomical structure after radiosurgical resection. Complete epithelialization was recorded in 13/15 (86.6 %) patients after 1 month, which contributed to the preservation of cervical canal patency and the absence of external os stricture in 15/15 (100.0 %) patients at the 6-month follow-up. The mean diameter of the cervical canal was 6.33 ± 2.31 mm by Hegar dilator and 6.0 ± 1.0 mm (min. 5, max. 8) by ultrasound cervicometry. The degree of vaginal purity significantly improved from 2.2 ± 0.45 to 1.3 ± 0.46 ($p < 0.05$) during the course of treatment.

Conclusion. Thus, the use of the domestic bioregenerant and extracellular matrix mimetic – the heterogeneous implantable gel composition *Sphero*®GEL – in the postoperative period can be considered a promising approach for the prevention of cervical stenosis after organ-sparing surgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. This provides a basis for the implementation of adequate monitoring and for solving a number of current problems in oncology.

Keywords: cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, cervical stenosis, high risk human papillomavirus (HPV), extracellular matrix biomimetics, collagen-based gels, regenerative medicine

For citation: Mkrtchian L. S., Ivanenko K. V., Cherksova M. M., Khailova Zh. V., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Prevention of cervical stenosis after surgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia in the concept of early detection of invasive cervical cancer. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(1): 39-51. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-3> EDN: JCFCUW

For correspondence: Liana S. Mkrtchian – Dr. Sci. (Medicine), Head of Department of Medical Rehabilitation and Restorative Technologies, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – Branch of the National Research Nuclear University «MEPhI», Obninsk, Russian Federation
Adpec: 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russian Federation
E-mail: liana.mko@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>, eLibrary SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713, Scopus Author ID: 6601999343, WoS ResearcherID: JBJ-0493-2023

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethics Committee of the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre (Protocol No. № 903 dated August 07, 2024). Informed consent was obtained from all study participants.

Funding: the study was conducted within the framework of the clinical trial «Post-marketing observational study on the application of the bioactive biopolymeric implant "Sphero®GEL Heterogeneous Injectable Gel Composition" (JSC "BIOMIR service", Russia), which belongs to the class of tissue mimetics (biomimetics), for the prevention and treatment of cervical stenosis (stricture) following organ-preserving surgical treatment of cervical intraepithelial neoplasias» (Protocol No. СГНН – 140524 dated 14.05.2024).

Conflict of interest: Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin is 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 28.01.2026; approved after reviewing 24.02.2026; accepted for publication 27.02.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последнее десятилетие в Российской Федерации (РФ) регистрируется неуклонный рост случаев рака шейки матки (РШМ) с наибольшим уровнем заболеваемости в возрастной категории до 35 лет [1]. Важнейшим фактором канцерогенеза РШМ является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного типа (ВКР), который инициирует развитие, прогрессирование и последующую онкотрансформацию цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) от диспластичных поражений I степени (CIN I) до карциномы *in situ* (CIS, CIN III) с последующим переходом в инвазивную форму злокачественного новообразования (ЗНО) шейки матки [2]. Ежегодно в мире диагностируется более 40 млн новых случаев CIN различной степени выраженности, среди них CIN II и CIN III (CIS) – соответственно облигатный и преинвазивный РШМ – примерно у 1,5 на 1000 женщин в развитых странах, и этот показатель возрастает до 8,1 в возрасте от 25 до 29 лет [3]. В РФ в 2024 г. диагностировано 8410 случаев CIS, при этом отмечается выраженная тенденция к повышению показателей выявления заболевания с 27,9 на 100 ЗНО шейки матки в 2014 г. до 52,7 – в 2024 г. [4].

Хирургическое лечение в виде петлевой (эксцизия) или конусовидной (конизация) резекции шейки матки является основным методом лечения больных микроинвазивным РШМ (Ia1 стадия) детородного возраста, с CIN II, CIN III, а зачастую и с CIN I в возрасте старше 40 лет или при сохранении поражений более 18–24 мес. независимо от возраста [5]. Стеноз шейки матки в виде частичной или полной непроходимости цервикального канала считается одним из наиболее частых и грозных поздних осложнений постхирургических манипуляций и, в зависимости от методики хирургического вмешательства (лазерная, ножевая конизация или радиочастотная петлевая эксцизия), развивается в 3–25 % случаях [6–8]. Объем удаляемой ткани и глубина иссечения являются основными предикторами развития цервикального стеноза [9]. Необходимость широкой и глубокой резекции с целью предупреждения положительных краев обуславливает высокий риск развития стеноза шейки матки после конизации у больных с распространенными диспластическими изменениями с поражением экзо- и эндоцервикса или неоплазиями при любом распространении патологического процесса.

Однако зачастую достаточно большой объем ткани профилактически удаляется и при менее тяжелой и распространенной патологии шейки матки, что и предопределяет высокую встречаемость данного осложнения у больных с CIN после органосохраняющего лечения. Рубцовый стеноз формируется через 2–10 мес. после хирургического вмешательства, а диагностируется на этапе выраженного сужения цервикального канала в более отдаленные сроки, что значительно снижает эффективность лечебных мероприятий и нивелирует возможность полного восстановления структуры тканей.

Затрагивая наиболее важную когорту пациентов репродуктивного возраста, стеноз шейки матки может явиться причиной не только проблем с фертильностью и родоразрешением, но и рецидивирования патологических процессов шейки матки с дальнейшим их прогрессированием в инвазивные формы рака. В результате смещения зоны трансформации вглубь цервикального канала после эксцизионных манипуляций создаются трудности для визуализации и взятия адекватного материала из цервикального канала, так как остаточные патологические изменения обычно располагаются в эндоцервикальных железах, зачастую в верхней трети цервикального канала, что способствует развитию рецидива и/или прогрессированию до опухолевых изменений. Цитологический мониторинг и ВПЧ-тестирование после проведенного лечения CIN считаются основными условиями своевременного контроля неопластических процессов, что невозможно реализовать без проходимого цервикального канала. Технические сложности адекватного цитологического контроля при стенозе и стриктуре цервикального канала затрудняют диагностику остаточных или рецидивирующих патологических процессов и создают основу для развития инвазивного РШМ с ограничением возможностей его раннего выявления [10]. В этих условиях профилактика стеноза шейки матки после органосохраняющего лечения неопластической патологии шейки матки приобретает несомненную клиническую и социально-экономическую значимость.

В настоящее время не существует клинических стандартов ведения больных после конусовидной резекции шейки матки с целью профилактики цервикального стеноза. Так, для ускоренного заживления используются различные средства (крем, свечи) местного действия (депантол, метилурациловая мазь и др.) или интрацервикальное введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы

(PRP-терапия) [11, 12], однако эффективность и/или комплаентность применяемых методик остается дискуссионной. Все предлагаемые способы, о которых сообщается в единичных нерандомизированных исследованиях зарубежных авторов, с применением после конусовидной резекции шейки матки различных видов стентов, внутриматочных спиралей и специальных устройств (DUDA, CON-CAP, и др.) являются временными, так как не влияют на структуры тканей цервикального канала [13, 14]. После их удаления не исключается развитие рубцовых изменений или рестенозирование. В этих условиях поиск новых средств регенеративного действия для профилактики стеноза (стриктуры) шейки матки является актуальной задачей.

Цель исследования: оценка эффективности применения отечественного биомиметика внеклеточного матрикса – композиции гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ для профилактики стеноза шейки матки после органосохраняющего хирургического лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 15 первичных пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки различной степени тяжести после органосохраняющего хирургического лечения, проведенного в условиях консультативного-поликлинического отделения МРНЦ им. А. Ф. Цыба. Средний возраст пациенток составил $37,9 \pm 8,3$ лет. У подавляющего числа пациенток менструальный цикл был сохранен – у 14/15 (93,3 %).

Критериями включения являлись:

- женщины в возрасте от 18 до 65 лет с морфологически верифицированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией различной степени тяжести (CIN I, CIN II, CIN III/CIS) после органосохраняющего хирургического лечения (петлевая эксцизия, конизация или резекция шейки матки), но не позднее 14 сут. послеоперационного периода;
- отсутствие патологии в краях резекции по результатам морфологического исследования операционного материала;
- отсутствие инвазивного РШМ по результатам морфологического исследования операционного материала;
- отсутствие показаний к гистерэктомии согласно клиническим рекомендациям (с учетом

морфологического исследования операционного материала и/или сопутствующей гинекологической патологии);

- подписанное информированное согласие.

Органосохраняющее хирургическое вмешательство было выполнено всем пациенткам с использованием радиоволновых технологий на аппарате «RF-Magic» с рабочей частотой 6,2 МГц. В зависимости от степени тяжести цервикальных интраэпителиальных неоплазий, установленной при инициальном гистологическом исследовании биопсийного материала шейки матки, проводилась петлевая эксцизия экзоцервикса (при CIN I) и иссечение эндоцервикса с использованием проволочного электрода в форме паруса (при CIN II–III) с обязательным соскобом оставшейся части цервикального канала до области внутреннего зева для исключения остаточных атипичных изменений [15].

По результатам гистологического исследования операционного материала устанавливался заключительный диагноз: CIN I диагностирован у 3 (20,0 %) больных, CIN II – у 2 (13,3 %), CIN III (CIS) – у 10 (66,7 %) (рис. 1).

На 14-е сутки после хирургического вмешательства в область шейки матки проводились инъекции отечественной композиции гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ (АО «БИОМИР сервис», Россия, РУ № ФСР 2012/13033 от 16.08.2023 г.). Препарат *Сферо*[®]ГЕЛЬ относится к биodeградируемым имплантатам, полученным из тканей животного происхождения и содержит практически все компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ) – уникальный комплекс белков, в основном коллагена I и II типов, и гликозаминогликанов с преобладанием гиалуронатов [16, 17]; выпускается в 3 вариантах исполнения – *Сферо*[®]ГЕЛЬ LIGHT, *Сферо*[®]ГЕЛЬ MEDIUM и *Сферо*[®]ГЕЛЬ LONG.

Свойства этого многокомпонентного биологического гидрогеля – биомиметика ВКМ – достаточно хорошо изучены на доклиническом этапе [18, 19], что позволило эффективно внедрить его в клиническую практику в сфере эстетической медицины, хирургии, травматологии, комбустиологии и др. [20, 21]. При применении *Сферо*[®]ГЕЛЬ в месте введения создается зона, в которой моделируются исключительно благоприятные условия для направленной клеточной регенерации и реконструкции тканей, в том числе восстановления кровеносных и лимфатических сосудов и нервов, происходит резорбция фиброза, происходит ремоделирование

эпителия, мягких тканей и/или дермы и эпидермиса [22–24]. Композиция гетерогенного имплантируемого геля предназначена как для замещения дефектов мягких тканей, так и для стимуляции регенерации в поврежденных тканях и органах. Безопасность препарата была оценена в проведенном в МРНЦ им. А. Ф. Цыба исследовании и подтвердило отсутствие стимулирующего действия биомиметиков *Сферо*[®]ГЕЛЬ LIGHT и *Сферо*[®]ГЕЛЬ MEDIUM как на общую массу опухолевых клеток линии HeLa, так и на субпопуляцию опухолевых стволовых клеток (ОСК) в условиях *in vitro* [25].

У пациенток в послеоперационном периоде применялись *Сферо*[®]ГЕЛЬ LIGHT (размер микрочастиц коллагена 50 ± 11 (30–90) мкм), и *Сферо*[®]ГЕЛЬ MEDIUM (размер микрочастиц коллагена 60 ± 13 (40–100) мкм) по следующей схеме: на 14-е сутки – *Сферо*[®]ГЕЛЬ LIGHT 1,0 вводился точно мультифокально по всей раневой поверхности экзоцервикса на глубину 3 мм и точно мультипозиционно по всей окружности и протяженности раневой поверхности эндоцервикса на глубину 1–3 мм, через 7 дней – *Сферо*[®]ГЕЛЬ MEDIUM 1,0 по аналогичной методике и технике. Для инъекции применялась игла размером 25G 1 мм.

Всем пациенткам до интрацервикальной инъекции композиции инъекционного гетерогенного имплантируемого *Сферо*[®]ГЕЛЬ проводилось комплексное обследование, включающее гинекологический осмотр в зеркалах с взятием мазка из влагалища на степень чистоты и флору. При микробиологическом исследовании мазка из влагалища до введения биоимплантата среднее значение степени чистоты составило $2,2 \pm 0,8$ (min. 1, max. 3), что было обусловлено, по всей видимости, проведенным противовоспалительным и/или антибактериальным лечением до и после хирургической манипуляции на шейке матки.

Контрольные визиты осуществлялись на сроках 1 и 3 мес., во время которых выполнялся гинекологический осмотр с взятием мазка из влагалища на степень чистоты и флору, цитологическое исследование соскоба с поверхности шейки матки и из цервикального канала, соскоб из цервикального канала на ПЦР-анализ на ВПЧ ВКР, а на сроке 6 мес. – дополнительно ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (трансвагинально) и кольпоскопическое исследование шейки матки.

У пациенток репродуктивного возраста до начала лечения и вовремя каждого контрольного

визита проводилось анкетирование для оценки переносимости и нежелательных эффектов, возникших при его применении, наличие и интенсивность дисменореи оценивались по Цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), приверженность к проводимой терапии – по шкале Morisky – Green [26].

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением программ Statistica версия 10.0 (Stat Soft, Inc., USA), SPSS Statistics 17.0 для персонального компьютера с использованием методов описательной и непараметрической статистики.

Анализ соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения осуществляли по критерию Шапиро – Уилка. Для описательной статистики признака для нормально распределенных величин использовали среднее значение и стандартное отклонение, для величин, не имеющих нормального распределения – медиана и интерквартильный интервал. Сравнение полученных данных в связанных группах (до и после лечения) проводили по критерию Вилкоксона. Сравнительный анализ бинарных переменных в связанных группах (до и после лечения) проводился с помощью критерия МакНемара. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

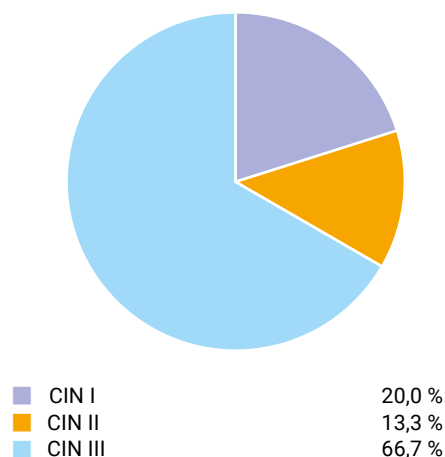


Рис. 1. Распределение пациенток по степени тяжести цервикальных интраэпителиальных неоплазий

Fig. 1. Distribution of patients according to the severity of cervical intraepithelial neoplasia

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана наблюдения за пациентками составила 11,5 мес. При анализе сроков послеоперационного введения композиции инъекционного гетерогенно-имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ выявлено, что в среднем 1-я инъекция была выполнена на $14,2 \pm 0,9$ сутки, 2-я – через $7,0 \pm 0,5$ суток, что может свидетельствовать о высокой комплаентности пациенток к назначенному лечению в соответствии с запланированной схемой.

Изучение результатов применения биоимплантата показало, что на сроке наблюдения 1 мес. по данным кольпоскопического исследования у 13/15 (86,6 %) пациенток была зафиксирована полная эпителизация шейки матки (рис. 2).

На сроке наблюдения 3 мес. неполная эпителизация сохранялась лишь у 1/15 (6,7 %) пациентки. Регенераторные способности композиции коллагенсодержащего геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ были широко изучены в экспериментальных условиях *in vivo* и ис-

пользованы в клинической практике по лечению осложненных огнестрельных ран и рецидивирующих эпителиальных дефектов роговицы, коррекции атрофических изменений слизистых оболочек и дегенеративно-дистрофических нарушений опорно-двигательной системы, восстановлению мягких тканей и мышечно-связочных структур после повреждения различного генеза [18, 20, 27–31]. В доступной литературе исследования по применению биомиметиков внеклеточного матрикса при профилактике стеноза шейки матки отсутствуют.

По микробиологическому исследованию мазка из влагалища средняя степень чистоты составила $2,0 \pm 0,81$ и $1,9 \pm 0,38$ соответственно на указанных сроках, что может свидетельствовать о сохранении и дальнейшем улучшении состояния микробиоты влагалища на фоне проведенного восстановительного лечения.

На сроке 6 мес. проходимость цервикального канала была сохранена у всех 15/15 (100,0 %): взятие соскоба с помощью цитощетки выполнялось

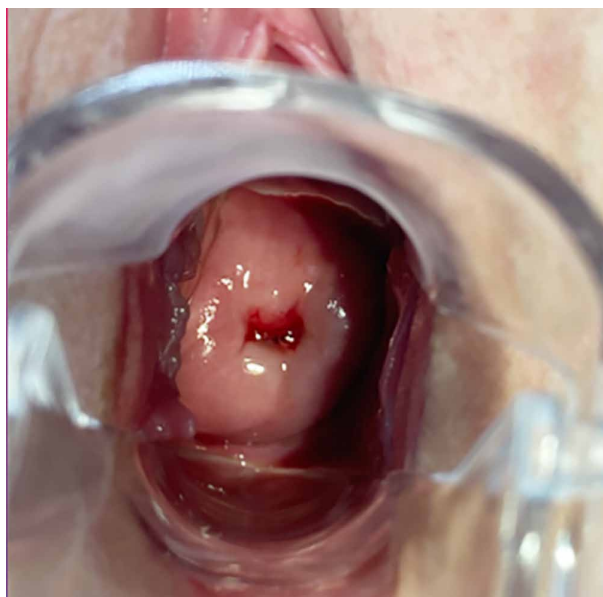


Рис. 2. Пациентка Д., 24 лет, диагноз «Карцинома *in situ* шейки матки. Радиохирургическая резекция шейки матки. Восстановительное лечение композицией инъекционного гетерогенно-имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ, срок наблюдения 1 мес., полная эпителизация шейки матки, диаметр цервикального канала 4,5 по Гегара.

Fig. 2. Patient D., 24 years old. Diagnosis: cervical carcinoma *in situ*. Radiosurgical cervical resection. Postoperative regenerative treatment with the injectable heterogeneous implantable gel composition *Sphero*[®]GEL. Follow-up at 1 month: complete cervical epithelialization; cervical canal diameter 4.5 mm according to Hegar dilator measurement.

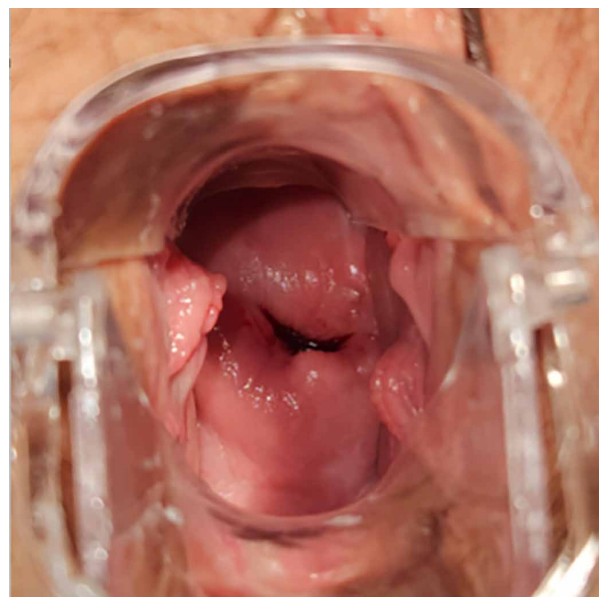


Рис. 3. Пациентка Ч., 37 лет, диагноз «Карцинома *in situ* шейки матки. Конизация. Восстановительное лечение композицией инъекционного гетерогенно-имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ, срок наблюдения 10 мес., наружный зев не облитерирован, диаметр цервикального канала 7,5 по Гегара.

Fig. 3. Patient Ch., 37 years old. Diagnosis: cervical carcinoma *in situ*. Cervical conization. Postoperative regenerative treatment with the injectable heterogeneous implantable gel composition *Sphero*[®]GEL. Follow-up at 10 months: external os not obliterated; cervical canal diameter 7.5 mm according to Hegar dilator measurement.

без технических сложностей. Выполненная проба с использованием расширителей Гегара показала, что средний диаметр цервикального канала составил $6,33 \pm 2,31$ мм (min. 4, max. 10). По данным кольпоскопического исследования в 15/15 (100,0 %) случаях облитерации наружного зева зарегистрировано не было.

На рис. 3 представлена обнаженная в зеркалах шейка матки больной с заключительным диагнозом «Карцинома *in situ* шейки матки» на сроке 10 мес. после хирургического вмешательства – радиоволновой резекции с последующим восстановительным лечением с применением биомиметика внеклеточного матрикса.

У 1/15 (6,7 %) пациентки на отдаленных сроках наблюдения введение цитощетки сопровождалось болевым синдромом, при этом цервикальный канал был полностью проходим, его диаметр составил 3,5 мм по Гегара, по данным кольпоскопии облитерации наружного зева не наблюдалось. Пациентка предъявляла жалобы на нарушение менструального цикла в виде дисменореи (по ЦРШ – 3 балла), что может свидетельствовать о тенденции к стенозу цервикального канала.

По результатам проведенного УЗИ шейки матки на сроке наблюдения 6 мес. у 15/15 (100,0 %) пациенток цервикальный канал визуализировал-

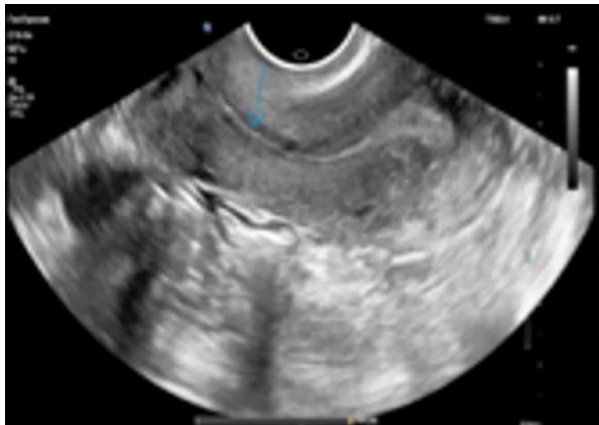


Рис. 4. УЗИ шейки матки пациентки Н. Восстановительное лечение композицией инъекционного гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ, срок наблюдения 6 мес., проходимость цервикального канала сохранена на всем протяжении, по цервикометрии – диаметр составил 5,2 мм.

Fig. 4. Cervical ultrasound of the patient N. Postoperative regenerative treatment with the injectable heterogeneous implantable gel composition *Sphero*[®]GEL. Follow-up at 6 months: cervical canal patency preserved along its entire length; cervicometry demonstrated a diameter of 5.2 mm.

ся на всем протяжении, по цервикометрии его средний диаметр составил $6,0 \pm 1,0$ мм (min. 5, max. 8) (рис. 4).

Изучение микробиологического статуса показало дальнейшее улучшение степени чистоты влагалища, среднее значение которой на этом сроке составило $1,3 \pm 0,46$ ($p < 0,05$) (рис. 5). Противовоспалительный эффект коллагенсодержащих гелей отмечен и при его применении при лечении ран покровных тканей и повреждений мышечно-связочного аппарата различной этиологии [20, 31].

Все пациентки отмечали хорошую переносимость, нежелательных явлений в ходе применения биомиметика внеклеточного матрикса *Сферо*[®]ГЕЛЬ не наблюдалось. Приверженность к лечению 4 балла по шкале Morisky – Green зафиксирована у 14/15 (93,3 %).

Об отсутствии побочных явлений при использовании биомиметика внеклеточного матрикса *Сферо*[®]ГЕЛЬ сообщается и в ряде других клинических исследований [20, 21, 27–29].

Необходимо отметить, что динамическое наблюдение и обследование пациенток с CIN различной степени тяжести проводилось в соответствии в клиническими рекомендациями: на сроках 1, 3, 6 и 12 мес. был осуществлен соскоб цитощеткой с поверхности шейки матки и из цервикального канала на цитологическое исследование, из цервикаль-

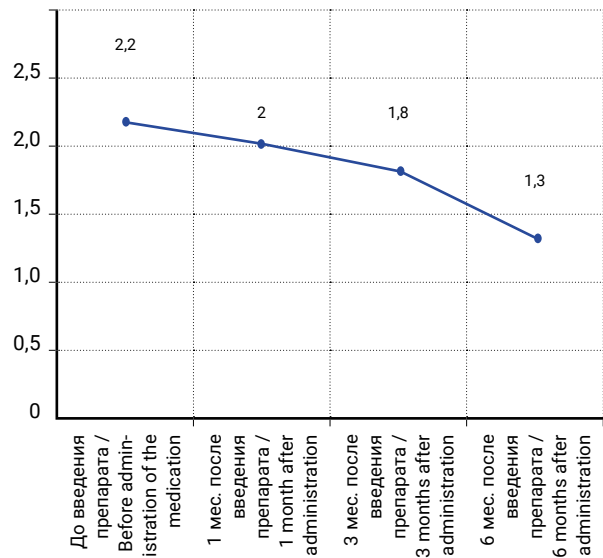


Рис. 5. Динамика степени чистоты влагалища на фоне лечения препаратом *Сферо*[®]ГЕЛЬ

Fig. 5. Dynamics of vaginal purity grade during treatment with *Sphero*[®]GEL

ного канала – на ПЦР-анализ ВПЧ ВКР. Согласно результатам цитологического исследования полученный эндоцервикальный материал был адекватным и содержал цилиндрический эпителий, что еще раз подтверждает сохранение проходимости цервикального канала, в том числе на отдаленных сроках наблюдения.

Отсутствие стеноза шейки матки создало основу для проведения адекватной диагностики и позволило выявить у 3/15 (20,0 %) пациенток персистирующий ВПЧ 16-го и 18-го типов, у 2/15 (13,4 %) – рецидив заболевания и выполнить реэксцизию, тем самым реализовать стратегию вторичной профилактики и раннего выявления РШМ.

Таким образом, применение композиции гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ в пилотном исследовании показало его перспективность в профилактике одного из наиболее часто встречающихся осложнений после органосохраняющего хирургического лечения CIN – цервикального стеноза, что может способствовать снижению риска развития инвазивных форм РШМ и, тем самым, иметь несомненную социальную значимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение заболеваемости цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, в том числе неинвазивным РШМ диктуют усовершенствование не только методик органосохраняющего лечения, но и реабилитации больных. Новые технологии регенеративной медицины, позволяющие добиться ускоренной регенерации тканей, позволяют сохранить проходимость цервикального канала и создать условия для адекватного мониторинга данного контингента. Композиция гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ является препаратом с доказанной безопасностью и эффективностью в качестве регенерирующего средства, что создает основу для его применения для профилактики стеноза шейки матки у больных с CIN различной степени тяжести. Предварительные результаты свидетельствуют о возможности избежать стеноза шейки матки у данного контингента больных после органосохраняющих хирургических вмешательств, и тем самым реализовать мероприятия по вторичной профилактике и раннему выявлению неопластических процессов.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, Н. Ю. Золотарева. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025, 178 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2025/10/zis_2024_elektronnaya-versiya_itog.pdf (дата обращения: 24.02.2026).
2. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis.* 2021 Jul 1;25(3):221–231. <https://doi.org/10.1097/igt.0000000000000604>
3. Севостьянова О. Ю., Обоскалова Т. А., Чумарная Т. В. и др. Эпидемиологические особенности заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией в современном мегаполисе. Опухоли женской репродуктивной системы. 2023;19(1):112–119. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-1-112-119>
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025, 275 с.
5. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки МКБ 10: N86, N87, N88.0, N88.1, N88.2, N88.4, N88.8». М., 2024.
6. Monteiro AC, Russomano FB, Camargo MJ, Silva KS, Veiga FR, Oliveira RG. Cervical stenosis following electrosurgical conization. *Sao Paulo Med J.* 2008 Jul;126(4):209–214. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802008000400002>
7. Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Feb 10;106(2):214–218. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(02\)00245-2](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(02)00245-2)
8. Suh-Burgmann EJ, Whall-Strojwas D, Chang Y, Hundley D, Goodman A. Risk factors for cervical stenosis after loop electrocautery excision procedure. *Obstet Gynecol.* 2000 Nov;96(5 Pt 1):657–660.
9. Vitale SG, De Angelis MC, Della Corte L, Saponara S, Carugno J, Laganà AS, et al. Uterine cervical stenosis: from classification to advances in management. Overcoming the obstacles to access the uterine cavity. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Mar;309(3):755–764. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07126-1>

10. Satturwar S, Zhao C, Austin RM. Cervical Stenosis: Previously Unrecognized Cause of False-Negative Human Papillomavirus Tests in Women Developing Cervical Cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Oct;24(4):372–374. <https://doi.org/10.1097/igt.0000000000000568>
11. Мкртчян Л.С. и соавт. Способ профилактики и лечения стеноза шейки матки после хирургического лечения. Патент на изобретение № 2797111 от 17.03.2023.
12. Салпагарова А. В., Кузнецова А. С., Беспалов П. Д., Мкртчян Л. С. Прецизионная PRP-терапия при профилактике стеноза цервикального канала после хирургического лечения преинвазивного рака шейки матки. Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии. Материалы IX конференции молодых ученых, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба, 30 ноября 2023 г. Обнинск: МРНЦ им. А.Ф. Цыба, 2023, с. 42–43.
13. Park JY, Lee YH, Chong GO, Hong DG. A uterine cervix supporting device (Con-Cap™) for reducing canal stenosis after Loop Electrosurgical Excisional Procedure. *Technol Health Care.* 2021;29(5):955–962. <https://doi.org/10.3233/thc-202639>
14. Motegi E, Hasegawa K, Kawai S, Kiuchi K, Kosaka N, Mochizuki Y, Fukasawa I. Levonorgestrel-releasing intrauterine system placement for severe uterine cervical stenosis after conization: two case reports. *J Med Case Rep.* 2016 Mar 9;10:56. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0831-9>
15. Мкртчян Л. С., Крикунова Л. И., Лисюткина Е. В. Способ лечебно-диагностического радиохирургического воздействия на шейке матки при подозрении на ее злокачественное поражение и выбор тактики лечения. Патент на изобретение № 2631411 от 21.09.2017 г.
16. Севастьянов В. И., Перова Н. В. Биополимерный гетерогенный гидрогель Сферо®ГЕЛЬ – инъекционный биодеградируемый имплантат для заместительной и регенеративной медицины. *Практическая медицина.* 2014;8(84):110.
17. Севастьянов В. И. Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015;17(2):127–130. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-127-130>
18. Sevastianov V, Perova N. Extracellular Matrix Biomimetics. Multicomponent Hydrogel Biomimetics of Extracellular Matrix. In: *Biomimetics of Extracellular Matrices for Cell and Tissue Engineered Medical Products.* Eds. Sevastianov VI, Basok YuB. UK: Cambridge Scholars Publishing, 2023, pp. 2–35.
19. Surguchenko VA, Ponomareva AS, Kirsanova LA, Skaleckij NN, Sevastianov VI. The cell-engineered construct of cartilage on the basis of biopolymer hydrogel matrix and human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells (*in vitro* study). *J Biomed Mater Res A.* 2015 Feb;103(2):463–470. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35197>
20. Давыдов Д. В., Брижань Л. К., Керимов А. А. Применение ортобиологических методов в лечении огнестрельных ранений конечностей. *Opinion Leader.* 2023;59:21–26.
21. Зорькина С. Лечение мультифакторной фиброзной дегенерации кожи и подкожной соединительной ткани с применением биоимплантата СФЕРО®гель. *Эстетическая медицина.* 2023;1:77–81.
22. Sevastianov VI, Basok YB, Kirsanova LA, Grigoriev AM, Kirillova AD, Nemets EA, et al. A Comparison of the Capacity of Mesenchymal Stromal Cells for Cartilage Regeneration Depending on Collagen-Based Injectable Biomimetic Scaffold Type. *Life (Basel).* 2021 Jul 27;11(8):756. <https://doi.org/10.3390/life11080756>
23. Григорьев АМ, Басок ЮБ, Кириллова АД, Кирсанова ЛА, Шмерко НП, Суббот АМ, и др. Экспериментальные подходы к созданию тканеспецифического матрикса для биоискусственной печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020;22(3):123–133. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-123-133>
24. Севастьянов ВИ, Духина ГА, Григорьев АМ, Перова НВ, Кирсанова ЛА, Скалецкий НН, и др. Функциональная эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации суставного хряща (экспериментальная модель остеоартроза). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015;17(1):86–96. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-1-86-96>
25. Замулаева И. А., Матчук О. Н., Мкртчян Л. С., Каприн А. Д. Гетерогенная коллагенсодержащая композиция: влияние на клетки рака шейки матки линии HeLa и оценка перспективности применения в онкологической практике. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2024;11(3):8–23. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-1>
26. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986 Jan;24(1):67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
27. Балан В. Е., Краснопольская К. В., Оразов М. Р., Токтар Л. Р., Тихомирова Е. В. Коллагенотерапия пациенток с гинитоуринарным менопаузальным синдромом – новая возможность в арсенале врача. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020;20(4):65–75. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202004165>

28. Семакина А. С. Опыт применения гелевого протектора эпителия роговицы в лечении эрозии роговицы у пациента с ранее перенесенной радиальной кератотомией. *Офтальмология*. 2022;19(2):441–443. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-441-443>
29. Сивков А. В., Ромих В. В., Кукушкина Л. Ю., Пантелеев В. В. Первый опыт применения имплантируемого объемообразующего материала «Сферо®ГЕЛЬ» при стрессовом недержании мочи у женщин. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(3):130–141. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-130-141>
30. Алешина Е. Регенерация мягких тканей лица препаратами СФЕРО®гель после устранения телеангиоэктазий на фоне сахарного диабета. *Эстетическая медицина*. 2023;22(2):255–259.
31. Севастьянов В. И., Перова Н. В. Многокомпонентные гидрогелевые биополимерные миметики внеклеточного матрикса в технологиях регенеративной медицины. *Opinion Leader*. 2025;8(81):39–55.

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2024 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, Zolotarev NYu. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2025, 178 p. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2025/10/zis_2024_elektronnaya-versiya_itog.pdf (accessed: 24.02.2026).
2. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis*. 2021 Jul 1;25(3):221–231. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000604>
3. Sevostyanova OY, Oboskalova TA, Chumarnaya TV, Rosyuk EA, Belomestnov SR, Sevostyanova NE. Epidemiological features of the incidence of cervical intraepithelial neoplasia in the modern megapolis. *Tumors of female reproductive system. Tumors of female reproductive system*. 2023;19(1):112–119. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-1-112-119>
4. The state of oncological care for the Russian population in 2024. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2025, 275 p. (In Russ.).
5. Clinical recommendations «Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix ICD 10: N86, N87, N88.0, N88.1, N88.2, N88.4, N88.8». Moscow, 2024. (In Russ.).
6. Monteiro AC, Russomano FB, Camargo MJ, Silva KS, Veiga FR, Oliveira RG. Cervical stenosis following electrosurgical conization. *Sao Paulo Med J*. 2008 Jul;126(4):209–214. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802008000400002>
7. Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Feb 10;106(2):214–218. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(02\)00245-2](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(02)00245-2)
8. Suh-Burgmann EJ, Whall-Strojwas D, Chang Y, Hundley D, Goodman A. Risk factors for cervical stenosis after loop electrocautery excision procedure. *Obstet Gynecol*. 2000 Nov;96(5 Pt 1):657–660.
9. Vitale SG, De Angelis MC, Della Corte L, Saponara S, Carugno J, Laganà AS, et al. Uterine cervical stenosis: from classification to advances in management. Overcoming the obstacles to access the uterine cavity. *Arch Gynecol Obstet*. 2024 Mar;309(3):755–764. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07126-1>
10. Satturwar S, Zhao C, Austin RM. Cervical Stenosis: Previously Unrecognized Cause of False-Negative Human Papillomavirus Tests in Women Developing Cervical Cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Oct;24(4):372–374. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000568>
11. Mkrtchyan LS. et al. A method for the prevention and treatment of cervical stenosis after surgical treatment. Patent for invention No. 2797111 dated 17.03.2023. (In Russ.).
12. Salpagarova AV, Kuznetsova AS, Bepalov PD, Mkrtchyan LS. Precision PRP therapy in the prevention of cervical canal stenosis after surgical treatment of preinvasive cervical cancer. Promising areas in oncology, radiobiology and radiology. Proceedings of the IX Conference of Young Scientists dedicated to the memory of Academician A.F. Tsyb, November 30, 2023. Obninsk: A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2023, pp. 42–43. (In Russ.).

13. Park JY, Lee YH, Chong GO, Hong DG. A uterine cervix supporting device (Con-Cap™) for reducing canal stenosis after Loop Electrosurgical Excisional Procedure. *Technol Health Care*. 2021;29(5):955–962. <https://doi.org/10.3233/thc-202639>
14. Motegi E, Hasegawa K, Kawai S, Kiuchi K, Kosaka N, Mochizuki Y, Fukasawa I. Levonorgestrel-releasing intrauterine system placement for severe uterine cervical stenosis after conization: two case reports. *J Med Case Rep*. 2016 Mar 9;10:56. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0831-9>
15. Mkrtychyan LS, Krikunova LI, Lisyutkina EV. Method of therapeutic and diagnostic radiosurgical effects on the cervix in case of suspected malignant lesion and choice of treatment tactics. Patent for invention No. 2631411 dated 21.09.2017 (In Russ.).
16. Sevastyanov VI, Perova NV. Biopolymer heterogeneous hydrogel Sphero®GEL is an injectable biodegradable implant for replacement and regenerative medicine. *Practical Medicine*. 2014;8(84):111. (In Russ.).
17. Sevastyanov VI. Cell-engineered constructs in tissue engineering and regenerative medicine. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015;17(2):127–130. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-127-130>
18. Sevastyanov V, Perova N. Extracellular Matrix Biomimetics. Multicomponent Hydrogel Biomimetics of Extracellular Matrix. In: *Biomimetics of Extracellular Matrices for Cell and Tissue Engineered Medical Products*. Eds. Sevastyanov VI, Basok YuB. UK: Cambridge Scholars Publishing, 2023, pp. 2–35.
19. Surguchenko VA, Ponomareva AS, Kirsanova LA, Skaleckij NN, Sevastyanov VI. The cell-engineered construct of cartilage on the basis of biopolymer hydrogel matrix and human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells (in vitro study). *J Biomed Mater Res A*. 2015 Feb;103(2):463–470. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35197>
20. Davydov DV, Brizhan LK, Kerimov AA. Application of orthobiological methods in the treatment of gunshot wounds of extremities. *Opinion Leader*. 2023;59:21–26. (In Russ.).
21. Zorkina S. Treatment of multifactorial fibrous degeneration of the skin and subcutaneous connective tissue using a bioimplant SPHEROgel. *Ehsteticheskaya meditsina*. 2023;1:77–81. (In Russ.).
22. Sevastyanov VI, Basok YB, Kirsanova LA, Grigoriev AM, Kirillova AD, Nemets EA, et al. A Comparison of the Capacity of Mesenchymal Stromal Cells for Cartilage Regeneration Depending on Collagen-Based Injectable Biomimetic Scaffold Type. *Life (Basel)*. 2021 Jul 27;11(8):756. <https://doi.org/10.3390/life11080756>
23. Grigoriev AM, Basok YuB, Kirillova AD, Kirsanova LA, Shmerko NP, Subbot AM, et al. Experimental approaches to creating a tissue-specific matrix for a bioartificial liver. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(3):123–133. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-123-133>
24. Sevastyanov VI, Dukhina GA, Grigoriev AM, Perova NV, Kirsanova LA, Skaletskiy NN, et al. The functional effectiveness of a cell-engineered construct for the regeneration of articular cartilage. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015;17(1):86–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-1-86-96>
25. Zamulaeva IA, Matchuk ON, Mkrtychian LS, Kaprin AD. Heterogeneous collagen-containing composition: effect on HeLa cervical cancer cells and assessment of prospects for use in oncological practice. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2024;11(3):8–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-1>
26. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
27. Balan VE, Krasnopolskaya KV, Orazov MR, Toktar LR, Tikhomirova EV. Collagenotherapy for patients with genitourinary menopausal syndrome is a new opportunity in the doctor's arsenal. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(4):65–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20202004165>
28. Semakina AS. Experience of Using Corneal Epithelium Protector Gel for the Treatment of Corneal Erosion for a Patient after Radial Keratotomy. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(2):441–443. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-441-443>
29. Sivkov AV, Romikh VV, Kukushkina LYu, Panteleev VV. Firsty experience with using the implantable bulking material Sphero®GEL for stress urinary incontinence in women. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;15(3)130–141. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-130-141>
30. Alyoshina E. Regeneration of soft tissues of the face with SPHERO®gel preparations after elimination of telangiectasia on the background of diabetes mellitus. *Ehsteticheskaya meditsina*. 2023;22(2):255–259. (In Russ.).
31. Sevastyanov VI, Perova NV. Multicomponent hydrogel biopolymer mimetics of extracellular matrix in technologies of regenerative medicine. *Opinion Leader*. 2025;8(81):39–55. (In Russ.).

Информация об авторах:

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

Иваненко Кирилл Викторович – к.м.н., заведующий консультативно-поликлиническим отделением Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6423-4909>

Черкесова Марина Михайловна – врач акушер-гинеколог консультативно-поликлинического отделения Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6337-2658>, WoS ResearcherID: PHO-8578-2026

Хайлова Жанна Владимировна – к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; руководитель Центра координации деятельности учреждений регионов в области онкологии и радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3258-0954>, eLibrary SPIN: 8830-9753, AuthorID: 1140942, Scopus Author ID: 57216869171

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

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

Information about authors:

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

Kirill V. Ivanenko – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Consultative Outpatient Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6423-4909>

Marina M. Cherkesova – Obstetrician and Gynecologist, Consultative Outpatient Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6337-2658>, WoS ResearcherID: PHO-8578-2026

Zhanna V. Khailova – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Organizational and Methodological Work, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation; Head of the Center for Coordination of Regional Institutions in Oncology and Radiology, National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3258-0954>, eLibrary SPIN: 8830-9753, AuthorID: 1140942, Scopus Author ID: 57216869171

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

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

Вклад авторов:

Мкртчян Л. С. – разработка дизайна исследования, разработка концепции статьи, анализ литературы, проведение статистической обработки, написание текста статьи;
Иваненко К. В. – участие в разработке концепции исследования, редактирование текста статьи;
Черкесова М. М. – написание текста статьи, проведение статистической обработки;
Хайлова Ж. В. – участие в разработке концепции статьи, редактирование текста статьи;
Иванов С. А. – разработка дизайна исследования;
Каприн А. Д. – разработка концепции статьи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Mkrtchian L. S. – study design development, article concept development, literature analysis, statistical data processing, manuscript writing;
Ivanenko K. V. – participation in developing the study concept, manuscript editing;
Cherkesova M. M. – manuscript writing, statistical data processing;
Khailova Zh. V. – participation in developing the article concept, manuscript editing;
Ivanov S. A. – study design development;
Kaprin A. D. – article concept development.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

Генотипирование и динамика вирусной нагрузки в ткани остаточной опухоли после химиолучевой терапии ВПЧ-позитивного анального рака

Т. А. Зыкова^{1✉}, М. А. Гусарева¹, Е. А. Соловова¹, Е. М. Франциянц¹, Е. А. Толмачева¹,
Н. Г. Кошелева¹, А. А. Солнцева¹, И. А. Удаленкова¹, А. Д. Гусарев²

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

✉ tatiana2904@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Установить частоту инфицирования ткани опухоли при анальном раке вирусом папилломы человека (ВПЧ), его типовое разнообразие, определить взаимосвязь вирусологического ответа (ВО) и показателей полного клинического ответа (ПКО), общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ).

Пациенты и методы. Обследован 41 пациент: 36 женщин (57,1 ± 8,8 лет) и 5 мужчин (55 ± 9,5 лет) с плоскоклеточным анальным раком; IA-II – 31,7 %, III-IIIА – 24,4 %, IIIB – 43,9 %. Пациентам проводилась конформная лучевая терапия на опухоль и лимфоколлектор на фоне химиотерапии (митомидин, капецитабин). Соскобы с поверхности опухоли отбирали до химиолучевой терапии, по ее завершении, через 3 и 6 мес. ДНК ВПЧ 14 типов выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). ВО считали элиминацию ВПЧ в ткани остаточной опухоли. Сравнивали ВО с показателями ПКО, ОВ и БСВ. Статистическую обработку проводили с использованием программы STATISTICA 10.0.

Результаты. ВПЧ-положительный статус подтвержден у 34 (82,9 %) пациентов, ВПЧ-отрицательный результат зафиксирован у 7 (17,1 %) человек. ВПЧ в образцах опухоли в виде моно – 73,5 %, микст-инфекции – 26,5 %. Чаще обнаружены 16 (82,4 %), 18 (17,6 %) и 31 (8,8 %) типы вируса. После химиолучевой терапии ВПЧ был установлен у 53,8 %, через 3 мес. – у 35,7 %, через 6 мес. – у 34,6 % пациентов. Пациенты с ВО достигали ПКО в 88,2 % случаев, без ВО – в 45,5 % ($p = 0,0022$). В группе с ВО 3-летняя БСВ составила 88,2 %, без ВО – 27,3 % ($p = 0,00048$).

Заключение. Исследование демонстрирует клинический потенциал выявления ДНК ВПЧ в ткани остаточной опухоли для оценки эффективности химиолучевой терапии при местнораспространенном анальном раке. Пациенты с наличием ВО чаще достигали ПКО и отличались более высокой 3-летней БСВ. При оценке прогноза эффективности химиолучевой терапии целесообразно принимать во внимание ВО и проводить его оценку одновременно с оценкой ПКО, а при первичной диагностике включать в план обследования анализ ткани опухоли на ДНК ВПЧ широкого спектра типов.

Ключевые слова: анальный рак, вирус папилломы человека, химиолучевая терапия, вирусологический ответ, выживаемость

Для цитирования: Зыкова Т. А., Гусарева М. А., Соловова Е. А., Франциянц Е. М., Толмачева Е. А., Кошелева Н. Г., Солнцева А. А., Удаленкова И. А., Гусарев А. Д. Генотипирование и динамика вирусной нагрузки в ткани остаточной опухоли после химиолучевой терапии ВПЧ-позитивного анального рака. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(1):52-62. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-4> EDN: LXQBVK

Для корреспонденции: Зыкова Татьяна Алексеевна – к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии 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, д. 63
E-mail: tatiana2904@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>, eLibrary SPIN: 7054-0803, AuthorID: 735751, Scopus Author ID: 58706924800, WoS ResearcherID: U-3559-2019

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 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (выписка из протокола заседания №30/1 от 18.12.2015 г.). 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 24.06.2025; одобрена после рецензирования 24.02.2026; принята к публикации 27.02.2026.

© Зыкова Т. А., Гусарева М. А., Соловова Е. А., Франциянц Е. М., Толмачева Е. А., Кошелева Н. Г., Солнцева А. А., Удаленкова И. А., Гусарев А. Д., 2026

Genotyping and viral load dynamics in residual tumor tissue after chemoradiation therapy for HPV-positive anal cancer

T. A. Zykova^{1✉}, M. A. Gusareva¹, E. A. Solovova¹, E. M. Frantsiyants¹, E. A. Tolmacheva¹, N. G. Kosheleva¹, A. A. Solntseva¹, I. A. Udalenkova¹, A. D. Gusarev²

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

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

✉ tatiana2904@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To establish the causes of tumor tissue infection in anal cancer with human papillomavirus (HPV), its typical diversity, to determine the relationship between virological response (VR) and complete clinical response (CCR), overall survival (OS) and event-free survival (EFS).

Patients and methods. A total of 41 patients were examined: 36 women (57.1 ± 8.8 years) and 5 men (55 ± 9.5 years) with squamous cell anal cancer; IA–II – 31.7 %, III–IIIA – 24.4 %, IIIB – 43.9 %. The patients underwent conformal radiation therapy to the tumor and lymph collector against the background of chemotherapy (mitomycin, capecitabine). Scrapings from the tumor surface were collected before chemoradiotherapy, upon its completion, after 3 and 6 months. HPV DNA of 14 types was detected by polymerase chain reaction PCR. VR was considered the elimination of HPV in the residual tumor tissue. VR was compared with the indicators of CCR, OS and EFS. Statistical processing was performed using the STATISTICA 10.0 program.

Results. HPV-positive status was confirmed in 34 patients (82.9 %), whereas 7 patients (17.1 %) were HPV-negative. In 73.5 % of HPV+ tumor samples, the virus was in the form of mono-, in 26.5 % – mixed infection. The most frequently detected types of the virus were 16 (82.4 %), 18 (17.6 %) and 31 (8.8 %). Immediately after chemoradiotherapy, HPV+ were 53.8 %, after 3 months – 35.7 %, after 6 months – 34.6 % of patients. Patients with VR achieved CCR in 88.2 % of cases, without VR – 45.5 % ($p = 0.0022$). In the group with VR, 3-year EFS was 88.2 %, without VR – 27.3 % ($p = 0.00048$).

Conclusion. The study demonstrates the clinical potential of HPV DNA detection in residual tumor tissue for assessing the effectiveness of chemoradiotherapy in locally advanced anal cancer. Patients with VR more often achieved PCR and had a higher 3-year EFS. When assessing the prognosis of chemoradiotherapy effectiveness, it is useful to take into account VR and assess it simultaneously with the assessment of CCR, and to include in the examination plan the analysis of tumor tissue for HPV DNA of a wide range of types during primary diagnostics.

Keywords: anal cancer, human papillomavirus, chemoradiotherapy, virological response, survival

For citation: Zykova T. A., Gusareva M. A., Solovova E. A., Frantsiyants E. M., Tolmacheva E. A., Kosheleva N. G., Solntseva A. A., Udalenkova I. A., Gusarev A. D. Genotyping and viral load dynamics in residual tumor tissue after chemoradiation therapy for HPV-positive anal cancer. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(1): 52-62. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-4> EDN: LXQBVK

For correspondence: Tatiana A. Zykova – Cand. Sci. (Medicine), Head of Virology Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: tatiana2904@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>, eLibrary SPIN: 7054-0803, AuthorID: 735751, Scopus Author ID: 58706924800, WoS ResearcherID: U-3559-2019

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013.

The study was approved by the Committee on Ethics at the Rostov Research Institute of Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 30/1 dated 18/12/2015). Informed consent was obtained from every participant of 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 24.06.2025; approved after reviewing 24.02.2026; accepted for publication 27.02.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак анального канала – сравнительно редкое заболевание, на долю которого, по разным оценкам, приходится менее 1 % всех новых случаев рака [1] или около 2,5 % всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [2]. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) от 80 до 90 % случаев анального рака ассоциированы с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [3].

Многочисленными исследованиями доказано прогностическое значение ВПЧ-статуса опухоли при анальном раке: ВПЧ-позитивные опухоли лучше реагируют на химиолучевую терапию и имеют более благоприятный прогноз выживаемости [4–10]. Высокий уровень вирусной нагрузки в ткани опухоли также ассоциируется с улучшением общей выживаемости (ОВ) (0,28; 0,11–0,71, $p = 0,007$) [11].

Стандартом лечения для пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком анального канала является радикальная химиолучевая терапия. При корректном проведении лечения у 80–90 % пациентов можно ожидать полной регрессии опухоли [12, 13]. Частота полного клинического ответа (ПКО) при применении современных методов химиолучевой терапии достаточно высока. Так, по данным многоцентрового ретроспективного исследования, пациенты с выявленным раком анального канала достигали полной регрессии опухоли в 86,7 % случаев, трехлетняя ОВ составила 85,6 %, при этом у 24,4 % пациентов возник рецидив, в большинстве случаев (83,4 %) локальный [14]. Рецидивы заболевания и его прогрессирование остаются актуальными клиническими проблемами при терапии онкологических пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком. Так, после лечения местнораспространенного рака шейки матки рецидив или отдаленное метастазирование развивается у 30–60 % пациенток [15]; при местнораспространенном орофарингеальном раке – у 15–20 % [16]. Частота локорегионарных рецидивов у пациентов с анальным раком составляет 10–30 % [17].

Определение факторов риска неблагоприятных отдаленных результатов, в частности, локорегионарного контроля после химиолучевой терапии, может помочь оптимизировать будущие стратегии наблюдения и лечения данной категории пациентов. Приведенные выше данные показывают прогностическое значение ВПЧ-статуса опухоли до

начала лечения. При этом не менее интересным представляется изучение вирусологического ответа (ВО), т. е. изменения ВПЧ-статуса остаточной опухоли после проведения химиолучевой терапии и оценить его прогностический потенциал.

Цель исследования: установить частоту инфицирования ткани опухоли при анальном раке ВПЧ, его типовое разнообразие, определить взаимосвязь ВО и показателей ПКО, общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 41 пациент: 36 женщин в возрасте $57,1 \pm 8,8$ лет и 5 мужчин в возрасте $55 \pm 9,5$ лет с гистологически верифицированным плоскоклеточным раком анального канала. Клиническую стадию заболевания определяли в соответствии с классификацией TNM 7. Распределение пациентов по стадиям заболевания: IA–II – 13 (31,7 %), III–IIIA – 10 (24,4 %), IIIB – 18 (43,9 %). Пациентам проводилась дистанционная трехмерная конформная лучевая терапия или модулированная по интенсивности лучевая терапия с разовыми очаговыми дозами 1,8–2 Гр, суммарной очаговой дозой 40–46 Гр на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования с бустом на первичную опухоль до суммарной очаговой дозы от 50 до 60 Гр в зависимости от распространенности процесса. Лучевая терапия проводилась на фоне радиосенсибилизации митомицином и капецитабином. Противовирусная терапия не проводилась. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Период наблюдения составил 6 мес. (до момента оценки ПКО).

До химиолучевой терапии отбирали соскобы с поверхности опухоли, а по завершении химиолучевой терапии, через 3 мес. и при оценке ПКО (через 6 мес. от начала лечения) – с поверхности остаточной опухоли или слизистой анального канала в случае полной регрессии опухоли. Соскобы отбирали в пробирки типа «Эппендорф» с реагентом для транспортировки и хранения клинического материала «Транспортная среда с муколитиком», содержащей консервант и стабилизатор. Экстракцию ДНК ВПЧ из образцов проводили с использованием набора реагентов «Рибо-преп». Количественное выявление и генотипирование ДНК 14 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-

флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» на термоциклере Rotor Gene 6000 с использованием набора реагентов «АмплиСенс® ВПЧ высокого канцерогенного риска генотип-титр-FL». Наличием ВО считали полную элиминацию ВПЧ в ткани остаточной опухоли или на поверхности слизистой анального канала. Сравнивали наличие ВО с показателями ПКО через 6 мес., трехлетней ОВ и БСВ.

Статистический анализ

Статистическая обработка производилась с использованием программных пакетов Microsoft Excel и Statistica 10.0. Для сравнения частот качественных показателей использовали точный критерий Фишера. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Для оценки ОВ и БСВ был использован метод Каплана – Майера. Различия в выживаемо-

сти оценивали методом log-rank-test. ОВ оценивали с момента постановки диагноза до наступления летального исхода. БСВ определяли как интервал времени между датой постановки диагноза и датой смерти или прогрессирования заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВПЧ-положительный статус подтвержден у 34 (82,9 %) пациентов, включая 31 (91,2 %) женщину и 3 (8,8 %) мужчин. ВПЧ-отрицательный результат зафиксирован у 7 человек (17,1 %). Из 14 определяемых генотипов вируса было выявлено 10 (рис. 1). Вирусная нагрузка находилась в диапазоне от 1,4 до 7,3 lg копий/ 10^5 клеток с медианой 5,4 lg копий/ 10^5 клеток. В 27 из 34 ВПЧ-положительных образцов (79,4 %) вирусная нагрузка превышала 3,0 lg копий/ 10^5 клеток.

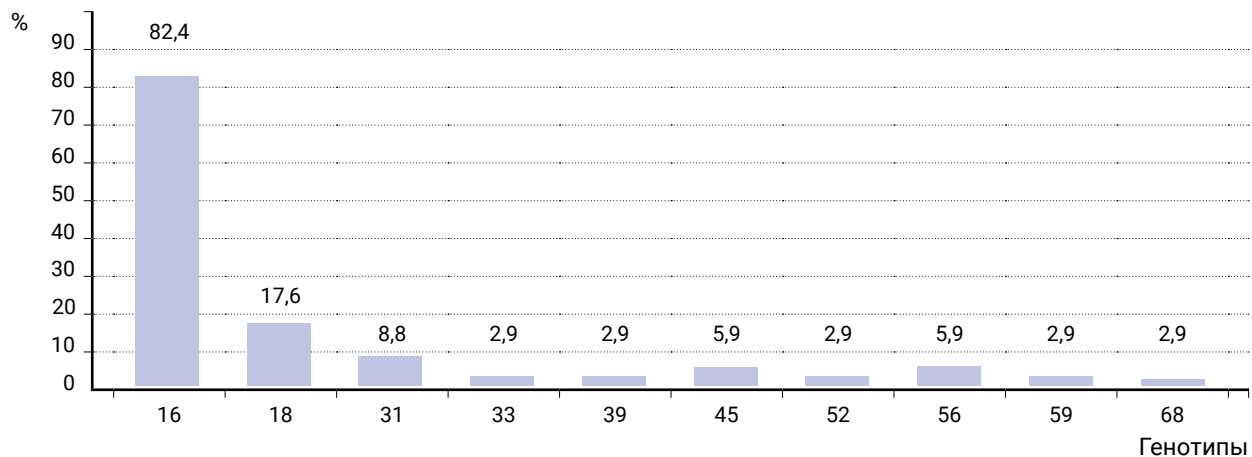


Рис. 1. Генетическое разнообразие ВПЧ-положительных образцов

Fig. 1. Genetic diversity of HPV-positive samples

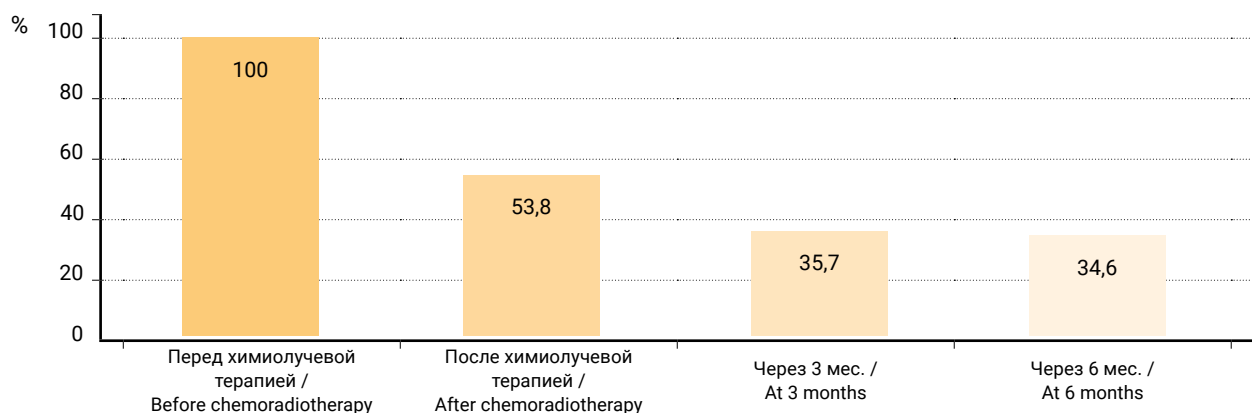


Рис. 2. Динамика ВПЧ-статуса опухоли на этапах химиолучевой терапии

Fig. 2. Dynamics of tumor HPV status during the course of chemoradiotherapy

В 25 (73,5 %) ВПЧ-позитивных образцах опухоли вирус был обнаружен в виде моно-инфекции, а в 9 (26,5 %) – микст-инфекции, из которых у 6 (17,6 %) было два, у 3 (8,8 %) три типа ВПЧ. Были представлены следующие варианты сочетаний генотипов ВПЧ: 16 + 18 (2), 16 + 39 (1), 16 + 56 (2), 18 + 68 (1), 16 + 18 + 45 (1), 16 + 31 + 59 (1), 18 + 31 + 45 (1). Чаще обнаружены 16-й тип вируса (у 28/82,4 % пациентов: моно-инфекция у 21/61,8 %, микст-инфекция у 7/20,6 %), 18-й тип (у 6/17,6 %: моно-инфекция у 1/2,9 %, микст-инфекция у 5/14,7 %),

31-й тип ВПЧ (у 3/8,8 %: моно-инфекция у 1/2,9 %, микст-инфекция у 2/5,9 %). То есть 16-й тип чаще встречался в виде моно-инфекции, а 18-й и 31-й типы – в виде микст-инфекции. Некоторые типы ВПЧ встречались только в виде моно-инфекции (33, 52, 59), другие – только в виде микст-инфекции (39, 45, 56, и 68).

Ввиду неполных данных динамического обследования из анализа были исключены шесть ВПЧ-позитивных обследуемых и в дальнейшем под наблюдением оставалось 28 ВПЧ-позитивных пациентов. После завершения химиолучевой терапии положительный статус сохранялся у 53,8 % (14/26, два не исследовали), через 3 мес. – 35,7 % (10/28), через 6 мес. – 34,6 % пациентов (9/26, двум больным проведена операция через три месяца) (рис. 2).

ПКО через 6 мес. достигли 85,7 % (6/7) исходно ВПЧ-негативных и 70,6 % (24/34) ВПЧ-позитивных пациента ($p = 0,0094$). Трехлетняя ОВ среди ВПЧ-негативных пациентов составила 85,7 % (6/7), ВПЧ-позитивных – 88,2 % (30/34), $p > 0,05$, а трехлетняя БСВ – 85,7 % (6/7) и 64,7 % (22/34), $p > 0,05$, соответственно.

Пациенты с ВО достигали ПКО в 88,2 % (15/17) случаев, а с его отсутствием – только в 45,5 % (5/11), разница была статистически значимой ($p = 0,0022$) (рис. 3).

При оценке трехлетней ОВ не была выявлена статистически значимая разница: ОВ у больных

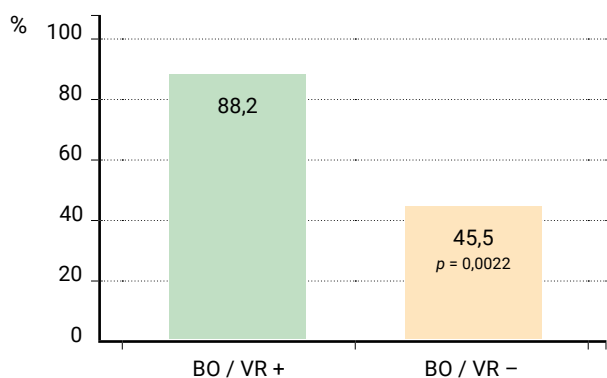


Рис. 3. Частота развития полного клинического ответа
Примечание: здесь и в рис. 4, 5: ВО – вирусологический ответ

Fig. 3. Frequency of complete clinical response
Note: here and in Fig. 4, 5: VR – virological response

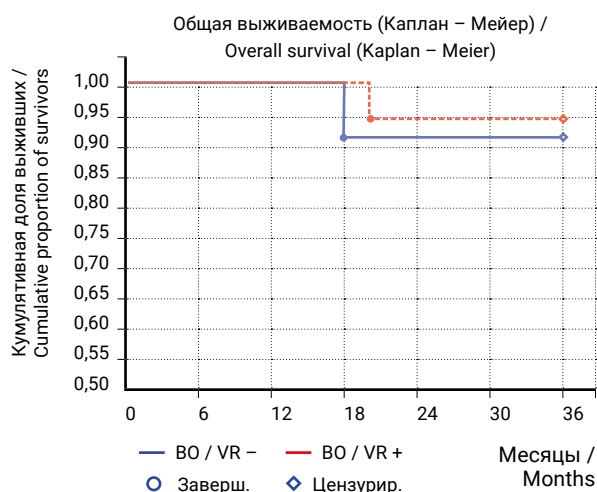


Рис. 4. Трехлетняя общая выживаемость в группах больных с наличием и отсутствием вирусологического ответа

Fig. 4. Three-year overall survival in groups of patients with and without virological response

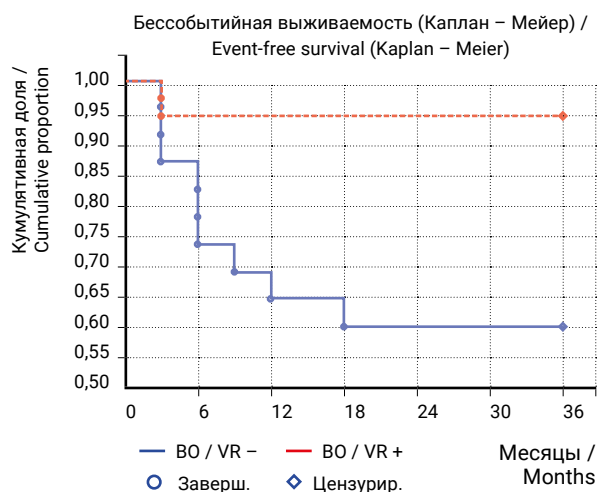


Рис. 5. Трехлетняя бессобытийная выживаемость в группах больных с наличием и отсутствием вирусологического ответа

Fig. 5. Three-year event-free survival in groups of patients with and without virological response

с ВО через 6 мес. от начала химиолучевой терапии составила 94,1 % (16/17), без ВО – 81,8 % (9/11), $p > 0,05$. При анализе показателей БСВ были выявлены иные закономерности: в группе с ВО трехлетняя БСВ составила 88,2 % (15/17), а без ВО – 27,3 % (3/11), $p = 0,00048$. При анализе выживаемости методом Каплана – Майера между группами больных с наличием и отсутствием ВО по показателю ОВ также не было статистически значимой разницы (рис. 4) и, напротив, больные с ВО отличались более длительной БСВ (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования согласуются с данными ряда предшествующих работ и подтверждают доминирующую роль ВПЧ 16-го типа в патогенезе анального рака [6, 18, 19–20]. Данные о распределении типов ВПЧ по частоте встречаемости различаются в работах разных авторов. Так, в исследовании Serup-Hansen E. и соавт. [6] распределение было следующим: 16-й тип (81 %), 33-й тип (5,1 %), 18-й тип (2,2 %) и 58-й тип (0,7 %); в исследовании Valmazy-Degano S. и соавт. [18]: 16-й тип (89 %), 39-й тип (4,1 %) и 33-й тип (2,7 %); у Baricevic I. и соавт. [19] – 16-й тип (89 %), 33-й тип (7 %), 18-й тип (5 %) и 58-й тип (5 %); у Rödel F. и соавт. [20] – 16-й тип (78,9 %), 31, 35, 39-й (9,5 %) типы, что, по-видимому, связано с особенностями распространения различных типов ВПЧ на территории проживания больных анальным раком.

Сходные тенденции наблюдались и в нашем исследовании: вторым по частоте встречаемости при анальном раке был 18-й тип, третьим – 31-й тип. По данным Информационного центра по ВПЧ, в Европе 31-й тип ВПЧ при анальном раке находится на восьмом (1,2 %), а в мире на пятом ранговом месте (2 %) [21]. При изучении данных ранее проведенного исследования выявлено, что среди пациентов Национального медицинского исследовательского центра онкологии (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация) 31-й тип ВПЧ находится на втором месте по частоте распространенности у женщин с воспалительными и онкологическими заболеваниями [22]. В том же исследовании установили, что у мужчин 31-й тип встречался значительно реже и был лишь шестым, поэтому необходимо учитывать гендерные аспекты распространения различных типов ВПЧ.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что 16-й или 18-й типы ВПЧ присутствовали во всех случаях микст-инфекции. Эти данные согласуются с выводами Baricevic I и соавт., в работе которых выявлено присутствие 16-го типа ВПЧ в большинстве случаев микст-инфекции (94,4 %, 34/36 наблюдений) [19].

В отличие от большинства предшествующих работ, где при оценке выживаемости анализировали только 16-й или 16-й и 18-й типы ВПЧ, в нашем исследовании учитывались 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска, что могло повлиять на некоторое искажение ожидаемых тенденций: трехлетняя БСВ у ВПЧ-негативных пациентов была выше (хотя и статистически не значимо), чем у ВПЧ-положительных. Это дает повод для дальнейшего детализированного исследования влияния на показатели выживаемости других типов ВПЧ, кроме 16-го и 18-го, как в моноварианте, так и в сочетании с данными типами. По нашему мнению, целесообразно дополнить Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака анального канала обязательным исследованием ткани опухоли на наличие ДНК ВПЧ, включая не только 16-й тип, но и другие наиболее распространенные генотипы высокого онкогенного риска.

Биологические факторы прогноза, которые могут позволить осуществление стратификации пациентов с учетом влияния на онкоспецифическую выживаемость, имеют особое значение. Учитывая, что ВПЧ является доказанным этиологическим агентом анального рака, использование его в качестве прогностического маркера вполне оправдано. В настоящий момент уже известен успешный опыт изучения циркулирующей опухолевой ДНК ВПЧ (цоДНК ВПЧ) для прогноза развития ранних рецидивов при ряде ВПЧ-ассоциированных опухолей [23–25]. При этом необходимо иметь в виду, что количество цоДНК ВПЧ в плазме крайне мало, поэтому обнаружение его стало возможно только благодаря появлению таких высокочувствительных методов, как цифровая капельная ПЦР и секвенирование нового поколения (NGS). Нам же хотелось найти доступный для практического здравоохранения метод оценки эффективности химиолучевой терапии местнораспространенного ВПЧ-ассоциированного анального рака. Наше исследование отличается от других попыткой определения ВО самой опухоли с использованием метода ПЦР в реальном времени, доступного в рутинной практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование демонстрирует клинический потенциал выявления ДНК ВПЧ в ткани остаточной опухоли или слизистой анального канала в случае полной регрессии опухоли для оценки эффективности химиолучевой терапии при местнораспространенном анальном раке. Пациенты с наличием ВО статистически значимо чаще достигали ПКО

и отличались более высокой трехлетней БСВ. При прогнозировании эффективности химиолучевой терапии необходимо учитывать показатель ВО и оценивать его одновременно с оценкой ПКО через 6 мес. после завершения курса лечения. Также на этапе первичной диагностики целесообразно включать в план обследования анализ ткани опухоли на ДНК ВПЧ широкого спектра типов, а не ограничиваться только 16-м и 18-м генотипами.

Список источников

1. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(9):1087–1100. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.015>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
3. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. *World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention.* Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2020. Available at: <http://www.publications.iarc.fr/586> Accessed 10.06.2025.
4. Yhim HY, Lee NR, Song EK, Kwak JY, Lee ST, Kim JH, et al. The prognostic significance of tumor human papillomavirus status for patients with anal squamous cell carcinoma treated with combined chemoradiotherapy. *Int J Cancer.* 2011;129(7):1752–1760. <https://doi.org/10.1002/ijc.25825>
5. Ravenda PS, Magni E, Botteri E, Manzotti M, Barberis M, Vacirca D, et al. Prognostic value of human papillomavirus in anal squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(5):1033–1038. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2582-x>
6. Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Høgdall E, Geertsen PF, Havsteen H. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1812–1817. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.52.3464>
7. Baricevic I, He X, Chakrabarty B, Oliver AW, Bailey C, Summers J, et al. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. *Eur J Cancer.* 2015;51(6):776–785. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.058>
8. Mai S, Welzel G, Ottstadt M, Lohr F, Severa S, Prigge ES, et al. Prognostic Relevance of HPV Infection and p16 Overexpression in Squamous Cell Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(4):819–827. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.08.004>
9. Meulendijks D, Tomaso NB, Dewit L, Smits PH, Bakker R, van Velthuysen ML, et al. HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53. *Br J Cancer.* 2015;112(8):1358–1366. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.20>
10. Sun G, Dong X, Tang X, Qu H, Zhang H, Zhao E. The prognostic value of HPV combined p16 status in patients with anal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;9(8):8081–8088. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23545>
11. Guerendiain D, Grigorescu R, Kirk A, Stevenson A, Holden MTG, Pan J, et al. HPV status and HPV16 viral load in anal cancer and its association with clinical outcome. *Cancer Med.* 2022;11(22):4193–4203. <https://doi.org/10.1002/cam4.4771>
12. Клинические рекомендации. Плоскоклеточный рак анального канала, анального края, перианальной кожи. 2025. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/555_3 Дата обращения: 10.06.2025.
13. Гордеев С. С., Бесова Н. С., Мамедли З. Э., Рыбаков Е. Г., Федянин М. Ю., Черных М. В. Рак анального канала и кожи перианальной области. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1 Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):342–357. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-16>
14. Shakir R, Adams R, Cooper R, Downing A, Geh I, Gilbert D, et al. Patterns and predictors of relapse following radical chemoradiation therapy delivered using intensity modulated radiation therapy with a simultaneous integrated boost in anal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106:329–339. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.016>
15. Kim JY, Byun SJ, Kim YS, Nam JH. Disease courses in patients with residual tumor following concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan;144(1):34–39. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.032>
16. Asheer J, Jensen JS, Grønhoj C, Jakobsen KK, Buchwald CV. Rate of locoregional recurrence among patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma with known HPV status: a systematic review. *Acta Oncol.* 2020 Sep;59(9):1131–1136. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2020.1759822>

17. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Jun;21(6):653–677. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0030>
18. Valmary-Degano S, Jacquin E, Prétet JL, Monnier F, Girardo B, Arbez-Gindre F, et al. Signature patterns of human papillomavirus type 16 in invasive anal carcinoma. *Hum Pathol*. 2013 Jun;44(6):992–1002. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.08.019>
19. Baricevic I, He X, Chakrabarty B, Oliver AW, Bailey C, Summers J, et al. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. *Eur J Cancer*. 2015 Apr;51(6):776–785. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.058>
20. Rödel F, Wieland U, Fraunholz I, Kitz J, Rave-Fränk M, Wolff HA, et al. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer*. 2015 Jan 15;136(2):278–288. <https://doi.org/10.1002/ijc.28979>
21. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023. Available at: <https://hvpcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> Accessed 10.06.2025
22. Зыкова Т. А., Неродов Г. А., Богомолова О. А., Дурицкий М. Н., Сустретов В. А., Никитина В. П., и др. Распространенность, вирусная нагрузка и типовое разнообразие ВПЧ высокого онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(1):42–50. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50>
23. Haring CT, Bhambhani C, Brummel C, Jewell B, Bellile E, Heft Neal ME, et al. Human papilloma virus circulating tumor DNA assay predicts treatment response in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2021 Jun 22;12(13):1214–1229. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27992>
24. Cabel L, Jeannot E, Bieche I, Vacher S, Callens C, Bazire L, et al. Prognostic Impact of Residual HPV ctDNA Detection after Chemoradiotherapy for Anal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2018 Nov 15;24(22):5767–5771. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0922>
25. Bernard-Tessier A, Jeannot E, Guenat D, Debernardi A, Michel M, Proudhon C, et al. Clinical Validity of HPV Circulating Tumor DNA in Advanced Anal Carcinoma: An Ancillary Study to the Epitopes-HPV02 Trial. *Clin Cancer Res*. 2019 Apr 1;25(7):2109–2115. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2984>

References

1. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(9):1087–1100. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.015>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
3. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. *World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention*. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2020. Available at: <http://www.publications.iarc.fr/586> Accessed 10.06.2025.
4. Yhim HY, Lee NR, Song EK, Kwak JY, Lee ST, Kim JH, et al. The prognostic significance of tumor human papillomavirus status for patients with anal squamous cell carcinoma treated with combined chemoradiotherapy. *Int J Cancer*. 2011;129(7):1752–1760. <https://doi.org/10.1002/ijc.25825>
5. Ravenda PS, Magni E, Botteri E, Manzotti M, Barberis M, Vacirca D, et al. Prognostic value of human papillomavirus in anal squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(5):1033–1038. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2582-x>
6. Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Høgdall E, Geertsen PF, Havsteen H. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol*. 2014;32(17):1812–1817. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.52.3464>
7. Baricevic I, He X, Chakrabarty B, Oliver AW, Bailey C, Summers J, et al. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. *Eur J Cancer*. 2015;51(6):776–785. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.058>
8. Mai S, Welzel G, Ottstadt M, Lohr F, Severa S, Prigge ES, et al. Prognostic Relevance of HPV Infection and p16 Overexpression in Squamous Cell Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(4):819–827. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.08.004>
9. Meulendijks D, Tomaso NB, Dewit L, Smits PH, Bakker R, van Velthuysen ML, et al. HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53. *Br J Cancer*. 2015;112(8):1358–1366. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.20>

10. Sun G, Dong X, Tang X, Qu H, Zhang H, Zhao E. The prognostic value of HPV combined p16 status in patients with anal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;9(8):8081–8088. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23545>
11. Guerendiain D, Grigorescu R, Kirk A, Stevenson A, Holden MTG, Pan J, et al. HPV status and HPV16 viral load in anal cancer and its association with clinical outcome. *Cancer Med*. 2022;11(22):4193–4203. <https://doi.org/10.1002/cam4.4771>
12. Clinical guidelines. Squamous cell carcinoma of the anal canal, anal margin, perianal skin. 2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/555_3 (In Russ.). Accessed: 10.06.2025.
13. Gordeev SS, Besova NS, Mamedli ZZ, Rybakov EG, Fedyanin MYu, Chernykh MV. Practical recommendations for treatment anal canal and skin cancer perianal area. Practical recommendations of RUSSCO, part 1.1. *Malignant Tumours*. 2024;14(3s2):342–357. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-16>
14. Shakir R, Adams R, Cooper R, Downing A, Geh I, Gilbert D, et al. Patterns and predictors of relapse following radical chemoradiation therapy delivered using intensity modulated radiation therapy with a simultaneous integrated boost in anal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106:329–339. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.016>
15. Kim JY, Byun SJ, Kim YS, Nam JH. Disease courses in patients with residual tumor following concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 Jan;144(1):34–39. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.032>
16. Asheer J, Jensen JS, Grønhoj C, Jakobsen KK, Buchwald CV. Rate of locoregional recurrence among patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma with known HPV status: a systematic review. *Acta Oncol*. 2020 Sep;59(9):1131–1136. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2020.1759822>
17. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Jun;21(6):653–677. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0030>
18. Valmary-Degano S, Jacquin E, Pr  t  t JL, Monnier F, Girardo B, Arbez-Gindre F, et al. Signature patterns of human papillomavirus type 16 in invasive anal carcinoma. *Hum Pathol*. 2013 Jun;44(6):992–1002. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.08.019>
19. Baricevic I, He X, Chakrabarty B, Oliver AW, Bailey C, Summers J, et al. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. *Eur J Cancer*. 2015 Apr;51(6):776–785. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.058>
20. R  del F, Wieland U, Fraunholz I, Kitz J, Rave-Fr  nk M, Wolff HA, et al. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer*. 2015 Jan 15;136(2):278–288. <https://doi.org/10.1002/ijc.28979>
21. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023. Available at: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> Accessed 10.06.2025
22. Zykova TA, Nerodo GA, Bogomolova OA, Duritskiy MN, Sustretov VA, Nikitina VP, et al. Prevalence, viral load and types diversity of high-risk HPV in patients with inflammatory and tumor diseases. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(1):42–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50>
23. Haring CT, Bhambhani C, Brummel C, Jewell B, Bellile E, Heft Neal ME, et al. Human papilloma virus circulating tumor DNA assay predicts treatment response in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2021 Jun 22;12(13):1214–1229. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27992>
24. Cabel L, Jeannot E, Bieche I, Vacher S, Callens C, Bazire L, et al. Prognostic Impact of Residual HPV ctDNA Detection after Chemoradiotherapy for Anal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2018 Nov 15;24(22):5767–5771. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0922>
25. Bernard-Tessier A, Jeannot E, Guenat D, Debernardi A, Michel M, Proudhon C, et al. Clinical Validity of HPV Circulating Tumor DNA in Advanced Anal Carcinoma: An Ancillary Study to the Epitopes-HPV02 Trial. *Clin Cancer Res*. 2019 Apr 1;25(7):2109–2115. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2984>

Информация об авторах:

Зыкова Татьяна Алексеевна ✉ – к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>, eLibrary SPIN: 7054-0803, AuthorID: 735751, Scopus Author ID: 58706924800, WoS ResearcherID: U-3559-2019

Гусарева Марина Александровна – к.м.н., заведующая отделением радиотерапии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, eLibrary SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242, Scopus Author ID: 56613594900

Соловова Елена Андреевна – биолог лаборатории вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-6733>, eLibrary SPIN: 9595-7616, AuthorID: 920220, Scopus Author ID: 57201476270, WoS ResearcherID: U-3551-2019

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, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Толмачева Екатерина Александровна – к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0833-4721>, eLibrary SPIN: 2376-0705, AuthorID: 452652


Кошелева Наталия Геннадьевна – врач-радиотерапевт отделения радиотерапии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7630-1502>, eLibrary SPIN: 7818-8478, AuthorID: 734155, Scopus Author ID: 57210841195

Солнцева Анна Анатольевна – к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4052-3597>, eLibrary SPIN: 8521-3065, AuthorID: 734343, Scopus Author ID: 57210846677

Удаленкова Ирина Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0075-6935>, eLibrary SPIN: 2175-4570, AuthorID: 974753

Гусарев Александр Дмитриевич – студент, ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9782-0299>

Information about authors:

Tatiana A. Zykova  – Cand. Sci. (Medicine), Head of Virology Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>, eLibrary SPIN: 7054-0803, AuthorID: 735751, Scopus Author ID: 58706924800, WoS ResearcherID: U-3559-2019

Marina A. Gusareva – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Radiotherapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, eLibrary SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242, Scopus Author ID: 56613594900

Elena A. Solovova – biologist at the Virology Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-6733>, eLibrary SPIN: 9595-7616, AuthorID: 920220, Scopus Author ID: 57201476270, WoS ResearcherID: U-3551-2019

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

Ekaterina A. Tolmacheva – Cand. Sci. (Medicine), radiotherapist, Department of Radiotherapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0833-4721>, eLibrary SPIN: 2376-0705, AuthorID: 452652

Natalia G. Kosheleva – radiotherapist, Department of Radiotherapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7630-1502>, eLibrary SPIN: 7818-8478, AuthorID: 734155, Scopus Author ID: 57210841195

Anna A. Solntseva – Cand. Sci. (Medicine), radiotherapist, Department of Radiotherapy, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4052-3597>, eLibrary SPIN: 8521-3065, AuthorID: 734343, Scopus Author ID: 57210846677

Irina A. Udalenkova – Cand. Sci. (Medicine), MD, oncologist, Department of Tumor Medical Therapy, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0075-6935>, eLibrary SPIN: 2175-4570, AuthorID: 974753

Alexander D. Gusarev – student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9782-0299>

Вклад авторов:

Зыкова Т. А. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи;
Гусарева М. А. – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи;
Соловова Е. А. – выполнение лабораторных исследований, анализ данных литературы, статистическая обработка данных;
Франциянц М. А. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Толмачева Е. А. – сбор данных, клиническое сопровождение исследования;
Коселева Н. Г. – сбор данных, клиническое сопровождение исследования;
Солнцева А. А. – сбор данных; клиническое сопровождение исследования;
Удаленкова И. А. – сбор данных; клиническое сопровождение исследования;
Гусарев А. Д. – статистическая обработка данных.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Zykova T. A. – concept and design of the study, data analysis and interpretation, writing the manuscript;
Gusareva M. A. – concept and design of the study, manuscript editing;
Solovova E. A. – laboratory studies, literature data analysis, statistical data processing;
Frantsiyants M. A. – concept and design of the study, scientific editing;
Tolmacheva E. A. – data collection, clinical support of the study;
Kosheleva N. G. – data collection, clinical support of the study;
Solntseva A. A. – data collection, clinical support of the study;
Udalenkova I. A. – data collection, clinical support of the study;
Gusarev A. D. – statistical data processing.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Показатель «Failure to Rescue» как индикатор качества системы организации медицинской помощи при панкреатодуоденальной резекции

В. И. Егоров^{1,2} ✉

¹ Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация

² Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. профессора М.З. Сигала, г. Казань, Российская Федерация

✉ drvasiliy21@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Панкреатодуоденальная резекция характеризуется высокой частотой осложнений и летальностью. Показатель «Failure to Rescue» (FTR), отражающий летальность после развития серьезных осложнений, признан ключевым индикатором качества хирургической помощи, поскольку межгоспитальные различия в исходах определяются именно способностью «спасти» пациента, а не частотой осложнений.

Цель исследования. Анализ современных научных данных, касающихся показателя FTR как маркера качества оказания помощи при панкреатодуоденальной резекции.

Материалы и методы. Выполнен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus и Cochrane Library за период с 2000 по 2025 г. с использованием ключевых слов: «failure to rescue», «pancreatoduodenectomy», «pancreatic surgery», «postoperative complications», «mortality», «quality of care». Были отобраны оригинальные исследования (когортные, исследования «случай–контроль», рандомизированные контролируемые испытания), систематические обзоры и метаанализы, соответствующие следующим критериям: оценка показателя FTR у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию; размер выборки не менее 100 пациентов; наличие четкого определения послеоперационных осложнений и летальности.

Результаты. Показатель FTR варьирует от 4 до 41 % в зависимости от методологии и региона. Ключевые факторы риска: возраст ≥ 65 лет, оценка по шкале American Society of Anesthesiologists (ASA) ≥ 3 , саркопеническое ожирение, гипоальбуминемия, почечная недостаточность, шок, панкреатический свищ, аккумуляция осложнений. Системные факторы риска: низкий объем операций в учреждении, дефицит кадров, отсутствие круглосуточной интервенционной радиологии. Внедрение алгоритма PORSCH (Postoperative Standardization of Care: the Implementation of Best Practice After Pancreatic Resection – стандартизация лечения: внедрение передовых методов после резекции поджелудочной железы) снизило 90-дневную летальность с 5 до 3 % (ОШ 0,42). Централизация хирургии в специализированных центрах, протоколы ускоренной реабилитации (Enhanced Recovery After Surgery – ERAS) и системы раннего предупреждения (Early Warning Systems – EWS) достоверно уменьшают FTR.

Заключение. FTR – критический показатель качества при панкреатодуоденальной резекции. Его снижение достигается системными мерами: централизацией помощи, алгоритмизацией ведения, обеспечением доступа к интервенционной радиологии. Необходима стандартизация методологии расчета FTR для возможности сопоставимости данных.

Ключевые слова: Failure to Rescue, панкреатодуоденальная резекция, послеоперационные осложнения, летальность, качество медицинской помощи, алгоритм PORSCH, Clavien – Dindo

Для цитирования: Егоров В. И. Показатель «Failure to Rescue» как индикатор качества системы организации медицинской помощи при панкреатодуоденальной резекции. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(1): 63-76. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-5> EDN: ODMREC

Для корреспонденции: Егоров Василий Иванович – к.м.н., доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация; врач-онколог онкологического отделения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. профессора М. З. Сигала», г. Казань, Российская Федерация
Адрес: 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49
E-mail: drvasiliy21@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>, eLibrary SPIN: 7794-4210, AuthorID: 829829, Scopus Author ID: 7202505136, WoS ResearcherID: P-3359-2017

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 28.01.2026; одобрена после рецензирования 20.02.2026; принята к публикации 27.02.2026.

© Егоров В. И., 2026

The "Failure to Rescue" metric as an indicator of the quality of the healthcare system organization in pancreatoduodenectomy

V. I. Egorov^{1,2}✉

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Republican Clinical Oncology Dispensary named after prof. M.Z. Sigal, Kazan, Russian Federation

✉ drvasiliy21@gmail.com

ABSTRACT

Pancreatoduodenectomy (PD) is characterized by a high rate of complications and mortality. The Failure to Rescue (FTR) metric, defined as mortality following major complications, is recognized as a key indicator of surgical care quality, since inter-hospital differences in outcomes are determined by the ability to "rescue" the patient rather than by the complication rate.

Purpose of the study. To analyze current scientific data concerning the FTR metric as a marker of care quality in pancreatoduodenectomy.

Materials and methods. A literature search was conducted in the PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus, and Cochrane Library databases for publications from 2000 to 2025 using the following keywords: "failure to rescue," "pancreatoduodenectomy," "pancreatic surgery," "postoperative complications," "mortality," and "quality of care." Eligible publications included original studies (cohort studies, case-control studies, and randomized controlled trials), systematic reviews, and meta-analyses meeting the following criteria: assessment of the failure-to-rescue (FTR) metric in patients undergoing pancreatoduodenectomy; a sample size of at least 100 patients; and a clear definition of postoperative complications and mortality.

Results. The FTR rate ranges from 4 to 41 %, depending on methodology and geographic region. Key risk factors include: age \geq 65 years, rating on the scale of the American Society of Anesthesiologists (ASA) class \geq 3, sarcopenic obesity, hypoalbuminemia, renal failure, shock, pancreatic fistula, and accumulation of complications. Systemic factors include low hospital surgical volume, staff shortages, and lack of 24/7 access to interventional radiology. Implementation of the PORSCH algorithm (Postoperative Standardization of Care: the Implementation of Best Practice After Pancreatic Resection) reduced 90-day mortality from 5 to 3 % (OR 0.42). Centralization of surgery in high-volume centers, ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protocols, and early warning systems EWS (Early Warning Systems) significantly reduce FTR.

Conclusion. FTR is a critical quality indicator in PD. Its reduction is achieved through systemic measures: centralization of care, algorithm-based management, and ensuring access to interventional radiology. Standardization of the FTR is necessary for data comparability.

Keywords: Failure to Rescue, pancreatoduodenectomy, postoperative complications, mortality, quality of care, PORSCH algorithm, Clavien – Dindo

For citation: Egorov V. I. The "Failure to Rescue" metric as an indicator of the quality of the healthcare system organization in pancreatoduodenectomy. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(1): 63-76. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-5> EDN: ODMREC

For correspondence: Vasilij I. Egorov – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; Oncologist, Department of Oncology, Republican Clinical Oncology Dispensary named after prof. M.Z. Sigal, Kazan, Russian Federation

Address: 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russian Federation

E-mail: drvasiliy21@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>, eLibrary SPIN: 7794-4210, AuthorID: 829829, Scopus Author ID: 7202505136, WoS ResearcherID: P-3359-2017

Compliance with ethical standards: 000000000

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 28.01.2026; approved after reviewing 20.02.2026; accepted for publication 27.02.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Панкреатодуоденальная резекция продолжает оставаться одним из наиболее технически сложных вмешательств в абдоминальной хирургии. Несмотря на существенный прогресс в области хирургической техники, анестезиологического обеспечения и периоперационного ведения, данная операция сопряжена со значительным риском послеоперационных осложнений, частота которых варьирует в пределах 30–73 %. При этом 90-дневная летальность после панкреатодуоденальной резекции составляет около 5 %, а частота осложнений \geq III по классификации Clavien – Dindo достигает 26 % [1–4]. В современной хирургии поджелудочной железы наблюдается парадигмальный сдвиг в оценке качества оказания медицинской помощи: акцент сместился с мониторинга частоты осложнений и летальности в сторону комплексных показателей, отражающих эффективность системы здравоохранения и лечебного учреждения в управлении возникшими осложнениями. Ключевым из таких показателей является «Failure to Rescue» (FTR) – «неспособность к спасению», определяемый как летальный исход у пациента после развития одного или нескольких потенциально курабельных послеоперационных осложнений [1, 5].

В хирургии поджелудочной железы показатель FTR приобретает особую значимость. Исследования демонстрируют, что наблюдаемые между лечебными учреждениями различия в летальности после панкреатодуоденальной резекции в большей степени обусловлены разницей в показателях FTR, чем в частоте возникновения осложнений [6, 7]. Это свидетельствует о том, что для улучшения исходов панкреатодуоденальной резекции стратегические усилия хирургов должны быть направлены на профилактику осложнений и оптимизацию систем их раннего выявления для адекватной терапии.

Цель исследования: анализ современных научных данных, касающихся показателя FTR как маркера качества при панкреатодуоденальной резекции.

Выполнен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus и Cochrane Library за период с 2000 по 2025 г. с использованием ключевых слов: «failure to rescue», «pancreatoduodenectomy», «pancreatic surgery», «postoperative complications», «mortality», «quality of care». Были отобраны оригинальные ис-

следования (когортные, исследования «случай – контроль», рандомизированные контролируемые испытания), систематические обзоры и метаанализы, соответствующие следующим критериям: оценка показателя FTR у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию; размер выборки не менее 100 пациентов; наличие четкого определения послеоперационных осложнений и летальности.

Определение и методология расчета FTR

FTR, или «неспособность к спасению», определяется как летальный исход пациента, наступивший после развития серьезного послеоперационного осложнения. Концептуальная основа данного показателя заключается в предположении, что своевременная диагностика и адекватная терапия осложнений представляют собой критический и, что наиболее важно, модифицируемый этап в послеоперационном периоде [1, 5].

Методологическая вариабельность в определении FTR остается существенной проблемой. Систематический обзор 359 исследований (более 212 миллионов пациентов) выявил значительные расхождения по ключевым показателям. Так, для определения летальности наиболее часто используются госпитальная летальность (52 % исследований) и 30-дневная летальность (40 %). Вместе с тем, для сложных хирургических вмешательств, таких как панкреатодуоденальная резекция, в качестве более репрезентативного показателя предлагается 90-дневная летальность, которая позволяет учесть отсроченные последствия осложнений [8, 9]. Также вариативность наблюдается в определении осложнений. В литературе описано использование 131 различного осложнения для расчета FTR, при этом медианное количество осложнений, включаемых в одно исследование, составляет 10 (8–15). Методологически спорным является вопрос о включении самого факта смерти в знаменатель, что практикуется в 18 % исследований [8]. Для хирургии поджелудочной железы общепринятым является определение знаменателя как количества пациентов с послеоперационными осложнениями \geq III степени по классификации Clavien – Dindo. Ряд исследований включает только пациентов с клинически значимой постпанкреатэктомической фистулой (степень В/С) [2, 6, 10].

Базовая формула расчета FTR имеет следующий вид: $FTR (\%) = \frac{\text{число летальных исходов среди пациентов с осложнениями}}{\text{общее число пациентов}}$

с осложнениями $\times 100$ %. Для расчета FTR при панкреатодуоденальной резекции рекомендуется следующее: числитель составляют все случаи смерти в течение 90 дней после операции; знаменатель – пациенты, у которых развились послеоперационные осложнения III–V степени по Clavien – Dindo [9].

Важным методологическим аспектом является выявленная зависимость: исследования, включающие в знаменатель более широкий перечень осложнений, как правило, сообщают о более низких значениях FTR. Эта закономерность создает существенные трудности при сравнительном анализе данных между различными исследованиями и подчеркивает необходимость стандартизации методологии [8].

Современные значения показателя FTR после панкреатодуоденальной резекции

Для показателя FTR после панкреатодуоденальной резекции характерна значительная вариабельность, обусловленная различиями в методологии расчета, особенностях организации лечебных учреждений и систем здравоохранения разных стран.

Согласно данным систематического обзора 2025 г., средние значения FTR распределяются следующим образом: 13,2 % – 90-дневный показатель FTR при осложнениях \geq III степени по классификации Clavien – Dindo; 10,3 % – 30-дневный показатель FTR при осложнениях \geq III степени по классификации Clavien – Dindo; 7,4 % – 30-дневный показатель FTR при осложнениях степени \geq III по Clavien – Dindo [9].

Результаты крупных национальных исследований и данных реестров свидетельствуют о наличии существенного разброса значений рассматриваемого показателя. В базе данных ACS-NSQIP (США) FTR составил 7,2 % среди 5027 пациентов при осложнениях степени \geq III по Clavien – Dindo после панкреатодуоденальной резекции [10]. Нидерландский национальный аудит зафиксировал показатель FTR 14,3 % у 391 пациента с осложнениями степени \geq III по Clavien – Dindo [6]. В французском национальном исследовании с включением результатов лечения 12 333 пациентов установлен общий показатель FTR 14,5 % [11]. Трансатлантический анализ результатов лечения 22 983 пациентов выявил FTR 8,1 % среди пациентов с осложнениями степени \geq III по Clavien – Dindo [2].

Также наблюдаются существенные географические различия в значениях показателя FTR. Напри-

мер, показатель FTR достоверно ниже в Северной Америке по сравнению с Северной Европой (5,4 % против 12 %, $p = 0,001$). Данные различия сохраняли статистическую значимость после корректировки на характеристики пациентов и профиль осложнений, что указывает о влиянии системных факторов здравоохранения и различий в подходах к лечению осложнений [2]. В странах с низким и средним уровнем дохода показатели FTR существенно выше. Так, в исследовании, включающем 4223 пациента из 67 стран, установлено, что FTR достигает 41 % в странах с низким и средним уровнем дохода, и 19 % – в странах с высоким уровнем. [12].

Многочисленные исследования свидетельствуют об улучшении показателей FTR за последние десятилетия. Анализ данных ACS-NSQIP за период 2006–2016 гг. продемонстрировал значимое снижение FTR с 9,8 до 4,1 % ($p = 0,001$). Авторами исследования было установлено, что за данный временной интервал наблюдалось снижение частоты неэффективного лечения осложнений после панкреатодуоденальной резекции (ОШ 3,65, 95 % ДИ 2,07–6,76, $p = 0,001$), а не их общей частоты (ОШ 1,22, 95 % ДИ 1,03–1,45, $p = 0,060$). Представленные результаты позволили сделать вывод, что это было ключевым фактором снижения общей послеоперационной летальности [7]. Критически важно, что улучшение общих исходов было связано именно со снижением FTR, а не с уменьшением частоты больших осложнений, которая статистически не изменилась (26,8 % в 2006 г. против 25,9 % в 2016 г., $p = 1,00$) [7]. Полученные данные подтверждают, что прогресс в улучшении исходов панкреатодуоденальной резекции в значительной степени обусловлен повышением способности к спасению пациентов после развития осложнений степени \geq II по Clavien – Dindo.

FTR является первичным показателем различий в летальности между медицинскими центрами. В Нидерландском национальном исследовании продемонстрировано, что при сравнении больниц по уровню летальности частота осложнений \geq III степени после панкреатодуоденальной резекции возросла с 25,7 до 35,2 %, в то время как показатель FTR увеличился с 3,6 % до 22,9 % [6]. Данное соотношение наглядно демонстрирует, что межгоспитальные различия в летальности после панкреатодуоденальной резекции преимущественно объясняются различиями в эффективности лечения осложнений, а не в частоте их возникновения.

Факторы риска FTR

Многочисленные исследования идентифицировали предоперационные и послеоперационные факторы, которые увеличивают риск FTR после панкреатодуоденальной резекции. Возраст является одним из наиболее последовательных предикторов FTR [6, 10, 13, 14]. Возраст > 75 лет был ассоциирован с четырехкратным увеличением риска FTR (ОШ = 4,3, 95 % ДИ 1,8–10,2). Сравнение пациентов моложе 80 лет с пациентами 80 лет и старше показало, что при сходной частоте осложнений (41,4 % против 39,4 %, $p = 0,58$) показатель FTR был значительно выше у более возрастных пациентов (7,7 % против 2,7 %, $p = 0,01$) [6, 10, 13, 14].

Оценка риска пациента по шкале American Society of Anesthesiologists (ASA) ≥ 3 класса независимо ассоциирован с повышенным риском FTR. В трансатлантическом анализе класс ASA ≥ 3 был одним из независимых предикторов FTR при многофакторном анализе у пациентов после операций на поджелудочной железе [2, 13].

Гипоальбуминемия (альбумин сыворотки $\leq 3,5$ г/дл) является значимым предиктором FTR. В прогностической модели гипоальбуминемия была независимым предиктором FTR (ОШ 2,6; 95 % ДИ 1,1–6,1) [10].

Саркопеническое ожирение (высокое соотношение висцеральной жировой ткани к скелетной мышечной массе) является независимым фактором риска FTR. В многоцентровом исследовании 120 пациентов с большими осложнениями саркопеническое ожирение было ассоциировано с пятикратным увеличением риска FTR (ОШ = 5,7, 95 % ДИ 1,6–20,7, $p = 0,008$) [15].

Развитие определенных послеоперационных осложнений значительно увеличивает риск FTR. Шок является одним из наиболее сильных предикторов наступления летального исхода [1]. Почечная недостаточность ассоциирована с шестикратным увеличением риска FTR (ОШ = 6,12, 95 % ДИ 1,23–38,43, $p = 0,035$) [11, 16]. Реинтубация также является мощным предиктором FTR [10]. Панкреатический свищ независимо ассоциирована с FTR (ОШ = 3,2, 95 % ДИ 1,0–10,2, $p = 0,045$). Критически важным является время от диагностики панкреатического свища до начала лечения: задержка лечения независимо предсказывает FTR (ОШ = 1,05 на каждый час задержки, 95 % ДИ 1,00–1,11, $p = 0,036$) [15, 16].

Ежегодный объем оказываемой хирургической помощи в учреждении является одним из наибо-

лее последовательных и сильных предикторов FTR. Многочисленные исследования демонстрируют обратную зависимость между частотой выполняемых операций на поджелудочной железе в учреждении и показателями FTR [6, 11, 17, 18]. В нидерландском национальном аудите больниц с объемом 30 панкреатодуоденальных резекции в год было установлено почти четырехкратное увеличение риска FTR по сравнению с больницами более высокого объема (ОШ = 3,9, 95 % ДИ 1,6–9,6). Французское национальное исследование показало, что FTR составил 18,3 % в больницах низкого объема (10 операций в год) по сравнению с 11,9 % в больницах высокого объема (≥ 20 операций в год, $p = 0,001$) [6, 11]. Важно отметить, что различия в FTR между больницами разного объема более выражены, чем различия в частоте осложнений. В немецком национальном исследовании скорректированная госпитальная летальность варьировала от 6,5 % в больницах высокого объема до 11,5 % в больницах низкого объема (ОШ = 0,47, 95 % ДИ 0,41–0,54). При этом показатели FTR после септических осложнений составили 24,2 % в больницах высокого объема против 36,8 % в больницах низкого объема [17].

Также была выявлена последовательная ассоциация между высоким объемом операций в больнице и более низкой послеоперационной летальностью (ОШ = 0,35, 95 % ДИ 0,29–0,44) и большими осложнениями (ОШ = 0,87, 95 % ДИ 0,80–0,94). Эффект количества операций отдельно взятого хирурга на FTR менее выражен, чем эффект от объема выполняемых операций в целом по учреждению, что предполагает исключительную важность системных факторов и ресурсов учреждения [19, 20]. Больницы с низким уровнем FTR имеют значительно больше кадровых ресурсов, включая: закрытую модель отделения интенсивной терапии (56 % против 20 %, $p = 0,001$); более высокую долю сертифицированных специалистов интенсивной терапии (88 % против 60 %, $p = 0,001$); круглосуточный контроль (75 % против 45 %, $p = 0,001$); специализированную команду быстрого реагирования (90 % против 60 %, $p = 0,001$) [21]. Наличие интервенционной радиологии статистически ассоциировано с более низкой периоперационной летальностью в панкреатической хирургии. Больницы с круглосуточным доступом к интервенционной радиологии и эндоскопии демонстрируют более низкие показатели FTR [22].

Таблица 1. Результаты исследований по изучению FTR после операций на поджелудочной железе
Table 1. Results of studies investigating FTR after pancreatic surgery

Автор, год публикации / Author, year of publication	Тип исследования / Study design	Размер выборки / Sample size	Определение FTR / FTR definition	Уровень FTR / FTR rate	Выявленные факторы риска FTR / Identified FTR risk factors	Результаты / Results
Uramatsu M., et al., 2025 [9]	Систематический обзор / Systematic review	52 исследования (1992–2025) / 52 studies (1992–2025)	Вариабельное: госпитальная, 30-дн., 90-дн. летальность при Clavien – Dindo ≥ III / Variable: in-hospital, 30-day, and 90-day mortality among Clavien–Dindo ≥ III complications	7,4–13,2 % (в зависимости от определения) / 7.4–13.2 % (depending on definition)	Централизация, хирургическая техника, периоперационное ведение, нетехнические навыки / Centralization, surgical technique, perioperative care, non-technical skills	Рекомендуемое определение FTR: числитель = 90-дневная летальность; знаменатель = Clavien – Dindo ≥ III; Средние показатели: 90-дн. Clavien – Dindo ≥ III = 13,2 %; госпитальная/ 30-дн. Clavien – Dindo ≥ III = 10,3 %. Стресс и усталость не изучались ни в одном исследовании / Recommended FTR definition: numerator = 90-day mortality; denominator = Clavien – Dindo ≥ III complications; Mean rates: 90-day Clavien–Dindo ≥ III = 13.2%; in-hospital/30-day Clavien–Dindo ≥ III = 10.3%; Stress and fatigue were not examined in any study
El Amrani M., et al., 2018 [11]	Общациональное когортное (Франция) / Nationwide cohort study (France)	12 333 панкреатэктомии / 12 333 pancreatic atectomies	90-дневная летальность при больших осложнениях / 90-day mortality among major complications	14,5 % (общий); 18,3 % (низкий объем) vs 11,9 % (высокий объем) / 18,3 % (low volume) vs 11,9 % (high volume)	Низкий объем больницы (ОШ 1,54), почечная недостаточность (FTR 40,2 %), шок (36,4 %), кардиальные осложнения (35,1 %) / Low hospital volume (OR 1.54), renal failure (FTR 40.2 %), shock (36.4%), cardiac complications (35.1 %)	FTR по типам осложнений: почечная недостаточность 40,2 %, шок 36,4 %, кардиальные 35,1 %, легочные 26,9 %, тромбозэмболические 22,5 %. Критический порог объема: ≥ 20 операций/год. Общая летальность 6,9 % / FTR by complication type: renal failure 40.2 %, shock 36.4 %, cardiac 35.1 %, pulmonary 26.9 %, thromboembolic 22.5 %; Critical volume threshold: ≥ 20 procedures/year. Overall mortality 6.9%
van Rijssen L. B., et al., 2018 [6]	Общациональный аудит (Нидерланды) / Nationwide audit (Netherlands)	1342 ПДР, 391 с осложнениями / 1342 PDs, 391 with complications	Госпитальная летальность при Clavien – Dindo ≥ III / In-hospital mortality among Clavien–Dindo ≥ III complications	14,3 % (общий); 3,6 % (1-й квартиль) vs 22,9 % (4-й квартиль) / 14,3 % (overall); 3,6 % (1st quartile) vs 22,9 % (4th quartile)	Мужской пол (ОШ 2,1), возраст > 75 лет (ОШ 4,3), ИМТ ≥ 30 (ОШ 2,9), объем 30 (ОШ 3,9) / Male sex (OR 2.1), age > 75 years (OR 4.3), BMI ≥ 30 (OR 2.9), hospital volume < 30/year (OR 3.9)	Вариация летальности между больницами (0,9 % vs 8,1 %) объясняется преимущественно FTR, а не частотой осложнений (25,7 % vs 35,2 %); Общая летальность 4,2 %; Частота Clavien – Dindo ≥ III = 29 % / Inter-hospital variation in mortality (0.9 % vs 8.1 %) mainly explained by FTR rather than complication rates (25.7 % vs 35.2 %); Overall mortality 4.2 %; Clavien–Dindo ≥ III rate = 29 %

Таблица 1 (продолжение). Результаты исследований по изучению FTR после операций на поджелудочной железе
Table 1 (continued). Results of studies investigating FTR after pancreatic surgery

Автор, год публикации / Author, year of publication	Тип исследования / Study design	Размер выборки / Sample size	Определение FTR / FTR definition	Уровень FTR / FTR rate	Выявленные факторы риска FTR / Identified FTR risk factors	Результаты / Results
Varley P.R., et al., 2017 [13]	Ретроспективное когортное (ACS-NSQIP) / Retrospective cohort study (ACS-NSQIP)	14 557 ПДР, 4514 с осложнениями / 14 557 PDs, 4514 with complications	30-дневная летальность / 30-day mortality	Не указан / Not reported	Возраст, ASA класс, асцит/варикоз, накопление осложнений (68,6 % vs 31,3 %) / Age, ASA class, ascites/varices, accumulation of complications (68.6 % vs 31.3 %)	Пациенты с FTR значительно чаще имели множественные осложнения. Общая частота осложнений 31 % / Patients with FTR more frequently had multiple complications. Overall complication rate 31 %
Resorelli N. et al., 2018 [15]	Многоцентровое проспективное / Multicenter prospective study	120 пациентов с осложнениями / 120 patients with complications	Госпитальная летальность при осложнениях / In-hospital mortality among complications	19,2 %	Саркопеническое ожирение (ОШ = 5,7), ASA ≥ 3 (ОШ = 4,2), панкреатическая фистула (ОШ = 3,2) / Sarcopenic obesity (OR 5.7), ASA ≥ 3 (OR 4.2), pancreatic fistula (OR 3.2)	Причины FTR: сепсис, связанный с панкреатической/билиарной фистулой (n = 14), кровотечение при POPF (n = 5), несостоятельность дуоденоэноанастомоза (n = 1); Однофакторный анализ: возраст (ОШ = 3,5), сердечно-сосудистые заболевания (ОШ = 3,3), низкий альбумин (ОШ = 2,6), кардиореспираторные осложнения (ОШ = 3,7) / Causes of FTR: sepsis related to pancreatic/biliary fistula (n = 14), bleeding with POPF (n = 5), duodenojejunostomy leakage (n = 1); Univariate analysis: age (OR 3.5), cardiovascular disease (OR 3.3), low albumin (OR 2.6), cardiorespiratory complications (OR 3.7)
Tamirisa N.P., et al., 2016 [14]	Ретроспективное когортное (ACS-NSQIP) / Retrospective cohort study (ACS-NSQIP)	2694 операции на железе / 2,694 pancreatic resections	Госпитальная летальность при осложнениях / In-hospital mortality among complications	2,7 % (80 лет) vs 7,7 % (≥ 80 лет) / 2,7 % (< 80 years) vs 7,7 % (≥ 80 years)	Возраст ≥ 80 лет, асцит, хроническая обструктивная болезнь легких, диабет, острая почечная недостаточность, септический шок, легочные осложнения / Age ≥ 80 years, ascites, COPD, diabetes; acute renal failure, septic shock, pulmonary complications	Частота осложнений одинакова (41,4 % vs 39,4 %, p = 0,58), но FTR почти в 3 раза выше у пожилых. Вариация FTR между 37 центрами: 0–25 % / Complication rates similar (41.4 % vs 39.4%, p = 0.58), but FTR almost threefold higher in elderly; FTR variation across 37 centers: 0–25 %

Таблица 1 (продолжение). Результаты исследований по изучению FTR после операций на поджелудочной железе
Table 1 (continued). Results of studies investigating FTR after pancreatic surgery

Автор, год публикации / Author, year of publication	Тип исследования / Study design	Размер выборки / Sample size	Определение FTR / FTR definition	Уровень FTR / FTR rate	Выявленные факторы риска FTR / Identified FTR risk factors	Результаты / Results
Smits F.G., et al., 2022 [3] (PORSCH)	Кластерное рандомизированное контролируемое исследование (Нидерланды) / Cluster randomized controlled trial (Netherlands)	1748 панкреатических резекций / 1 748 pancreatic resections	Госпитальная летальность при осложнениях / In-hospital mortality among complications	14 % (обычная помощь) vs 8 % (алгоритм) / 14 % (usual care) vs 8 % (algorithm)	Алгоритмизированная помощь снижает FTR / Algorithm-based care reduces FTR	Первичная конечная точка (кровотечение + органная недостаточность + смерть): снижение с 14 до 8% (ОШ = 0,52, 95 % ДИ 0,35–0,76, p = 0,0008). 90-дневная летальность: с 5 до 3% (ОШ = 0,42, 95 % ДИ 0,22–0,80). Алгоритм включал: ежедневную оценку отделения по дренажу 3–14 сутках, пороговые значения для КТ, предпочтении чрескожного дренирования / Primary endpoint reduced from 14 % to 8% (OR 0.52, 95 % CI 0.35–0.76, p = 0.0008); 90-day mortality from 5 % to 3% (OR 0.42, 95 % CI 0.22–0.80). Algorithm: daily drain output assessment on POD 3–14, CT thresholds, preference for percutaneous drainage
Lequeu J.B., et al., 2021 [18]	Общенациональное когортное (Франция) / Nationwide cohort study (France)	10 632 дистальных панкреатэктомии / 10 632 distal pancreatic resections	90-дневная летальность при больших осложнениях / 90-day mortality among major complications	11,2 % (общий); 12,5 % (низкий объем) vs 10,2 % (высокий объем) / 11.2 % (overall), 12.5 % (low volume) vs 10.2 % (high volume)	Мужской пол, высокий индекс Charlson, злокачественные заболевания, открытые операции / Male sex, high Charlson index, malignancy, open surgery	Высокий объем выполняемых операций в год – протективный фактор для летальности (ОШ 0,57) и FTR (ОШ = 0,55, 95 % ДИ 0,49–0,63, p < 0,001). Порог объема: ≥ 20 операций/год. Общая летальность 3,9% / High annual volume protective for mortality (OR 0.57) and FTR (OR 0.55, 95 % CI 0.49–0.63, p < 0.001). Volume threshold: ≥ 20/year. Overall mortality 3.9 %
Krautz C., et al., 2018 [17]	Общенациональное когортное (Германия) / Nationwide cohort study (Germany)	60 858 панкреатических резекций / 60 858 pancreatic resections	Госпитальная летальность / In-hospital mortality	6,5 % (очень высокий объем) vs 11,5 % (очень низкий объем) / 6.5 % (very high volume) vs 11.5 % (very low volume)	Объем выполняемых операций, септические осложнения / Procedure volume, septic complications	FTR при сепсисе: 24,2 % (центры с высоким объемом) vs 36,8 % (центры с низким объемом). Скорректированное ОШ для летальности: 0,47 (95% ДИ 0,41–0,54) для очень высокого vs очень низкого объема. Потенциал централизации: предотвращение ≥ 94 смертей/год в Германии / FTR in sepsis: 24.2 % (high-volume) vs 36.8 % (low-volume). Adjusted OR for mortality: 0.47 (95 % CI 0.41–0.54). Centralization could prevent ≥94 deaths/year in Germany
GlobalSurg, 2024 [12]	Международное проспективное (67 стран) / International prospective study (67 countries)	4223 панкреатических операции / 4223 pancreatic surgeries	90-дневная летальность / 90-day mortality	21 % (общий); 41 % (низкий ИЧР) vs 19 % (очень высокий ИЧР) / 21 % (overall), 41 % (low HDI) vs 19 % (very high HDI)	Индекс человеческого развития страны (ОШ 2,88 для низкого ИЧР) / Country Human Development Index (OR 2.88 for low HDI)	Избыточная летальность в странах с низким ИЧР обусловлена FTR; глобальные диспропорции требуют международного сотрудничества / Excess mortality in low-HDI countries is driven by FTR; global disparities require international collaboration

Примечания: ПДР – панкреатодуоденальная резекция, ПС – панкреатический свищ, АСА – Американское общество анестезиологов, ОШ – отношение шансов, ИЧР – индекс человеческого развития.

Notes: PD – pancreatoduodenectomy, PF – pancreatic fistula, ASA – American Society of Anesthesiologists, OR – Odds Ratio, HDI – Human Development Index.

Увеличение нагрузки у одной медсестры на одного пациента ассоциировано с 7 % увеличением FTR (ОШ = 1,07, 95 % ДИ 1,02–1,11). При хирургии печени более высокое соотношение медсестер к пациентам было ассоциировано с заметно более низким риском FTR (ОШ = 0,68, 95 % ДИ 0,51–0,90, $p = 0,008$) [23, 24].

Стратегии снижения FTR

Централизация панкреатической хирургии в специализированные центры высокого объема является одной из наиболее эффективных стратегий снижения FTR. Многочисленные исследования показали, что централизация ассоциирована со значительным снижением FTR, особенно в больницах низкого и среднего объема [25–28].

Наиболее значимым достижением в снижении FTR после панкреатодуоденальной резекции стало внедрение алгоритмизированной помощи и систем раннего распознавания осложнений в условиях специализированных центров. Алгоритм PORSCH (Postoperative Standardization of Care: the Implementation of Best Practice After Pancreatic Resection – стандартизация лечения: внедрение передовых методов после резекции поджелудочной железы) основан на трех ключевых принципах: ежедневная оценка состояния пациентов с 3-го по 14-й послеоперационный день, раннее выявление осложнений до развития клинических проявлений и минимально инвазивное лечение осложнений с предпочтением методов интервенционной радиологии перед повторной операцией [3]. Данный алгоритм предусматривает выполнение компьютерной томографии при превышении предопределенных пороговых значений витальных показателей, отделяемого по дренажам и маркеров воспаления (лейкоциты, С-реактивный белок). При выявлении недостаточно дренированных внутрибрюшных скоплений рекомендуется дренирование. Антибиотикотерапия показана всем пациентам с панкреатическим свищом или синдромом системного воспалительного ответа [3]. Результаты исследования PORSCH продемонстрировали значительное снижение аррозивных кровотечений, органных недостаточностей или смертей) с 14 % в группе обычной помощи до 8 % в группе алгоритмизированной помощи ($p = 0,0001$). 90-дневная летальность снизилась с 5 % до 3 % (ОШ = 0,42, $p=0,029$) [3].

Ретроспективная валидация принципов PORSCH в американском центре показала, что помощь,

полностью соответствующая алгоритму PORSCH, ассоциирована с частотой снижения вышеуказанных показателей до 9 % по сравнению с 19 % при несоблюдении протокола ($p = 0,044$) [29].

Протоколы ускоренного восстановления ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), представляющие собой мультидисциплинарный подход к периоперационной помощи, направленный на минимизацию хирургического стресса и ускорение восстановления, доказали свою эффективность в улучшении непосредственных исходов панкреатодуоденальной резекции [30–32].

Исследование 552 пациентов после общехирургических операций показало, что средний максимальный уровень системы раннего предупреждения EWS (Early Warning Scores) был значительно выше перед развитием критических осложнений (степень IV/V по Clavien – Dindo) – 10,1 балла по сравнению с 6,4 балла перед малыми осложнениями и 5,4 балла у пациентов без осложнений ($p = 0,01$). EWS значительно увеличивался в течение 3 дней, предшествующих критическим осложнениям ($p = 0,001$). Пороговое значение EWS 8 баллов предсказывало развитие критических осложнений с чувствительностью 81 % и специфичностью 84 % [33].

Применение методов интервенционной радиологии повышает эффективность коррекции осложнений после панкреатодуоденальной резекции, что способствует снижению показателя FTR. Наличие интервенционной радиологии в больнице статистически ассоциировано с более низкой периоперационной летальностью при панкреатической хирургии [22].

Аррозивные кровотечения являются одними из наиболее опасных для жизни осложнений после панкреатодуоденальной резекции. Установлено, что КТ-ангиография и диагностическая ангиография способны идентифицировать источник кровотечения в 67 % и 69 % случаев соответственно и проводить гемостаз без повторной операции [34–36].

Основные результаты исследований, посвященных изучению FTR в хирургии поджелудочной железы, представлены в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатель FTR представляет собой критически важный индикатор качества при панкреатодуоденальной резекции, отражающий способность

своевременно распознавать и эффективно лечить послеоперационные осложнения. Факторы риска FTR являются многоуровневыми, включая характеристики пациента (возраст, коморбидность, саркопения), специфичные осложнения (почечная недостаточность, шок, панкреатический свищ) и системные факторы (объем выполняемых операций, кадровое обеспечение, доступность интервенционной радиологии). Вариабельность определений FTR

между исследованиями затрудняет сравнения, при этом наиболее разнородными компонентами являются определение осложнений, временные рамки оценки летальности и методы корректирования по риску. Необходима стандартизация методики. Успех в снижении FTR после панкреатодуоденальной резекции зависит от возможностей своевременного распознавания осложнений и их эффективного лечения.

Список источников

1. Portuondo JI, Shah SR, Singh H, Massarweh NN. Failure to Rescue as a Surgical Quality Indicator: Current Concepts and Future Directions for Improving Surgical Outcomes. *Anesthesiology*. 2019;131(2):426–437. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002602>
2. Gleeson EM, Pitt HA, Mackay TM, Wellner UF, Williamsson C, Busch OR, et al. Failure to Rescue After Pancreatoduodenectomy: A Transatlantic Analysis. *Ann Surg*. 2021;274(3):459–466. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005000>
3. Smits FJ, Henry AC, Besselink MG, Busch OR, van Eijck CH, Arntz M, et al. Algorithm-based care versus usual care for the early recognition and management of complications after pancreatic resection in the Netherlands: an open-label, nationwide, stepped-wedge cluster-randomised trial. *Lancet*. 2022;399(10338):1867–1875. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00182-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00182-9)
4. Солодкий В. А., Кригер А. Г., Горин Д. С., Двухжилов М. В., Ахаладзе Г.Г., Гончаров С. В., и др. Панкреатодуоденальная резекция – результаты и перспективы (двухцентровое исследование). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;5:13–21. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202305113>
5. Rosero EB, Romito BT, Joshi GP. Failure to rescue: A quality indicator for postoperative care. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021;35(4):575–589. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.09.003>
6. van Rijssen LB, Zwart MJ, van Dieren S, de Rooij T, Bonsing BA, Bosscha K, et al. Variation in hospital mortality after pancreatoduodenectomy is related to failure to rescue rather than major complications: a nationwide audit. *HPB (Oxford)*. 2018;20(8):759–767. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.02.640>
7. Pastrana Del Valle J, Mahvi DA, Fairweather M, Wang J, Clancy TE, Ashley SW, et al. The improvement in post-operative mortality following pancreaticoduodenectomy between 2006 and 2016 is associated with an improvement in the ability to rescue patients after major morbidity, not in the rate of major morbidity. *HPB (Oxford)*. 2021;23(3):434–443. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.07.013>
8. Wells CI, Bhat S, Xu W, Varghese C, Keane C, Baraza W, et al. Variation in the definition of 'failure to rescue' from postoperative complications: a systematic review and recommendations for outcome reporting. *Surgery*. 2024;175(4):1103–1110. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.12.006>
9. Uramatsu M, Fujisawa Y, Barach P, Osakabe H, Matsumoto M, Nagakawa Y. Failure to Rescue After Surgery for Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Narrative Synthesis of Risk Factors and Safety Strategies. *Cancers (Basel)*. 2025;17(19):3259. <https://doi.org/10.3390/cancers17193259>
10. Gleeson EM, Clarke JR, Morano WF, Shaikh MF, Bowne WB, Pitt HA. Patient-specific predictors of failure to rescue after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2019;21(3):283–290. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.07.022>
11. El Amrani M, Clement G, Lenne X, Farges O, Delpero JR, Theis D et al. Failure-to-rescue in Patients Undergoing Pancreatotomy: Is Hospital Volume a Standard for Quality Improvement Programs? Nationwide Analysis of 12,333 Patients. *Ann Surg*. 2018;268(5):799–807. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002945>
12. PancreasGroup.org Collaborative. Pancreatic surgery outcomes: multicentre prospective snapshot study in 67 countries. *Br J Surg*. 2024;111(1):znad330. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad330>
13. Varley PR, Geller DA, Tsung A. Factors influencing failure to rescue after pancreaticoduodenectomy: a National Surgical Quality Improvement Project Perspective. *J Surg Res*. 2017;214:131–139. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.09.005>

14. Tamirisa NP, Parmar AD, Vargas GM, Mehta HB, Kilbane EM, Hall BL, et al. Relative Contributions of Complications and Failure to Rescue on Mortality in Older Patients Undergoing Pancreatectomy. *Ann Surg.* 2016;263(2):385–391. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001093>
15. Pecorelli N, Capretti G, Sandini M, Damascelli A, Cristel G, De Cobelli F, et al. Impact of Sarcopenic Obesity on Failure to Rescue from Major Complications Following Pancreaticoduodenectomy for Cancer: Results from a Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(1):308–317. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6216-5>
16. Li V, Serrano PE. Prediction of Postoperative Mortality in Patients With Organ Failure Following Pancreaticoduodenectomy. *Am Surg.* 2023;89(5):1519–1526. <https://doi.org/10.1177/00031348211065104>
17. Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, Mansky T, Grützmann R. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Ann Surg.* 2018;267(3):411–417. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002248>
18. Lequeu JB, Cottenet J, Facy O, Perrin T, Bernard A, Quantin C. Failure to rescue in patients with distal pancreatectomy: a nationwide analysis of 10,632 patients. *HPB (Oxford).* 2021;23(9):1410–1417. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.02.002>
19. Fischer C, Alvarico SJ, Wildner B, Schindl M, Simon J. The relationship of hospital and surgeon volume indicators and post-operative outcomes in pancreatic surgery: a systematic literature review, meta-analysis and guidance for valid outcome assessment. *HPB (Oxford).* 2023;25(4):387–399. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2023.01.008>
20. Papageorge MV, de Geus SWL, Woods AP, Ng SC, McAneny D, Tseng JF, et al. The Effect of Hospital Versus Surgeon Volume on Short-Term Patient Outcomes After Pancreaticoduodenectomy: a SEER-Medicare Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(4):2444–2451. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11196-3>
21. Ward ST, Dimick JB, Zhang W, Campbell DA, Ghaferi AA. Association Between Hospital Staffing Models and Failure to Rescue. *Ann Surg.* 2019;270(1):91–94. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002744>
22. Hartwig W, Werner J, Jäger D, Debus J, Büchler MW. Improvement of surgical results for pancreatic cancer. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):e476–e485. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70172-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70172-4)
23. Aiken LH, Clarke SP, Sloane DM, Sochalski J, Silber JH. Hospital nurse staffing and patient mortality, nurse burnout, and job dissatisfaction. *JAMA.* 2002;288(16):1987–1993. <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.1987>
24. Chen Q, Olsen G, Bagante F, Merath K, Idrees JJ, Akgul O, et al. Procedure-Specific Volume and Nurse-to-Patient Ratio: Implications for Failure to Rescue Patients Following Liver Surgery. *World J Surg.* 2019;43(3):910–919. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4859-4>
25. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery. *Med Care.* 2011;49(12):1076–1081. <https://doi.org/10.1097/mlr.0b013e3182329b97>
26. Hunger R, Mantke R. Outcome Quality Beyond the Mean - An Analysis of 43,231 Pancreatic Surgical Procedures Related to Hospital Volume. *Ann Surg.* 2022;276(1):159–166. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004315>
27. Amini N, Spolverato G, Kim Y, Pawlik TM. Trends in Hospital Volume and Failure to Rescue for Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(9):1581–1592. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2800-9>
28. Brown NS, Horns JJ, Scaife CL. Disparity in Access to High-Volume Facilities for Pancreatic Surgery: Intersection of Race, Socioeconomics, and Geography. *J Am Coll Surg.* 2026;242(2):355–364. <https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000001673>
29. Bloomfield GC, Radkani P, Nigam A, Namgoong J, Chou J, Park BU, et al. Approach to postpancreatectomy care Impacts outcomes: Retrospective Validation of the PORSCH trial. *Am J Surg.* 2024;237:115765. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2024.05.006>
30. Kuemmerli C, Tschuor C, Kasai M, Alseidi AA, Balzano G, Bouwense S, et al. Impact of enhanced recovery protocols after pancreatoduodenectomy: meta-analysis. *Br J Surg.* 2022;109(3):256–266. <https://doi.org/10.1093/bjs/znac436>
31. Hamad A, Pawlik TM, Ejaz A. Guide to Enhanced Recovery for Cancer Patients Undergoing Surgery: Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2021 Nov;28(12):6965–6969. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09717-1>
32. Bronsert M, Singh AB, Henderson WG, Hammermeister K, Meguid RA, Colborn KL. Identification of postoperative complications using electronic health record data and machine learning. *Am J Surg.* 2020;220(1):114–119. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.10.009>
33. Hollis RH, Graham LA, Lazenby JP, Brown DM, Taylor BB, Heslin MJ, et al. A Role for the Early Warning Score in Early Identification of Critical Postoperative Complications. *Ann Surg.* 2016;263(5):918–923. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001514>
34. Floortje van Oosten A, Smits FJ, van den Heuvel DAF, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Diagnosis and management of post-pancreatectomy hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2019;21(8):953–961. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.02.011>

35. Baker TA, Aaron JM, Borge M, Pierce K, Shoup M, Aranha GV. Role of interventional radiology in the management of complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2008;195(3):386–390; discussion 390. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.12.026>
36. Khoo CY, Tan HL, Tan TQW, Yeo DBX, Koh YX, Teo JY, et al. Critical appraisal of postpancreatectomy hemorrhage after pancreatoduodenectomy: an analysis of risk factors, treatment and outcomes in 860 consecutive cases. *Pancreatology.* 2025;25(5):743–751. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2025.05.015>

References

1. Portuondo JI, Shah SR, Singh H, Massarweh NN. Failure to Rescue as a Surgical Quality Indicator: Current Concepts and Future Directions for Improving Surgical Outcomes. *Anesthesiology.* 2019;131(2):426–437. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002602>
2. Gleeson EM, Pitt HA, Mackay TM, Wellner UF, Williamsson C, Busch OR, et al. Failure to Rescue After Pancreatoduodenectomy: A Transatlantic Analysis. *Ann Surg.* 2021;274(3):459–466. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005000>
3. Smits FJ, Henry AC, Besselink MG, Busch OR, van Eijck CH, Arntz M, et al. Algorithm-based care versus usual care for the early recognition and management of complications after pancreatic resection in the Netherlands: an open-label, nationwide, stepped-wedge cluster-randomised trial. *Lancet.* 2022;399(10338):1867–1875. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00182-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00182-9)
4. Solodkiy VA, Kriger AG, Gorin DS, Dvukhzhilov MV, Akhaladze GG, Goncharov SV, et al. Pancreaticoduodenectomy – results and prospects (two-center study). *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2023;5:13–21. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202305113>
5. Rosero EB, Romito BT, Joshi GP. Failure to rescue: A quality indicator for postoperative care. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2021;35(4):575–589. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.09.003>
6. van Rijssen LB, Zwart MJ, van Dieren S, de Rooij T, Bonsing BA, Bosscha K, et al. Variation in hospital mortality after pancreatoduodenectomy is related to failure to rescue rather than major complications: a nationwide audit. *HPB (Oxford).* 2018;20(8):759–767. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.02.640>
7. Pastrana Del Valle J, Mahvi DA, Fairweather M, Wang J, Clancy TE, Ashley SW, et al. The improvement in post-operative mortality following pancreaticoduodenectomy between 2006 and 2016 is associated with an improvement in the ability to rescue patients after major morbidity, not in the rate of major morbidity. *HPB (Oxford).* 2021;23(3):434–443. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.07.013>
8. Wells CI, Bhat S, Xu W, Varghese C, Keane C, Baraza W, et al. Variation in the definition of 'failure to rescue' from postoperative complications: a systematic review and recommendations for outcome reporting. *Surgery.* 2024;175(4):1103–1110. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.12.006>
9. Uramatsu M, Fujisawa Y, Barach P, Osakabe H, Matsumoto M, Nagakawa Y. Failure to Rescue After Surgery for Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Narrative Synthesis of Risk Factors and Safety Strategies. *Cancers (Basel).* 2025;17(19):3259. <https://doi.org/10.3390/cancers17193259>
10. Gleeson EM, Clarke JR, Morano WF, Shaikh MF, Bowne WB, Pitt HA. Patient-specific predictors of failure to rescue after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2019;21(3):283–290. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.07.022>
11. El Amrani M, Clement G, Lenne X, Farges O, Delpero JR, Theis D et al. Failure-to-rescue in Patients Undergoing Pancreatectomy: Is Hospital Volume a Standard for Quality Improvement Programs? Nationwide Analysis of 12,333 Patients. *Ann Surg.* 2018;268(5):799–807. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002945>
12. PancreasGroup.org Collaborative. Pancreatic surgery outcomes: multicentre prospective snapshot study in 67 countries. *Br J Surg.* 2024;111(1):znad330. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad330>
13. Varley PR, Geller DA, Tsung A. Factors influencing failure to rescue after pancreaticoduodenectomy: a National Surgical Quality Improvement Project Perspective. *J Surg Res.* 2017;214:131–139. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.09.005>
14. Tamirisa NP, Parmar AD, Vargas GM, Mehta HB, Kilbane EM, Hall BL, et al. Relative Contributions of Complications and Failure to Rescue on Mortality in Older Patients Undergoing Pancreatectomy. *Ann Surg.* 2016;263(2):385–391. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001093>
15. Pecorelli N, Capretti G, Sandini M, Damascelli A, Cristel G, De Cobelli F, et al. Impact of Sarcopenic Obesity on Failure to Rescue from Major Complications Following Pancreaticoduodenectomy for Cancer: Results from a Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(1):308–317. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6216-5>

16. Li V, Serrano PE. Prediction of Postoperative Mortality in Patients With Organ Failure Following Pancreaticoduodenectomy. *Am Surg*. 2023;89(5):1519–1526. <https://doi.org/10.1177/00031348211065104>
17. Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, Mansky T, Grützmann R. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Ann Surg*. 2018;267(3):411–417. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002248>
18. Lequeu JB, Cottenet J, Facy O, Perrin T, Bernard A, Quantin C. Failure to rescue in patients with distal pancreatectomy: a nationwide analysis of 10,632 patients. *HPB (Oxford)*. 2021;23(9):1410–1417. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.02.002>
19. Fischer C, Alvarico SJ, Wildner B, Schindl M, Simon J. The relationship of hospital and surgeon volume indicators and post-operative outcomes in pancreatic surgery: a systematic literature review, meta-analysis and guidance for valid outcome assessment. *HPB (Oxford)*. 2023;25(4):387–399. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2023.01.008>
20. Papageorge MV, de Geus SWL, Woods AP, Ng SC, McAneny D, Tseng JF, et al. The Effect of Hospital Versus Surgeon Volume on Short-Term Patient Outcomes After Pancreaticoduodenectomy: a SEER-Medicare Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(4):2444–2451. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11196-3>
21. Ward ST, Dimick JB, Zhang W, Campbell DA, Ghaferi AA. Association Between Hospital Staffing Models and Failure to Rescue. *Ann Surg*. 2019;270(1):91–94. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002744>
22. Hartwig W, Werner J, Jäger D, Debus J, Büchler MW. Improvement of surgical results for pancreatic cancer. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):e476–e485. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70172-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70172-4)
23. Aiken LH, Clarke SP, Sloane DM, Sochalski J, Silber JH. Hospital nurse staffing and patient mortality, nurse burnout, and job dissatisfaction. *JAMA*. 2002;288(16):1987–1993. <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.1987>
24. Chen Q, Olsen G, Bagante F, Merath K, Idrees JJ, Akgul O, et al. Procedure-Specific Volume and Nurse-to-Patient Ratio: Implications for Failure to Rescue Patients Following Liver Surgery. *World J Surg*. 2019;43(3):910–919. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4859-4>
25. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery. *Med Care*. 2011;49(12):1076–1081. <https://doi.org/10.1097/mlr.0b013e3182329b97>
26. Hunger R, Mantke R. Outcome Quality Beyond the Mean - An Analysis of 43,231 Pancreatic Surgical Procedures Related to Hospital Volume. *Ann Surg*. 2022;276(1):159–166. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004315>
27. Amini N, Spolverato G, Kim Y, Pawlik TM. Trends in Hospital Volume and Failure to Rescue for Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(9):1581–1592. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2800-9>
28. Brown NS, Horns JJ, Scaife CL. Disparity in Access to High-Volume Facilities for Pancreatic Surgery: Intersection of Race, Socioeconomics, and Geography. *J Am Coll Surg*. 2026;242(2):355–3364. <https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000001673>
29. Bloomfield GC, Radkani P, Nigam A, Namgoong J, Chou J, Park BU, et al. Approach to postpancreatectomy care Impacts outcomes: Retrospective Validation of the PORSCH trial. *Am J Surg*. 2024;237:115765. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2024.05.006>
30. Kuemmerli C, Tschuor C, Kasai M, Alseidi AA, Balzano G, Bouwense S, et al. Impact of enhanced recovery protocols after pancreatoduodenectomy: meta-analysis. *Br J Surg*. 2022;109(3):256–266. <https://doi.org/10.1093/bjs/znac436>
31. Hamad A, Pawlik TM, Ejaz A. Guide to Enhanced Recovery for Cancer Patients Undergoing Surgery: Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2021 Nov;28(12):6965–6969. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09717-1>
32. Bronsert M, Singh AB, Henderson WG, Hammermeister K, Meguid RA, Colborn KL. Identification of postoperative complications using electronic health record data and machine learning. *Am J Surg*. 2020;220(1):114–119. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.10.009>
33. Hollis RH, Graham LA, Lazenby JP, Brown DM, Taylor BB, Heslin MJ, et al. A Role for the Early Warning Score in Early Identification of Critical Postoperative Complications. *Ann Surg*. 2016;263(5):918–923. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001514>
34. Floortje van Oosten A, Smits FJ, van den Heuvel DAF, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Diagnosis and management of post-pancreatectomy hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2019;21(8):953–961. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.02.011>
35. Baker TA, Aaron JM, Borge M, Pierce K, Shoup M, Aranha GV. Role of interventional radiology in the management of complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2008;195(3):386–390; discussion 390. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.12.026>
36. Khoo CY, Tan HL, Tan TQW, Yeo DBX, Koh YX, Teo JY, et al. Critical appraisal of postpancreatectomy hemorrhage after pancreatoduodenectomy: an analysis of risk factors, treatment and outcomes in 860 consecutive cases. *Pancreatolgy*. 2025;25(5):743–751. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2025.05.015>

Информация об авторе:

Егоров Василий Иванович [✉] – к.м.н., доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация; врач-онколог онкологического отделения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. профессора М. З. Сигала», г. Казань, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>, eLibrary SPIN: 7794-4210, AuthorID: 829829, Scopus Author ID: 7202505136, WoS ResearcherID: P-3359-2017

Information about author:

Vasily I. Egorov [✉] – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; Oncologist, Department of Oncology, Republican Clinical Oncology Dispensary named after prof. M.Z. Sigal, Kazan, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>, eLibrary SPIN: 7794-4210, AuthorID: 829829, Scopus Author ID: 7202505136, WoS ResearcherID: P-3359-2017



Половые различия в онкологии: от молекулярных механизмов к персонализированной терапии

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина[✉], А. И. Шихлярова, Е. И. Сурикова,
И. В. Нескубина, Н. Д. Черярина

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

✉ valerryana@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Эпидемиологические исследования показывают существование половых различий в онкологической заболеваемости и смертности. Накоплен большой объем наблюдений, свидетельствующих о различиях в реакции на противоопухолевую химиотерапию в зависимости от пола – у женщин токсичность более выражена, чем у мужчин. При этом выживаемость женщин, т. е. эффективность химиотерапии у них также выше. Однако половые различия в онкологии остаются недооцененным фактором, связанным с биологией опухоли, эффективностью терапии и выживаемостью пациентов.

Цель исследования. Систематизировать современные данные о влиянии пола на биологию злокачественных опухолей, эффективность и токсичность терапии, обосновать необходимость интеграции пола как ключевого фактора в исследования и клиническую практику для повышения персонализации терапии.

Материалы и методы. Был проведен систематический поиск публикаций в международных базах данных: PubMed, Web of Science, Scopus и Elibrary.ru за период 2010–2025 гг. Критериями отбора публикаций являлись их научная значимость, релевантность тематике исследования и соответствие современным стандартам доказательной медицины.

Результаты. В опубликованных исследованиях продемонстрировано существование значимых половых различий в эпидемиологии злокачественных заболеваний, эффективности противоопухолевой терапии, влиянии коморбидных состояний. Проведенный анализ этих работ убедительно свидетельствует о том, что половые различия играют фундаментальную роль во всех аспектах онкологии – от молекулярных механизмов канцерогенеза до клинических исходов. Однако, несмотря на накопленные доказательства, половой фактор недостаточно учитывается в клинической практике.

Заключение. Учет половых особенностей в онкологии позволит оптимизировать схемы лечения, улучшить выживаемость и снизить побочные эффекты терапии, усовершенствовать прогностические модели, что обеспечит истинно персонализированную терапию с учетом биологических особенностей мужчин и женщин.

Ключевые слова: половые различия, онкология, биология рака, персонифицированная терапия, коморбидные заболевания, метаболизм, токсичность химиотерапии

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Шихлярова А. И., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Черярина Н. Д. Половые различия в онкологии: от молекулярных механизмов к персонализированной терапии. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(1): 77-94.
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-6> EDN: SBFEQO

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

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

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

Статья поступила в редакцию 05.07.2025; одобрена после рецензирования 16.02.2026; принята к публикации 27.02.2026.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Шихлярова А. И., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., 2026

Sex differences in oncology: from molecular mechanisms to personalized therapy

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina✉, A. I. Shikhlyarova, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, N. D. Cheryarina

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

✉ valerryana@yandex.ru

ABSTRACT

Epidemiological studies demonstrate the existence of sex differences in cancer incidence and mortality. A substantial body of evidence indicates sex-related differences in responses to anticancer chemotherapy: women experience higher treatment-related toxicity than men, while at the same time exhibiting better survival, i.e., greater therapeutic efficacy. However, sex differences in oncology remain an underappreciated factor related to tumor biology, treatment efficacy, and patient survival.

Purpose of the study. This review aims to systematically consolidate current evidence on the influence of sex on malignant tumor biology, therapeutic efficacy, and toxicity, and to support the integration of sex as a fundamental variable in oncological research and clinical practice to advance personalized treatment approaches.

Materials and methods. A systematic literature search was conducted in the PubMed, Web of Science, Scopus, and eLibrary.ru databases for publications from 2010 to 2025. Studies were selected based on scientific relevance, topical relevance, and compliance with contemporary standards of evidence-based medicine.

Results. The analysis identified numerous studies demonstrating significant sex-based differences in cancer epidemiology, the efficacy of anti-cancer therapy, and the impact of comorbid conditions. The synthesized evidence indicates that sex differences play a fundamental biological role across all aspects of oncology, from molecular mechanisms of carcinogenesis to clinical outcomes. However, despite the accumulated evidence, sex as a biological variable remains insufficiently considered in routine clinical practice.

Conclusion. Consideration of sexual characteristics in oncology would optimize treatment regimens, improve survival rates, reduce therapy side effects, and enhance prognostic models. This would ensure personalized therapy that considers the biological characteristics of men and women.

Keywords: sex differences, oncology, cancer biology, personalized therapy, comorbid diseases, metabolism, chemotherapy toxicity

For citation: Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Shikhlyarova A. I., Surikova E. I., Neskubina I. V., Cheryarina N. D. Sex differences in oncology: from molecular mechanisms to personalized therapy. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(1): 77-94. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-6> EDN: SBFEQO

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

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

E-mail: valerryana@yandex.ru

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

Funding: this work was not funded.

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

The article was submitted 05.07.2025; approved after reviewing 16.02.2026; accepted for publication 27.02.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Важность пола и гендера во влиянии на биологические особенности заболеваний и эффективность терапии, известное в других областях медицины, таких как кардиология, остается недооцененной в онкологии. Учитывая современные тенденции к персонализации терапии в лечении злокачественных новообразований (ЗНО), исследование биологии половых различий в онкологии представляет значительную научную и клиническую актуальность. Формирование половых различий при ЗНО характеризуется неоднородностью механизмов и может быть обусловлено воздействием циркулирующих половых гормонов, или не зависеть от уровня эстрогена, тестостерона или прогестерона и быть результатом половой дифференциации, процесса, который включает генетические и эпигенетические механизмы в дополнение к острому действию половых гормонов. Важно учитывать потенциал половых различий, чтобы существенно повлиять на клеточную и системную биологию злокачественных опухолей [1].

Цель исследования: систематизировать современные данные о влиянии пола на биологию злокачественных опухолей, эффективность и токсичность терапии, обосновать необходимость интеграции пола как ключевого фактора в исследовании и клиническую практику для повышения персонализации терапии.

Был проведен систематический поиск публикаций за период 2010–2025 гг. в следующих базах данных: PubMed, Web of Science, Scopus и E-library.ru, с использованием ключевых терминов «половые различия и рак», «реакция на иммунотерапию», «токсичность химиотерапии и специфичность для пола», «метаболизм рака и половой диморфизм», «доклинические модели рака и половые различия». Критериями отбора публикаций являлись их научная значимость, релевантность тематике исследования и соответствие современным стандартам доказательной медицины.

Эпидемиология и клинические проявления

Признание половых различий в онкологической заболеваемости произошло относительно недавно. Так, в 2011 г. Cook M. B. и соавт. обнаружили, что для подавляющего большинства видов опухолей стандартизованные по возрасту показатели смертности были выше у мужчин, чем у женщин.

При этом самый высокий показатель смертности у мужчин по сравнению с женщинами наблюдался при раке губы (5,51), гортани (5,37), глотки (4,47), пищевода (4,08) и мочевого пузыря (3,36) [2]. При большинстве видов рака выживаемость у мужчин была ниже, чем у женщин, но эти различия были значительно меньше, чем соответствующие показатели смертности: при раке губы (HR = 0,93), гортани (HR = 1,09), гортаноглотки (HR = 0,98), пищевода (HR = 1,05) и мочевого пузыря (HR = 0,83). Эти наблюдения говорят о том, что различия в заболеваемости, связанные с полом, в большей степени обусловлены этиологией, чем прогнозом. В последние годы значительные половые различия в заболеваемости и смертности от ЗНО признаны нормой, соотношение заболеваемости у мужчин и женщин колеблется от 1,26:1 до 4,86:1 [1]. Анализ более 14 млн случаев заболевания из Реестра рака, представляющих 99,9 % онкологической популяции Соединенных Штатов, подтвердил общее преобладание случаев рака у мужчин [3].

В 2014 г. Национальный институт здравоохранения США (NIH) объявил об обязательности учета пола как биологической переменной (SABV) в доклинических исследованиях, финансируемых NIH. Т.е. изучение обоих полов является руководящим принципом в биомедицинских исследованиях, который расширяет знания о здоровье. Учет SABV в доклинических исследованиях поможет создать базу знаний, которая будет лучше информировать о планировании клинических исследований и испытаний у человека. Включение в доклинические исследования обязательного изучения обоих полов со временем расширит неполную на данный момент базу знаний, которая играет решающую роль в разработке медицинской помощи с учетом пола [4].

Значимость этой инициативы стала очевидной после того, как увеличилось количество публикаций, в которых указывалось, что пол пациента является основным фактором, определяющим состояние здоровья, реакцию на лечение и продолжительность жизни [5].

Современные исследования выявили существенные половые различия в трех ключевых аспектах онкологии: заболеваемости различными типами ЗНО, ответе на иммунотерапию, частоте и выраженности побочных эффектов лечения [6]. Общие факторы, такие как образ жизни, канцерогенное воздействие, доступность медицинской

помощи, не могут полностью объяснить наблюдаемые половые различия в противоопухолевом иммунном ответе. В основе этих различий лежат фундаментальные биологические механизмы.

Понимание половых различий в эффективности лечения важно по следующим причинам: во-первых, баланс между эффективностью и токсичностью может быть улучшен за счет разработки рационально спроектированных доз химиопрепаратов, учитывающих пол; во-вторых, из-за потенциальных различий в биологии опухолей эффективность лечения мужчин и женщин может быть разной; в-третьих, понимание биологической основы половых различий в биологии опухолей позволит разработать более эффективные препараты с учетом пола [7].

Знания в области диагностики, лечения и профилактики заболеваний основаны на данных научных исследований, которые в основном проводились на мужских клетках, мышцах-самцах и мужчинах. Исторически сложилось так, что по нескольким причинам, в том числе из-за предполагаемой безопасности для женщин и их потомства, женщины детородного возраста не участвовали в клинических испытаниях. В результате медицинские исследования и лечение были сосредоточены на мужской физиологии. Предполагалось, что мужские и женские клетки и животные биологически идентичны, а доказательная медицина определялась клиническими испытаниями, которые проводились преимущественно на мужчинах [8].

Пол и гендер по-разному влияют на различные уровни исследований. Хотя пол – это биологический признак, связанный с генетикой, физиологией или анатомией, который определяет клетки и организмы как «мужские» или «женские», гендер, хотя и относится к поведенческим, социальным и культурным сферам, имеющим отношение к людям, но может опосредованно, нелинейно воздействовать на метаболизм. Поскольку гендер менее поддается исследованию в доклинических работах, следует остановиться на оценке такого признака, как пол. От фундаментальных исследований до клинической помощи – изучение обоих полов можно рассматривать как руководящий принцип, помогающий в разработке экспериментальных планов, выдвижении и проверке гипотез, а также в количественной оценке и расширении знаний, направленных на то, чтобы превратить открытия в пользу для здоровья как женщин, так и мужчин.

Биологические основы половых различий Генетика и опухоль

Область биологии и медицины, основанная на половых различиях, часто рассматривается как специализированная область интересов, а не как центральное направление медицинских исследований. Для успеха клинической помощи и трансляционной науки важно, чтобы врачи и исследователи осознавали, что заболевания, характеризуются различиями между женщинами и мужчинами в эпидемиологии, патофизиологии, клинических проявлениях, психологических эффектах, прогрессировании заболевания и реакции на лечение [5]. Фундаментальные половые различия, напрямую связанные с генетической неоднородностью между X- и Y-хромосомами и наследованием от родителей, существуют на молекулярном уровне во всех клетках человека. Эти половые различия сохраняются на протяжении всей жизни и не зависят от половых гормонов [9].

Oliva M. и соавт. составили каталог половых различий в экспрессии генов и ее генетической регуляции в 44 тканях человека, изученных в рамках проекта «Генотип-экспрессия в тканях» (GTEx, версия 8) [10]. Авторы продемонстрировали, что пол влияет на уровни экспрессии генов и клеточный состав образцов тканей разных органов. В общей сложности 37 % всех генов демонстрируют половозависимую экспрессию по крайней мере в одной ткани. Были выявлены локусы количественных признаков экспрессии (eQTL) с дифференцированным по половому признаку эффектом и охарактеризовано их клеточное происхождение. Объединив eQTL с половым диморфизмом и данными полногеномного исследования, выявили 58 ассоциаций генов с признаками, обусловленными генетической регуляцией экспрессии генов у одного из полов. Эти результаты дают обширную характеристику половых различий в транскриптоме человека и его генетической регуляции.

Проведенные исследования у больных с глиомами показали половые особенности экспрессии генетических локусов в тканях злокачественных опухолей. Было установлено, что изменения в уровнях экспрессии генетических локусов EGFR, SMO, NOCH1 и KDM1B при малигнизации клеток мозга у пациентов мужского и женского пола имеют разнонаправленный (увеличивающийся у пациентов мужского пола и уменьшающийся у пациентов женского пола) характер и должны учитываться при формировании групп риска при проведении плановой химиотерапии [11].

Генетически предопределенный пол влияет на результаты иммунотерапии

Усиление иммунитета против опухоли является основой разработки разных вариантов иммунотерапии, и повышение их эффективности в зависимости от пола представляет особый интерес. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) предназначены для усиления иммунного ответа в опухолях, которые избегают эффективного иммунного надзора, опосредованного Т-клетками. На основе крупномасштабного метаанализа ведутся споры о том, отличается ли эффективность иммунотерапии опухолей у пациентов мужского и женского пола [12–14].

Несмотря на преимущественную экспрессию рецепторов половых гормонов в иммунных клетках, X-хромосома содержит многочисленные гены, участвующие в иммунной функции, и ее неполная инактивация может усиливать противоопухолевые иммунные реакции у женщин. Напротив, потеря или подавление Y-сцепленных генов у мужчин была связана с повышенным риском развития ЗНО. Эстрогенные, прогестероновые и андрогенные сигнальные пути влияют как на врожденные, так и на адаптивные иммунные реакции, способствуя специфическим для пола исходам в прогрессировании опухоли и терапии. Половые различия также очевидны в эпигенетической регуляции экспрессии генов, клеточного старения, состава микробиоты, метаболизма и реакции на повреждение ДНК, что влияет на противоопухолевый иммунитет и эффективность иммунотерапии. В целом, комбинация половых хромосом, половых гормонов и гормональных рецепторов управляет фенотипом и функцией различных иммунных клеток, участвующих в опухолевом иммунитете. Однако половое неравенство в каждой конкретной иммунной клетке зависит от контекста и окружающей среды, учитывая, что предпочтительная экспрессия гормонального рецептора в иммунной клетке и уровни половых гормонов значительно колеблются на разных этапах жизни [6].

Botticelli A. и соавт. провели метаанализ клинических испытаний II–III фазы, в которых изучались препараты против CTLA-4, PD-1 и PD-L1. Были проанализированы данные о выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости с поправкой на пол в подгруппах в каждом испытании [12]. Три класса препаратов проанализированы отдельно. В двух клинических исследованиях применения

анти-CTLA-4 антител авторы обнаружили преимущество для мужчин по сравнению с женщинами по общей выживаемости (ОР 0,65, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,55–0,77 против ОР 0,79, 95 % ДИ 0,65–0,96, $p = 0,078$). Статистически значимых различий при применении анти-PD-1 антител не наблюдалось ни по общей выживаемости (мужчины против женщин: ОР 0,72, 95 % ДИ 0,64–0,83 против ОР 0,81, 95 % ДИ 0,70–0,94, $p = 0,285$), ни по выживаемости без прогрессирования (мужчины против женщин: ОР 0,66, 95 % ДИ 0,52–0,82 против ОР 0,85, 95 % ДИ 0,66–1,09, $p = 0,158$). Различия в выживаемости при анти-PD-L1-терапии не были оценены из-за недостатка данных. Авторы делают заключение, что в основе половых различий в отношении иммунотерапии могут лежать разные механизмы. Эти различия могут быть важны для определения иммунологических мишеней с целью проведения исследований по изучению новых комбинаций иммунотерапевтических препаратов.

Conforti F. и соавт. проанализировали 7133 исследований, 20 из них соответствовали критериям рандомизированных контролируемых испытаний ингибиторов ИКТ (ипилимумаб, тремелимумаб, ниволумаб или пембролизумаб), в которых сообщалось об общей выживаемости в зависимости от пола пациентов [13]. Авторы заключили, что ингибиторы ИКТ могут улучшить общую выживаемость пациентов с прогрессирующими опухолями, такими как меланома и немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), но выраженность этого эффекта зависит от пола. Кроме этого отмечалось, что будущие исследования должны гарантировать более широкое участие женщин в испытаниях и быть направлены на повышение эффективности иммунотерапии у женщин, возможно, с изучением различных иммунотерапевтических подходов у мужчин и женщин.

Wallis C. J.D. и соавт. провели рандомизированные клинические испытания, в которых иммунотерапия сравнивалась со стандартным лечением при прогрессирующих ЗНО солидных органов, если в качестве результата указывалась общая выживаемость и были доступны данные по полу пациентов [14]. Были исключены наблюдательные исследования, редакционные статьи, комментарии, обзорные статьи, публикации, не прошедшие рецензирование, исследования, в которых сравнивались различные схемы иммунотерапии, исследования, в которых использовались другие показатели онкологического ответа, а также исследования,

в которых были представлены данные только для одного пола. Стратифицированный анализ не выявил статистически значимой связи между полом пациента и эффективностью иммунотерапии при лечении прогрессирующего ЗНО с использованием общей выживаемости в качестве критерия.

Значительные половые различия в реакции на ингибиторы ИКТ (например, ингибиторы белка 1-PD1, лиганда 1-PDL1 и цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 – CTLA4) очевидны при анализе отдельных типов опухолей. Лечение анти-PD1 или анти-PDL1 антителами привело к тенденции к увеличению общей выживаемости и улучшению показателей ответа у отдельных женщин с НМРЛ по сравнению с мужчинами, однако, при колоректальном раке наблюдалась противоположная картина – улучшение показателей ответа у отдельных мужчин. При меланоме кожи общая выживаемость в ответ на лечение ингибиторами ИКТ (анти-PD1 или анти-CTLA4 по отдельности или в комбинации) была выше у мужчин, чем у женщин, в шести из семи клинических испытаний. Различия в реакции на меланому в зависимости от пола, вероятно, отражают значительно более редкое представление пептидов, полученных из опухолевых клеток, на молекулах главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I и II у молодых пациенток. Это не связано с презентационной способностью МНС, поскольку она оказалась сопоставимой у обоих полов. Объяснение заключается в том, что сильный иммунный надзор у молодых женщин отбирает мутации опухолевых клеток, которые лучше уклоняются от иммунного обнаружения [15].

Объединение данных по разным типам опухолей и методам лечения в исследованиях не позволило сделать однозначные выводы. Недостаточная представленность женщин, вероятно, является проблемой во многих исследованиях прежде всего в связи с тем, что в общей популяции женщин с нерепродуктивными видами ЗНО меньше, а также женщины, как правило, реже участвуют в клинических испытаниях. Нельзя исключить токсичность, связанную с воздействием многочисленных стандартных химиотерапевтических препаратов [16].

Метаболизм и опухоль. Половые различия в обмене веществ

Половые различия в метаболизме широко исследовались при половом созревании, во взрослом возрасте и при некоторых заболеваниях, таких как

ожирение, сахарный диабет (СД), дисфункция щитовидной железы, в основе которых лежит нарушение гормональной регуляции метаболических процессов, или хроническая нейрогенная боль (ХНБ), затрагивающая нейрорегуляторные механизмы.

Существуют данные о том, что СД 2-го типа (СД2) у мужчин обычно диагностируется в более молодом возрасте, но они имеют меньшую жировую массу тела, чем женщины. В то время как у женщин на момент постановки диагноза СД2 выявляется более высокая нагрузка факторов риска, чем у мужчин, включая более высокое артериальное давление и большую избыточную массу тела. Связывают такие особенности с половыми гормонами, которые в значительной степени способствуют предрасположенности к диморфному диабету. У женщин в пременопаузе эстрогены защищают от СД2, повышая чувствительность к инсулину и стимулированную глюкозой секрецию инсулина, а также смягчая апоптоз бета-клеток [17]. Кроме того, показано, что у женщин гиперандрогенные состояния, такие как синдром поликистозных яичников, были связаны с резистентностью к инсулину, непереносимостью глюкозы и повышенным риском СД2, в то время как гипоандрогения у мужчин была связана с ожирением и повышением уровня глюкозы и инсулина [18].

Дисфункция щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз) – распространенная патология, которая в 2–9 раз чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами [19, 20]. Исследования показывают, что дисфункция щитовидной железы по типу гипо- или гипертиреоза в зависимости от пола влияет на посттрансляционную модификацию белков, играя роль в возраст-зависимых сердечных заболеваниях [21].

В обзоре Франциянц Е. М. и соавт. представлены научные данные о клинических и экспериментальных исследованиях половых и гендерных отличий восприятия ХНБ, частого коморбидного заболевания, на фоне которого развивается и/или протекает рост злокачественных опухолей [22]. Авторы отмечают не только физиологические половые различия восприятия боли, реализующиеся в том числе и на уровне центральных регуляторных структур мозга, но и различия в фармакологической чувствительности к препаратам, снимающим болевой эффект. Из обзора следует, что значительная часть научных исследований подтверждает способность половых гормонов влиять на болевую чувствительность, а также, что женщины имеют более высокий риск возникновения ХНБ.

Половые различия, описанные в клеточной биологии, включая реакцию на генотоксический стресс [23], репарацию ДНК [24], мутационную нагрузку и онкогенные механизмы [25], метаболизм [26] и регуляцию клеточного цикла [27], а также в системной биологии, включая: иммунитет, метаболизм [28], восстановление тканей [29] и долголетие [30], оказываются клинически значимыми. Это говорит о необходимости их учета при разработке и усовершенствовании методов лечения всех онкологических пациентов.

Важнейшей адаптацией ЗНО, обеспечивающей быструю пролиферацию опухолевых клеток и их выживание в условиях сильного давления окружающей среды, является метаболическое перепрограммирование, т. е. изменение путей метаболизма глюкозы, липидов и аминокислот в опухолевых клетках. Однако половые различия в метаболизме опухолей мало изучены. Опухолевые клетки подвергаются метаболическому перепрограммированию, чтобы оптимизировать свою биомассу и выработку энергии, что позволяет им быстро размножаться. Метаболическое перепрограммирование включает в себя повышенное усвоение питательных веществ, усиление катаболического метаболизма для выработки АТФ и усиление анаболического метаболизма для выработки биомассы. Последнее также требует, чтобы опухолевые клетки перепрограммировали митохондриальный метаболизм, поскольку многие анаболические процессы происходят в митохондриях. Кроме того, опухолевые клетки должны быть способны адаптироваться к уникальным метаболическим стрессовым факторам, сопровождающим их рост, включая нехватку питательных веществ, недостаточное снабжение кислородом и усиление окислительного стресса [1]. Поскольку мужчины и женщины по-разному используют питательные вещества для метаболизма, вполне вероятно, что механизмы метаболического перепрограммирования опухолей у мужчин и женщин различаются. Например, для трансформации мужских клеток может потребоваться перепрограммирование метаболизма аминокислот и углеводов, в то время как для трансформации женских клеток может потребоваться перепрограммирование метаболизма жирных кислот. Важные половые различия в метаболизме опухолей подтверждаются двумя публикациями. В первой из них показано, что сверхэкспрессия гликолитических генов в глиоме низкой степени злокачественности коррелирует со

снижением выживаемости у мужчин, но не у женщин [31]. Используя ретроспективно полученные данные о транскриптом глиомы низкой степени злокачественности (LGG) из Атласа генома рака (TCGA), авторы обнаружили снижение выживаемости у мужчин, вызванное сверхэкспрессией гликолитических генов. У пациентов из этой группы с высоким уровнем гликолиза наблюдались значительные различия в наличии ключевых геномных изменений (например, делеция 1p/19q, CIC, EGFR, NF1, PTEN, FUBP1 и мутации IDH) по сравнению с группой с низким уровнем гликолиза. Хотя гликолитическая стратификация определяла неблагоприятный прогноз для мужчин независимо от степени тяжести, гистологии, статуса мутации TP53 и ATRX, неожиданно было обнаружено, что женщины с высокой экспрессией гликолитических генов и диким типом IDH прожили дольше, чем все остальные пациенты с диким типом. Проверка с использованием независимого набора данных по метаболомному анализу глиом 2-й степени показала, что гликолитические метаболиты избирательно распределяются у мужчин, а также выявил потенциальный половой диморфизм в метаболизме пирувата. Эти результаты указывают на потенциальную взаимосвязь между полом пациента, метаболизмом опухоли и геномными изменениями в определении исхода для пациентов с глиомой [31].

В другом исследовании была показана связь между большим количеством висцерального жира и снижением выживаемости у женщин с почечно-клеточной карциномой, но не у мужчин [28]. Для выявления влияния подкожной и висцеральной жировой ткани на выживаемость в зависимости от пола были использованы многовариантные модели пропорциональной регрессии Кокса. Профили экспрессии 39 гликолитических генов в опухолях этих пациентов были получены из Атласа генома рака для определения половых различий в метаболизме. Результаты: у женщин с подкожной и висцеральной жировой тканью более 30,9 % был повышен риск смерти (отношение шансов 3,66 [95 % ДИ 1,64–8,19]) по сравнению с 1,13 ([95 % ДИ 0,58–2,18] у мужчин, $p = 0,028$). Экспрессия генов, связанных с гликолизом, различалась у мужчин и женщин, а сочетание низкого уровня подкожной и висцеральной жировой ткани и низкого уровня гликолиза позволило выявить 19 женщин с лучшей общей выживаемостью ($p < 0,001$). Мутации SETD2 и VAP1 были наиболее распространены в опухолях

у женщин с высоким уровнем гликолиза ($p = 0,036$ и $0,001$ соответственно). Значимых различий в мутациях опухолей у пациентов с высоким и низким уровнем подкожной и висцеральной жировой ткани не выявлено. Авторами сделан вывод, что половые различия в метаболизме висцерального жира и глюкозы в опухоли могут стать основой для новой системы стратификации риска для пациентов с почечно-клеточным раком.

Метаболизм целого организма и отдельных его органов – динамичное состояние внутренней среды, очень чувствительное к различным факторам как в физиологических условиях, так и в условиях патологии. В частности, известно о преобладании мужчин среди больных раком легкого, что объясняют различными факторами, связанными с полом, в том числе более высокими показателями курения и потребления алкоголя среди мужчин, а также специфическими для пола биологическими факторами, такими как особенности иммунитета и обмена веществ, регулируемые половыми хромосомами и гормонами [32]. Однако, после пандемии COVID-19 различия в заболеваемости раком легких у мужчин и у женщин стали нивелироваться [33]. Были проведены исследования половых стероидов и эндотелина в крови и ткани легкого у мужчин и женщин с НМРЛ, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Установлено, что у женщин обнаруживаются особо выраженные изменения половых гормонов и эндотелина-1 в ткани легкого, которые связаны с тяжестью перенесенного вирусного заболевания [34, 35]. Кроме того, выявлены половые различия в содержании некоторых факторов системы инсулиноподобных факторов роста (IGF) в линии резекции легкого больных НМРЛ: у мужчин был выше уровень IGF-I и IGFBP-1, тогда как у женщин превалировал IGF-II. В то же время у пациентов с НМРЛ, тяжело перенесших ранее COVID-19, нарушались сигнальные пути инсулиноподобного фактора роста, а ткани легкого вне зависимости от половой принадлежности содержали значимо более высокие концентрации IGF-I и IGF-II, но меньшие уровни связывающего белка IGFBP-1 [36].

В обзоре научных исследований по половым различиям при раке пищевода продемонстрировано явное преобладание мужчин среди пациентов со злокачественными опухолями пищевода [37]. Авторы полагают, что эстрогены оказывают существенное влияние на каждую стадию канцерогенеза, связанного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [37].

Среди заболеваний, вызванных аномальным увеличением количества активных форм кислорода (АФК), ЗНО являются типичным заболеванием, которое демонстрирует половую специфику в развитии и злокачественности. У женщин продолжительность жизни выше, чем у мужчин, благодаря генетическим преимуществам, связанным с X-хромосомами, антиоксидантной защитной функции эстрогена и снижению воздействия внешних факторов риска, таких как алкоголь и курение. В исследовании Kim S. Y. и соавт. рассматриваются обычные биологические реакции на окислительный стресс и влияние АФК на развитие опухолей, а также описываются различия в заболеваемости и смертности в зависимости от пола и различия в окислительном стрессе [38]. Обобщается информация о том, как несколько важных факторов транскрипции регулируют вызванный АФК стресс и реакции *in vivo*, а также о том, как их экспрессия меняется под воздействием половых гормонов. Эстрогены связаны с устойчивостью к заболеваниям и лучшей работой митохондрий, а также снижают повреждение митохондрий и выработку АФК у женщин по сравнению с мужчинами. Кроме того, эстрогены влияют на активацию ядерного фактора-эритроидного 2 р45-родственного фактора 2 (NRF2) и регуляцию других факторов транскрипции, связанных с антиоксидантами, через NRF2, что приводит к положительным эффектам у женщин. Поскольку АФК воздействуют на различные молекулярные мишени в клетках, эффективное противоопухолевое лечение требует понимания потенциала АФК и учета характеристик исследуемой цели, таких как пол пациента. Данный обзор призван подчеркнуть необходимость рассмотрения половых особенностей как нового терапевтического подхода для эффективного регулирования АФК с учетом индивидуальных особенностей.

Воздействие химиотерапии в зависимости от пола пациента

Половые различия в реакции на токсичность при противоопухолевой химиотерапии имеют важное значение для оптимизации лечения. По инициативе Европейского общества медицинской онкологии в 2018 г. состоялся междисциплинарный семинар, посвященный теме различий в реакции на токсичность при противоопухолевой химиотерапии в зависимости от пола. Выводы, к которым пришли ученые, заключались в следующем: половые раз-

личия в биологии опухолей и в реакциях на противоопухолевые воздействия заслуживают большего внимания и систематического изучения [39].

При использовании некоторых схем химиотерапии токсичность, очевидно, выше у женщин, чем у мужчин [39]. Более высокая токсичность у женщин часто приводит к тому, что им редуцируют дозы препаратов по сравнению с мужчинами. В работе Davidson M. и соавт. были объединены данные о пациентах с прогрессирующим раком пищевода и желудка, рандомизированных для получения сопоставимых схем химиотерапии первой линии в рамках четырех проспективных исследований [40]. Установлено, что у женщин чаще наблюдался ряд побочных эффектов, включая тошноту и рвоту, диарею, стоматит и алопецию. При корректировке на потенциальные искажающие факторы риск возникновения желудочно-кишечной токсичности \geq III степени у пациенток был выше (скорректированное отношение шансов = 1,50; 95 % ДИ 1,07–2,12). У пациенток также наблюдалась значительно более высокая частота серьезных побочных эффектов при лечении, и в целом они получали сравнительно меньше циклов химиотерапии, чем мужчины.

Большая токсичность химиотерапии для женщин объясняется более медленным выведением токсинов из организма по сравнению с мужчинами. Schmuck R. и соавт. в своем исследовании смогли выявить несколько переменных, которые значительно различались у мужчин и женщин с колоректальным раком в отношении клинических, гистопатологических, терапевтических факторов и факторов исхода заболевания [41]. Отмечено, что при диагностике и лечении рака толстой кишки крайне важно учитывать пол пациента, что может способствовать более ранней диагностике заболевания у женщин. Кроме этого, следует оценивать способы повышения эффективности химиотерапии у женщин. Также авторы отмечают необходимость проведения рандомизированных исследований с учетом пола пациента.

Известно, что химиотерапия вызывает снижение массы скелетной мускулатуры и жировой ткани (кахексия), а пациенты в зависимости от пола по-разному реагируют на противоопухолевые препараты. Научные исследования характеризуются диспропорцией в количестве мужчин и женщин, гетерогенностью типов опухолей и схем химиотерапии, что создает проблемы при анализе влияния конкретных схем химиотерапии на изменения мускулатуры и жировой ткани в зависимости от пола [42].

Растет количество исследований, подтверждающих увеличение продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами при терапии всеми основными классами химиопрепаратов. Преимущество в общей выживаемости наблюдается у пациенток с раком пищевода и желудка, получавших лечение комбинацией алкилирующего препарата платины, пиримидинового антиметаболита и антрациклинового антибиотика, несмотря на установленную токсичность [40]. В ретроспективном анализе Whitley-Price P. и соавт. описано влияние пола на эффективность, побочные эффекты, интенсивность дозы и качество жизни [43]. Существенных различий в частоте ответа на химиотерапию (27 % против 31 %, $p = 0,44$), побочных эффектах 3-й или 4-й степени, дисфагии или качестве жизни между полами не наблюдалось, хотя женщины чаще сообщали о тошноте и рвоте любой степени (77 % против 66 %, $p = 0,0004$). При многофакторном анализе у женщин выживаемость без прогрессирования была выше, чем у мужчин (отношение рисков 0,83, 95 % ДИ 0,71–0,97, $p = 0,02$), но не общая выживаемость (отношение рисков 0,89, 95 % ДИ 0,75–1,05, $p = 0,17$). Авторы сделали вывод, что у женщин, получающих химиотерапию при НМРЛ, наблюдается более длительная выживаемость без прогрессирования заболевания, чем у мужчин, при этом не наблюдается различий в частоте ответа, серьезных побочных эффектах или качестве жизни.

Yang W. и соавт., используя количественную оценку реакции на основе визуализации, обнаружили, что стандартная терапия при глиобластоме более эффективна у женщин, чем у мужчин [44]. После применения вычислительного алгоритма к связанным данным о транскриптом глиобластомы и результатам лечения были выявлены молекулярные подтипы глиобластомы, различающиеся в зависимости от пола, в которых клеточный цикл и передача сигналов интегрин являются критическими факторами, определяющими выживаемость пациентов мужского и женского пола. Клиническая значимость сигнальных путей клеточного цикла и интегрин была дополнительно подтверждена корреляцией между экспрессией генов и чувствительностью к химиотерапии *in vitro* в панели клеточных линий глиобластомы, полученных от пациентов мужского и женского пола. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что более точное молекулярное типирование глиобластомы должно проводиться с учетом пола пациента, для повышения эффективности терапии всех пациентов

необходимо адаптировать схемы лечения к половым различиям в молекулярных механизмах.

Химиотерапевтические препараты из семейства таксанов обычно используются для лечения гормонорезистентного рака молочной железы, простаты и яичников, а также рака легких и других видов рака у женщин и мужчин. Несмотря на то, что таксаны являются предметом научных публикаций на протяжении более 50 лет и одними из наиболее широко используемых противоопухолевых препаратов на сегодняшний день, существует ограниченное количество исследований, характеризующих механизмы действия и токсичность таксанов в зависимости от пола [45]. Такие исследования важны для понимания наблюдаемых в клинической практике половых различий в эффективности химиотерапии при неблагоприятных фенотипах [46].

Несмотря на малочисленность доклинических исследований половых особенностей эффективности таксанов, опыт их длительного клинического применения свидетельствует о фармакологических различиях в зависимости от пола. В онкологии это особенно важно, поскольку расчет дозы химиопрепаратов назначается с учетом площади поверхности тела, а не фармакологии, и это приводит к различиям в токсичности терапии в зависимости от пола, что часто требует корректировки доз препаратов [7].

Таким образом, наблюдения клиницистов за реакциями на проводимую терапию пациентов разного пола, а также результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о необходимости проведения более многочисленных интервенционных клинических исследований оценки режимов дозирования химиопрепаратов с учетом пола. Результаты таких исследований помогут найти баланс между эффективностью терапии и токсичностью препаратов со значительными фармакологическими различиями в зависимости от пола пациентов, что особенно важно при заболеваниях со значительными различиями в эпидемиологии и/или исходах у мужчин и женщин. Следовательно, онкологические болезни разного пола должны рассматриваться как биологически различные группы, нуждающиеся в разработке особых подходов к лечению.

Экспериментальные исследования половых особенностей при различных злокачественных опухолях

Экспериментальные исследования злокачественных опухолей важны для изучения влияния

половой принадлежности на прогнозирование течения процесса, реакции на коморбидные заболевания и специальное противоопухолевое лечение [47]. Так, в экспериментальном исследовании было установлено, что рост и развитие перевивной меланомы B16/F10 у мышей линии C57Bl/6 имеет половую специфику – у самцов мышей опухолевый процесс протекает более агрессивно, чем у самок, что обусловлено физиологическими различиями нейрогуморальной системы, факторов неоангиогенеза и фибринолиза, а также антиоксидантной защиты [48].

Также в эксперименте было показано, что хроническая нейрогенная боль как коморбидное заболевание, на фоне которого растет меланома B16/F10 у мышей линии C57Bl/6, стимулирует опухолевый процесс, особенно увеличивая агрессивность меланомы у самок мышей, приводя к раннему метастазированию и уменьшению продолжительности жизни, а также специфично для пола влияет на каскад протеолитических ферментов, неоангиогенез и локальный гормоногенез [49].

В исследовании Франциянц Е. М. и соавт. была создана модель роста карциномы Герена на фоне СД, индуцированного аллоксаном, у крыс обоего пола. В ходе эксперимента было установлено, что СД стимулирует злокачественный процесс в организме экспериментальных животных, изменяя биологическую агрессивность опухоли, приводя у самцов к увеличению объема первичной опухоли, а у самок – к раннему метастазированию и уменьшению продолжительности жизни животных обоего пола. В ходе исследования влияния СД на рост злокачественных опухолей отмечена половая специфичность изменения различных регуляторных систем. Так, установлена половая специфичность реагирования тиреоидной регуляторной оси в ответ на рост карциномы Герена на фоне СД у крыс: на фоне снижения изменений уровня регуляторных пептидов в гипоталамусе и гипофизе у самцов в щитовидной железе повышались показатели свободных форм тиреоидных гормонов, а у самок снижались [50]. Позже авторами было проведено экспериментальное исследование влияния индуцированного гипотиреоза у крыс на рост злокачественных опухолей различных гистологических структур. Установлено, что гипотиреоз изменяет динамику роста перевивных карциномы Герена и саркомы С45: у самок уменьшает средние объемы опухолей и повышает продолжительность

жизни животных, тогда как у самцов оказывает тормозящее влияние на рост опухолей только на начальных этапах эксперимента, не влияя на продолжительность жизни [51]. При этом было показано, что гипотиреоз, на фоне которого росла карцинома Герена, оказывает специфическое для пола влияние на функциональную активность центральных и периферических звеньев основных регуляторных осей организма, а также на локальное содержание гормонов и факторов роста в опухоли [52].

Половая специфичность функциональной активности митохондрий при ЗНО

Учитывая половую специфичность риска заболеваемости и ответа на лечение практически всех злокачественных опухолей, нельзя не обратить внимание на митохондрии. Полагают, что эти органеллы являются местом выраженного полового диморфизма, включающего различия в интенсивности окислительных процессов, выработки АФК и устойчивости к окислительному стрессу, а также особенности энергетического обмена, синтеза гормонов, ионной регуляции и апоптоза [53].

Были проведены исследования, в которых показано, что митохондрии мозга обладают специфическими для пола различиями в морфологии, путях биогенеза, аутофагии, гибели клеток, уровне кальция и окислительно-восстановительном гомеостазе. При изучении функций митохондрий в условиях злокачественного роста как в самостоятельном варианте, так и на фоне коморбидной патологии, были показаны половые различия содержания нейростероидов в митохондриях клеток коры головного мозга животных [54]. Кроме того, авторы указывают на существование физиологического полового диморфизма нейростероидного статуса в митохондриях клеток коры головного мозга мышей линии C57BL/6.

В другом исследовании при изучении митохондрий клеток сердца у животных с перевивной меланомой были определены половые различия в стероидном статусе, как в норме, так и при патологических процессах у животных. Наибольшие изменения в стероидном статусе митохондрий выявлены у самок с меланомой B16/F10, тогда как у самцов со злокачественной опухолью изменения в митохондриях сердца были минимальные. Однако при сочетании ХНБ и меланомы B16/F10 отмечали сниженный гормональный фон именно у самцов. Несмотря на выявленные межполовые

различия, были определены и объединяющие особенности функционирования митохондрий сердца самок и самцов не зависимо от патологии – факт снижения уровня половых гормонов, что свидетельствует об ослаблении гормональной защиты митохондрий [55].

Кроме того, были установлены межполовые особенности митохондриального содержания цитохрома С в различных отделах кишечника у больных колоректальным раком. Практически при всех локализациях опухоли (кроме опухоли прямой кишки) митохондрии мужчин содержали больше цитохрома С, чем митохондрии женщин. При этом общим патологическим признаком, характеризующим митохондрии опухолевых клеток всех отделов кишечника, явилось высокое содержание цитохрома С, что возможно связано с интенсификацией процессов клеточного дыхания в опухоли для усиления ее роста [56].

Таким образом, различия в течении ЗНО у мужчин и женщин неоспоримы и обусловлены сложными взаимосвязанными факторами. В основе лежат врожденные генетические различия, последующие эпигенетические изменения и влияние половых гормонов. Хромосомы X и Y кодируют фундаментальные половые детерминанты регуляторов метаболизма, иммунитета и подавления опухолей. Выявление связанной с полом специфической регуляции генов в злокачественных опухолях позволяет прогнозировать новые подходы к индивидуальному лечению мужчин и женщин. Бóльшая уязвимость мужчин к повреждениям генома указывает на приоритетность у них скрининга, диагностики и терапевтического вмешательства в более раннем возрасте, чем у женщин [57]. Изучение и анализ половых особенностей метаболизма химиопрепаратов и его генной регуляции, показанное на примере рака толстой кишки [58], поможет усовершенствовать химиотерапию онкологических больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ современных данных убедительно демонстрирует, что половые различия играют фундаментальную роль во всех аспектах онкологии – от молекулярных механизмов канцерогенеза до клинических исходов. Многочисленные исследования подтверждают существование значимых различий в эпидемиологии злокачественных заболеваний, эффективности противоопухолевой

терапии, влиянии коморбидных состояний в зависимости от пола пациента. В дальнейших исследованиях необходимо учитывать пол пациента при анализе полученных результатов и формулировке выводов с целью совершенствования прогности-

ческих моделей, оптимизации схем противоопухолевого лечения. Интеграция в онкологию подхода с учетом биологических особенностей мужчин и женщин позволит усилить персонализацию терапии онкологических больных.

Список источников

1. Rubin JB, Lagas JS, Broestl L, Sponagel J, Rockwell N, Rhee G, et al. Sex differences in cancer mechanisms. *Biol Sex Differ*. 2020 Apr 15;11(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00291-x>
2. Cook MB, McGlynn KA, Devesa SS, Friedman ND, Anderson WF. Gender differences in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiology & Prevention Biomarkers*. 2011 Aug;20(8):1629–1637. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-11-0246>
3. Dong M, Cioffi G, Wang J, Waite KA, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Sex Differences in Cancer Incidence and Survival: A Pan-Cancer Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Jul;29(7):1389–1397. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-20-0036>
4. Clayton JA, Collins FS. Policy: NIH should consider gender in cell and animal research. *Nature*. 2014 May 15;509(7500):282–283. <https://doi.org/10.1038/509282a>
5. Move-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020 Aug 22;396(10250):565–582. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31561-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31561-0)
6. Tao X, Wang Y, Xiang B, Hu D, Xiong W, Liao W, et al. Sex bias in tumor immunity: insights from immune cells. *Theranostics*. 2025 Mar 31;15(11):5045–5072. <https://doi.org/10.7150/thno.106465>
7. Wagner AD. Sex differences in the effects of chemotherapy in cancer and why we need to reconsider the dosing of BSA-based chemotherapy. *ESMO Open*. 2020 Sep;5(5):e000770. <https://doi.org/10.1136/esmooopen-2020-000770>
8. Clayton JA. Studying both sexes: a guiding principle for biomedicine. *FASEB J*. 2016 Feb;30(2):519–524. <https://doi.org/10.1096/fj.15-279554>
9. Baran Y, Subramaniam M, Beaton A, Tukiainen T, Tsang EK, Rivas MA, et al.; GTEx Consortium; Lee JB, Rodriguez-Santana JR, Burchard EG, Seybold MA, MacArthur DG, Montgomery SB, Zeitlen NA, Lappalainen T. The landscape of genomic imprinting in diverse adult human tissues. *Genome Res*. 2015 Jul;25(7):927–936. <https://doi.org/10.1101/gr.192278.115>
10. Oliva M, Muñoz-Aguirre M, Kim-Hellmuth S, Wucher V, Gewirtz ADH, Cotter DJ, et al. The impact of sex on gene expression across human tissues. *Science*. 2020 Sep 11;369(6509):eaba3066. <https://doi.org/10.1126/science.aba3066>
11. Кит О. И., Пушкин А. А., Росторгуев Э. Е., Поркшеян Д. Х., Франциянц Е. М., Кузнецова Н. С., и др. Гендерные особенности экспрессии генетических локусов в тканях глиом. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(5):57. <https://doi.org/10.17513/spno.28068>
12. Botticelli A, Onesti CE, Zizzari I, Cerbelli B, Sciattella P, Occhipinti M, et al. The sexist behaviour of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy? *Oncotarget*. 2017 Nov 1;8(59):99336–99346. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22242>
13. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Paz T, Martinelli M, Viale G, et al. Efficacy of cancer immunotherapy and patient gender: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018 Jun;19(6):737–746. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30261-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30261-4)
14. Wallis CJD, Butaney M, Satkunasivam R, Freedland SJ, Patel SP, Hamid O, et al. Association of Patient Sex With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Advanced Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):529–536. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5904>
15. Castro A, Pike RM, Zhang S, Thompson WK, Day KP, Alexandrov LB, et al. The strength of immune selection in tumors varies with sex and age. *Nat Commun*. 2020 Aug 17;11(1):4128. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17981-0>
16. Okyar A, Kumar SA, Filipinski E, Piccolo E, Ozturk N, Xandri-Monje H, et al. Sex-, feeding-, and circadian time-dependency of P-glycoprotein expression and activity - implications for mechanistic pharmacokinetics modeling. *Sci Rep*. 2019 Jul 19;9(1):10505. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46977-0>
17. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023 Jun;66(6):986–1002. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05891-x>
18. Raeisi-Dehkordi H, Thorand B, Beigrezaei S, Peters A, Rathman W, Adamski J, et al. The mediatory role of androgens on sex differences in glucose homeostasis and incidence of type 2 diabetes: the KORA study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Nov 15;23(1):411. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02494-7>
19. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet*. 2024 Oct 5;404(10460):1347–1364. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01614-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01614-3)

20. Li Q, Tang Y, Yu X, Qin G, Tian L, Cheng L, et al. Thyroid Function Reference Intervals by Age, Sex, and Race: A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med.* 2025 Jul;178(7):921–929. <https://doi.org/10.7326/annals-24-01559>
21. Olson AK, Zhu WZ, Ledee D. Sex alters thyroid hormone's effect on protein O-GlcNAcylation in the aged mouse heart. *BMC Mol Cell Biol.* 2025 Jun 10;26(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12860-025-00543-x>
22. Франциянц Е. М., Котиева И. М., Шейко Е. А., Сидоренко Ю. С. Есть ли гендерные отличия в восприятии боли. Клинические и экспериментальные исследования в онкологии. *Вопросы онкологии.* 2021;67(6):755–760. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-6-755-760>
23. Broestl L, Warrington NM, Grandison L, Abou-Antoun T, Tung O, Shenoy S, et al. Gonadal sex patterns p21-induced cellular senescence in mouse and human glioblastoma. *Commun Biol.* 2022;5:781. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03743-9>
24. Opattova A, Langie SAS, Milic M, Collins A, Brevik A, Coskun E, et al.; Working Group 5 of hCOMET (Cost action CA15132). A pooled analysis of molecular epidemiological studies on modulation of DNA repair by host factors. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2022 Apr-May;876-877:503447. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2022.503447>
25. Yang W, Rubin JB. Treating sex and gender differences as a continuous variable can improve precision cancer treatments. *Biol Sex Differ.* 2024 Apr 15;15(1):35. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00607-1>
26. Sponagel J, Jones JK, Frankfater C, Zhang S, Tung O, Cho K, et al. Sex differences in brain tumor glutamine metabolism reveal sex-specific vulnerabilities to treatment. *Med.* 2022 Nov 11;3(11):792-811.e12. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.08.005>
27. Cox-Flaherty K, Baird GL, Braza J, Guarino BD, Princiotto A, Ventetuolo CE, Harrington EO. Commercial human pulmonary artery endothelial cells have in-vitro behavior that varies by sex. *Pulm Circ.* 2022;12:e12165. <https://doi.org/10.1002/pul2.12165>
28. Nguyen GK, Mellnick VM, Yim AK, Salter A, Ippolito JE. Synergy of Sex Differences in Visceral Fat Measured with CT and Tumor Metabolism Helps Predict Overall Survival in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Radiology.* 2018 Jun;287(3):884–892. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018171504>
29. Andrew TW, Koepke LS, Wang Y, Lopez M, Steininger H, Struck D, et al. Sexually dimorphic estrogen sensing in skeletal stem cells controls skeletal regeneration. *Nat Commun.* 2022 Oct 30;13(1):6491. Erratum in: *Nat Commun.* 2024 Sep 13;15(1):8030. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51829-1>
30. Bronikowski AM, Meisel RP, Biga PR, Walters JR, Mank JE, Larschan E, et al. Sex-specific aging in animals: perspective and future directions. *Aging Cell.* 2022;21:e13542. <https://doi.org/10.1111/accel.13542>
31. Ippolito JE, Yim AK, Luo J, Chinnaiyan P, Rubin JB. Sexual dimorphism in glioma glycolysis underlies sex differences in survival. *JCI Insight.* 2017 Aug 3;2(15):e92142. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92142>
32. Zheng Q, Zhou J, Zhang Y, Wang T, Wu D, Pu Q, Mei J, Liao H, Liu L. Insights into sex differences in perioperative outcomes of non-small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res.* 2024 Oct 31;13(10):2549–2560. <https://doi.org/10.21037/tlcr-24-336>
33. Klotz LV, Deissner H, Eichhorn F. Gendermedizin bei Lungenerkrankungen [Gender medicine in lung diseases]. *Chirurgie (Heidelb).* 2024 Sep;95(9):730–735. <https://doi.org/10.1007/s00104-024-02141-7>
34. Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Шихлярова А. И., Черярина Н. Д., и др. Уровень половых стероидов в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. *Исследования и практика в медицине.* 2023;10(2):10–20. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-1>
35. Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Сурикова Е. И., Горошинская И. А., Бандовкина В. А., и др. Уровень эндотелина-1 в крови и ткани легкого у больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2023;(1):74–90. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-1-74-90>
36. Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., и др. Показатели семейства инсулиноподобных факторов роста в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2023;4(1):23–33. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-3>
37. Кит О. И., Франциянц Е. М., Колесников Е. Н., Снежко А. В., Мягков Р. Е. Факторы риска и гендерные различия при раке пищевода. *Поволжский онкологический вестник.* 2018;9(5):62–69.
38. Kim SY. Oxidative stress and gender disparity in cancer. *Free Radic Res.* 2022 Jan;56(1):90–105. <https://doi.org/10.1080/10715762.2022.2038789>
39. Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A, Buclin T, Cristina V, Csajka C, et al. Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1914–1924. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz414>

40. Davidson M, Wagner AD, Kouvelakis K, Nanji H, Starling N, Chau I, et al. Effect of gender on the efficacy and toxicity of chemotherapy in oesophageal and gastric cancer: a pooled analysis of four randomized trials. *Eur J Cancer*. 2019 Nov;121:40–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.010>
41. Schmuck R, Gerken M, Tiegen EM, Krebs I, Klinkhammer-Schalke M, Aigner F, et al. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic factors and outcomes in 185,967 patients with colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2020 Feb;405(1):71–80. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01850-6>
42. Kaur R, Klassen PN, Mazurak VC. Improving analysis of sexual dimorphism in body composition dynamics in the oncology setting: A scoping review. *Clin Nutr ESPEN*. 2025 Jun;67:673–684. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.03.169>
43. Whitley-Price P, Le Maitre A, Ding K, Lail N, Hirsch V, Seymour L, et al.; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Impact of gender on efficacy, adverse events, quality of life, and treatment delivery in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group's non-small cell lung cancer chemotherapy trials. *J Thorac Oncol*. 2010 May;5(5):640–648. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e3181d40a1b>
44. Yang W, Warrington NM, Taylor SJ, Whitmire P, Carrasco E, Singleton KW, et al. Sex differences in glioblastoma revealed by analysis of patient imaging, transcriptome, and survival data. *Sci Transl Med*. 2019 Jan 2;11(473):eaao5253. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao5253>
45. Khmlevski NN, Limoli KL. Sex differences in taxane toxicity. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 8; 14(14):3325. <https://doi.org/10.3390/cancers14143325>
46. Kim HI, Lim H, Moon A. Sex Differences in Cancer: Epidemiology, Genetics and Therapy. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018 Jul 1;26(4):335–342. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2018.103>
47. Rubin JB. Gender and sex interactions are intrinsic components of cancer phenotypes. *Nat Rev Cancer*. 2025 Aug;25(8):634–648. <https://doi.org/10.1038/s41568-025-00829-4>
48. Бандовкина В. А., Франциянц Е. М., Кит О. И. Нейроэндокринные и метаболические аспекты патогенеза меланомы: экспериментально-клиническое исследование. М., 2023, 328 с.
49. Котиева И. М. Хроническая нейрогенная боль как модификатор злокачественного процесса. М., 2024, 341 с.
50. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., и др. Влияние сахарного диабета как коморбидной патологии при росте карциномы Герена на функцию щитовидной железы у крыс обоего пола. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022;(1):105–116. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-1-105-116>
51. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., и др. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у крыс обоего пола при развитии карциномы Герена на фоне гипотиреоза. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(4):26–39. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>
52. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Салатова А. М., Аракелова А. Ю. Влияние роста перевивной карциномы Герена у крыс на активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляторных осей организма. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(2):134. <https://doi.org/10.17513/spno.31680>
53. Ventura-Clapier R, Moulin M, Piquereau J, Lemaire C, Mericskay M, Veksler V, Garnier A. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies. *Clin Sci (Lond)*. 2017 May 1;131(9):803–822. <https://doi.org/10.1042/cs20160485>
54. Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Каплиева И. В., Шихлярова А. И., Сурикова Е. И., Черярина Н. Д., и др. Содержание нейростероидов в митохондриях клеток коры головного мозга при развитии меланомы В16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021;11(4):54–61.
55. Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Черярина Н. Д., Бандовкина В. А., и др. Половые различия в содержании стероидных гормонов в митохондриях клеток сердца на этапах развития меланомы В16/F10, сопряженной с хронической нейрогенной болью. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021;11(3):40–47.
56. Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Петрова Ю. А. Особенности распределения митохондриального цитохрома С у больных колоректальным раком. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2024;(4):112–121. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2024-4-112-121>
57. Haupt S, Karamia F, Klein SL, Rubin JB, Haupt Y. Gender differences matter in cancer development and treatment. *Nat Rev Cancer*. 2021 Jun;21(6):393–407. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00348-y>

58. Lopez-Ramos SM, Kuijter ML, Ogino S, Fuchs SC, DeMeo DL, Glass K, Quackenbush J. Gene regulatory network analysis reveals sex-associated differences in drug metabolism in colon cancer. *Cancer Res.* 2018 Oct 1;78(19):5538–5547. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0454>

References

- Rubin JB, Lagas JS, Broestl L, Sponagel J, Rockwell N, Rhee G, et al. Sex differences in cancer mechanisms. *Biol Sex Differ.* 2020 Apr 15;11(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00291-x>
- Cook MB, McGlynn KA, Devesa SS, Friedman ND, Anderson WF. Gender differences in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiology & Prevention Biomarkers.* 2011 Aug;20(8):1629–1637. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-11-0246>
- Dong M, Cioffi G, Wang J, Waite KA, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Sex Differences in Cancer Incidence and Survival: A Pan-Cancer Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Jul;29(7):1389–1397. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-20-0036>
- Clayton JA, Collins FS. Policy: NIH should consider gender in cell and animal research. *Nature.* 2014 May 15;509(7500):282–283. <https://doi.org/10.1038/509282a>
- Move-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet.* 2020 Aug 22;396(10250):565–582. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31561-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31561-0)
- Tao X, Wang Y, Xiang B, Hu D, Xiong W, Liao W, et al. Sex bias in tumor immunity: insights from immune cells. *Theranostics.* 2025 Mar 31;15(11):5045–5072. <https://doi.org/10.7150/thno.106465>
- Wagner AD. Sex differences in the effects of chemotherapy in cancer and why we need to reconsider the dosing of BSA-based chemotherapy. *ESMO Open.* 2020 Sep;5(5):e000770. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000770>
- Clayton JA. Studying both sexes: a guiding principle for biomedicine. *FASEB J.* 2016 Feb;30(2):519–524. <https://doi.org/10.1096/fj.15-279554>
- Baran Y, Subramaniam M, Beaton A, Tukiainen T, Tsang EK, Rivas MA, et al.; GTEx Consortium; Lee JB, Rodriguez-Santana JR, Burchard EG, Seybold MA, MacArthur DG, Montgomery SB, Zeitlen NA, Lappalainen T. The landscape of genomic imprinting in diverse adult human tissues. *Genome Res.* 2015 Jul;25(7):927–936. <https://doi.org/10.1101/gr.192278.115>
- Oliva M, Muñoz-Aguirre M, Kim-Hellmuth S, Wucher V, Gewirtz ADH, Cotter DJ, et al. The impact of sex on gene expression across human tissues. *Science.* 2020 Sep 11;369(6509):eaba3066. <https://doi.org/10.1126/science.aba3066>
- Kit OI, Pushkin AA, Rostorguev EE, Porksheyan DK, Frantsiyants EM, Kuznetsova NS, et al. Gender features expression of genetic loci in glioma tissues. *Modern Problems of Science and Education.* 2018;(5):57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.28068>
- Botticelli A, Onesti CE, Zizzari I, Cerbelli B, Sciattella P, Occhipinti M, et al. The sexist behaviour of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy? *Oncotarget.* 2017 Nov 1;8(59):99336–99346. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22242>
- Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Paz T, Martinelli M, Viale G, et al. Efficacy of cancer immunotherapy and patient gender: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018 Jun;19(6):737–746. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30261-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30261-4)
- Wallis CJD, Butaney M, Satkunasivam R, Freedland SJ, Patel SP, Hamid O, et al. Association of Patient Sex With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Advanced Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1;5(4):529–536. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5904>
- Castro A, Pike RM, Zhang S, Thompson WK, Day KP, Alexandrov LB, et al. The strength of immune selection in tumors varies with sex and age. *Nat Commun.* 2020 Aug 17;11(1):4128. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17981-0>
- Okyar A, Kumar SA, Filipski E, Piccolo E, Ozturk N, Xandri-Monje H, et al. Sex-, feeding-, and circadian time-dependency of P-glycoprotein expression and activity - implications for mechanistic pharmacokinetics modeling. *Sci Rep.* 2019 Jul 19;9(1):10505. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46977-0>
- Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023 Jun;66(6):986–1002. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05891-x>
- Raeisi-Dehkordi H, Thorand B, Beigrezaei S, Peters A, Rathman W, Adamski J, et al. The mediatory role of androgens on sex differences in glucose homeostasis and incidence of type 2 diabetes: the KORA study. *Cardiovasc Diabetol.* 2024 Nov 15;23(1):411. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02494-7>
- Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet.* 2024 Oct 5;404(10460):1347–1364. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01614-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01614-3)
- Li Q, Tang Y, Yu X, Qin G, Tian L, Cheng L, et al. Thyroid Function Reference Intervals by Age, Sex, and Race: A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med.* 2025 Jul;178(7):921–929. <https://doi.org/10.7326/annals-24-01559>
- Olson AK, Zhu WZ, Ledee D. Sex alters thyroid hormone's effect on protein O-GlcNAcylation in the aged mouse heart. *BMC Mol Cell Biol.* 2025 Jun 10;26(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12860-025-00543-x>

22. Frantsiyants EM, Kotieva IM, Sheiko EA, Sidorenko YuS. Are there any gender differences in pain perception? Clinical and experimental studies in oncology. *Voprosy Onkologii*. 2021;67(6):755–760. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-6-755-760>
23. Broestl L, Warrington NM, Grandison L, Abou-Antoun T, Tung O, Shenoy S, et al. Gonadal sex patterns p21-induced cellular senescence in mouse and human glioblastoma. *Commun Biol*. 2022;5:781. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03743-9>
24. Opattova A, Langie SAS, Milic M, Collins A, Brevik A, Coskun E, et al.; Working Group 5 of hCOMET (Cost action CA15132). A pooled analysis of molecular epidemiological studies on modulation of DNA repair by host factors. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2022 Apr-May;876-877:503447. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2022.503447>
25. Yang W, Rubin JB. Treating sex and gender differences as a continuous variable can improve precision cancer treatments. *Biol Sex Differ*. 2024 Apr 15;15(1):35. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00607-1>
26. Sponagel J, Jones JK, Frankfater C, Zhang S, Tung O, Cho K, et al. Sex differences in brain tumor glutamine metabolism reveal sex-specific vulnerabilities to treatment. *Med*. 2022 Nov 11;3(11):792-811.e12. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.08.005>
27. Cox-Flaherty K, Baird GL, Braza J, Guarino BD, Princiotto A, Ventetuolo CE, Harrington EO. Commercial human pulmonary artery endothelial cells have in-vitro behavior that varies by sex. *Pulm Circ*. 2022;12:e12165. <https://doi.org/10.1002/pul2.12165>
28. Nguyen GK, Mellnick VM, Yim AK, Salter A, Ippolito JE. Synergy of Sex Differences in Visceral Fat Measured with CT and Tumor Metabolism Helps Predict Overall Survival in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Radiology*. 2018 Jun;287(3):884–892. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018171504>
29. Andrew TW, Koepke LS, Wang Y, Lopez M, Steininger H, Struck D, et al. Sexually dimorphic estrogen sensing in skeletal stem cells controls skeletal regeneration. *Nat Commun*. 2022 Oct 30;13(1):6491. Erratum in: *Nat Commun*. 2024 Sep 13;15(1):8030. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51829-1>
30. Bronikowski AM, Meisel RP, Biga PR, Walters JR, Mank JE, Larschan E, et al. Sex-specific aging in animals: perspective and future directions. *Aging Cell*. 2022;21:e13542. <https://doi.org/10.1111/ace1.13542>
31. Ippolito JE, Yim AK, Luo J, Chinnaiyan P, Rubin JB. Sexual dimorphism in glioma glycolysis underlies sex differences in survival. *JCI Insight*. 2017 Aug 3;2(15):e92142. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92142>
32. Zheng Q, Zhou J, Zhang Y, Wang T, Wu D, Pu Q, Mei J, Liao H, Liu L. Insights into sex differences in perioperative outcomes of non-small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res*. 2024 Oct 31;13(10):2549–2560. <https://doi.org/10.21037/tlcr-24-336>
33. Klotz LV, Deissner H, Eichhorn F. Gendermedizin bei Lungenerkrankungen [Gender medicine in lung diseases]. *Chirurgie (Heidelb)*. 2024 Sep;95(9):730–735. <https://doi.org/10.1007/s00104-024-02141-7>
34. Kit OI, Frantsiyants EM, Kharagezov DA, Bandovkina VA, Shikhlyarova AI, Cheryarina ND, et al. Levels of sex steroids in lung tissues of patients with non-small cell lung cancer after COVID-19 of different severity. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2023;10(2):10–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-1>
35. Kit OI, Frantsiyants EM, Kharagezov DA, Surikova EI, Goroshinskaya IA, Bandovkina VA, et al. Endothelin-1 level in blood and lung tissue in post-COVID-19 patients with non-small cell lung cancer. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2023;(1):74–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-1-74-90>
36. Kit OI, Frantsiyants EM, Kharagezov DA, Bandovkina VA, Cheryarina ND, Pogorelova YuA, et al. Indices of insulin-like growth factors family in the lung tissue of patients with non-small cell lung cancer after COVID-19 of various severity. *South Russian Journal of Cancer*. 2023;4(1):23–33. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-3>
37. Kit OI, Frantsiyants EM, Kolesnikov EN, Snezhko AV, Myagkov RE. Risk factors and gender differences in esophageal cancer. *Oncology Bulletin of the Volga region*. 2018;9(5):62–69. (In Russ.).
38. Kim SY. Oxidative stress and gender disparity in cancer. *Free Radic Res*. 2022 Jan;56(1):90–105.
<https://doi.org/10.1080/10715762.2022.2038789>
39. Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A, Buclin T, Cristina V, Csajka C, et al. Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1914–1924. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz414>
40. Davidson M, Wagner AD, Kouvelakis K, Nanji H, Starling N, Chau I, et al. Effect of gender on the efficacy and toxicity of chemotherapy in oesophageal and gastric cancer: a pooled analysis of four randomized trials. *Eur J Cancer*. 2019 Nov;121:40–47.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.010>
41. Schmuck R, Gerken M, Tiegen EM, Krebs I, Klinkhammer-Schalke M, Aigner F, et al. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic factors and outcomes in 185,967 patients with colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2020 Feb;405(1):71–80. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01850-6>
42. Kaur R, Klassen PN, Mazurak VC. Improving analysis of sexual dimorphism in body composition dynamics in the oncology setting: A scoping review. *Clin Nutr ESPEN*. 2025 Jun;67:673–684. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.03.169>

43. Whitley-Price P, Le Maitre A, Ding K, Lail N, Hirsch V, Seymour L, et al.; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Impact of gender on efficacy, adverse events, quality of life, and treatment delivery in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group's non-small cell lung cancer chemotherapy trials. *J Thorac Oncol*. 2010 May;5(5):640–648. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e3181d40a1b>
44. Yang W, Warrington NM, Taylor SJ, Whitmire P, Carrasco E, Singleton KW, et al. Sex differences in glioblastoma revealed by analysis of patient imaging, transcriptome, and survival data. *Sci Transl Med*. 2019 Jan 2;11(473):eaa05253. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao5253>
45. Khmylevski NN, Limoli KL. Sex differences in taxane toxicity. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 8; 14(14):3325. <https://doi.org/10.3390/cancers14143325>
46. Kim HI, Lim H, Moon A. Sex Differences in Cancer: Epidemiology, Genetics and Therapy. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018 Jul 1;26(4):335–342. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2018.103>
47. Rubin JB. Gender and sex interactions are intrinsic components of cancer phenotypes. *Nat Rev Cancer*. 2025 Aug;25(8):634–648. <https://doi.org/10.1038/s41568-025-00829-4>
48. Bandovkina VA, Frantsiyants EM, Kit OI. Neuroendocrine and metabolic aspects of melanoma pathogenesis: an experimental and clinical study. Moscow, 2023, 328 p. (In Russ.).
49. Kotieva IM. Chronic neurogenic pain as a modifier of the malignant process. Moscow, 2024, 341 p. (In Russ.).
50. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Cheryarina ND, et al. Impact of diabetes mellitus associated with Guerin's carcinoma growth on thyroid function in male and female rats. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2022;(1):105–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-1-105-116>
51. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Pogorelova YuA, et al. Changes in pathophysiology of tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats of both sexes with the development of Guerin's carcinoma on the background of hypothyroidism. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(4):26–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>
52. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Cheryarina ND, Salatova AM, Arakelova AYU. The effect of the growth of Heren's transferable carcinoma in rats on the activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal regulatory axes of the body. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(2):134. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31680>
53. Ventura-Clapier R, Moulin M, Piquereau J, Lemaire C, Mericskay M, Veksler V, Garnier A. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies. *Clin Sci (Lond)*. 2017 May 1;131(9):803–822. <https://doi.org/10.1042/cs20160485>
54. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Kaplieva IV, Shikhlyarova AI, Surikova EI, Cheryarina ND, et al. Levels of neurosteroids in mitochondria of the brain cortex cells during the development of B16/F10 melanoma in presence of chronic neurogenic pain. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021;11(4):54–61. (In Russ.).
55. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Kaplieva IV, Surikova EI, Cheryarina ND, Bandovkina VA, et al. Gender differences in levels of steroid hormones in heart cell mitochondria at the stages of B16/F10 melanoma development combined with chronic neurogenic pain. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021;11(3):40–47. (In Russ.).
56. Kit OI, Frantsiyants EM, Ilchenko SA, Bandovkina VA, Neskubina IV, Petrova YuA. Characteristics of mitochondrial cytochrome c distribution in patients with colorectal cancer. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2024;(4):112–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2024-4-112-121>
57. Haupt S, Karamia F, Klein SL, Rubin JB, Haupt Y. Gender differences matter in cancer development and treatment. *Nat Rev Cancer*. 2021 Jun;21(6):393–407. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00348-y>
58. Lopez-Ramos SM, Kuijjer ML, Ogino S, Fuchs SC, DeMeo DL, Glass K, Quackenbush J. Gene regulatory network analysis reveals sex-associated differences in drug metabolism in colon cancer. *Cancer Res*. 2018 Oct 1;78(19):5538–5547. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0454>

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, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

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

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

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, eLibrary SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, WoS ResearcherID: AAG-8748-2019

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

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

Information about authors:

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

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

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

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, eLibrary SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, WoS ResearcherID: AAG-8748-2019

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

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

Вклад авторов:

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

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – scientific management, writing the draft; Bandovkina V. A. – follow on revision of the text, final conclusion; Shikhlyarova A. I. – research concept, follow on revision of the text; Surikova E. I. – research concept, follow on revision of the text; Neskubina I. V. – research concept, follow on revision of the text; Cheryarina N. D. – research concept, follow on revision of the text. All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

Прогностическая значимость исследований CD44 и CK19 при плоскоклеточном раке головы и шеи

Хань Юяо[✉], С. И. Самойлова, И. В. Решетов, Сьюй Щицзюнь, Д. Н. Давидюк, Ян Синь, П. Т. Нводо, Н. С. Сукорцева, Т. А. Демура

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

✉ 2879320079@qq.com

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Анализ и обобщение современных научных сведений о роли экспрессии CD44 и CK19 в патогенезе плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), их диагностической и прогностической значимости, а также возможностей клинического применения и перспективах.

Материалы и методы. Обзор основан на анализе публикаций в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Embase, используя ключевые слова: «head and neck squamous cell carcinoma», «CD44», «CK19», «biomarker», «prognosis». Критерии включения: оригинальные исследования и метаанализы; исключались дублирующиеся и нерелевантные публикации. Сравнивались методы выявления CD44 и CK19, а также клинические и демографические характеристики изученных когорт в различных работах.

Результаты. Повышенная или аномальная экспрессия CD44 связана с большей агрессивностью, риском рецидива и метастазирования ПРГШ, а отдельные изоформы (CD44v4, CD44v6) могут указывать на резистентность и неблагоприятное течение. На экспрессию CD44 влияет ряд факторов (локализация, возраст, пол). Высокие уровни CK19 ассоциированы с низкой дифференцировкой, высокой злокачественностью и рисками рецидива; этот маркер часто выявляется при ВПЧ-ассоциированных опухолях. Иммуногистохимические и молекулярные тесты определения CK19 характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью. Современные исследования подтверждают тот факт, что совместная оценка CD44 и CK19 повышает точность стратификации риска и клинического мониторинга ПРГШ.

Заключение. CD44 и CK19 – перспективные биомаркеры для персонализированного подхода к диагностике и ведению пациентов с ПРГШ. Их комбинация улучшает раннюю стратификацию риска прогрессирования и рецидива, а также выбор оптимальных лечебных методов. Необходимы дальнейшие масштабные исследования и унификация методик для внедрения этих маркеров в клиническую практику с целью повышения выживаемости пациентов и улучшения их качества жизни.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, прогностические маркеры, CD44, CK19, биомаркеры, раковые стволовые клетки

Для цитирования: Хань Юяо, Самойлова С. И., Решетов И. В., Сьюй Щицзюнь, Давидюк Д. Н., Ян Синь, П. Т. Нводо, Сукорцева Н. С., Демура Т. А. Прогностическая значимость исследований CD44 и CK19 при плоскоклеточном раке головы и шеи. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(1): 95-110. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-7> EDN: SIEIJA

Для корреспонденции: Хань Юяо – аспирант кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 119991, Российская Федерация, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
E-mail: 2879320079@qq.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2235-1807>

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 08.10.2025; одобрена после рецензирования 05.02.2026; принята к публикации 27.02.2026.

© Хань Юяо, Самойлова С. И., Решетов И. В., Сьюй Щицзюнь, Давидюк Д. Н., Ян Синь, П. Т. Нводо, Сукорцева Н. С., Демура Т. А., 2026

Prognostic significance of CD44 and CK19 expression in head and neck squamous cell carcinoma

Han Yuyao[✉], S. I. Samoylova, I. V. Reshetov, Xu Shijun, D. N. Davidyuk, Yang Xinyi, P. T. Nwodo, N. S. Sukortseva, T. A. Demura

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

✉ 2879320079@qq.com

ABSTRACT

Purpose of the study. To analyze and synthesize current scientific evidence on the role of CD44 and CK19 expression in the pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), their diagnostic and prognostic significance, as well as their potential clinical applications and future perspectives.

Materials and methods. The review was based on an analysis of publications from PubMed, Scopus, Web of Science, and Embase using the following keywords: "head and neck squamous cell carcinoma", "CD44", "CK19", "biomarker", and "prognosis". The inclusion criteria comprised original studies and meta-analyses; duplicate and irrelevant publications were excluded. Methods for detecting CD44 and CK19, as well as the clinical and demographic characteristics of the studied cohorts, were compared across the included studies.

Results. Increased or aberrant CD44 expression was associated with greater tumor aggressiveness, a higher risk of recurrence and metastasis in HNSCC, while specific isoforms (CD44v4, CD44v6) may indicate therapeutic resistance and an unfavorable disease course. CD44 expression was influenced by several factors, including tumor site, age, and sex. Elevated CK19 levels were associated with poor differentiation, higher malignancy, and an increased risk of recurrence; this marker was frequently detected in HPV-associated tumors. Immunohistochemical and molecular assays for CK19 demonstrated high sensitivity and specificity. Recent studies confirm that the combined assessment of CD44 and CK19 improves the accuracy of risk stratification and clinical monitoring in HNSCC.

Conclusion. CD44 and CK19 are promising biomarkers for a personalized approach to the diagnosis and management of patients with HNSCC. Their combined use improves early risk stratification for disease progression and recurrence, as well as the selection of optimal treatment strategies. Further large-scale studies and methodological standardization are required to implement these biomarkers in clinical practice to improve patient survival and quality of life.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma, prognostic markers, CD44, CK19, biomarkers, cancer stem cells

For citation: Yuyao Han, Samoylova S. I., Reshetov I. V., Shijun Xu, Davidyuk D. N., Xinyi Yang, Nwodo P. T., Sukortseva N. S., Demura T. A. Prognostic significance of CD44 and CK19 expression in head and neck squamous cell carcinoma. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(1): 95-110. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-7> EDN: SIEIJA

For correspondence: Yuyao Han – PhD student, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation
E-mail: 2879320079@qq.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2235-1807>

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 08.10.2025; approved after reviewing 05.02.2026; accepted for publication 27.02.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) включает в себя опухоли различных локализаций: полости рта, носа, рото- и носоглотки, гортани [1]. По данным отчета GLOBOCAN 2022 г., ПРГШ является шестым по распространенности видом злокачественных новообразований (ЗНО) в мире. За последние несколько лет заболеваемость ПРГШ увеличилась в ряде стран, также этот вид рака остается одной из основных причин смерти в некоторых регионах [2]. ПРГШ составляет около 90 % всех случаев карцином головы и шеи [3], при этом имеет значительные различия в течении заболевания и его исходе в зависимости от локализации опухоли, гистологического подтипа и молекулярных характеристик [4]. Одним из ключевых проявлений гетерогенности являются различия на молекулярно-генетическом уровне. В настоящее время на основе крупномасштабного анализа транскриптома выделяют несколько молекулярных подтипов генной экспрессии, включая классический, неклассический, базальный и мезенхимальный подтипы [5]. Эти подтипы различаются по профилю генной экспрессии, спектру мутаций и клиническому поведению опухоли [6]. Также важную роль в стратификации пациентов и выборе тактики лечения играют отдельные молекулярные маркеры. К клинически значимым молекулярным маркерам плоскоклеточного рака головы и шеи относятся:

– экспрессия p16, которая является важным прогностическим фактором, особенно при опухолях ротоглотки; p16-позитивный статус рассматривается как суррогатный маркер ВПЧ-ассоциированного рака и, как правило, ассоциируется с более высокой общей и безрецидивной выживаемостью, а также с повышенной чувствительностью к лучевой терапии и химиолучевому лечению [7];

– рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) при ПРГШ имеет значение как важный маркер, определяющий пролиферацию и выживание опухолевых клеток, а также является основной терапевтической мишенью для анти-EGFR-препаратов, таких как цетуксимаб [8];

– PD-L1 является важным иммунологическим маркером, который при ПРГШ частично отражает состояние опухолевого иммунного микроокружения и используется для отбора пациентов, получающих ингибиторы контрольных точек иммунного ответа,

нацеленные на PD-1/PD-L1. Уровень экспрессии PD-L1 коррелирует с вероятностью ответа на иммунотерапию, однако не является абсолютным предиктором эффективности лечения [9, 10];

– маркеры CD44 и СК19 в настоящее время изучаются как потенциальные прогностические и предиктивные показатели, отражающие наличие опухолевых стволовых клеток, инвазивный и метастатический потенциал, а также возможную устойчивость к стандартным методам лечения [11].

На развитие и течение ПРГШ также оказывает влияние широкий спектр внешних и поведенческих факторов риска. К ним относятся употребление алкоголя, курение, воздействие экологических загрязнителей, вирусные инфекции, такие как вирус папилломы человека (ВПЧ) и вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) [12].

Несмотря на широкое применение новых методов лечения, пятилетняя общая выживаемость пациентов с ПРГШ остается низкой без значительного улучшения последние несколько десятилетий, что, по-видимому, связано с гетерогенностью опухоли на клеточном и молекулярном уровнях [12, 13]. Вследствие этого изучение чувствительных маркеров, предсказывающих прогноз и позволяющих оптимизировать выбор метода лечения пациентов, является чрезвычайно актуальным. Биомаркеры могут не только помочь оценить прогрессирование заболевания, но и предоставить врачам возможности для разработки более эффективных планов лечения. Исследования последних лет показали прогностическую значимость оценки маркеров раковых стволовых клеток, что позволяет использовать оценку их экспрессии в качестве предиктора течения болезни. Раковые стволовые клетки представляют собой популяцию клеток с потенциалом самообновления и многолинейной дифференцировки. Хотя они составляют лишь небольшую часть опухолевых клеток, они играют важную роль в прогрессировании опухоли, онкогенезе, метастазировании и резистентности к лечению [14]. Таким образом, оценка экспрессии маркеров раковых стволовых клеток становится важным инструментом прогноза при ПРГШ, наиболее изученными из которых являются CD44 и СК19.

Цель исследования: анализ и обобщение современных научных сведений о роли экспрессии CD44 и СК19 в патогенезе ПРГШ, их диагностической и прогностической значимости, а также возможностей клинического применения и перспективах.

CD44 как прогностический маркер при плоскоклеточном раке головы и шеи

CD44 – это трансмембранный гликопротеин, расположенный на 11-й хромосоме, молекулярное разнообразие которого возникает из-за альтернативного сплайсинга нескольких экзонов одного гена и посттрансляционных модификаций в различных типах клеток [15]. Девять из них представляют собой переменные участки, участвующие в образовании различных изоформ CD44 [16]. Структура CD44 включает четыре основных участка: внеклеточный домен, переменный регион, трансмембранный домен и цитоплазматический домен.

Посттрансляционные модификации CD44, такие как N- и O-гликозилирование, являются наиболее распространенными формами гликозилирования [17]. Разные изоформы CD44 демонстрируют разнообразные модели связывания при взаимодействии со своим лигандом гиалуроновой кислотой, что увеличивает их способность регулировать клеточные активности и вносит важный вклад в клеточную адгезию, миграцию и сигнализацию [18].

Экспрессия CD44 регулируется сигнальным путем ERK1/2. Активация ERK1/2 способствует экспрессии CD44, тогда как блокада ERK1/2 снижает экспрессию CD44. Этот путь играет ключевую роль в поддержании свойств раковых стволовых клеток и канцерогенной способности при ПРГШ [19]. Опухоль-ассоциированные макрофаги являются важным компонентом микроокружения опухоли и могут влиять на поведение опухолевых клеток путем секреции цитокинов и факторов роста. CD44 повышает инвазивность и способность опухолевых клеток к метастазированию за счет взаимодействия с опухоль-ассоциированными макрофагами. CD44 влияет на активацию сигнального пути PI3K-4EBP1-SOX2, регулируя доступность гиалуроновой кислоты и активность опухоль-ассоциированных макрофагов. Активация этого сигнального пути способствует формированию фенотипа раковых стволовых клеток и способствует росту и инвазии опухоли [20].

Исследования показали, что уровень экспрессии CD44 у пациентов с ПРГШ в значительной степени связан с неблагоприятным прогнозом, однако результаты относительно того, повышенная или пониженная экспрессия CD44 ассоциируется с худшим исходом, остаются противоречивыми. Тем не менее, большинство работ указывают, что аномальные изменения уровня экспрессии CD44 играют

важную роль в прогрессировании опухоли, рецидиве и резистентности к лечению. Так, в исследовании Ortiz R. C. и соавт. было обнаружено, что экспрессия CD44 значительно повышается при метастазах в лимфатические узлы и является независимым прогностическим фактором снижения общей выживаемости, выживаемости без признаков заболевания и выживаемости без рецидивов [21]. Однако в исследовании 2014 г. Нема К. и соавт. выявлено, что в тканях плоскоклеточного рака полости рта снижение экспрессии CD44 было связано с более высоким потенциалом метастазирования в лимфатические узлы, что позволяет предположить, что, в отличие от ряда других исследований, именно низкий уровень экспрессии CD44 в данном случае ассоциирован с повышенной инвазивностью опухоли [22]. Hier J. и соавт. отметили, что CD44 является важным прогностическим биомаркером рака головы и шеи. Их исследование показало, что высокая экспрессия CD44, регулируемая метилированием ДНК, тесно связана с повышенным риском распространения и рецидива опухоли, и эта связь особенно очевидна у пациентов с ВПЧ-негативным раком ротоглотки. В группе пациентов с заболеванием рака языка высокая экспрессия CD44 была связана с более низкой безрецидивной выживаемостью и более высоким риском метастазирования и рецидива [23]. В 2018 г. были изучены варианты подтипы CD44 – CD44v4 и CD44v6. Обнаружено, что их экспрессия тесно связана с резистентностью к лечению, местным рецидивом и риском метастазирования, что позволяет предположить, что эти подтипы также могут стать ценными биомаркерами для прогнозирования эффективности лечения [24]. В табл. 1 представлены результаты исследований о прогностическом значении CD44 при ПРГШ.

Экспрессию CD44 при ПРГШ, как правило, оценивают иммуногистохимически, однако иммунофлуоресцентные методики также демонстрируют высокую чувствительность и позволяют надежно выявлять данный маркер в различных типах клеток и тканей.

Цитокератин 19 (СК19) как прогностический маркер при плоскоклеточном раке головы и шеи

Цитокератин 19 относится к промежуточным филаментам и является важным белком цитоскелета, поддерживающий целостность эпителиальных клеток [37]. Представляет собой димер, образованный кислым низкомолекулярным кератином I типа и ос-

новным высокомолекулярным кератином II типа. Его изоэлектрическая точка составляет pH 5.2, короткая аминокислотная цепь CK19 молекулярной массе всего около 40 кДа. CK19 не имеет типичного C-концевого домена, что делает его самым маленьким представителем кератинов I типа [38]. CK19 играет важную роль в поддержании структуры и функции эпителиальных клеток и участвует в регуляции клеточной пролиферации и клеточного цикла. CK19 может усиливать инвазию, миграцию и пролиферацию раковых клеток, регулируя связанные сигнальные пути (Wnt/ β -катенин) [39]. Экспрессию GSK-3 регулирует путем активации сигнального пути Wnt/ β -катенин, влияя на путь AMPK/Nrf2/GPx4, тем самым контролируя экспрессию GPX4 и ACSL4. Установлено, что подавление CK19 путем активации экспрессии ACSL4 и ингибирования экспрессии GPX4 может способствовать ферроптозу и ингибировать развитие опухоли [40].

Исследования показали, что повышение экспрессии клеточного CK19 является биомаркером высокоинвазивной плоскоклеточной карциномы полости рта с метастатическим потенциалом, а также связано с более высокой частотой рецидивов опухоли и более низкой выживаемостью [41]. Известно, что ВПЧ нарушает нормальную программу дифференциации эпителиальных клеток посредством онкобелка E6/E7, что приводит к аномальной экспрессии низкомолекулярных кератинов, таких как CK19. Так, повышение уровня CK19 является одним из распространенных признаков ВПЧ-положительных опухолей и отражает нарушение дифференцировки опухоли. Таким образом, CK19 является не только маркером аномальной кератинизации, но и может служить важным иммуногистохимическим вспомогательным индикатором для оценки статуса ВПЧ-статуса [42, 43]. Увеличение экспрессии CK19 также связано с более высокой степенью злокачественности (G) и более высокой стадией по системе TNM¹ [44, 45]. В совокупности эти данные подтверждают, что CK19 играет значимую роль как диагностический и прогностический маркер при ПРГШ [46].

Имуногистохимическое выявление CK19 широко используется в клинической практике для верификации эпителиальной природы опухолевых клеток [47]. Применение специфических антител к CK19 повышает чувствительность диагностики,

а оценка характера и интенсивности окраски является важным инструментом для суждения о степени дифференцировки и биологических особенностях плоскоклеточных карцином [42]. Повышенный уровень экспрессии CK19, как правило, ассоциирован с низкой степенью дифференцировки и более злокачественным поведением опухоли, что делает иммуногистохимический анализ CK19 значимым компонентом прогностической оценки при ПРГШ [30, 48].

Для интраоперационного выявления метастазов, экспрессирующих CK19, в сторожевых лимфатических узлах при ПРГШ применяется метод OSNA (One-Step Nucleic Acid Amplification) – одноступенчатая амплификация нуклеиновых кислот на основе RT-LAMP. Данный метод продемонстрировал низкую частоту ложноотрицательных результатов и наивысшую чувствительность (90 %) и специфичность (95,6 %) по сравнению с RNA-ISH, qRT-PCR и иммуногистохимическим исследованием (ИГХ) [49, 50].

Анализ клинических исследований по оценке прогностического потенциала CK19 представлен в табл. 2.

Значение экспрессии CD44 и CK19 в клинической практике: преимущества и ограничения этих маркеров как прогностических индикаторов

CD44 и CK19 относятся к числу наиболее изученных молекулярных маркеров при ПРГШ, однако их истинная клиническая ценность проявляется прежде всего при комплексной, а не изолированной оценке.

С одной стороны, CD44 отражает инвазивный и стволоподобный потенциал опухоли: повышенная экспрессия (включая изоформу CD44s и варианты CD44v) во многих работах ассоциируется с более поздней стадией по TNM, инвазией, метастазированием и риском рецидива, а также с лекарственной резистентностью [24, 52]. С другой стороны, выраженная гетерогенность экспрессии CD44 между пациентами и внутри одной опухоли, ее зависимость от возраста, пола, локализации очага и применяемых методик окраски ограничивает надежность CD44 как единственного прогностического маркера.

CK19 более стабилен как эпителиальный маркер и широко используется для диагностики и прогностической оценки карцином [39]. Его повышенная экспрессия обычно связана с низкой степенью дифференцировки, более высокой стадией TNM и неблагоприятным прогнозом при ПРГШ [44–46]. Дополнительное кли-

¹ TNM (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) – международная классификация стадий злокачественных новообразований. – Прим. науч. ред.

<p>Таблица 1. Анализ клинических исследований, посвященных изучению прогностического значения CD44 Table 1. Analysis of clinical studies on the prognostic significance of CD44</p>	<p>Автор исследования, год публикации / Author, year of publication</p>	<p>Количество пациентов и локализация опухоли / Number of patients and tumor site</p>	<p>Методы определения / Detection methods</p>	<p>Заключение / Conclusion</p>
	<p>Singh B., 2023 [25]</p>	<p>110 пациентов с плоскоклеточным раком языка / 110 patients with tongue squamous cell carcinoma</p>	<p>qRT-PCR; иммуноферментный анализ / qRT-PCR; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)</p>	<p>Различные изоформы CD44 связаны с прогрессированием ПРГШ / Different CD44 isoforms are associated with HNSCC progression</p>
	<p>Adnan Y., 2022 [26]</p>	<p>100 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта / 100 patients with oral squamous cell carcinoma</p>	<p>ИГХ / IHC</p>	<p>Высокая экспрессия белка CD44 связана с неблагоприятным общим выживанием пациентов с плоскоклеточным раком полости рта / High CD44 protein expression is associated with unfavorable overall survival in patients with oral squamous cell carcinoma</p>
	<p>Mohanta S., 2017 [27]</p>	<p>53 пациента с плоскоклеточным раком полости рта / 53 patients with oral squamous cell carcinoma</p>	<p>ИГХ, ПЦ / IHC, FC</p>	<p>Комбинация CD44+/CD147+ связана с потерей клеточной дифференциации и неблагоприятным прогнозом при плоскоклеточном раке полости рта / CD44+/CD147+ phenotype is associated with loss of cellular differentiation and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma</p>
	<p>Kashyap T., 2018 [24]</p>	<p>145 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта / 145 patients with oral squamous cell carcinoma</p>	<p>RT-PCR, ИГХ, вестерн-блоттинг, МТТ, анализ желатиновой элимографии / RT-PCR, IHC, Western blotting, MTT assay, gelatin zymography</p>	<p>Экспрессию CD44v4 и CD44v6 можно использовать соответственно в качестве маркеров резистентности и метастазирования / CD44v4 and CD44v6 expression can be used as markers of therapeutic resistance and metastasis, respectively</p>
	<p>Ortiz R.C., 2024 [21]</p>	<p>94 пациента с плоскоклеточным раком полости рта / 94 patients with oral squamous cell carcinoma</p>	<p>ИГХ / IHC</p>	<p>Избыточная экспрессия CD44 при метастазах в лимфатических узлах стала независимым прогностическим фактором, связанным с понижением общей выживаемости, выживаемости без учета болезни и специфической выживаемости у пациентов с поздней стадией с плоскоклеточной карциномой полости рта / CD44 overexpression in lymph node metastases was identified as an independent prognostic factor associated with reduced overall survival, disease-free survival, and disease-specific survival in patients with advanced-stage oral squamous cell carcinoma</p>
	<p>Israelsson P., 2024 [28]</p>	<p>145 пациентов с орофарингеальным плоскоклеточным раком / 145 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma</p>	<p>ИГХ, анализ ДНК ВПЧ / IHC, HPV DNA analysis</p>	<p>Существует значительная корреляция между высокой интенсивностью окраски CD44 и низкой общей выживаемостью; у пациентов с опухолями, демонстрирующими высокую интенсивность окраски CD44, также наблюдается значительно более короткая выживаемость без болезни / A significant correlation was observed between high CD44 staining intensity and low overall survival; patients with tumors showing high CD44 staining intensity also exhibited significantly shorter disease-free survival</p>
	<p>Patel S., 2016 [29]</p>	<p>30 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта / 30 patients with oral squamous cell carcinoma</p>	<p>RT-PCR, ПЦ / RT-PCR, FC</p>	<p>CD44v6 является вариативным подтипом CD44 и может служить потенциальным прогностическим биомаркером для мониторинга прогрессирования заболевания, местных метастазов и реакции на лечение / CD44v6 is a variant isoform of CD44 and may serve as a potential prognostic biomarker for monitoring disease progression, regional metastasis, and treatment response</p>

Таблица 1 (продолжение). Анализ клинических исследований, посвященных изучению прогностического значения CD44
Table 1 (continued). Analysis of clinical studies on the prognostic significance of CD44

Автор исследования, год публикации / Author, year of publication	Количество пациентов и локализация опухоли / Number of patients and tumor site	Методы определения / Detection methods	Выводы / Conclusion
Kristensen M.H., 2024 [30]	340 пациентов с ПРГШ / 340 patients with HNSCC		Высокий уровень экспрессии CD44 связан с увеличением риска неудачи при применении высоких доз лучевой терапии / High CD44 expression is associated with an increased risk of failure following high-dose radiotherapy
Puzzo L., 2023 [31]	39 пациентов с плоскоклеточным раком гортани / 39 patients with laryngeal squamous cell carcinoma	ИГХ / ИНС	Экспрессия CD44 может служить потенциальным прогностическим маркером более агрессивного течения рака гортани, не зависящим от степени злокачественности и стадии заболевания / CD44 expression may serve as a potential prognostic marker of a more aggressive course of laryngeal cancer, independent of tumor grade and stage
Öztürk Ç., 2022 [32]	130 пациентов с плоскоклеточным раком гортани / 130 patients with laryngeal squamous cell carcinoma	ИГХ / ИНС	Экспрессия CD44 не связана с прогнозом / CD44 expression was not associated with prognosis
Kavitha L., 2023 [33]	520 пациентов с ПРГШ / 520 patients with HNSCC		Высокая экспрессия CD44 связана с неблагоприятным прогнозом для пациентов с ПРГШ / High CD44 expression is associated with an unfavorable prognosis in patients with HNSCC
de Jong M.C., 2010 [34]	52 пациента с плоскоклеточным раком гортани / 52 patients with laryngeal squamous cell carcinoma	ИГХ / ИНС	Уровни экспрессии мРНК и белка CD44 связаны с вероятностью рецидива после радиотерапии на ранних стадиях рака гортани / CD44 mRNA and protein expression levels are associated with the risk of recurrence after radiotherapy in early-stage laryngeal cancer
Dubey P., 2022 [35]	90 пациентов с ПРГШ / 90 patients with HNSCC	ИГХ / ИНС	Высокая экспрессия CD44 является прогностическим маркером для терапии и общей выживаемости, что может привести к неэффективности лечения, низкому уровню выживаемости и рецидивам / High CD44 expression is a prognostic marker for treatment response and overall survival and may be associated with treatment failure, poor survival, and disease recurrence
Jakob M., 2021 [36]	184 пациента с ПРГШ / 184 patients with HNSCC	ИГХ / ИНС	Высокая экспрессия CD44 связана с неблагоприятными показателями выживаемости / High CD44 expression is associated with unfavorable survival outcomes
Hema K.N., 2014 [22]	30 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта / 30 patients with oral squamous cell carcinoma	ИГХ / ИНС	Уровень экспрессии CD44 при плоскоклеточном раке полости рта тесно связан со степенью дифференцировки опухоли: он сильнее выражен в опухолях с высокой степенью дифференцировки, слабее – в плохо дифференцированных. Снижение экспрессии CD44 может быть связано с ослаблением функции адгезии клеток, что способствует инвазии и метастазированию опухолевых клеток / CD44 expression in oral squamous cell carcinoma is closely related to tumor differentiation: it is higher in well-differentiated tumors and lower in poorly differentiated tumors. Reduced CD44 expression may be associated with impaired cell adhesion, facilitating tumor invasion and metastasis

Примечание: ПРГШ – плоскоклеточный рак головы и шеи, ИГХ – иммуногистохимическое исследование, ПЦ – проточная цитометрия.
 Note: HNSCC – head and neck squamous cell carcinoma, ИГХ – immunohistochemical analysis; FC – flow cytometry.

<p>Таблица 2. Анализ клинических исследований, посвященных изучению прогностического значения СК19 Table 2. Analysis of clinical studies on the prognostic significance of CK19</p>	<p>Автор исследования, год публикации / Author, year of publication</p>	<p>Количество пациентов и локализация опухоли / Number of patients and tumor Site</p>	<p>Методы определения / Detection methods</p>	<p>Выводы / Conclusions</p>
	<p>Ernst J., 2016 [48]</p>	<p>129 пациентов с плоскоклеточным раком языка / 129 patients with tongue squamous cell carcinoma</p>	<p>ИГХ / IHC</p>	<p>Существует высокая корреляция между положительной экспрессией СК19 и общей выживаемостью, а также выживаемостью, связанной с заболеванием / A strong correlation was observed between positive CK19 expression and overall survival, as well as disease-specific survival</p>
	<p>Rajeswari P., 2021 [46]</p>	<p>30 пациентов с плоскоклеточным раком языка / 30 patients with tongue squamous cell carcinoma</p>	<p>ИГХ / IHC</p>	<p>Экспрессия СК19 постепенно повышается в ходе канцерогенеза эпителия полости рта, особенно когда предраковые поражения трансформируются в рак, экспрессия значительно усиливается. Таким образом, его можно использовать в качестве потенциального биомаркера для раннего выявления плоскоклеточного рака полости рта. Однако авторы также напомнили, что на экспрессию СК19 могут влиять и другие факторы, такие как воспаление, и ее следует интерпретировать с осторожностью при клиническом использовании. Его можно комбинировать с другими маркерами для повышения специфичности / CK19 expression gradually increases during oral epithelial carcinogenesis, with a marked upregulation during the transition from pre-malignant lesions to carcinoma. Thus, CK19 may serve as a potential biomarker for early detection of oral squamous cell carcinoma. However, CK19 expression may also be influenced by other factors, such as inflammation, and should be interpreted with caution in clinical practice. Combined use with other markers may improve specificity</p>
	<p>Zhong L.P., 2006 [44]</p>	<p>33 пациента с плоскоклеточным раком полости рта / 33 patients with oral squamous cell carcinoma</p>	<p>ИГХ, RT-PCR / IHC, RT-PCR</p>	<p>Повышенная экспрессия белка СК19 и уровни транскрипции гена в тканях плоскоклеточного рака полости рта достоверно коррелируют со степенью патологической дифференцировки (G). Положительная экспрессия СК19 в отдаленных тканях на расстоянии не менее 2 см от края раковой опухоли указывает на более высокую частоту рецидивов опухоли и более низкую выживаемость / Increased CK19 protein expression and gene transcription levels in oral squamous cell carcinoma tissues significantly correlate with the degree of pathological differentiation (grade, G). Positive CK19 expression in distant tissues (at least 2 cm from the tumor margin) indicates a higher recurrence rate and poorer survival</p>
	<p>Shoichi Tanaka et al., 2019 [41]</p>	<p>100 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта / 100 patients with oral squamous cell carcinoma</p>	<p>ИГХ / IHC</p>	<p>СК19 может быть новым биомаркером для высокоинвазивного ПРПР с потенциалом метастазирования / CK19 may represent a novel biomarker for highly invasive OSCC with metastatic potential</p>

Таблица 2 (продолжение). Анализ клинических исследований, посвященных изучению прогностического значения СК19 Table 2 (continued). Analysis of clinical studies on the prognostic significance of CK19			
Автор исследования, год публикации / Author, year of publication	Количество пациентов и локализация опухоли / Number of patients and tumor Site	Методы определения / Detection methods	Выводы / Conclusions
Santoro A., 2015 [42]	38 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки / 38 patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma	Иммуноцитохимия, ПЦ, ИГХ / Immunocytochemistry, FC, IHC	Повышение уровня СК19 имеет сильную связь с HR-HPV и плоскоклеточным раком полости рта. Цитокератин 19 является биомаркером высокоинвазивных плоскоклеточных раковых опухолей полости рта и их метастатического потенциала / Increased CK19 levels show a strong association with high-risk HPV (HR-HPV) in oral squamous cell carcinoma / oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC/OPSCC). Cytokeratin 19 is a biomarker of highly invasive oral squamous cell carcinomas and their metastatic potential
Woods R.S.R., 2021 [43]	253 пациента / 253 patients: 134 пациента с плоскоклеточным раком ротоглотки / 134 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma, 22 пациента с плоскоклеточным раком без первично-выявленного очага / 22 patients with squamous cell carcinoma of unknown primary, 97 пациентов с плоскоклеточным раком языка / 97 patients with squamous cell carcinoma of the tongue	ИГХ / IHC	Экспрессия СК7 и СК19 была достоверно связана с ВПЧ-положительным плоскоклеточным раком ротоглотки. Повышенная экспрессия СК7 при ВПЧ-положительном раке ротоглотки может быть связана с его происхождением из ретикулярных эпителиальных клеток в крипах миндалин, которые экспрессируют СК7, в то время как ВПЧ-отрицательный плоскоклеточный рак ротоглотки и плоскоклеточный рак полости рта в основном происходят из поверхностного эпителия, который не экспрессирует СК7. СК19 также был высоко экспрессирован в ВПЧ-положительном плоскоклеточном раке ротоглотки и нормальном эпителии миндалин / CK7 and CK19 expression were significantly associated with HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. Increased CK7 expression in HPV-positive OPSCC may be related to its origin from reticular epithelial cells in tonsillar crypts, which express CK7, whereas HPV-negative OPSCC and oral squamous cell carcinoma mainly originate from surface epithelium that does not express CK7. CK19 was also highly expressed in HPV-positive OPSCC and normal tonsillar epithelium
Safadi R.A., 2019 [45]	100 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки / 100 patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx	ИГХ / IHC	Высокое экспрессия СК19 связана с более высокими стадиями TNM и ухудшением выживаемости / High CK19 expression is associated with more advanced TNM stages and poorer survival outcomes
Rahadiani N., 2023 [50]	61 пациент с плоскоклеточным раком полости рта / 61 patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity	ИГХ / IHC	По сравнению с пациентами с низким уровнем экспрессии СК19, у пациентов с высокой экспрессией СК19 трехлетняя общая выживаемость была ниже, хотя различия в выживаемости не имели статистической значимости; кератинизация является независимым прогностическим фактором выживаемости / Compared with patients with low CK19 expression, those with high CK19 expression had lower 3-year overall survival; however, the differences in survival were not statistically significant. Keratinization was identified as an independent prognostic factor for survival

Примечание: ИГХ – иммуногистохимическое исследование, ПЦ – проточная цитометрия.
Note: IHC – immunohistochemical analysis; FC – flow cytometry.

ническое значение имеет растворимый фрагмент CK19 – CYFRA 21–1, уровень которого в сыворотке отражает степень некроза и апоптоза опухолевых клеток и может служить косвенным показателем опухолевой нагрузки и агрессивности новообразования [53]. Повышенные значения CYFRA 21–1 коррелируют со снижением общей и безрецидивной выживаемости, более высокой патологической стадией и наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы, а также с инвазивностью опухоли [40, 53]. При этом прогностическая ценность CYFRA 21–1 как одиночного маркера остается неоднородной и зависит от дизайна исследования и характеристик включенных пациентов [54]. С практической точки зрения наибольший интерес представляет совместная оценка CD44, CK19 и при необходимости CYFRA 21–1. Комбинация признаков, связанных с инвазией и стволовыми свойствами (CD44/CD44v), и показателей эпителиальной дифференцировки и опухолевой нагрузки (CK19, CYFRA 21–1) позволяет более точно стратифицировать пациентов по риску неблагоприятного течения и рецидива, чем использование каждого маркера по отдельности.

Дальнейшее сочетание циркулирующих опухолевых стволовых клеток и вирусных инфекционных факторов, связанных с ВПЧ и ВЭБ, поможет создать более полную систему биологической и прогностической оценки.

Циркулирующие опухолевые стволовые клетки

Помимо исследования раковых стволовых клеток, локализованных в опухолевой ткани, научный интерес представляют и циркулирующие опухолевые стволовые клетки – особая субпопуляция опухолевых стволовых клеток, присутствующая в периферической крови. Циркулирующие опухолевые стволовые клетки рассматриваются как «семена» отдаленных метастазов: они отделяются от первичного очага или метастатических узлов и поступают в кровоток, обладают более выраженными стволовыми свойствами, способностью к самообновлению и лекарственной устойчивостью, играя ключевую роль в прогрессировании опухоли и ее метастазировании [55, 56].

В 2019 г. проведено первое клиническое исследование, продемонстрировавшее связь циркулирующих опухолевых стволовых клеток (определяемых как клетки CD133⁺EpCAM⁺) с прогнозом при ПРГШ. Было выявлено, что по мере увеличения доли циркулирующих опухолевых стволовых клеток риск смерти пациентов возрастает (максимально – до 29,9 раза), а высокий уровень cCSC достоверно ас-

социирован с ранним развитием химиорезистентности ($p = 0,003$). Авторы интегрировали показатель циркулирующих опухолевых стволовых клеток с иммунологическими параметрами (доля CD8⁺-Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8) и предложили новый интегральный показатель – «уровень циркулирующих опухолевых стволовых клеток», что позволило сформировать относительно стандартизованную систему оценки и мониторинга циркулирующих опухолевых стволовых клеток в области опухолей головы и шеи и заложило основу для последующих крупномасштабных исследований и более точного прогностического стратифицирования [57].

Учитывая ключевую роль циркулирующих опухолевых стволовых клеток в прогрессировании опухоли и формировании лекарственной устойчивости, стратегии целенаправленной элиминации этой субпопуляции рассматриваются как перспективное направление повышения эффективности терапии. На основе данных о связи CD44⁺ циркулирующих опухолевых стволовых клеток с инвазивностью и неблагоприятным прогнозом при раке полости рта, в недавнем исследовании методом молекулярного докинга была идентифицирована салиномицин как лид-соединение, способное избирательно ингибировать рецептор CD44. Эксперименты *in vitro* показали, что салиномицин обладает дозо- и время-зависимой цитотоксичностью в отношении выделенных циркулирующих CD44⁺-клеток, превосходя по эффективности традиционные химиопрепараты (5-фторурацил и цисплатин). На молекулярном уровне салиномицин снижает экспрессию генов CD44v6, Nanog, AKT1 и β-катенина в CD44⁺ циркулирующих опухолевых стволовых клеток, индуцирует блокаду клеточного цикла в фазе G2/M и подавляет сигнальные пути MAPK/PI3K, что приводит к выраженной индукции программируемой клеточной смерти данной химиорезистентной субпопуляции. Это исследование с позиций экспериментальной терапии демонстрирует, что таргетная элиминация циркулирующих опухолевых стволовых клеток способна реверсировать химиорезистентность и формирует новый концептуальный подход и потенциальную терапевтическую стратегию для клинической онкологии полости рта [29].

Однако исследования циркулирующих опухолевых стволовых клеток по-прежнему сталкиваются с рядом существенных проблем. Во-первых, экспрессия маркеров циркулирующих опухолевых стволовых клеток обладает выраженной ткане-

специфичностью и гетерогенностью. Так, прогностическое значение CD133 при опухолях головы и шеи и при колоректальном раке принципиально различается [57]. Во-вторых, механизмы взаимодействия циркулирующих опухолевых стволовых клеток с опухолевым иммунным микроокружением до конца не изучены. В терапевтическом аспекте уже показано, что салиномицин и ряд других соединений, модулируя стволовые сигнальные пути, такие как MAPK/PI3K, способны индуцировать гибель циркулирующих опухолевых стволовых клеток, что открывает новые возможности для преодоления резистентности к стандартной химиотерапии [29]. В перспективе комбинированное применение таргетных препаратов и иммунотерапии может позволить одновременно элиминировать циркулирующие опухолевые стволовые клетки и ремоделировать опухолевое микроокружение, достигая синергического противоопухолевого эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПРГШ отличается выраженной биологической и молекулярной гетерогенностью, что определяет его неблагоприятный прогноз и ограничивает эффективность стандартной терапии. Маркеры, ассо-

циированные с опухолевыми стволовыми клетками, прежде всего CD44 и CK19, играют ключевую роль в инвазии, метастазировании, рецидивировании и формировании лекарственной резистентности, а их аномальная экспрессия связана с более тяжелым течением заболевания и снижением выживаемости.

Особое значение имеют опухолевые стволовые клетки и циркулирующие опухолевые стволовые клетки. Так, высокий уровень циркулирующих опухолевых стволовых клеток ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, тогда как их таргетная элиминация (например салиномицином) способна улучшать эффективность лечение.

Комплексная оценка CD44, CK19, сывороточных маркеров и циркулирующих опухолевых стволовых клеток с учетом вирусного статуса и параметров опухолевого микроокружения является перспективным подходом к улучшению диагностики, прогноза и выбора терапии у пациентов с ПРГШ. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования и разработка комбинированных стратегий, сочетающих таргетное воздействие на опухолевые стволовые клетки и циркулирующие опухолевые стволовые клетки, противовирусные подходы и иммунотерапию.

Список источников / References

1. Guo K, Xiao W, Chen X, Zhao Z, Lin Y, Chen G. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer: A Population-Based Study. *Biomed Res Int.* 2021 Jul 14;2021:1738932. <https://doi.org/10.1155/2021/1738932> Erratum in: *Biomed Res Int.* 2021 Nov 24;2021:9758328. <https://doi.org/10.1155/2021/9758328>
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
3. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Nov 26;6(1):92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3> Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2023 Jan 19;9(1):4. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00418-5>
4. Bhat AA, Yousuf P, Wani NA, Rizwan A, Chauhan SS, Siddiqi MA, et al. Tumor microenvironment: an evil nexus promoting aggressive head and neck squamous cell carcinoma and avenue for targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Jan 12;6(1):12. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00419-w> Erratum in: *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Feb 26;6(1):93. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00503-9>
5. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015 Jan 29;517(7536):576–582. <https://doi.org/10.1038/nature14129>
6. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science.* 2011 Aug 26;333(6046):1157–1160. <https://doi.org/10.1126/science.1208130>
7. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 1;363(1):24–35. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0912217>

8. Oliveira-Silva RJ, Carolina de Carvalho A, de Souza Viana L, Carvalho AL, Reis RM. Anti-EGFR Therapy: Strategies in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2016;11(2):170–183. <https://doi.org/10.2174/1574892811666160309121238>
9. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1856–1867. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1602252>
10. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, et al.; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1915–1928. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32591-7) Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 25;395(10220):272. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30116-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30116-1) Erratum in: *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):564. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30254-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30254-3) Erratum in: *Lancet.* 2021 Jun 12;397(10291):2252. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01119-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01119-3)
11. Zöller M. CD44: can a cancer-initiating cell profit from an abundantly expressed molecule? *Nat Rev Cancer.* 2011 Apr;11(4):254–267. <https://doi.org/10.1038/nrc3023>
12. Canning M, Guo G, Yu M, Myint C, Groves MW, Byrd JK, Cui Y. Heterogeneity of the Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Immune Landscape and Its Impact on Immunotherapy. *Front Cell Dev Biol.* 2019 Apr 9;7:52. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00052>
13. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Nov 26;6(1):92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3> Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2023 Jan 19;9(1):4. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00418-5>
14. Loaiza B, Rojas E, Valverde M. The New Model of Carcinogenesis: The Cancer Stem Cell Hypothesis. In: *Carcinogen.* Edited by Pesheva M, Dimitrov M, Stefkova TS. InTechOpen, 2012. <https://doi.org/10.5772/38324>
15. Xu H, Niu M, Yuan X, Wu K, Liu A. CD44 as a tumor biomarker and therapeutic target. *Exp Hematol Oncol.* 2020 Dec 10;9(1):36. <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00192-0>
16. Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003 Jan;4(1):33–45. <https://doi.org/10.1038/nrm1004>
17. Vuorio J, Škerlová J, Fábry M, Veverka V, Vattulainen I, Řezáčová P, Martinez-Seara H. N-Glycosylation can selectively block or foster different receptor-ligand binding modes. *Sci Rep.* 2021 Mar 4;11(1):5239. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84569-z>
18. Guo Q, Yang C, Gao F. The state of CD44 activation in cancer progression and therapeutic targeting. *FEBS J.* 2022 Dec;289(24):7970–7986. <https://doi.org/10.1111/febs.16179>
19. Judd NP, Winkler AE, Murillo-Sauca O, Brotman JJ, Law JH, Lewis JS Jr, et al. ERK1/2 regulation of CD44 modulates oral cancer aggressiveness. *Cancer Res.* 2012 Jan 1;72(1):365–374. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-1831>
20. Gomez KE, Wu F, Keysar SB, Morton JJ, Miller B, Chimed TS, et al. Cancer Cell CD44 Mediates Macrophage/Monocyte-Driven Regulation of Head and Neck Cancer Stem Cells. *Cancer Res.* 2020 Oct 1;80(19):4185–4198. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-1079>
21. Ortiz RC, Amór NG, Saito LM, Santesso MR, Lopes NM, Buzo RF, et al. CSCHighE-cadherinlow immunohistochemistry panel predicts poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2024 May 8;14(1):10583. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55594-5>
22. Hema K, Rao K, Devi HU, Priya N, Smitha T, Sheethal H. Immunohistochemical study of CD44s expression in oral squamous cell carcinoma-its correlation with prognostic parameters. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014 May;18(2):162–168. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.140722>
23. Hier J, Vachon O, Bernstein A, Ibrahim I, Mlynarek A, Hier M, et al. Portrait of DNA methylated genes predictive of poor prognosis in head and neck cancer and the implication for targeted therapy. *Sci Rep.* 2021 May 11;11(1):10012. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89476-x>
24. Kashyap T, Pramanik KK, Nath N, Mishra P, Singh AK, Nagini S, et al. Crosstalk between Raf-MEK-ERK and PI3K-Akt-GSK3 β signaling networks promotes chemoresistance, invasion/migration and stemness via expression of CD44 variants (v4 and v6) in oral cancer. *Oral Oncol.* 2018 Nov;86:234-243. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.09.028>
25. Singh B, Aggarwal S, Das P, Srivastava SK, Sharma SC, Das SN. Over Expression of Cancer Stem Cell Marker CD44 and Its Clinical Significance in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Mar;75(1):109-114. <https://doi.org/10.1007/s12070-022-03200-3>

26. Adnan Y, Ali SMA, Farooqui HA, Kayani HA, Idrees R, Awan MS. High CD44 Immunoexpression Correlates with Poor Overall Survival: Assessing the Role of Cancer Stem Cell Markers in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients from the High-Risk Population of Pakistan. *Int J Surg Oncol*. 2022 Mar 7;2022:9990489. <https://doi.org/10.1155/2022/9990489>
27. Mohanta S, Siddappa G, Valiyaveedan SG, Dodda Thimmasandra Ramanjanappa R, Das D, Pandian R, et al. Cancer stem cell markers in patterning differentiation and in prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2017 Jun;39(6):1010428317703656. <https://doi.org/10.1177/1010428317703656>
28. Israelsson P, Oda H, Öfverman C, Stefansson K, Lindquist D. Immunoreactivity of LMO7 and other molecular markers as potential prognostic factors in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health*. 2024 Jun 25;24(1):729. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04510-4>
29. Patel S, Shah K, Mirza S, Shah K, Rawal R. Circulating tumor stem like cells in oral squamous cell carcinoma: An unresolved paradox. *Oral Oncol*. 2016 Nov;62:139–146. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.10.019>
30. Kristensen MH, Sørensen MK, Tramm T, Alsner J, Sørensen BS, Maare C, et al. Tumor volume and cancer stem cell expression as prognostic markers for high-dose loco-regional failure in head and neck squamous cell carcinoma - A DAHANCA 19 study. *Radiother Oncol*. 2024 Apr;193:110149. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110149>
31. Puzzo L, Bianco MR, Salvatorelli L, Tinnirello G, Occhiuzzi F, Latella D, Allegra E. CD44, PDL1, and ATG7 Expression in Laryngeal Squamous Cell Carcinomas with Tissue Microarray (TMA) Technique: Evaluation of the Potential Prognostic and Predictive Roles. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 25;15(9):2461. <https://doi.org/10.3390/cancers15092461>
32. Öztürk Ç, Paşaoğlu HE, Emre F, Tetikkurt ÜS, Şentürk Ege T. Do immunohistochemical studies have a role in predicting prognosis of laryngeal squamous cell carcinomas? CD44 and Fascin experience. *Acta Biomed*. 2022 Jan 19;92(6):e2021309. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i6.10432>
33. Kavitha L, Vijayashree Priyadharsini J, Kattula D, Rao UKM, Balaji Srikanth R, Kuzhalmozhi M, Ranganathan K. Expression of CD44 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma-An In-Silico Study. *Glob Med Genet*. 2023 Aug 16;10(3):221–228. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1772459>
34. de Jong MC, Pramana J, van der Wal JE, Lacko M, Peutz-Kootstra CJ, de Jong JM, et al. CD44 expression predicts local recurrence after radiotherapy in larynx cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Nov 1;16(21):5329–5338. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0799>
35. Dubey P, Gupta R, Mishra A, Kumar V, Bhadauria S, Bhatt MLB. Evaluation of correlation between CD44, radiotherapy response, and survival rate in patients with advanced stage of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Cancer Med*. 2022 May;11(9):1937–1947. <https://doi.org/10.1002/cam4.4497>
36. Jakob M, Sharaf K, Schirmer M, Leu M, Küffer S, Bertlich M, et al. Role of cancer stem cell markers ALDH1, BCL11B, BMI-1, and CD44 in the prognosis of advanced HNSCC. *Strahlenther Onkol*. 2021 Mar;197(3):231–245. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01653-5>
37. Kuburich NA, den Hollander P, Pietz JT, Mani SA. Vimentin and cytokeratin: Good alone, bad together. *Semin Cancer Biol*. 2022 Nov;86(Pt 3):816–826. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.12.006>
38. Bragulla HH, Homberger DG. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. *J Anat*. 2009 Apr;214(4):516–559. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2009.01066.x>
39. Lu Q, Qu H, Lou T, Liu C, Zhang Z. CK19 Promotes Ovarian Cancer Development by Impacting on Wnt/ β -Catenin Pathway. *Onco Targets Ther*. 2020 Mar 24;13:2421–2431. <https://doi.org/10.2147/OTT.S242778>
40. Rao Y, Li J, Shi L, Chen X, Hu Y, Mao Y, Zhang X, Liu X. Silencing CK19 regulates ferroptosis by affecting the expression of GPX4 and ACSL4 in oral squamous cell carcinoma in vivo and in vitro. *Sci Rep*. 2024 Jul 10;14(1):15968. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65079-0>
41. Tanaka S, Kawano S, Hattori T, Matsubaraet R, Sakamoto T, Hashiguchi Y, et al. Cytokeratin 19 as a biomarker of highly invasive oral squamous cell carcinoma with metastatic potential. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2020;32(1):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2019.10.007>
42. Santoro A, Pannone G, Ninivaggi R, Petrucci M, Santarelli A, Russo GM, et al. Relationship between CK19 expression, deregulation of normal keratinocyte differentiation pattern and high risk-human papilloma virus infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Infect Agent Cancer*. 2015 Dec 15;10:46. <https://doi.org/10.1186/s13027-015-0041-x>
43. Woods RSR, Callanan D, Jawad H, Molony P, Werner R, Heffron C, Feeley L, Sheahan P. Cytokeratin 7 and 19 expression in oropharyngeal and oral squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Mar;279(3):1435–1443. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06894-3>

44. Zhong LP, Chen WT, Zhang CP, Zhang ZY. Increased CK19 expression correlated with pathologic differentiation grade and prognosis in oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Sep;104(3):377–384. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.07.019>
45. Safadi RA, Abdullah NI, Alaraj RF, Bader DH, Divakar DD, Hamasha AA, Sughayer MA. Clinical and histopathologic prognostic implications of the expression of cytokeratins 8, 10, 13, 14, 16, 18 and 19 in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol.* 2019 Mar;99:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.12.007>
46. Rajeswari P, Janardhanan M, Suresh R, Savithri V, Aravind T, Raveendran GC. Expression of CK 19 as a biomarker in early detection of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020 Sep-Dec;24(3):523–529. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_302_19
47. Sharma P, Alsharif S, Fallatah A, Chung BM. Intermediate Filaments as Effectors of Cancer Development and Metastasis: A Focus on Keratins, Vimentin, and Nestin. *Cells.* 2019 May 23;8(5):497. <https://doi.org/10.3390/cells8050497>
48. Ernst J, Ikenberg K, Apel B, Schumann DM, Huber G, Studer G, et al. Expression of CK19 is an independent predictor of negative outcome for patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Oncotarget.* 2016 Nov 15;7(46):76151–76158. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12691>
49. Hsu YP, Hsieh CH, Chien HT, Lai CH, Tsao CK, Liao CT, et al. Serum markers of CYFRA 21-1 and C-reactive proteins in oral squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2015 Aug 21;13:253. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0656-9>
50. Rahadiani N, Sarwanti S, Handjari DR, Stephanie M, Krisnuhoni E. Clinical implications of Cytokeratin 19 expression in patients with oral squamous cell carcinoma. *Pathologica.* 2023 Jun;115(3):155–163. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-842>
51. Shaw R, Christensen A, Java K, Maddani RE, Liloglou T, Asterios T, et al. Intraoperative Sentinel Lymph Node Evaluation: Implications of Cytokeratin 19 Expression for the Adoption of OSNA in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016 Nov;23(12):4042–4048. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5337-6>
52. Chakraborty S, Suresh TN, Azeem Mohiyuddin SM. Expression of stem cell biomarker CD44 in oral squamous cell carcinoma and its association with lymph node metastasis and TNM staging. *J Cancer Res Ther.* 2024 Jul 1;20(5):1430–1434. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_178_23
53. Liu L, Xie W, Xue P, Wei Z, Liang X, Chen N. Diagnostic accuracy and prognostic applications of CYFRA 21-1 in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 May 9;14(5):e0216561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216561>
54. Peigné L, Godey F, Le Gallo M, Le Gall F, Fautrel A, Morcet J, Jégoux F. One-step nucleic acid amplification for detecting lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2020 Mar;102:104553. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104553>
55. Aramini B, Masciale V, Arienti C, Dominici M, Stella F, Martinelli G, Fabbri F. Cancer Stem Cells (CSCs), Circulating Tumor Cells (CTCs) and Their Interplay with Cancer Associated Fibroblasts (CAFs): A New World of Targets and Treatments. *Cancers (Basel).* 2022 May 13;14(10):2408. <https://doi.org/10.3390/cancers14102408>
56. Zhou S, Xu H, Duan Y, Tang Q, Huang H, Bi F. Survival mechanisms of circulating tumor cells and their implications for cancer treatment. *Cancer Metastasis Rev.* 2024 Sep;43(3):941–957. <https://doi.org/10.1007/s10555-024-10178-7>
57. Chang PH, Wu MH, Liu SY, Wang HM, Huang WK, Liao CT, et al. The Prognostic Roles of Pretreatment Circulating Tumor Cells, Circulating Cancer Stem-Like Cells, and Programmed Cell Death-1 Expression on Peripheral Lymphocytes in Patients with Initially Unresectable, Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer: An Exploratory Study of Three Biomarkers in One-time Blood Drawing. *Cancers (Basel).* 2019 Apr 15;11(4):540. <https://doi.org/10.3390/cancers11040540>

Информация об авторах:

Хань Юяо ✉ – аспирант кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2235-1807>

Самойлова Светлана Ивановна – к.м.н., доцент кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>, eLibrary SPIN: 8823-4106, AuthorID: 705453, Scopus Author ID: 57197869441

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, eLibrary SPIN: 3845-6604, AuthorID: 103745, Scopus Author ID: 6701353127

Сюй Щицзюнь – аспирант кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4512-4728>

Давидюк Дмитрий Николаевич – аспирант Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1231-2289>

Ян Синь – аспирант кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2320-0834>

Нводо Прешес Точукву – аспирант кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3962-5924>

Сукорцева Наталья Сергеевна – ассистент кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>, eLibrary SPIN: 1728-6019, AuthorID: 934190, Scopus Author ID: 57204624050, WoS ResearcherID: ABD-9539-2021

Демура Татьяна Александровна – д.м.н., профессор директор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>, eLibrary SPIN: 2198-5765, AuthorID: 592270, Scopus Author ID: 25936132400

Information about authors:

Yuyao Han ✉ – PhD student, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2235-1807>

Svetlana I. Samoylova – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>, eLibrary SPIN: 8823-4106, AuthorID: 705453, Scopus Author ID: 57197869441

Igor V. Reshetov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Levshin Institute of Cluster Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, eLibrary SPIN: 3845-6604, AuthorID: 103745, Scopus Author ID: 6701353127

Shijun Xu – PhD student, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4512-4728>

Dmitriy N. Davidyuk – PhD student, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1231-2289>

Xinyi Yang – PhD student, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2320-0834>

Precious Nwodo – PhD student, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3962-5924>

Natalya S. Sukortseva – assistant at the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>, eLibrary SPIN: 1728-6019, AuthorID: 934190, Scopus Author ID: 57204624050, WoS ResearcherID: ABD-9539-2021

Tatiana A. Demura – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Director, of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>, eLibrary SPIN: 2198-5765, AuthorID: 592270, Scopus Author ID: 25936132400

Вклад авторов:

Хань Юяо – концепция исследования, развитие методологии, написание исходного текста, итоговые выводы;
Самойлова С. И. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, итоговые выводы;
Решетов И. В. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, итоговые выводы;
Сюй Шицзюнь – доработка текста, итоговые выводы;
Давидюк Д. Н. – доработка текста, итоговые выводы;
Ян Синьи – доработка текста, итоговые выводы;
Нводо П. Т. – доработка текста, итоговые выводы;
Сукорцева Н. С. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, итоговые выводы;
Демура Т. А. – итоговые выводы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Han Yuyao – study conception and design, methodology development, drafting of the manuscript, final conclusions;
Samoylova S. I. – scientific supervision, study conception and design, methodology development, final conclusions;
Reshetov I. V. – scientific supervision, study conception and design, methodology development, final conclusions;
Xu Shijun – manuscript revision, final conclusions;
Davidyuk D. N. – manuscript revision, final conclusions;
Yang Xinyi – manuscript revision, final conclusions;
Nwodo P. T. – manuscript revision, final conclusions;
Sukortseva N. S. – scientific supervision, study conception and design, methodology development, final conclusions;
Demura T. A. – final conclusions.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



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

