

Сведения об авторах:

Новожилов Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, профессор кафедры детской хирургии, главный врач; тел.: 89021703662; e-mail: novozilov@mail.ru

Степанова Наталия Маратовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры, руководитель Центра аномалий развития аноректальной области и колоректальной хирургии детского возраста; тел.: 89245301973; e-mail: dm.stepanova@mail.ru

Звонков Денис Андреевич, врач – детский хирург; тел.: 89500691747; e-mail: denis.zvonkov@mail.ru

Петров Евгений Михайлович, заведующий хирургическим отделением; тел.: 89149315929; e-mail: emp1976@rambler.ru

Бурнистова Анастасия Витальевна, ординатор; тел.: 89095030373; e-mail: voropaeva300996@mail.ru

Пленкин Илья Сергеевич, ординатор; тел.: 89645447454; e-mail: plenkin-ilya@yandex.ru

Стальмахович Инна Викторовна, анестезиолог-реаниматолог; тел.: 89140060117; e-mail: zaharka44@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-091.8;618.14-006

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18009>

ISSN – 2073-8137

БИОИНФОРМАЦИОННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО ЭКСПРЕССИРУЕМЫХ ГЕНОВ ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ ПРИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЕ И РЕДКИХ ФОРМАХ РАКА ТЕЛА МАТКИ

О. И. Кит ¹, Н. В. Коваленко ², А. Ю. Максимов ¹, Е. В. Вереникина ¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Областной клинический онкологический диспансер, Волгоград, Российская Федерация

BIOINFORMATIONAL AND CLINICAL ASPECTS OF IDENTIFICATION OF DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENES BY TUMOR CELLS IN ENDOMETRIAL CARCINOMA AND RARE FORMS OF UTERINE BODY CANCER

Kit O. I. ¹, Kovalenko N. V. ², Maksimov A. Yu. ¹, Verenikina E. V. ¹

¹ National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russian Federation

С помощью биоинформационных технологий осуществлен анализ сведений о дифференциальной экспрессии генов с выделением основных сигнальных путей при эндометриальной карциноме и редких формах рака тела матки. С применением генетического и гистологического анализов сопоставлена экспрессионная активность идентифицированных генов с морфологическим типом опухоли. Методом ПЦР установлено, что экспрессионная активность генов отличалась в зависимости от гистологического типа рака тела матки. Гиперэкспрессия генов *CDKN2A*, *L1CAM*, *CLDN4*, *ERBB2*, *UBE2C*, *TNNT1*, *PAX8*, *STK15*, *BUB1* при злокачественных эпителиальных опухолях рака тела матки ассоциирована с высокозлокачественным фенотипом. При серозном раке тела матки в большей мере экспрессированы гены *CDKN2A*, *L1CAM*, *ERBB2*, *UBE2C*, *TNNT1*, *STK15*, *BUB1*, а при светлоклеточном раке – гены *CLDN4* и *PAX8*. Внедрение молекулярно-генетической классификации редких форм рака тела матки повышает эффективность прогноза и персонализации лечения онкологической патологии.

Ключевые слова: эндометриальная аденокарцинома, серозный рак тела матки, светлоклеточный рак тела матки, дифференциально экспрессируемые гены, биоинформационный анализ

The analysis of data on differential gene expression with the isolation of the main signaling pathways in endometrial carcinoma and rare forms of cancer of the uterine body was carried out in the article using of bioinformation technologies and, through subsequent genetic and histological studies, the expression activity of the identified genes was compared with the morphological type of tumor. Real-time PCR was used to assess gene expression in tumor cells. It was found that the expression activity of genes differed depending on the histological type of the uterine body cancer. Overexpression of genes *CDKN2A*, *L1CAM*, *CLDN4*, *ERBB2*, *UBE2C*, *TNNT1*, *PAX8*, *STK15*, *BUB1* in malignant epithelial tumors of uterine body cancer is associated with a high-grade phenotype. In serous cancer of the uterine body, the genes *CDKN2A*, *L1CAM*, *ERBB2*, *UBE2C*, *TNNT1*, *STK15*, *BUB1* are expressed greater, and in clear cell carcinoma – more expressed the genes

CLDN4 and PAX8. The introduction of the molecular genetic classification of rare forms of uterine cancer increases the efficiency of prognosis and personification of the treatment of oncological pathology.

Keywords: endometrial adenocarcinoma, serous uterine cancer, clear cell cancer of the uterine body, differentially expressed genes, bioinformatics analysis

Для цитирования: Кит О. И., Коваленко Н. В., Максимов А. Ю., Вереникина Е. В. БИОИНФОРМАЦИОННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО ЭКСПРЕССИРУЕМЫХ ГЕНОВ ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ ПРИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЕ И РЕДКИХ ФОРМАХ РАКА ТЕЛА МАТКИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(1):37-41. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18009>

For citation: Kit O. I., Kovalenko N. V., Maksimov A. Yu., Verenikina E. V. BIOINFORMATIONAL AND CLINICAL ASPECTS OF IDENTIFICATION OF DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENES BY TUMOR CELLS IN ENDOMETRIAL CARCINOMA AND RARE FORMS OF UTERINE BODY CANCER. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(1):37-41. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18009> (In Russ.)

ДЭГ – дифференциально экспрессируемые гены
кДНК – комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота

СКР – светлоклеточный рак
СР – серозный рак
УЗТ – условно здоровая ткань
ЭК – эндометриальная карцинома
RE – относительная экспрессия генетического локуса

В России частота случаев рака эндометрия неуклонно растет (около 1 % каждый год), в 2019 году она составляла 187,3 на 100 000 женского населения [1]. По гистологическому строению различают два типа эндометриальной карциномы (ЭК). Для I типа ЭК характерно эндометриоидное строение, благоприятное течение ввиду выявления на ранних стадиях. Карциномы II типа, которые составляют менее 10 % от общего числа случаев ЭК, чаще представлены серозным или светлоклеточным раком, отличаются высокой степенью злокачественности с инвазией в миометрий, кровеносные и лимфатические сосуды, агрессивным клиническим течением [2, 3]. Прогноз различных типов ЭК в основном строится на ретроспективных популяционных работах и не подкреплён молекулярными исследованиями. Доступные в настоящее время генетические, иммуногистохимические маркеры либо ограниченно информативны, либо противоречивы при формировании прогноза у пациентов с редкими формами рака тела матки [4–6].

За последние годы накоплены результаты исследований дифференциально экспрессируемых генов в эндометрии при раке тела матки и их роли в сигнальных путях, ассоциированных со злокачественным процессом в эндометрии [7, 8]. Без применения методов биоинформатики и автоматизированного обобщения данных сложно сориентироваться в многообразии результатов генетических исследований [9]. Задачей биоинформатики является систематизация и анализ генетической информации с целью определения молекулярных основ биологических процессов, ассоциированных с заболеванием, характером его течения, последующим использованием этих знаний на практике [10].

Цель работы – анализ сведений о дифференциальной экспрессии генов, выделение основных сигнальных путей при эндометриальной карциноме и редких формах рака тела матки, а также сопоставление посредством генетического и гистологического исследования экспрессионной активности наиболее значимых генов с морфологическим типом опухоли.

Материал и методы. Биоинформационный анализ дифференциальной экспрессии генов с помощью специальных компьютерных технологий и клинический раздел исследования – формирование групп больных, оценку экспрессионной активности генов раковых клеток и анализ результатов с морфологическим

типом опухоли осуществляли в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России и ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер».

Результаты 575 исследований (543 образца карциномы эндометрия и 23 образца эндометрия в норме) были взяты для биоинформационного анализа из официального сайта (The Cancer Genome Atlas), проекта по изучению карциномы тела матки (Uterine Corpus Endometrial Carcinoma), а также из базы данных GEO (Gene Expression Omnibus) – сеты GSE63678, GSE17025, GSE39099 и GSE115810.

Все данные были нормализованы перед проведением мета-анализа в среде R basic (version 3.6.0, <https://www.rproject.org/>). Биологические функции генов определяли с помощью терминов генной онтологии и Киотской энциклопедии генов и геномов (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes). При этом была задействована база данных DAVID (The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery).

На этапе клинического раздела работы экспрессию генов оценивали в опухолевых образцах ткани, ранее залитых в парафиновые блоки. Операционный материал был получен на этапе хирургического вмешательства. Образцы ткани были взяты от 281 больного со злокачественными эпителиальными опухолями тела матки: 160 пациенток с эндометриальной аденокарциномой, 90 – с серозным раком и у 31 больной со светлоклеточным раком тела матки. Стадии рака тела матки по классификации FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetric) в подгруппах больных с эндометриальным и неэндометриальным раком тела матки не отличались ($p=0,11$). У больных с эндометриальной аденокарциномой I стадия встречалась у 22 (13,8 %), II – у 78 (48,7 %), III – у 41 (25,6 %) и IV – у 19 (11,9 %) пациенток. При серозном раке I стадия выявлена у 10 (11,1 %), II – у 40 (44,5 %), III – у 29 (32,2 %), IV стадия – у 11 (12,2 %) больных. У пациенток со светлоклеточным раком I стадия имела место в 1 (3,2 %) случае, II – в 11 (35,5 %), III – в 10 (32,3 %) и IV – в 9 (29 %) случаях. Гистопатологические типы рака тела матки идентифицировали согласно Международной гистологической классификации рака тела матки ВОЗ (4-е издание).

Критериями включения пациенток в исследование были: диагноз рака тела матки (С54 по Международной классификации болезней – 10), гистологическое исследование образцов опухоли, полученных при операции; отсутствие до операции специализированного лечения.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии».

Функциональную активность генов оценивали по выраженности экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в опухолевых клетках и эпителиоцитах неизмененного эндометрия (условно здоровая ткань, УЗТ). Из образцов ткани эндометрия в парафиновых блоках готовили срезы толщиной 8 мкм. Для разрушения клеток с последующим связыванием общей РНК использовали набор буферов RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрацию выделенной РНК из клеток измеряли на флуориметре Qubit™ (Invitrogen, США). При этом использовали стандартный набор Quant-iT™ RNA Assay Kit (Invitrogen, США).

Транскрипцию 1 мкг РНК с синтезом комплементарной ДНК осуществляли с помощью обратной транскриптазы в наборе Omniscript Reverse Transcriptase Kit (Qiagen, Германия), 10 μM р(dN)8 рандомных гексамерных праймеров (TIB MOLBIOL, Германия).

Экспрессию генов оценивали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Референсным геном выступал ген АСТВ. При этом использовали 2,5-кратную реакционную смесь (Синтол, Россия), готовые праймеры и TaqMan зонды ABI Prism (Applied Biosystems, США), термоциклер Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США), прикладные программы Bio-Rad CFX Manager (ver. 2.1).

Относительную экспрессию генетического локуса (RE) определяли по формуле $2^{-\Delta Ct}$, где Ct – значения порогового цикла. Соотношение относительной экспрессии генов в опухолевой ткани (RE_{оп}) по отношению к нормальной ткани (RE_{УЗТ}) рассчитывали по формуле $K = RE_{оп} / RE_{УЗТ}$.

Уровни экспрессии генов сопоставляли с гистопатологическим типом ЭК, степенью дифференцировки раковых клеток и (ретроспективно) с выживаемостью больных. При статистическом анализе использовались методы множительной оценки Каплана – Майера, регрессионного анализа Кокса. Сопряжение признаков оценивали по критерию χ^2 Пирсона. Статистический анализ осуществляли с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение. На этапе использования биоинформационных технологий идентифицировано в общей сложности 344 гена с дифференциальной экспрессией в раковых клетках при злокачественных опухолях эндометрия по сравнению с нормальной тканью. Из общего количества 170 генов имели повышенную экспрессию, а 174 гена – сниженную экспрессию относительно уровня в клетках нормального эндометрия.

К хаб-генам с наибольшей плотностью межгенных взаимоотношений при развитии злокачественных эпителиальных опухолей рака тела матки были отнесены 20 генов, представленных в таблице 1. В раковых клетках по отношению к нормальному эндометрию наибольшая выраженность дифференциальной экспрессии генов была отмечена для *CDKN2A*, *L1CAM*, *ERBB2*, *PAX8*, *UBE2C* и *CLDN4*. Поскольку сведения о мутациях генов *PTEN*, *POLE*, *PIK3CA*, *KRAS*, *ARID1A*, *CTNNB1* и белка β-катенина, характерных для эндометриальных карцином, а также данные об изменениях экспрессии генов *p53*, *HER2/neu*, *p16* и Е-кадгерина, сопряженных с развитием редких форм рака тела матки, вошли в Атлас ракового генома, учитываются в молекулярно-генетических классификациях [7], в нашем исследовании они не анализировались.

Таблица 1

Результаты биоинформационного анализа экспрессионной активности ДЭГ в ткани злокачественных эпителиальных опухолей тела матки и нормального эндометрия. Вероятность (ОШ) летального исхода при гиперэкспрессии генов

Ген	Название гена	log2K ЭК/УЗТ		ОШ	
		Me	p	Me	p
<i>CDKN2A</i>	Cyclindependent Kinase Inhibitor 2A (ингибитор циклинзависимой киназы A2)	101,9	0,0027	2,1	<0,0001
<i>L1CAM</i>	L1 Cell Adhesion Molecule (молекула клеточной адгезии L1)	25,6	0,0196	1,9	<0,0001
<i>CLDN4</i>	Claudin-4 (клаудин-4)	12,7	0,0027	1,7	<0,0001
<i>ERBB2</i>	Receptor tyrosine-protein kinase B2 (тирозин-протеин-киназный рецептор B2)	14,5	0,0136	1,4	0,038
<i>UBE2C</i>	Ubiquitin Conjugating Enzyme E2 C (убиквитин-конъюгированный фермент E2 C)	12,9	0,0027	1,3	<0,0001
<i>CDK1</i>	Cyclin Dependent Kinase 1 (циклин-зависимая киназа 1)	11,3	0,0136	-	-
<i>TFF3</i>	Intestinal Trefoil Factor (кишечный фактор трилистника 3)	8,2	0,0063	-	-
<i>AURKB</i>	Aurora Kinase B (киназа Aurora B)	12,0	0,0196	1,4	0,018
<i>CCNB1</i>	Cyclin B1 (циклин B1)	7,9	0,0063	-	-
<i>CCNB2</i>	Cyclin B2 (циклин B1)	7,6	0,0063	1,4	0,045
<i>TNNT1</i>	Troponin T1, Skeletal, Slow (тропонин T медленных скелетных мышц)	11,9	0,0027	1,8	<0,0001
<i>PAX8</i>	Paired Box gene 8 (парный бокс ген 8)	13,8	0,0016	1,7	<0,0001
<i>FOXM1</i>	Forkhead Box M1 (белок M1, кодируемый геном семейства FOX)	7,7	0,0027	1,3	0,009
<i>CDC45</i>	Cell Division Cycle 45 (белок цикла клеточного деления 45)	11,6	0,0027	1,5	0,009
<i>MKI67</i>	Marker of Proliferation Ki-67 (маркер пролиферации Ki-67)	9,4	0,0041	1,3	0,019
<i>CDC48</i>	Cell Division Cycle Associated 8 (белок, ассоциированный с циклом клеточного деления 8)	6,5	0,0041	1,4	0,019
<i>TPX2</i>	Microtubule Nucleation Factor (фактор нуклеации микротрубочек)	11,3	0,0027	1,5	<0,001
<i>KIF2C</i>	Kinesin Family Member 2C (кинезиноподобный белок 2C)	12,1	0,0027	1,4	0,019
<i>STK15</i>	Serine/threonine kinase 11 (серин/треонин киназа 15)	11,5	0,0027	2,0	0,009
<i>BUB1</i>	BUB1 Mitotic Checkpoint Serine/Threonine Kinase B (митотическая контрольная точка серин/треонин-протеинкиназы BUB1)	8,2	0,0027	1,3	0,028

Примечание: log2K ЭК/УЗТ – нормализованное значение (по log2) кратности изменения экспрессии гена в раковых клетках эндометриальной карциномы (ЭК) относительно условно здоровой ткани (УЗТ) эндометрия; ОШ – отношение шансов; p – доверительная вероятность; Me – медиана.

Экспрессия 17 генов из 20 по результатам регрессионного анализа Кокса статистически значимо влияла на развитие неблагоприятного течения заболевания. С летальным исходом больных эндометриальным раком в наибольшей мере была ассоциирована гиперэкспрессия генов *CDKN2A* (ОШ=2,1, $p<0,0001$), *STK15* (ОШ=2,0, $p<0,0001$), *L1CAM* (ОШ=1,9, $p<0,0001$), *TNNT1* (ОШ=1,8, $p<0,0001$), *CLDN4* (ОШ=1,7, $p<0,0001$), *PAX8* (ОШ=1,7, $p<0,0001$).

Таким образом, проведение биоинформационного анализа позволило сузить спектр генов для последующего изучения их информативности в отношении прогноза у больных со злокачественными эпителиальными опухолями тела матки.

На следующем этапе проведена оценка дифференциальной экспрессии 17 генов, идентифицированных на этапе биоинформационного анализа как высокозначимых для развития неблагоприятного исхода заболевания, с учетом гистологического типа эндометриального рака (эндометриальная аденокарцинома, светлоклеточный рак, серозный рак). Для этой цели была использована коллекция образцов тканей редких форм рака тела матки.

С помощью непараметрического дисперсионного анализа выявляли гены с отличающейся по величине экспрессией опухолевых клеток в трех подгруппах: при эндометриальной аденокарциноме, серозном и светлоклеточном раке тела матки (табл. 2). Чем выше критерий Краскела – Уоллиса, тем более выраженным было различие между подгруппами. Нормализованные соотношения экспрессии генов в клетках серозного рака (\log_2K СР/ЭК) и светлоклеточного рака (\log_2K СКР/ЭК) по отношению к эндометриальной опухоли I типа позволили определить кратность превышения функциональной активности генов.

Таблица 2

Результаты дисперсионного анализа различий экспрессионной активности генов раковых клеток у пациенток с эндометриальной аденокарциномой, серозным и светлоклеточным раком тела матки

Ген	Критерий Краскела – Уоллиса, p	\log_2K СР/ЭК		\log_2K СКР/ЭК	
		Me	p	Me	p
<i>CDKN2A</i>	26,267, $p<0,0001$	14,37	$<0,0001$	7,95	0,002
<i>L1CAM</i>	20,918, $p<0,0001$	6,48	0,0004	4,62	0,003
<i>CLDN4</i>	13,295, $p<0,0001$	9,02	$<0,0001$	12,28	$<0,0001$
<i>ERBB2</i>	9,720, $p<0,001$	7,05	0,0005	2,98	0,07
<i>UBE2C</i>	15,628, $p<0,0001$	6,58	0,0003	3,24	0,047
<i>AURKB</i>	2,192, $p=0,278$	2,47	0,083	1,96	0,275
<i>CCNB2</i>	2,391, $p=0,182$	2,14	0,173	1,58	0,192
<i>TNNT1</i>	11,926, $p<0,0001$	6,72	0,0007	4,04	0,021
<i>PAX8</i>	14,291, $p<0,0001$	7,281	$<0,0001$	10,91	$<0,0001$
<i>FOXM1</i>	1,927, $p=0,410$	2,83	0,428	1,92	0,382
<i>CDC45</i>	2,016, $p=0,718$	1,62	0,376	2,37	0,184
<i>MKI67</i>	1,932, $p=0,195$	1,83	0,483	1,57	0,289
<i>CDC48</i>	1,374, $p=0,527$	1,44	0,270	1,27	0,725
<i>TPX2</i>	2,928, $p=0,629$	1,57	0,384	1,38	0,627
<i>KIF2C</i>	2,015, $p=0,629$	1,68	0,529	1,83	0,526
<i>STK15</i>	17,291, $p<0,0001$	9,46	$<0,0001$	5,71	0,004
<i>BUB1</i>	15,029, $p<0,0001$	8,28	$<0,0001$	6,12	0,0008

Примечание: К – относительный коэффициент экспрессии; ЭК – эндометриальная аденокарцинома; СР – серозный рак; СКР – светлоклеточный рак; Me – медиана; \log_2 – функция нормализации.

По результатам анализа был выделен комплекс генов, экспрессионная активность которых различалась во всех трех группах: *CDKN2A*, *L1CAM*, *CLDN4*, *ERBB2*, *UBE2C*, *TNNT1*, *PAX8*, *STK15*, *BUB1*. Наиболее выраженное различие экспрессии наблюдалось для генов *CDKN2A*, *L1CAM*, *STK15*, *UBE2C*, *BUB1*.

Ген *CDKN2A* регулирует синтез белков p16 и p14ARF, а также (по механизму отрицательной обратной связи) протеина Rb и p53. При гиперэкспрессии гена *CDKN2A* нарушаются сигнальные пути p16-CDK4/циклин D1-pRb и p14ARF-MDM2-p53, что ведет к нарушениям клеточного цикла и потере онкосупрессорных свойств протеинов [11]. Ген *L1CAM* кодирует нейрональную белковую молекулу клеточной адгезии L1, которая принимает участие в процессах клеточной миграции, адгезии, миелинизации и нейрональной дифференцировки. *L1CAM*, представляющий клеточный поверхностный гликопротеин, обнаружен в эпителиальных клетках кишечника [12]. Гены *STK15*, *BUB1* участвуют в регуляции веретена деления клеток [7]. Ген *UBE2C* регулирует синтез белков убиквитин-протеасомной системы и интенсивность аутофагии как двух основных внутриклеточных путей деградации протеинов и, содействуя дупликации ДНК, оказывает влияние на пролиферативную и апоптотическую активность опухолевых клеток, регулируя клеточный цикл [13, 14]. Убиквитин-протеасомный комплекс способствует разрушению белков ядра и цитоплазмы, изменяет транскрипционные процессы, синтез регуляторных пептидов, определяет презентацию антигенов тканевой совместимости I типа [13], активность комплекса постоянно изменяется в соответствии с потребностями клетки [14].

Экспрессионная активность генов *AURKB*, *CCNB2*, *FOXM1*, *CDC45*, *MKI67*, *CDC48*, *TPX2*, *KIF2C* оказалась одинаково высокой как при эндометриальном раке, так и при редких формах рака тела матки. Экспрессия генов *CDKN2A*, *L1CAM*, *ERBB2*, *UBE2C*, *TNNT1*, *STK15*, *BUB1* была выше ($p<0,05$) при серозном раке по сравнению со светлоклеточным.

Ген *ERBB2* определяет синтез мембранного белка с тирозинкиназной активностью HER-2 (рецептора эпидермального фактора роста), активация которого сопровождается усилением пролиферативных процессов и угнетением апоптоза раковых клеток [15]. Ген *TNNT1* гиперэкспрессируется при метастатической лейомиосаркоме матки, что предполагает его связь с агрессивными фенотипами опухолевых клеток [16].

Экспрессионная активность генов *CLDN4* и *PAX8* оказалась более высокой в опухолевых клетках светлоклеточного рака в сравнении с серозным. Кодирова синтез белка плотного контакта клаудина-4 между эпителиальными клетками на апикальной поверхности, ген *CLDN4* участвовал в регуляции дифференцировки и пролиферативной активности клеток [17].

Гены PAX-семейства, в частности ген *PAX8*, были гиперэкспрессированы при высокозлокачественном серозном и светлоклеточном раке яичников [17, 18].

Таким образом, высокая экспрессионная активность генов *CDKN2A*, *L1CAM*, *CLDN4*, *ERBB2*, *UBE2C*, *TNNT1*, *PAX8*, *STK15*, *BUB1* в опухолевых клетках при злокачественных эпителиальных опухолях ассоциирована с агрессивным фенотипом течения болезни и редкими формами рака (серозным, светлоклеточным). При серозном раке тела матки экспрессионная активность генов *CDKN2A*, *L1CAM*, *ERBB2*, *UBE2C*, *TNNT1*, *STK15*, *BUB1* была выше по сравнению с эндометриальной формой и светлоклеточным раком тела матки, при котором по сравнению с эндометриальной аденокарциномой и серозным раком возрасла преимущественно экспрессия генов *CLDN4* и *PAX8*. Идентификация высо-

кой экспрессии генов *CDKN2A*, *L1CAM*, *CLDN4*, *ERBB2*, *UBE2C*, *TNNT1*, *PAX8*, *STK15*, *BUB1* при генетическом исследовании операционных образцов эндометриальной карциномы может свидетельствовать о смешанном характере опухоли и неблагоприятном прогнозе, что требует использования интенсивных схем лечения и наблюдения за больными. Внедрение классификации редких форм рака тела матки, основанной на гистологических и молекулярных характеристиках опухолей, позволит повысить эффективность прогноза и персонализировать лечение онкологической патологии.

Заключение. При злокачественных опухолях эндометрия в раковых клетках дифференциально экспрессируются гены, регулирующие клеточный цикл посредством участия в делении митотического ядра,

организации веретен деления и связывания микротрубочек веретен. Экспрессионная активность генов различается в зависимости от гистологического типа рака тела матки. Гиперэкспрессия генов *CDKN2A*, *L1CAM*, *CLDN4*, *ERBB2*, *UBE2C*, *TNNT1*, *PAX8*, *STK15*, *BUB1* при злокачественных эпителиальных опухолях рака тела матки ассоциируется с высокозлокачественным фенотипом: при серозном раке тела матки в большей мере экспрессированы гены *CDKN2A*, *L1CAM*, *ERBB2*, *UBE2C*, *TNNT1*, *STK15*, *BUB1*, а при светлоклеточном – гены *CLDN4* и *PAX8*. Полученные данные могут использоваться при создании молекулярно-генетической классификации редких форм рака тела матки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. М. Шахзадовой: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu. Ed. A. D. Kaprin, V. V. Starinskiy, A. O. Shahzadov. Moscow: MNIIOI named after P. A. Herzen is a branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.)].
2. Нечушкина В. М., Деньгина Н. В., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Морхов К. Ю. [и др.]. Практические рекомендации по лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации. RUSSCO. 2018;3s2(8):190-203. [Nechushkina V. M., Den'gina N. V., Kolomiec L. A., Kravec O. A., Morhov K. Yu. [et al.]. Practical recommendations for the treatment of uterine body cancer and uterine sarcomas. Zlokachestvennye opuholi: Practical Recommendations. RUSSCO. 2018;3s2(8):190-203. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-190-203>]
3. Lakhwani P., Agarwal P., Goel A., Nayar N., Pande P., Kumar K. High-grade endometrial cancer-behaviour and outcomes at a tertiary cancer centre. *Indian J. Surg. Oncol.* 2019;10(4):662-667. <https://doi.org/10.1007/s13193-019-00970-1>
4. Вторушин С. В., Мальных Р. Д. Современные предпосылки для молекулярно-генетической классификации рака эндометрия. *Архив патологии.* 2017;(3):57-62. [Vtorushin S. V., Malykh R. D. Modern prerequisites for the molecular genetic classification of endometrial cancer. *Arhiv patologii. – Archive of pathology.* 2017;(3):57-62. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/patol201779357-62>
5. Кит О. И., Водолажский Д. И., Кутилин Д. С., Моисеенко Т. И., Никитин И. С., Франциянц Е. М. Изменение экспрессии эстроген-регуляторных генов при малигнизации тканей тела матки. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016;(2):84-89. [Kit O. I., Vodolazhsky D. I., Kutilin D. S., Moiseenko T. I., Nikitin I. S., Frantsyants E. M. Changes in the expression of estrogen-regulatory genes during malignancy of the tissues of the uterine body. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. – Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2016;(2):84-89. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2016-2-84-90>
6. McDonald M. E., Bender D. P. Endometrial cancer: obesity, genetics, and targeted agents. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2019;46(1):89-105. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.09.006>
7. Talhouk A., McConechy M. K., Leung S. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017;123:802-813. <https://doi.org/10.1002/cncr.30496>

8. Ung M. H., Liu C. C., Cheng C. Integrative analysis of cancer genes in a functional interactome. *Sci. Rep.* 2016;6:29228. <https://doi.org/10.1038/srep29228>
9. Грязнов С. А. Перспективы биоинформатики. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук.* 2021;6-2(57):100-102. [Gryaznov S. A. Bioinformatic perspectives. *Mezhdunarodnyj zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk. – Int. J. Human. Nat. Sci.* 2021;6-2(57):100-102. (In Russ.)].
10. Pereginya O. V., Lutsenko T. M. Translation medicine, biomedicine and medical biotechnology: the transition to personalized medicine. *Biotechnol. Acta.* 2020;13(2):5-11. <https://doi.org/10.15407/biotech13.02.005>
11. Wujcicka W., Zajac A., Szylo K., Smolarz B., Romanowicz H., Stachowiak G. Association of SNPs in *CDKN2A* (*P14ARF*) tumour suppressor gene with endometrial cancer in postmenopausal women. *In Vivo.* 2020;34(2):943-951. <https://doi.org/10.21873/invivo.11862>
12. Tang H., Jiang L., Zhu C., Liu R., Wu Y. [et al.]. Loss of cell adhesion molecule L1 like promotes tumor growth and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene.* 2019;38(17):3119-3133. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0648-7>
13. Guo J., Wu Y., Du J., Yang L., Chen W. [et al.]. Deregulation of *UBE2C*-mediated autophagy repression aggravates NSCLC progression. *Oncogenesis.* 2018;7:49-64. <https://doi.org/10.1038/s41389-018-0054-6>
14. Zhang H.-Q., Zhao G., Ke B., Ma G., Liu G.-L. [et al.]. Overexpression of *UBE2C* correlates with poor prognosis in gastric cancer patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018;22:1665-1671. https://doi.org/10.26355/eurrev_201803_14578
15. Da Cruz Paula A., DeLair D. F., Ferrando L., Fix D. J., Soslowski R. A. [et al.]. Genetic and molecular subtype heterogeneity in newly diagnosed early- and advanced-stage endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2021;161(2):535-544. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.02.015>
16. Hao Y. H., Yu S. Y., Tu R. S., Cai Y. Q. *TNNT1*, a prognostic indicator in colon adenocarcinoma, regulates cell behaviors and mediates EMT process. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2020;84(1):111-117. <https://doi.org/10.1080/09168451.2019.1664891>
17. Koumariou P., Gomez-Lopez G., Santisteban P. *Pax8* controls thyroid follicular polarity through cadherin16. *J. Cell Sci.* 2017;130(1):219-231. <https://doi.org/10.1242/jcs.184291>
18. Shan W., Mercado-Urbe I., Zhang J., Rosen D., Zhanq S. [et al.]. Mucinous adenocarcinoma developed from human fallopian tube epithelial cells through defined genetic modifications. *Cell Cycle.* 2012;11(11):2107-2113. <https://doi.org/10.4161/cc.20544>

Поступила 08.12.2021

Сведения об авторах:

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, генеральный директор; тел.: 88633000200; e-mail: onko-sekretar@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3061-6108

Коваленко Надежда Витальевна, кандидат медицинских наук, главный врач; тел.: 88442584869; e-mail: nadvitkovalenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6375-9039

Максимов Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора; тел.: 88632001000; e-mail: aleksei.maxim0w@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1397-837X

Вереникина Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкогинекологии; тел.: 88633000200; e-mail: ekat.veren@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1084-5176