

- mitochondrial biogenesis of female offspring in a rat model of diet-induced gestational diabetes. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2022;1868(11):166526. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2022.166526>
20. Jamalpour S., Zain S. M., Vazifehmand R., Mohamed Z., Pung Y. F. [et al.]. Analysis of serum circulating microRNAs level in Malaysian patients with gestational diabetes mellitus. *Sci. Rep.* 2022;12(1):20295. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23816-3>
21. Torres L. F., Cogliati B., Otton R. Green tea prevents NAFLD by modulation of miR-34a and miR-194 expression in a high-fat diet mouse model. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019;2019:4168380. <https://doi.org/10.1155/2019/4168380>

Поступила 01.03.2026

Сведения об авторах:

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики; тел.: +79609758577; e-mail: spirinalvl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

Мысик Данила Викторович, студент; тел.: +79832317341; e-mail: danilamysik@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-1767-7196>

Мицеля Елена Вадимовна, аспирант; тел.: +79095460099; e-mail: voelva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1429-3604>

Самойлова Юлия Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая центром клинических исследований; директор Института медицины и медицинских технологий; тел.: +7913826742; e-mail: samoilova_y@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Зимина Наталья Даниловна, ассистент мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра; тел.: +79095460099; e-mail: falloutgerl@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-9576-666X>

Фомина Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделением; тел.: +79131056799; e-mail: statfom@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7517-3393>

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-006.6-091; 616-091.8
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21025>
ISSN – 2073-8137

Особенности ангиогенеза колоректальной карциномы

Б. Д. Сеферов, Е. П. Голубинская, Ю. А. Ермола,
А. В. Кубышкин, Е. Ю. Зяблицкая, В. А. Кубышкин

Крымский федеральный университет
им. В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Features of angiogenesis of colorectal carcinoma

Seferov B. D., Golubinskaya E. P., Ermola Yu. A.,
Kubyshkin A. V., Zyablitskaya E. Yu., Kubyshkin V. A.

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Проведена оценка патогенетических механизмов колоректального рака (КРР) с позиций анализа активности ангиогенных факторов микроокружения опухоли. Выполнено гистологическое, а также иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии HIF1a, VEGF-A, ANG1, ANG2, TIE2 препаратов фрагментов тканей опухоли у 263 пациентов с морфологически верифицированным КРР. Оценка результатов позволила охарактеризовать три иммунофенотипа опухоли в зависимости от степени выраженности опухоль-ассоциированной инфильтрации: «холодный», «промежуточный», «горячий». Выявлено статистически значимое увеличение экспрессии HIF1a и VEGF-A в группе пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) и зависимость экспрессии HIF1a, VEGF-A от степени инфильтрации. В обеих группах пациентов установлена высокая степень экспрессированности ANG1 и ANG2. Выраженность экспрессии TIE2 варьировалась независимо от статуса ангиопоэтинов и клинической манифестации опухоли, однако была более сопоставима с показателями степени инфильтрации опухоли. Иммуногистохимическая оценка ангиогенных факторов, анализ их взаимоотношений с параметрами опухолевой трансформации должны стать рутинной практикой для прогнозирования эффективности и персонализации назначаемых схем лекарственной терапии.

Ключевые слова: колоректальный рак, ангиогенез, факторы роста, HIF1a, VEGF, ANG1, ANG2, TIE2

The study evaluated the pathogenetic mechanisms of colorectal cancer (CRC) by analyzing the activity of angiogenic factors in the tumor microenvironment. A histological and immunohistochemical examination of the expression levels of HIF1a, VEGF-A, ANG1, ANG2, and TIE2 in tumor tissue samples from 263 patients with morphologically verified CRC was performed. The evaluation of the results allowed us to characterize three tumor immunophenotypes, depending on the degree of tumor-associated infiltration: «cold», «intermediate», and «hot». A statistically significant increase in HIF1a and VEGF-A expression was observed in the mCRC group, and the expression of HIF1a and VEGF-A was found to be dependent on the degree of infiltration. In both patient groups, a high degree of ANG1 and ANG2 expression was observed. The expression of TIE2 varied independently of the status of angiopoietins and the clinical manifestation of the tumor, but was more comparable with the degree of tumor infiltration. It seems that immunohistochemical assessment of angiogenic factors and analysis of their relationship with tumor transformation parameters should become a routine practice for predicting the effectiveness and personalization of drug therapy regimens.

Keywords: colorectal cancer, angiogenesis, growth factors, HIF1a, VEGF, ANG1, ANG2, TIE2

Для цитирования: Сеферов Б. Д., Голубинская Е. П., Ермола Ю. А., Кубышкин А. В., Зяблицкая Е. Ю., Кубышкин В. А. Особенности ангиогенеза колоректальной карциномы. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2026;21(2):118-123. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21025>

For citation: Seferov B. D., Golubinskaya E. P., Ermola Yu. A., Kubyshkin A. V., Zyblytskaya E. Yu., Kubyshkin V. A. Features of angiogenesis of colorectal carcinoma. *Medical News of North Caucasus*. 2026;21(2):118-123. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21025> (In Russ.)

KPP – колоректальный рак
мКРР – метастатический колоректальный рак
нмКРР – неметастатический колоректальный рак
ANG – ангиопоэтин
FGF – фибробластический фактор роста
HIF1a – фактор тканевой гипоксии А

PDGF – тромбоцитарный фактор роста
PIGF – плацентарный фактор роста
TIE2 – рецептор ангиопоэтина
Tils – опухоль-ассоциированная лимфоидная инфильтрация
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

Несмотря на значительные достижения в сфере современной онкологии, рассмотрение проблемы колоректального рака (КРР) не теряет своей актуальности в связи с неуклонным ростом заболеваемости, значительной частотой развития рецидивов, а также ранним метастазированием из первичной зоны [1, 2]. Принято считать, что КРР представляет собой довольно гетерогенную группу злокачественных новообразований с различной клинической картиной, патоморфологическими особенностями, молекулярными изменениями, прогнозом и ответом на терапию [3, 4]. Между тем общепринятым ключевым условием, определяющим возможность прогрессирования КРР, является ангиогенез, опосредуемый активацией сосудистых факторов роста, в частности сосудистого эндотелиального фактора (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), плацентарного фактора роста (PIGF) и фибробластического фактора роста (FGF), системы металлопротеиназ и ангиопоэтинов [5–7]. Ангиогенный каскад обеспечивает комфортное микроокружение для опухоли, что формирует метастатическую нишу для диссеминации неопластических клеток, а также определяет возможную резистентность при проведении иммунотерапии [8–10].

Разработка препарата рекомбинантного гипериммерного моноклонального антитела, селективно связывающегося и ингибирующего биологическую активность VEGF, бевацизумаба, привела к изменению терапевтической стратегии пациентов с онкологическими заболеваниями благодаря повышению выживаемости онкобольных [11]. Доказанная эффективность бевацизумаба в сочетании с химиотерапией как в 1-й, так и во 2-й линиях терапии, а также при наличии мутации RAS, позволила включить препарат в стандарт лечения метастатического КРР [12, 13]. Тем не менее после нескольких лет анти-VEGF-терапии у пациентов с солидными опухолями преимущественно нивелировались формированием резистентности. В ряде случаев использование анти-VEGF-препаратов по прерывистой схеме у пациентов с КРР сопровождалось

рецидивным ростом опухоли и ее быстрой васкуляризацией [8, 14].

Внедрение в клиническую практику препаратов 2-й линии терапии метастатической формы КРР, блокирующих несколько ростовых факторов – афлиберцепт, регорафениб, позволило, с одной стороны, достоверно улучшить общую выживаемость, а с другой – констатировать выраженную вариацию эффективности препаратов [15, 16].

Таким образом, несмотря на демонстрируемые положительные результаты лечения указанными антиангиогенными препаратами, их клиническая эффективность в реальной клинической практике остается неоднозначной [17]. Кроме того, до сих пор не разработана панель биомаркеров, позволяющая однозначно подбирать терапию пациентам на различных стадиях онкогенеза или прогнозировать ее эффективность [18].

Цель исследования – оценить патогенетические механизмы КРР с позиций анализа активности ангиогенных факторов микроокружения опухоли.

Материал и методы. В исследование включено 263 пациента в возрасте от 40 до 75 лет с морфологически верифицированным КРР, которые, согласно дизайну исследования, были разделены на две группы: 1-я ($n = 132$) – пациенты с метастатическим КРР (мКРР), 2-я ($n = 131$) – пациенты с КРР без метастазов (нмКРР), сопоставимые по полу и возрасту [19].

Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского (протокол № 7 от 23.06.2023). Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Протоколом Хельсинской декларации по правам человека (1964). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Проведена гистологическая оценка опухолевого материала, полученного в ходе операционного вмешательства согласно установленным рекомендациям.

Исследование фактора тканевой гипоксии А (HIF1a), сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), ангиопоэтина 1 (ANG1), ангиопоэ-

тина 2 (ANG2), рецептора ангиопоэтина 1 (TIE2) в опухолевой ткани проводили иммуногистохимическим методом по стандартной методике с использованием автоматического иммуногистостейнера Bond-maX (Leica Biosystems, Германия). Протокол окрашивания включал этапы депарафинизации, высокотемпературной демаскировки эпитопа, блокировки эндогенной пероксидазы, инкубации с первичным антителом, визуализации метки диаминбензидином и контрокрашивания ядер гематоксилином. В качестве системы визуализации использовали систему на основе полимера Novolink Polymer Detection System (Leica Biosystems, Великобритания). В качестве первичных антител использовали концентрированные моно- и поликлональные антитела с кроссреактивностью к человеку производства Abcam (Angp1, AB94684 и Angp2, AB8452), Sigma (Tie2, 210747), Epitomics (HIF1a, клон EP118) и Thermo Scientific (VEGF, клон RB-9031-P1) в концентрациях, рекомендованных производителем. Оценку интенсивности окрашивания препаратов проводили с использованием микроскопа DM2000 (Leica, Германия) с объективами Plan 10x, 20x, 40x и цифровой камерой DFC295. Экспрессию оценивали суммарно в цитоплазме клеток опухоли, стромы и лимфоидного инфильтрата полуколичественно по 4-балльной шкале, где 0 – полное отсутствие окрашивания, 1 – слабое окрашивание менее половины площади поля зрения, 2 – окрашивание средней интенсивности трети и более площади препарата, 3 – яркое интенсивное окрашивание трети и более площади поля зрения.

В составе инфильтрата все мононуклеарные клетки считали визуально при обзорной окраске срезов 4 мкм и увеличении $\times 400$, которые были оценены как лимфоциты без учета гранулоцитов и макрофагов. Опухоль-ассоциированную лимфоидную инфильтрацию (Tils) определяли путем подсчета в светлом поле микроскопа при увеличении $\times 400$ количества клеток лимфоидного инфильтрата и их процентного соотношения с окружающими клетками в строме опухоли.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Различия между группами определяли с использованием метода хи-квадрат с поправкой Йейтса на малую выборку. Для выявления связей между различными показателями использовали корреляционный анализ. Различия для всех видов анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Проведенное гистологическое исследование фрагментов опухолевой ткани, полученной от пациентов с KPP, позволило выявить ряд особенностей. Так, на светооптическом уровне абсолютное большинство опухолей характеризовались формированием тубулярных и криброзных структур с очагами солидного роста с различной степенью выраженности, что соответствовало карциномам низкой степени злокачественности (G1-G2). У 25 пациентов обеих групп фиксировалось наличие карциномы солидного строения высокой степени злокачественности (G3) с фокусами формирования тубулоподобных и крибриформных структур. Во всех этих случаях фиксировалась лимфоваскулярная инвазия и высокие показатели опухолевого

баддинга в виде участков почкования опухоли, наличия плохо дифференцируемых кластеров и разрозненных опухолевых клеток [19].

Проведена оценка взаимоотношений морфологических, патологоанатомических параметров опухоли, характеристик лимфоваскулярной инвазии и опухолевого баддинга. Интенсивность Tils отличалась значительной вариабельностью: от минимальной до выраженной. При слабой степени выраженности лимфоидные клетки локализовались преимущественно перифокально, и слабо инфильтрировали строму опухоли (до 15 % Tils). Тканевые образцы, в которых степень выраженности инфильтрации определялась как умеренная (15–50 % Tils) характеризовалась наличием равномерно распределенных лимфоидных клеток как в строме, так и по периферии опухоли.

Выраженная густоклеточная лимфоидная инфильтрация (более 50 % Tils) сопровождалась формированием лимфоидных скоплений в виде фолликулов с расширенными герминативными центрами, локализующимися преимущественно по периферии опухоли. Это позволило дифференцировать изученные образцы опухоли на «холодные» (со слабой инфильтрацией), «промежуточные» (15–50 % Tils) и «горячие» (более 50 % Tils) (рис. 1). Оценка экспрессии маркеров ангиогенеза проведена по проценту окрашенных, то есть экспрессирующих соответствующие белки клеток из общей популяции в поле зрения при увеличении $\times 200$ –400 на срезах 4 мкм. Установлено, что экспрессия маркеров ангиогенеза в большинстве образцов соответствует уровню Tils.

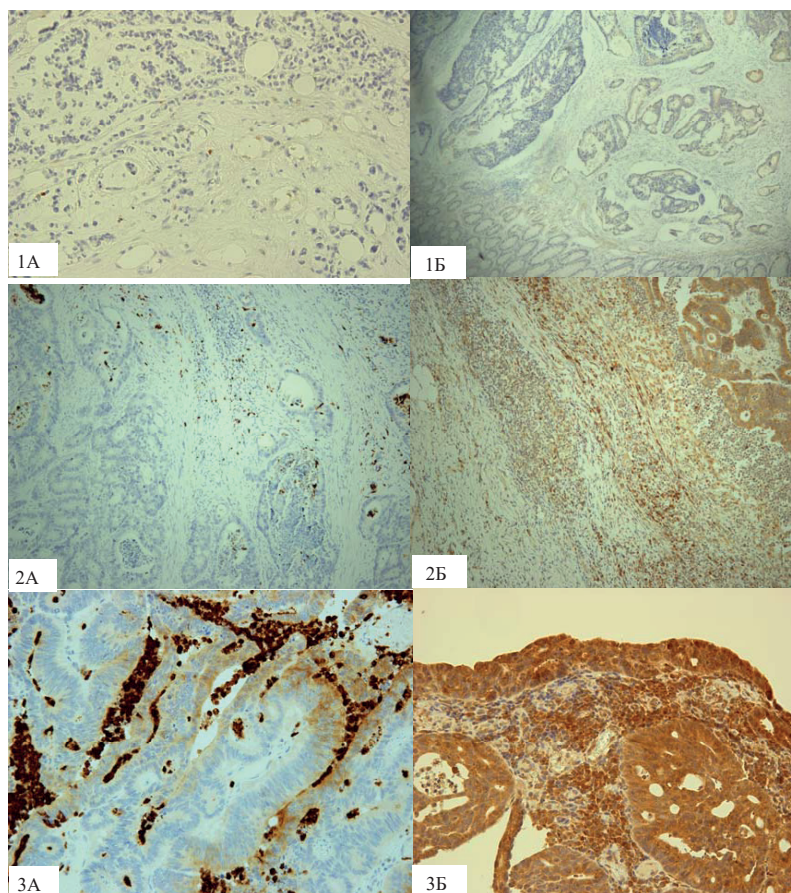


Рис 1. Экспрессия VEGF-A и HIF1a в образцах опухолевой ткани пациентов с KPP

Примечание: 1 – «холодная» опухоль, ув. $\times 200$; 2 – «промежуточная» опухоль, ув. $\times 200$; 3 – «горячая» опухоль, ув. $\times 400$; А – экспрессия VEGF-A; Б – экспрессия HIF1a.

Анализ иммуногистохимических реакций с HIF1a и VEGF-A выявил прямую зависимость интенсивности экспрессии ангиогенных факторов от степени инфильтрации. Так, слабая инфильтрация стромы опухоли (до 15 % Tils) характеризовалась низкой интенсивностью окрашивания данными маркерами, тогда как максимальные значения экспрессии HIF1a и VEGF-A (более 50 %) сопровождали выраженную густоклеточную лимфоидную инфильтрацию (более 50% Tils) ($p < 0,001$) (табл.).

Таблица

Результаты гистологического и иммуногистохимического анализов образцов опухолевой ткани пациентов исследуемых групп

Степень выраженности Tils	мКРР (<i>n</i> = 132), абс. (%)	нмКРР (<i>n</i> = 131), абс. (%)	<i>p</i>
Опухоль-ассоциированные лимфоциты			
Слабая (менее 15 %)	38 (28,8)	27 (20,7)	<0,001
Умеренная (15–50 %)	65 (49,3)	48 (36,6)	
Выраженная (более 50 %)	29 (21,9)	56 (42,7)	
HIF1a			
Слабая (менее 15 %)	10 (7,6)	16 (12,2)	<0,001
Умеренная (15–50 %)	49 (37,1)	54 (41,2)	
Выраженная (более 50 %)	73 (55,3)	61 (46,5)	
VEGF-A			
Слабая (менее 15 %)	9 (6,8)	15 (11,5),	<0,001
Умеренная (15–50 %)	42 (31,8)	41 (31,3)	
Выраженная (более 50 %)	81 (61,4)	75 (57,2)	

Примечание: Tils – опухоль-ассоциированная лимфоидная инфильтрация; HIF1a – фактор тканевой гипоксии A; VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста A; мКРР – метастатический колоректальный рак; нмКРР – неметастатический колоректальный рак.

Исследование активности ANG1 и ANG2 независимо от клинической манифестации опухоли, а также статуса активности инфильтрации иммунными клетками и выраженности активности VEGF-A позволило установить высокие показатели экспрессии как в клетках микроокружения, так и в клетках самой опухоли в виде появления цитоплазматической гранулярной реакции, выраженной в большей степени при иммуногистохимической реакции с ANG2 (рис. 2).

В результате сравнительного анализа иммуногистохимических реакций с ангиопоэтинами и VEGF было выявлено 9 пациентов из группы нмКРР, у

которых определялись высокие показатели ANG2 и отсутствие экспрессии VEGF. Все такие опухоли характеризовались низким опухолевым баддингом, прорастали в мышечный слой кишки без инвазии в прилежащую жировую клетчатку и серозную оболочку. Гистологические признаки интрамуральной и экстрамуральной лимфоваскулярной и периневральной инвазии опухоли отсутствовали.

Выраженность экспрессии TIE2 рецепторов не зависела от статуса ангиопоэтинов и клинической манифестации опухоли, однако была более сопоставима со степенью инфильтрации опухоли. У всех пациентов максимальная интенсивность реакции определялась в строме по периферии опухоли.

Вопросы ангиогенеза КРР представляют, несомненно, большой интерес, особенно в связи с активной разработкой и внедрением методов антиангиогенной терапии в схемы лечения пациентов с данной онкопатологией. Несмотря на значительный пул исследований в данной сфере [1, 2, 8, 10], остаются неясными способы образования новых сосудов, механизмы влияния ангиогенеза на инвазивный и метастатический потенциал опухоли, причины неоднозначности результатов лечения на фоне проводимой таргетной терапии. При этом в ряде исследований неоднократно подчеркивалась перспективность поиска и изучения молекулярно-генетических факторов [18, 20, 21], которые могли расширить наши представления о причинах гетерогенности клинических форм КРР и определить врачебную тактику в отношении каждого конкретного пациента.

Анализ полученных результатов в отношении молекулярных особенностей КРР позволяет предположить, что наличие «холодного» иммунофенотипа опухоли уже на старте терапии сводит к минимуму эффективность препаратов, направленных исключительно на блокирование VEGF-A (бевацизумаб, афлиберцепт), что, собственно, обусловлено фактом отсутствия потенциальной мишени. В случае «промежуточного» фенотипа лечение оказывает краткосрочный эффект с развитием последующей резистентности, поскольку целевые клетки располагаются в умеренном количестве с тенденцией к демаркации опухоли. Аналогично в ряде случаев имеющая место низкая клиническая эффективность регорафениба может быть обусловлена слабой степенью экспрессии VEGF и TIE2 рецепторов.

Полученные данные подтверждают гипотезу о наличии альтернативных механизмов опухолевого ангиогенеза у пациентов с КРР [22, 23]. Установлено наличие как минимум двух независимых путей активации процессов образования новых сосудов: 1) VEGF-зависимый, опосредованный повышением концентрации HIF-1a и коррелирующий с активностью метаболических путей – митоген-активируемые протеинкиназы и фосфоинозитид 3-киназы PI3K; 2) ANG-зависимый, реализуемый клетками опухоли и ее микроокружения (в частности, опухолеассоциированными макрофагами) и проявляющий свою активность на стадиях ремоделирования и созревания сосудов.

У всех пациентов с КРР определяется высокая интенсивность второго, альтернативного механизма ангиогенеза, что, возможно, требует патогенетически обоснованного подхода к персонализации таргетной терапии, обеспечивающей блокаду ангиопоэтинов.

Таким образом, клинические особенности течения КРР, степень лимфоидной инфильтрации опухоли обеспечиваются разнонаправленными взаимодействиями проангиогенных факторов экстрацеллюлярного матрикса, требующими постоянного мониторинга и оценки.

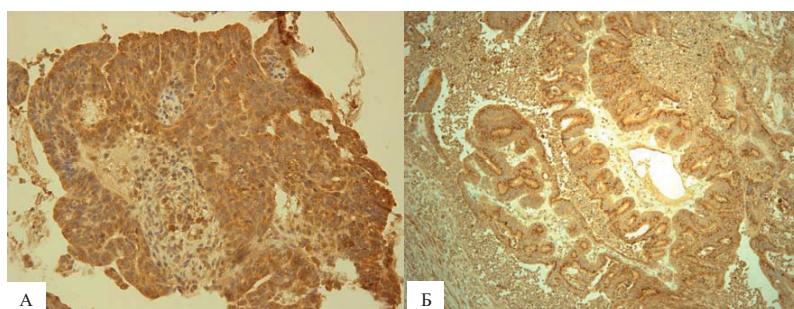


Рис. 2. Экспрессия ANG1 и ANG2 в образцах опухолевой ткани пациентов с КРР (ув. ×200)

Примечание: А – экспрессия ANG1; Б – экспрессия ANG2.

Закключение. Полученные результаты обосновывают целесообразность проведения в рутинной практике у пациентов с КРР комплексной оценки объективных параметров опухолевой прогрессии, включающей иммуногистохимический контроль ангиогенных факторов. Такой многопараметрический подход способствует формированию персонализированной тактики лечения и выбора наиболее эффективных схем лекарственной терапии. Перспективным является продолжение научных исследований по изучению молекулярно-генетических особенностей КРР, что может изменить подходы к терапии и повысить результативность лечения данной категории онкобольных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках реализации государственного задания FZEG-2026-0008 «Исследование фундаментальных механизмов развития злокачественных новообразований для совершенствования молекулярно-генетических методов персонализированной диагностики путем выявления новых точек приложения таргетной терапии, предикторов резистентности и клинически значимых молекулярно-биологических маркеров в патоморфологии».

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. 2022. [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. M.: P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology, 2022. (In Russ.)].
2. Eng C., Jácome A. A., Agarwal R., Hayat M. H., Byndloss M. X. [et al.]. A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research. *Lancet Oncol.* 2022;23(3):e116-e128. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00588-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00588-X)
3. Kataoka A., Ota M., Taniguchi K., Komura K., Ito Y. Clinical epidemiological studies of colorectal cancer by record linkage of cancer registries and biospecimen data: A systematic review. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2023;24(12):4017-4023. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.12.4017>
4. Wiltink L. M., White K., King M. T., Rutherford C. Systematic review of clinical practice guidelines for colorectal and anal cancer: the extent of recommendations for managing long-term symptoms and functional impairments. *Support Care Cancer.* 2020;28(6):2523-2532. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05301-7>
5. Dakowicz D., Zajkowska M., Mroczko B. Relationship between VEGF family members, their receptors and cell death in the neoplastic transformation of colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(6):3375. <https://doi.org/10.3390/ijms23063375>
6. Zhao X., Liu H. Q., Li J., Liu X. L. Endothelial progenitor cells promote tumor growth and progression by enhancing new vessel formation. *Oncol. Lett.* 2016;12(2):793-799. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4733>
7. Yang Z., Zhang X., Bai X., Xi X., Liu W., Zhong W. Anti-angiogenesis in colorectal cancer therapy. *Cancer Sci.* 2024;115(3):734-751. <https://doi.org/10.1111/cas.16063>
8. Шетинин Е. В., Афанасьева Г. А., Сирак С. В., Шкоденко О. Н., Нередко Ю. С. [и др.]. Иммуноterapia опухолевых заболеваний. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2022;85(5):41-48. [Shchetinin E. V., Afanasyeva G. A., Sirak S. V., Shkodenko O. N., Neredko Yu. S. [et al.]. Immunotherapy of tumor diseases. *Eksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija. – Experimental and clinical pharmacology.* 2022;85(5):41-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-5-41-48>
9. Flamini V., Jiang W. G., Lane J. Significance and therapeutic implications of endothelial progenitor cells in angiogenic-mediated tumour metastasis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016;100:177-189. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.02.010>
10. Cholewa H., Guerrero-Antolino P., Quevedo D., Sancho-Muriel J., Frasson M., Flor-Lorente B. The current status of immunotherapy in colorectal cancer: A systematic review. *Cir. Esp.* 2025;103(11):800225. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2025.800225>
11. Li C. S. W., Sweeney K., Cronenberger C. Population pharmacokinetic modeling of PF-06439535 (a bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab (Avastin®) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2020;85(3):487-499. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03946-8>
12. Cao D., Zheng Y., Xu H., Ge W., Xu X. Bevacizumab improves survival in metastatic colorectal cancer patients with primary tumor resection: A meta-analysis. *Sci. Rep.* 2019;9(1):20326. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56528-2>
13. Salvatore L., Bria E., Sperduti I., Hinke A., Hegewisch-Becker S. [et al.]. Bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of individual patients' data from 3 phase III studies. *Cancer Treat. Rev.* 2021;97:102202. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102202>
14. Apte R. S., Chen D. S., Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell.* 2019;176(6):1248-1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
15. Liang B., Tang M., Huang C., Yang Y., He Y. [et al.]. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Gastrointest. Cancer.* 2024;56(1):36. <https://doi.org/10.1007/s12029-024-01158-9>
16. Ge P., Han C., Reyila A., Liu D., Hong W. Risk of antiangiogenic adverse events in metastatic colorectal cancer patients receiving aflibercept in combination with chemotherapy: A meta-analysis. *Medicine.* 2023;102(35):e34793. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034793>
17. Koopman M., Garcia-Carbonero R., Pinto C., Mitroshkin A., Bodoky G. [et al.]. Continuum of care and survival in patients with metastatic colorectal cancer: *ESMO Gastrointest. Oncol.* 2025;9:100214. <https://doi.org/10.1016/j.esmogo.2025.100214>
18. Maqbool M., Khan A., Shahzad A., Sarfraz Z., Sarfraz A. [et al.]. Predictive biomarkers for colorectal cancer: a state-of-the-art systematic review. *Biomarkers.* 2023;28(6):562-598. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2023.2247185>
19. Сеферов Б. Д., Голубинская Е. П., Кальфа М. А., Зяблицкая Е. Ю. Роль экстрацеллюлярного матрикса в процессах ангиогенеза при колоректальной карциноме. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2025;15(2):52-60. [Seferov B. D., Golubinskaya E. P., Kalfa M. A., Zyablitskaya E. Yu. Evaluation of extracellular matrix biomarkers in colorectal carcinoma. *Krimskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy medicine. – Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2025;15(2):52-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29039/2224-6444-2025-15-2-52-60>
20. Qi G. X., Zhao R. X., Gao C., Ma Z. Y., Wang S., Xu J. Recent advances and challenges in colorectal cancer: From molecular research to treatment. *World J. Gastroenterol.* 2025;31(21):106964. <https://doi.org/10.3748/wjg.v31.i21.106964>
21. Gómez-Molina R., Martínez R., Suárez M., Peña-Cabía A., Calderón M. C., Mateo J. Lynch syndrome and colorectal cancer: A review of current perspectives in molecular genetics and clinical strategies. *Oncol. Res.* 2025;33(7):1531-1545. <https://doi.org/10.32604/or.2025.063951>
22. Jing L., Fang Z., Jie H., Shuyun W., Leirong W. [et al.]. Tumor-derived Immunoglobulin-like transcript 4 facilitates

- angiogenesis of colorectal cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2023;13(2):419-435.
23. Tao E. W., Wang H. L., Cheng W. Y., Liu Q. Q., Chen Y. X., Gao Q. Y. A specific tRNA half, 5'tiRNA-His-GTG, responds

to hypoxia via the HIF1alpha/ANG axis and promotes colorectal cancer progression by regulating LATS2. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2021;40(1):67.
<https://doi.org/10.1186/s13046-021-01836-7>

Поступила 17.02.2026

Сведения об авторах:

Сеферов Бекир Джелялович, кандидат медицинских наук,
доцент кафедры онкологии;
тел.: +79787434810; e-mail: extremed@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0191-766>

Голубинская Елена Петровна, доктор медицинских наук, доцент,
ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории;
тел.: +79787434810; e-mail: missive@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3917-924X>

Ермола Юлианна Аркадьевна, кандидат медицинских наук,
доцент кафедры патологической анатомии;
тел.: +79787434810; e-mail: varryet@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4474-3714>

Кубышкин Анатолий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии,
директор Инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии»;
тел.: +79787434810; e-mail: kubyskin_av@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории;
тел.: +79787434810; e-mail: evgu79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Кубышкин Владимир Анатольевич, кандидат медицинских наук,
доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии;
тел.: +79787898111; e-mail: simvovcrimea@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9400-1826>

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616.24:616.12:616-008.4-071-07
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21026>
ISSN – 2073–8137

Анализ клинического обследования шахтеров со снижением форсированной жизненной емкости легких в свете кардиопульмометаболического континуума

Е. Ж. Отаров¹, С. А. Каиргельдина², Д. Х. Рыбалкина^{1, 3}, Е. Б. Евстафьев^{1, 3},
О. В. Гребенева¹, А. Ж. Шадетова¹, Ж. Б. Сабиров¹, Г. В. Акашев³

¹ Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний,
Караганда, Республика Казахстан

² Научно-исследовательский институт курортологии и медицинской реабилитации,
Астана, Республика Казахстан

³ Карагандинский медицинский университет, Караганда, Республика Казахстан

Analysis of clinical examination of miners with decreased forced vital capacity in the light of the cardiopulmometabolic continuum

Otarov Ye. Zh.¹, Kairgeldina S. A.², Rybalkina D. Kh.^{1, 3}, Evstafyev E. B.^{1, 3},
Grebeneva O. V.¹, Shadetova A. Zh.¹, Sabirov Zh. B.¹, Akashev G. V.³

¹ National Center for Occupational Health and Diseases, Karaganda, Republic Kazakhstan

² Research Institute of Balneology and Medical Rehabilitation, Astana, Republic Kazakhstan

³ Karaganda Medical University, Karaganda, Republic Kazakhstan

Воздействие угольной пыли на рабочем месте может нанести вред здоровью. У шахтеров, имеющих большой стаж работы и нарушение вентиляционной функции легких, необходимо выявление и управление кардиопульмональным риском. Целью исследования явился анализ параметров клинического обследования шахтеров Карагандинской области со снижением дыхательных объемов легких в свете кардиопульмометаболического континуума. У 16,02 % шахтеров диагностирована диастолическая дисфункция левого желудочка, которая была связана с трудовым стажем, а у 32,26 %