

Значение ангиогенеза и лимфангиогенеза при раке желудка

И.В. Майбородин¹, Т.Г. Ивлева¹, Б.В. Шеплев^{1,2}, А.И. Шевела¹

¹ *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8*

² *Новосибирский медико-стоматологический институт Дентмастер
630090, г. Новосибирск, ул. Николаева, 12/3*

Резюме

Проведен литературный поиск в базе данных PubMed для изучения работ, посвященных результатам исследований особенностей кровеносной и лимфатической васкуляризации рака желудка (РЖ). Гемангиогенез и лимфангиогенез в любой опухоли, в том числе и при РЖ, абсолютно необходимы для роста, инвазии и метастатического распространения. Опухолевый ангиогенез активируется гипоксией клеточных элементов, соответственно, в тканях РЖ возрастает содержание факторов, как индуцируемых гипоксией, так и связанных с ростом сосудов. Кроме того, некоторые лейкоциты, инфильтрирующие опухоль, принимают активное участие в ангиогенезе, также способствуя развитию и прогрессированию РЖ. Рост сосудов запускается не только в опухоли, но и в других отделах желудка. Ингибиторы ангиогенеза и роста лимфатических сосудов способствуют замедлению роста опухоли и подавляют метастазирование. К сожалению, остается неисследованным состояние сосудистого русла близлежащих органов, тогда как проангиогенные факторы распространяются по уже имеющимся кровеносным и лимфатическим сосудам и должны влиять на ангиогенез, как минимум, в печени и регионарных лимфатических узлах.

Ключевые слова: рак желудка, ангиогенез, лимфангиогенез, васкуляризация, прогрессирование рака желудка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУН ИХБФМ СО РАН «Фундаментальные основы сохранения здоровья нации», № FWGN-2025-0019.

Автор для переписки. Майбородин И.В., e-mail: imai@mail.ru

Для цитирования. Майбородин И.В., Ивлева Т.Г., Шеплев Б.В., Шевела А.И. Значение ангиогенеза и лимфангиогенеза при раке желудка. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):43–52. doi: 10.18699/SSMJ20250304

The importance of angiogenesis and lymphangiogenesis in gastric cancer

I.V. Maiborodin¹, T.G. Ivleva¹, B.V. Sheplev^{1,2}, A.I. Shevela¹

¹ *Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentiev ave., 8*

² *Novosibirsk Medical and Dental Institute Dentmaster
630090, Novosibirsk, Nikolaeva st., 12/3*

Abstract

A literature search was made in the PubMed database to study articles devoted to the results of studies of the features of blood and lymphatic vascularization of gastric cancer (GC). Hemangiogenesis and lymphangiogenesis in any tumor, including GC, are absolutely necessary for growth, invasion and metastatic spread. Tumor angiogenesis is activated via hypoxia of cells, accordingly, the content of factors both induced by hypoxia and associated with vascular growth increases in the GC tissues. In addition, some leukocytes infiltrating the tumor take an active part in angiogenesis, also contributing to the development and progression of GC. Vessel growth is triggered not only in the tumor, but also in other parts of the stomach. Inhibitors of angiogenesis and lymphatic vessel growth contribute to slowing down tumor growth and suppress metastasis. Unfortunately, the state of the vascular network of adjacent organs remains unexplored,

while proangiogenic factors spread through existing blood and lymphatic vessels and should affect angiogenesis, at least, in liver and regional lymph nodes.

Key words: gastric cancer, angiogenesis, lymphangiogenesis, vascularization, progression of gastric cancer.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was carried out within the framework of a State assignment for ICBFM SB RAS (grant number FWGN-2025-0019).

Correspondence author. Maiborodin I.V., e-mail: imai@mail.ru

Citation. Maiborodin I.V., Ivleva T.G., Sheplev B.V., Shevela A.I. The importance of angiogenesis and lymphangiogenesis in gastric cancer. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):43–52. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250304

Введение

Рак желудка (РЖ) — злокачественное новообразование, возникающее из эпителиальных клеток слизистой оболочки органа. РЖ имеет высокий уровень заболеваемости; согласно последним данным, РЖ находится на пятом месте по смертности от всех злокачественных новообразований. Ежегодно в России регистрируется более 30 000 новых случаев (19 380 мужчин и 14 282 женщины за 2023 г.), и около 25 000 пациентов умирают (14 369 мужчин и 10 122 женщины в 2023 г.). Высоким остается риск развития РЖ: для мужчин он составляет 2,18 %, для женщин – 0,93 % [1–8].

Ангиогенез и лимфангиогенез являются важными процессами, которые обеспечивают рост, инвазию, метастатическое распространение всех онкологических процессов [9], в том числе РЖ, и влияют на прогноз заболевания. Связывание факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor) VEGF и VEGF-C с их рецепторами (VEGFR2, VEGFR3) на эндотелиальных клетках запускает сигналы, которые регулируют образование и рост сосудов [10]. Гипоксия влияет на рост опухоли, активируя ангиогенез. Индуцируемый гипоксией фактор-2α (hypoxia-inducible factor, HIF-2α) играет важную роль в кислородном гомеостазе. Уровень экспрессии мРНК и белка HIF-2α значительно выше в ткани РЖ, чем в образцах соседних тканей [11].

Хирургическое вмешательство является самым эффективным методом лечения РЖ, и до сих пор существуют разногласия относительно объема операции. Поскольку лимфатическая система органа очень сложна, определение фактического вовлечения в процесс лимфатических узлов (ЛУ) важно для принятия решения и об объеме операции, и для определения тактики последующей терапии, и для профилактики в дальнейшем осложнений и рецидивов [12].

В связи с очень большой противоречивостью публикаций и для обобщения результатов самых последних исследований особенностей ангиогенеза и лимфангиогенеза при РЖ проведен поиск литературы в базе данных PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov) по запросу «stomach AND cancer AND angiogenesis AND lymph». За 2008–2024 гг. найдено 182 статьи, из которых в данный обзор было включено 49.

Факторы, влияющие на ангиогенез, лимфангиогенез и прогрессирование РЖ

Факторы, влияющие на ангиогенез, лимфангиогенез и прогрессирование РЖ

Хроническое воспаление играет значительную роль в канцерогенезе, способствуя не только онкогенезу, но и росту опухоли, инвазии, ангиогенезу и даже метастазированию [13–17]. А.А. Стадниковым и соавт. установлено, что процессы ангиогенеза при РЖ затрагивают не только собственно опухоль, но и подслизистые зоны желудка, прилегающие к опухоли. Эти участки характеризуются аномальным строением сосудистой сети, ее чрезмерной извитостью и патологической дилатацией. В 33 образцах, полученных от 63 пациентов, сосуды микроциркуляторного русла были образованы одним слоем эндотелиальных клеток. Такие сосуды были обнаружены у 25 из 28 больных с метастазами в регионарные ЛУ (89,3 %) и только у 8 из 35 больных без метастазов (22,8 %) [18]. Вместе с этим необходимо отметить, что L. Xue et al. не нашли связи экспрессии CD34 с какими-либо клинико-патологическими характеристиками РЖ [7].

VEGF способствует ангиогенезу в опухоли и является наиболее хорошо изученным ангиогенным фактором, который связан с самим РЖ и его метастазами в ЛУ. По мнению F. Macedo et al., VEGF является хорошим биомаркером прогрессирования и ремиссии заболевания, но не диагностики [10]. N.H. Hafez et al. исследовали 83 фиксированных формалином и залитых в парафин образца ткани удаленного РЖ и 20 контрольных образцов слизистой оболочки органа без опухолевой патологии. Экспрессия VEGF была значительно выше в тканях карциномы по сравнению с нормальной слизистой оболочкой, частота VEGF-

позитивных случаев составила 68,7 %. Уровень VEGF был тесно связан с метастазами в ЛУ и глубиной инвазии: VEGF обуславливает местное прогрессирование РЖ [19].

К. Ikeda et al. проанализировали данные 72 пациентов с РЖ. Плотность лимфатических сосудов и экспрессию VEGF-C определяли иммуногистохимическими методами с использованием соответствующих моноклональных антител. Интратуморальная плотность лимфатических капилляров, экспрессирующих подоплантин, была выше в случаях с метастазами в ЛУ. VEGF-C-позитивные случаи РЖ имели более высокий показатели плотности лимфатических сосудов и были связаны с инвазией опухоли в них или ЛУ и значительно более низкой выживаемостью [20].

Ф. Li et al. изучали корреляции между экспрессией HER2 (human epidermal growth factor receptor 2; рецептор эпидермального фактора роста, тип 2 – мембранный белок, тирозинкиназа) и интерстициальным ангиогенезом в опухоли у 1121 пациента с РЖ. Обнаружено 115 (10,26 %) HER2-позитивных случаев. Экспрессия HER2 была более вероятной у пациентов с диаметром опухоли более 5,2 см, кишечным типом по Lauren, тубулярной аденокарциномой и стадией T₂. Пол и возраст пациента, расположение опухоли, количество метастазов в ЛУ, отдаленные метастазы, клиническая стадия, инвазия нервов и эмболы опухоли в сосудах не были факторами, влияющими на экспрессию HER2. Плотность микрососудов в HER2-позитивной опухоли была значительно выше, чем в HER2-негативной. Экспрессия HER2, высокое содержание микрососудов, большой размер опухоли, тубулярная аденокарцинома, кишечный тип, значительная глубина инвазии, многочисленные метастазы в ЛУ и поздняя клиническая стадия — все это ассоциировано с низкой 5-летней выживаемостью. Повышенная экспрессия HER2 не только тесно связана с неоваскуляризацией РЖ, но и является независимым предиктором плохого прогноза течения РЖ [21].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) способствует росту опухоли и ангиогенезу, которые можно минимизировать применением антител к G-CSF. Уровень G-CSFR был повышен в тканях 70 образцов РЖ по сравнению с нормальными тканями слизистой оболочки этих же пациентов. Увеличение содержания G-CSF было связано с поздними стадиями и большим содержанием VEGF-A в опухоли, тогда как более высокая экспрессия G-CSFR ассоциировалась с метастазами в ЛУ. Пациенты с повышенным содержанием G-CSF имели более короткую общую выживаемость. *In vitro* G-CSF стимулиро-

вал пролиферацию и миграцию клеток линии SGC7901 (линия клеток РЖ человека) и ускорял тубулообразование HUVEC (эндотелиоциты вены пупочного канатика человека). Увеличение экспрессии G-CSF и G-CSFR приводит к неблагоприятным последствиям для пациентов с РЖ, стимулируя пролиферацию, миграцию и ангиогенез опухолевых клеточных элементов [22].

Экспрессия белка активации фибробластов (fibroblast activation protein, FAP) и фактора роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF) изучена у 110 пациентов с РЖ, в 130 образцах нормальной слизистой оболочки органа и в 115 случаях язвы желудка. В группе РЖ положительная экспрессия белков FAP и HGF составила 61,8 и 67,3 % соответственно и была значительно выше, чем в нормальной слизистой оболочке и при язве, количество микрососудов в ткани опухоли также было намного больше. Экспрессии FAP и HGF положительно коррелировали между собой и с плотностью микрососудов. Все три показателя тесно коррелировали с глубиной инвазии, стадией по системе TNM, метастазами в ЛУ и отдаленными метастазами. Уровень HGF в сыворотке крови был связан с размером опухоли, степенью инвазии, стадией TNM, поражением ЛУ и отдаленными метастазами [23].

Тимозин-β10, первоначально идентифицированный в тимусе, играет ключевую роль в развитии многих видов рака. Выраженную сверхэкспрессию белка тимозина наблюдали в клетках и тканях РЖ, что было связано с поздней стадией опухоли и метастазами в ЛУ; у пациентов с РЖ с увеличением содержания тимозина отмечена значительно более короткая общая выживаемость; сверхэкспрессия белка способствовала ангиогенезу, пролиферации и эпителиально-мезенхимальному переходу клеток РЖ [24]. Нейропипин-1 способствует ангиогенезу и таким образом участвует в канцерогенезе, развитии, инвазии и метастазировании опухолей. В изучение корреляции между экспрессией белка нейропипина и клинико-патологическими признаками РЖ с использованием метаанализа включены результаты 12 исследований с участием 1225 пациентов. Показано, что экспрессия нейропипина в тканях РЖ меньше в группе пациентов с размером опухоли до 5 см, со стадией I-II TNM, при высокой и средней дифференцировке клеток и в группе с метастазами, но не в ЛУ, по сравнению с метастазами в ЛУ. Экспрессия белка нейропипина-1 при РЖ не связана с полом, возрастом и классификацией по Lauren [25].

Альфа-В-кристаллин (alpha-B crystallin, CRYAB) у человека и α- и β-кристаллины – шапероны, поддерживающие структуру белков хру-

сталика и его прозрачность. Содержание CRYAB существенно увеличивается при различных видах рака и в значительной степени связано с неблагоприятным прогнозом. X. Tao et al. обнаружили, что экспрессия CRYAB и плотность сосудов значительно выше в ткани РЖ, чем в нормальной ткани слизистой оболочки органа, при этом при РЖ с положительной экспрессией CRYAB отмечено увеличение содержания микрососудов; оба показателя связаны с клинико-патологическими признаками, включая метастазы в ЛУ, дифференцировку клеток опухоли, глубину инвазии и стадии TNM. Метод Каплана – Майера и многомерный анализ выживаемости показали, что высокая экспрессия CRYAB, плотность микрососудов, глубина инвазии, стадии TNM, дифференцировка клеток и метастазы в ЛУ значительно коррелируют с плохим прогнозом у пациентов с РЖ. Таким образом, увеличение содержания CRYAB может способствовать ангиогенезу, инвазии и метастазированию РЖ [26].

Хитиназа-3-подобный белок 2 (CH13L2, chitinase 3-like protein 2, YKL-39) способствует хемотаксису моноцитов и обладает проангиогенной активностью при некоторых видах рака. Показано наличие белка YKL-39 как в ядре, так и в цитоплазме клеток РЖ. Экспрессия белка YKL-39 связана с глубиной инвазии, метастазами в ЛУ, стадией TNM, количеством CD68- и CD34-позитивных клеток, а высокое содержание YKL-39 коррелировало с плохим прогнозом. То есть при РЖ экспрессия YKL-39 положительно коррелирует со степенью инфильтрации опухолеассоциированными макрофагами, ангиогенезом и является потенциальным отрицательным прогностическим маркером [7]. Содержание эндотелина-1 в ткани РЖ, ассоциированного с вирусом Эпштейна – Барр, меньше, чем при опухоли, негативной по этому вирусу, что оказалось связанным с более низкой частотой метастазирования в ЛУ. Активация эндотелинового рецептора типа А может способствовать росту клеток, миграции и угнетению апоптоза. Возможно, эндотелин-1 вовлечен в развитие РЖ, активация сигнальной оси эндотелина играет важную роль в канцерогенезе, опухолевом ангиогенезе и эпителиально-мезенхимальном переходе, а вирус Эпштейна – Барра может подавлять экспрессию эндотелина [27].

Роль трансформирующего фактора роста- β 1 (transforming growth factor beta, TGF- β) в лимфангиогенезе при РЖ изучена К.Н. Pak et al. на двух линиях клеток: MKN45 (аденокарцинома желудка человека) и КАТОIII (линия клеток карциномы желудка человека, полученная из метастатического участка низкодифференцированной аденокарциномы). TGF- β 1 индуцировал модули-

рованную Smad (белки, являющиеся основными преобразователями сигналов для рецепторов TGF- β) экспрессию VEGF-C в обеих клеточных линиях. Кроме того, в клетках MKN45 в ответ на TGF- β 1 активировался независимый от Smad путь Akt (внутриклеточный фермент, один из семейства протеинкиназ B, вовлечен в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток), что также повышало экспрессию VEGF-C. Анализ тубулоформирования в модели ксенотрансплантата опухоли на мышах подтвердил, что TGF- β 1 увеличивал образование лимфатических сосудов, тогда как ингибирование TGF- β 1 блокировало экспрессию VEGF-C и лимфангиогенез *in vivo* и *in vitro* [28].

Экспрессия пролилгидроксилазы-3 (prolyl hydroxylase-3, PHD3), признанного супрессора опухолей, повышена в прилегающей нераковой ткани по сравнению с тканью РЖ, а сверхэкспрессия PHD3 коррелирует с наличием хорошо дифференцированных опухолевых клеток, ранней стадией процесса и отсутствием метастазов в ЛУ. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что PHD3 может действовать как отрицательный регулятор HIF-1 α и VEGF, которые участвуют в опухолевом ангиогенезе [29]. Плотность лимфатических сосудов снижена в срезах легких и желудка у трансгенных мышей с повышенной экспрессией каллистатины, эндогенного ингибитора ангиогенеза и лимфангиогенеза. Каллистатин проявляет антилимфангиогенную активность, ингибируя пролиферацию, миграцию и тубулообразование эндотелиоцитами лимфатических сосудов человека. Экспрессия каллистатины в тканях РЖ, ЛУ с метастазами и плазме крови значительно снижена, причем его содержание в плазме отрицательно коррелирует с метастазированием в ЛУ. Лечение рекомбинантным каллистатином уменьшает плотность лимфатических сосудов и метастазирование в ЛУ ксенотрансплантатов РЖ у голых мышей. Белок подавляет лимфангиогенез и лимфогенное метастазирование клетками РЖ через снижение экспрессии и секреции VEGF-C [30].

Таким образом, ангиогенез в опухоли активируется гипоксией ее клеточных элементов, соответственно, в тканях РЖ возрастает содержание факторов как индуцируемых гипоксией, так и связанных с ростом сосудов: VEGF, HIF, матриксных металлопротеиназ, TGF- β и др. Процессы формирования кровеносных и лимфатических сосудов, инициированные и поддерживаемые связыванием различных форм VEGF с VEGFR на эндотелиоцитах, необходимы для роста, инвазии и метастатического распространения РЖ. Увеличение экспрессии VEGF и других проангиогенных факторов, активный ангиогенез ока-

зывают стимулирующее действие на развитие РЖ и играют важную роль в его прогрессировании и метастазировании. Ангиогенез и лимфангиогенез запускаются не только в опухоли, но и в других отделах желудка, и по значительному возрастанию васкуляризации в органе, диагностируемому по данным биопсии, можно с большой долей уверенности предполагать развитие рака. Подавление вазоактивных пептидов вирусными агентами, применение ингибиторов ангиогенеза и роста лимфатических сосудов, таких как PHD3 и каллестатин, ограничивают пролиферацию, миграцию и усиливают апоптоз клеточных элементов РЖ.

Влияние на ангиогенез опухолеассоциированных иммунокомпетентных клеток

Длительное неконтролируемое воспаление – отличительная черта рака, а некоторые иммунокомпетентные клетки являются стромальными компонентами воспалительной микросреды, которая модулирует развитие злокачественных опухолей [13–17]. Опухлеассоциированные макрофаги дифференцируются из моноцитов периферической крови и разделены на подтипы M1 и M2. M2 способствуют росту опухоли, ремоделированию тканей и ангиогенезу, а также могут активно подавлять приобретенный иммунитет, что приводит к ухудшению прогноза и снижению переносимости химиотерапии. Экзосомы, содержащие множество биологически активных молекул, включая липиды, белки, мРНК и некодирующие РНК, служат ключевыми посредниками связи между опухолевыми клетками и опухолеассоциированными макрофагами, которые таким образом могут существенно воздействовать на микроокружение опухоли и, следовательно, влиять на ее прогрессирование [8].

Повышенное содержание опухолеассоциированных макрофагов в инвазивном крае РЖ и его строме тесно коррелирует с размером опухоли, дифференцировкой клеток, глубиной инвазии, стадией TNM, метастазами в ЛУ, лимфоваскулярной инвазией и низкой общей выживаемостью. Макрофаги, расположенные непосредственно в гнездах опухоли, не связаны ни с какими клинико-патологическими характеристиками, кроме гистологической дифференцировки. Независимо от локализации число CD163-позитивных клеток выраженно коррелировало с содержанием сосудов, экспрессирующих CD105. Опухлеассоциированные макрофаги могут быть вовлечены в прогрессирование РЖ через ангиогенез [8, 31]. Эти данные подтверждены L. Xue et al., которые отметили связь экспрессии CD68 с метастазами в ЛУ и стадией TNM [7].

Выраженность макрофагальной инфильтрации, плотность кровеносных и лимфатических сосудов H. Wu et al. оценивали в 115 образцах ткани РЖ, содержание VEGF и VEGF-C – в предоперационных образцах крови от 43 пациентов. Количество макрофагов в опухоли было тесно связано с инвазией брюшины, метастазами в ЛУ и стадией опухоли, с плотностью кровеносных и лимфатических сосудов, уровнем VEGF и VEGF-C в сыворотке крови; экспрессия белков VEGF и VEGF-C в макрофагах была повышена при их совместном культивировании с клетками РЖ SGC7901, а ингибирование пути NF-κB в макрофагах вызвало значительное снижение содержания VEGF и VEGF-C как в самих фагоцитах, так и в сокультивируемых клетках РЖ. Опухлеассоциированные макрофаги могут способствовать ангиогенезу и лимфангиогенезу при РЖ, возможно, за счет усиления экспрессии VEGF и VEGF-C [32].

Нейтрофилы, инфильтрирующие опухоль, могут инициировать лимфангиогенез и ангиогенез. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов является прогностическим фактором для пациентов при РЖ. Содержание CD15-позитивных нейтрофилов выше в опухоли и дренирующих ЛУ по сравнению с нераковой тканью [33]. Большое количество инфильтрирующих опухоль CD15-позитивных клеток в первичном РЖ и ЛУ связано с глубиной инвазии и метастазами в ЛУ. Анализ Каплана – Мейера показал, что низкая общая выживаемость связана с увеличением количества CD15-позитивных нейтрофилов, а многофакторный анализ выявил, что значительное количество CD15-позитивных клеток в ЛУ являлось независимым прогностическим фактором. Инфильтрация такими нейтрофилами может быть связана с воспалением в ЛУ и системным ответом, вызванным метастазированием РЖ.

Тучные клетки редко встречаются в нормальных ЛУ, их отличает способность высвобождать триптазу – мощный проангиогенный фактор. M. Ammendola et al. [34, 35] обнаружили, что абсолютное количество тучных клеток выраженно увеличено в регионарных ЛУ больших РЖ (75 пациентов со стадией T₂₋₃N₂₋₃M₀, перенесших радикальную операцию), коррелирует с числом сосудов в первичной ткани РЖ и пораженных метастазами ЛУ ($r = 0,74-0,79$). Тучные клетки играют роль в ангиогенезе и в первичной опухоли, и в лимфогенных метастазах. Возможно, что они могут мигрировать в дренирующие опухоль ЛУ. Также не исключено, что тучные клетки в ЛУ с метастазами являются вспомогательными антиген-презентирующими клетками [36, 37].

Канцерогенез, в том числе в случае РЖ, является многоступенчатым процессом, характеризующимся генетическими и эпигенетическими изменениями во время возникновения и прогрессирования антигенно отличной от организма опухоли [38], на которую реагирует вся иммунная система с развитием воспалительной реакции и повышением в чужеродной ткани количества иммунокомпетентных клеток. Но такие клеточные элементы в некоторых случаях не борются с опухолевыми клетками, а помогают им уклоняться от действия других факторов иммунитета. Кроме того, некоторые лейкоциты (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки) принимают активное участие в ангиогенезе, также способствуя развитию и прогрессированию рака. Может существовать корреляция между численностью опухолеассоциированных иммунокомпетентных клеток и прогрессированием новообразования, содержанием проангиогенных цитокинов и опухолевым ангиогенезом.

Молекулярная биология РЖ, связанная с ангиогенезом и лимфангиогенезом

Повышенная экспрессия VEGF-C вовлечена в качестве критического молекулярного сигнала в канцерогенез, способствуя интратуморальному лимфангиогенезу. Ингибирование экспрессии гена *VEGF-C* в клеточной линии РЖ SGC-7901 с помощью плазмидной *VEGF-C-shRNA* приводило к ослаблению *in vitro* их миграционной активности, а в экспериментах *in vivo* при введении голым мышам клеток РЖ с подавленным геном *VEGF-C* скорость роста опухоли и плотность лимфатических сосудов были меньше, чем при введении неизмененных клеток опухоли, что говорит о снижении туморогенности и лимфангиогенеза [39]. Последний играет решающую роль в лимфогенном метастазировании, приводя к иммунной толерантности опухоли. МикроРНК miR-431-5p подавляет секрецию VEGF-A и ангиопоэтина ANG2, что, в свою очередь, препятствует ангиогенезу, лимфангиогенезу и метастазированию в ЛУ при РЖ. Уровень miR-431-5p заметно снижен как в тканях РЖ, так и в экзосомах плазмы, и экспрессия этой miR отрицательно коррелирует с метастазами в ЛУ и плохим прогнозом. Эксперименты с использованием модели метастазов в подколенные ЛУ у голых мышей BALB/c продемонстрировали, что miR-431-5p значительно уменьшает такое метастазирование. Кроме того, miR-431-5p повышает эффективность лечения антителами к ингибиторам контрольных точек, особенно в сочетании с ингибитором TGF- β галунисертибом, демонстрируя синергетический

эффект в замедлении прогрессирования РЖ у мышей C57BL/6 [40].

Длинные некодирующие РНК (long noncoding RNAs, lncRNAs) играют важную регуляторную роль при многих типах рака. Экспрессия lncRNA HNF1A-AS1 связана с диссеминацией опухолевых клеток в ЛУ при РЖ и значительно способствовала инвазии, метастазированию, ангиогенезу и лимфангиогенезу *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, показано, что HNF1A-AS1 функционирует как конкурентная эндогенная РНК (competitive endogenous RNA, ceRNA) для miR-30b-3p: HNF1A-AS1 отменяла функцию miRNA-30b-3p и приводила к дерепрессии ее мишени PIK3CD, которая является основным онкогеном, участвующим в прогрессировании РЖ [41].

В настоящее время широко изучают молекулярные особенности злокачественных новообразований, включая РЖ. Влияя на экспрессию различных генов, можно ослабить или усилить пролиферацию, миграцию опухолевых клеток и формирование сосудов в новообразовании. В результате применения определенных РНК появляется возможность супрессии ангиогенеза, лимфангиогенеза и метастазирования в ЛУ при РЖ. Необходимо принимать во внимание, что некоторые РНК, наоборот, способствуют инвазии, метастазированию и усилению васкуляризации. Такие исследования только начаты и, скорее всего, имеют очень большие перспективы

Результаты антиангиогенной терапии

Химиотерапия для пациентов с прогрессирующим РЖ была основой лечебных мероприятий в течение многих лет. Добавление антиангиогенных препаратов к химиотерапии продляет жизнь пациентов, но выявление больных, чувствительных к антиангиогенному лечению, остается сложной задачей для онкологов. К сожалению, ни одно исследование до сих пор не выявило прогностический маркер, который помог бы в отборе пациентов для получения пользы от антиангиогенных агентов [22, 42].

Изменения сигнальных путей важны в развитии РЖ. Дерегуляция внутриклеточного сигнального пути PI3K/Akt/mTOR, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа, киназы Akt и mTOR, играет решающую роль во множестве клеточных функций, включая рост клеток, пролиферацию, метаболизм и ангиогенез [43]. X. Xing et al., изучая влияние селективного ингибитора киназы TORC1/2 (мишень рапамицинового комплекса 1/2 у млекопитающих) на рост и метастазирование РЖ, показали, что он ингибировал проли-

ферацию клеток опухоли и эндотелиоцитов человека *in vitro* в диапазоне от 50 до 500 нмоль/л, тубулообразование и миграцию HUVEC [44].

Бевацизумаб (рекомбинантные гиперхимерные моноклональные антитела IgG1, которые селективно связываются и ингибируют VEGF *in vitro* и *in vivo*) в сочетании с химиотерапией показал многообещающие результаты в лечении распространенного РЖ. Использование схемы доцетаксел/оксалиплатин/5-фторурацил и бевацизумаб привело к улучшению общего ответа на терапию и к значительному снижению числа циркулирующих опухолевых клеток, хотя общая выживаемость больных практически не увеличилась ($17,6 \pm 1,8$ мес. с бевацизумабом и $16,4 \pm 1,9$ мес. без препарата, $p = 0,776$) [45]. Лечение ингибиторами ангиогенеза может быть прекращено из-за периферической нейропатии (описана при использовании рамуцирумаба, который представлен в качестве терапии второй или третьей линии при прогрессирующем или метастатическом РЖ) [46], анемии вследствие кровотечения из опухоли и задержки заживления послеоперационных ран [47]. Кроме того, рамуцирумаб может быть причиной фатальной желудочно-кишечной перфорации [48].

Вызывает некоторое удивление относительно небольшое число публикаций о влиянии таргетной терапии на вакуляризацию и процессы ангиогенеза РЖ. Возможно, это связано как с небольшим эффектом антиангиогенных препаратов в отношении продолжительности жизни пациентов (всего несколько месяцев), так и с развитием тяжелых, часто летальных, осложнений использования ингибиторов ангиогенеза.

Нетрадиционные методы влияния на ангиогенез при раке желудка

Метастазы в ЛУ являются ключевым механизмом прогрессирования РЖ, а лимфангиогенез – важный этап этого процесса. В настоящее время нет способа избирательного воздействия на метастазы в ЛУ при РЖ. Фукоксантин (пигмент группы каротиноидов, содержится в бурых, золотистых и диатомовых водорослях) останавливает клеточный цикл, индуцирует апоптоз и ингибирует ангиогенез при РЖ. Кроме того, фукоксантин подавляет лимфангиогенез и метастазирование РЖ *in vitro* и *in vivo*, регулируя экспрессию Rap (эволюционно консервативная ГТФаза, необходима для регуляции разных типов клеточного деления) через сигнальный путь ядерного транспорта $\text{importin}\beta/\text{NF-}\kappa\text{B}/\text{VEGF-C}$ [49]. Публикация в последние годы результатов применения фито-

препаратов для лечения пациентов с РЖ может служить свидетельством неудовлетворенности ученых и практических онкологов решением этой проблемы и указывает на необходимость продолжения изучения диагностики, терапии, выявления новых факторов прогноза при РЖ.

Заключение

Гемангиогенез и лимфангиогенез в любой опухоли, в том числе и при РЖ, абсолютно необходимы для ее роста, инвазии и метастатического распространения. Опухолевый ангиогенез активируется гипоксией ее клеточных элементов, соответственно, в тканях РЖ возрастет содержание факторов, как индуцируемых гипоксией, так и с связанных с ростом сосудов: VEGF, HIF, матриксных металлопротеиназ, TGF- β , HGF и др. Гиперэкспрессия VEGF и других проангиогенных факторов, активный ангиогенез стимулируют развитие РЖ и играют важную роль в его прогрессировании и метастазировании. Рост сосудов запускается не только в опухоли, но и в других отделах желудка. Кроме того, некоторые лейкоциты (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки), инфильтрирующие опухоль, принимают активное участие в ангиогенезе, также способствуя развитию и прогрессированию РЖ. Ингибиторы ангиогенеза и роста лимфатических сосудов замедляют рост опухоли и подавляют метастазирование. К сожалению, остается неисследованным состояние сосудистого русла близлежащих органов, тогда как проангиогенные факторы распространяются по уже имеющимся кровеносным и лимфатическим сосудам и должны влиять на ангиогенез, как минимум, в печени и регионарных ЛУ.

Таким образом, исследования особенностей кровеносной и лимфатической васкуляризации РЖ идут уже достаточно долго, но к настоящему времени ни один из аспектов этой проблемы окончательно не решен. Изложенные в научной литературе данные описывают лишь некоторые моменты опухолевого ангиогенеза. Скорее всего, только комплексные попытки изучить и разрешить проблему ангиогенеза могут способствовать получению действительно новых результатов в изучении основных механизмов роста сосудов в опухоли. Это будет иметь не только фундаментальное значение, но и практическое применение в связи с возможностью воздействовать на процессы развития лимфо- и гематогенных метастазов.

Список литературы / References

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., 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;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. 276 с.
3. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2024. 276 p. [In Russian].
3. van Cutsem E., Sagaert X., Topal B., Haustermans K., Prenen H. Gastric cancer. *Lancet.* 2016;388(10060):2654–2664. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3
4. Lott P.C., Carvajal-Carmona L.G. Resolving gastric cancer aetiology: an update in genetic predisposition. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2018;3(12):874–883. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30237-1
5. Russo A.E., Strong V.E. Gastric cancer etiology and management in Asia and the West. *Annu. Rev. Med.* 2019;70:353–367. doi: 10.1146/annurev-med-081117-043436
6. Shi D.B., Ma R.R., Zhang H., Hou F., Guo X.Y., Gao P. GAGE7B promotes tumor metastasis and growth via activating the p38δ/pMAPKAPK2/pHSP27 pathway in gastric cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019;38(1):124. doi: 10.1186/s13046-019-1125-z
7. Xue L., Chu W., Wan F., Wu P., Zhao X., Ma L., She Y., Li C., Li Y. YKL-39 is an independent prognostic factor in gastric adenocarcinoma and is associated with tumor-associated macrophage infiltration and angiogenesis. *World J. Surg. Oncol.* 2022;20(1):362. doi: 10.1186/s12957-022-02830-9
8. Qiu Y., Lu G., Li N., Hu Y., Tan H., Jiang C. Exosome-mediated communication between gastric cancer cells and macrophages: implications for tumor microenvironment. *Front. Immunol.* 2024;15:1327281. doi: 10.3389/fimmu.2024.1327281
9. Майбородин И.В., Гончаров М.А., Шевела А.И., Красильников С.Э., Шумейкина А.О., Майбородина В.И. Ангиогенез при раке эндометрия: клиническое и биологическое значение. *Сиб. онкол. ж.* 2024;23(4):172–185. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-172-185
10. Maiborodin I.V., Goncharov M.A., Shevela A.I., Krasilnikov S.E., Shumeikina A.O., Maiborodina V.I. Angiogenesis in endometrial cancer: clinical and biological significance. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2024;23(4):172–185. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-172-185
10. Macedo F., Ladeira K., Longatto-Filho A., Martins S.F. Gastric cancer and angiogenesis: is VEGF a useful biomarker to assess progression and remission? *J. Gastric Cancer.* 2017;17(1):1–10. doi: 10.5230/jgc.2017.17.e1
11. Li N., Wang H.X., Qin C., Wang X.H., Han F.Y. Relationship between clinicopathological features and HIF-2α in gastric adenocarcinoma. *Genet. Mol. Res.* 2015;14(1):1404–1413. doi: 10.4238/2015.February.13.19
12. Ozmen M.M., Ozmen F., Zulfikaroglu B. Lymph nodes in gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 2008;98(6):476–481. doi: 10.1002/jso.21134
13. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436–444. doi: 10.1038/nature07205
14. Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 2012;21(3):309–322. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.022
15. Galdiero M.R., Garlanda C., Jaillon S., Marone G., Mantovani A. Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression. *J. Cell. Physiol.* 2013;228(7):1404–1412. doi: 10.1002/jcp.24260
16. Varricchi G., Galdiero M.R., Marone G., Grana F., Borriello F., Marone G. Controversial role of mast cells in skin cancers. *Exp. Dermatol.* 2017;26(1):11–17. doi: 10.1111/exd.13107
17. Zhang L.X., Wei Z.J., Xu A.M., Zang J.H. Can the neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio be beneficial in predicting lymph node metastasis and promising prognostic markers of gastric cancer patients? Tumor marker retrospective study. *Int. J. Surg.* 2018;56:320–327. doi: 10.1016/j.ijso.2018.06.037
18. Стадников А.А., Сеньчукова М.А., Шевлюк Н.Н., Боков Д.А. Морфологическая характеристика сосудов подслизистой основы желудка на участках, прилежащих к опухоли. *Морфология.* 2011;140(4):18–22.
19. Stadnikov A.A., Sen'chukova M.A., Shevliuk N.N., Bokov D.A. Morphological characteristic of gastric submucosal vessels in the peritumoral areas. *Morfologiya = Morphology.* 2011;140(4):18–22. [In Russian].
19. Hafez N.H., Tahoun N.S. Expression of cyclooxygenase 2 and vascular endothelial growth factor in gastric carcinoma: Relationship with clinicopathological parameters. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* 2016;28(3):149–156. doi: 10.1016/j.jnci.2016.05.005
20. Ikeda K., Oki E., Saeki H., Ando K., Morita M., Oda Y., Imamura M., Kakeji Y., Maehara Y. Intratumoral lymphangiogenesis and prognostic significance of VEGFC expression in gastric cancer. *Anticancer Res.* 2014;34(8):3911–3915.
21. Li F., Meng G., Tan B., Chen Z., Ji Q., Wang X., Liu C., Niu S., Li Y., Liu Y. Relationship between HER2 expression and tumor interstitial angiogenesis in primary gastric cancer and its effect on prognosis.

Pathol. Res. Pract. 2021;217:153280. doi: 10.1016/j.prp.2020.153280

22. Fan Z., Li Y., Zhao Q., Fan L., Tan B., Zuo J., Hua K., Ji Q. Highly expressed granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and granulocyte colony-stimulating factor receptor (G-CSFR) in human gastric cancer leads to poor survival. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:1701–1711. doi: 10.12659/msm.909128

23. Gao L.M., Wang F., Zheng Y., Fu Z.Z., Zheng L., Chen L.L. Roles of fibroblast activation protein and hepatocyte growth factor expressions in angiogenesis and metastasis of gastric cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2019;25(1):369–376. doi: 10.1007/s12253-017-0359-3

24. Yan Z., Yan Q., Song Y., Wang L. TMSB10, a potential prognosis prediction biomarker, promotes the invasion and angiogenesis of gastric cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;36(11):3102–3112. doi: 10.1111/jgh.15576

25. Cao H., Li Y., Huang L., Bai B., Xu Z. Clinicopathological significance of neuropilin 1 expression in gastric cancer: a meta-analysis. *Dis. Markers.* 2020;2020:4763492. doi: 10.1155/2020/4763492

26. Tao X., Cheng L., Li Y., Ci H., Xu J., Wu S., Tao Y. Expression of CRYAB with the angiogenesis and poor prognosis for human gastric cancer. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(45):e17799. doi: 10.1097/MD.00000000000017799

27. Liu W., Zhang Q., Zhang Y., Sun L., Xiao H., Luo B. Epstein–Barr virus regulates endothelin-1 expression through the ERK/FOXO1 pathway in EBV-associated gastric cancer. *Microbiol. Spectr.* 2023;11(1):e0089822. doi: 10.1128/spectrum.00898-22

28. Pak K.H., Park K.C., Cheong J.H. VEGF-C induced by TGF- β 1 signaling in gastric cancer enhances tumor-induced lymphangiogenesis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):799. doi: 10.1186/s12885-019-5972-y

29. Xia Y.J., Jiang X.T., Jiang S.B., He X.J., Luo J.G., Liu Z.C., Wang L., Tao H.Q., Chen J.Z. PHD3 affects gastric cancer progression by negatively regulating HIF1A. *Mol. Med. Rep.* 2017;16(5):6882–6889. doi: 10.3892/mmr.2017.7455

30. Ma C., Luo C., Yin H., Zhang Y., Xiong W., Zhang T., Gao T., Wang X., Che D., Fang Z., ... Yang X. Kallistatin inhibits lymphangiogenesis and lymphatic metastasis of gastric cancer by downregulating VEGF-C expression and secretion. *Gastric Cancer.* 2018;21(4):617–631. doi: 10.1007/s10120-017-0787-5

31. Park J.Y., Sung J.Y., Lee J., Park Y.K., Kim Y.W., Kim G.Y., Won K.Y., Lim S.J. Polarized CD163+ tumor-associated macrophages are associated with increased angiogenesis and CXCL12 expression in gastric cancer. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2016;40(3):357–365. doi: 10.1016/j.clinre.2015.09.005

32. Wu H., Xu J.B., He Y.L., Peng J.J., Zhang X.H., Chen C.Q., Li W., Cai S.R. Tumor-associated macrophages promote angiogenesis and lymphangiogenesis of gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 2012;106(4):462–468. doi: 10.1002/jso.23110

33. Hiramatsu S., Tanaka H., Nishimura J., Sakimura C., Tamura T., Toyokawa T., Muguruma K., Yashiro M., Hirakawa K., Ohira M. Neutrophils in primary gastric tumors are correlated with neutrophil infiltration in tumor-draining lymph nodes and the systemic inflammatory response. *BMC Immunol.* 2018;19(1):13. doi: 10.1186/s12865-018-0251-2

34. Ammendola M., Sacco R., Donato G., Zuccalà V., Russo E., Luposella M., Vescio G., Rizzuto A., Patruno R., de Sarro G., ... Ranieri G. Mast cell positivity to tryptase correlates with metastatic lymph nodes in gastrointestinal cancer patients treated surgically. *Oncology.* 2013;85(2):111–116. doi: 10.1159/000351145

35. Ammendola M., Sacco R., Zuccalà V., Luposella M., Patruno R., Gadaleta P., Zizzo N., Gadaleta C.D., de Sarro G., Sammarco G., Oltean M., Ranieri G. Mast cells density positive to tryptase correlate with microvascular density in both primary gastric cancer tissue and loco-regional lymph node metastases from patients that have undergone radical surgery. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(11):1905. doi: 10.3390/ijms17111905

36. Lotfi-Emran S., Ward B.R., Le Q.T., Pozez A.L., Manjili M.H., Woodfolk J.A., Schwartz L.B. Human mast cells present antigen to autologous CD4+ T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(1):311–321. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.048

37. Kritikou E., van der Heijden T., Swart M., van Duijn J., Slütter B., Wezel A., Smeets H.J., Maffia P., Kuiper J., Bot I. Hypercholesterolemia induces a mast Cell-CD4+ T cell interaction in atherosclerosis. *J. Immunol.* 2019;202(5):1531–1539. doi: 10.4049/jimmunol.1800648

38. Dawson M.A., Kouzarides T., Huntly B.J. Targeting epigenetic readers in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(7):647–657. doi: 10.1056/NEJMra1112635

39. Yao J., Da M., Guo T., Duan Y., Zhang Y. RNAi-mediated gene silencing of vascular endothelial growth factor-C inhibits tumor lymphangiogenesis and growth of gastric cancer *in vivo* in mice. *Tumour Biol.* 2013;34(3):1493–1501. doi: 10.1007/s13277-013-0674-6

40. Liu P., Ding P., Yang J., Wu H., Wu J., Guo H., Yang P., Tian Y., Meng L., Zhao Q. MicroRNA-431-5p inhibits angiogenesis, lymphangiogenesis, and lymph node metastasis by affecting TGF- β 1/SMAD2/3 signaling via ZEB1 in gastric cancer. *Mol. Carcinog.* 2024;63(7):1378–1391. doi: 10.1002/mc.23731

41. Liu H.T., Ma R.R., Lv B.B., Zhang H., Shi D.B., Guo X.Y., Zhang G.H., Gao P. LncRNA-HNF1A-AS1 functions as a competing endogenous RNA to activate PI3K/AKT signalling pathway by sponging miR-30b-3p in gastric cancer. *Br. J. Cancer.* 2020;122(12):1825–1836. doi: 10.1038/s41416-020-0836-4

42. Sammarco G., Varricchi G., Ferraro V., Ammendola M., de Fazio M., Altomare D.F., Luposella M., Maltese L., Currò G., Marone G., Ranieri G., Memeo R. Mast cells, angiogenesis and lymphangiogenesis in human gastric cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(9):2106. doi: 10.3390/ijms20092106

43. Tapia O., Riquelme I., Leal P., Sandoval A., Aedo S., Weber H., Letelier P., Bellolio E., Villaseca M., Garcia P., Roa J.C. The PI3K/AKT/mTOR pathway is activated in gastric cancer with potential prognostic and predictive significance. *Virchows Arch.* 2014;465(1):25–33. doi: 10.1007/s00428-014-1588-4
44. Xing X., Zhang L., Wen X., Wang X., Cheng X., Du H., Hu Y., Li L., Dong B., Li Z., Ji J. PP242 suppresses cell proliferation, metastasis, and angiogenesis of gastric cancer through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Anticancer Drugs.* 2014;25(10):1129–1140. doi: 10.1097/CAD.000000000000148
45. Ma J., Yao S., Li X.S., Kang H.R., Yao F.F., Du N. Neoadjuvant therapy of DOF regimen plus bevacizumab can increase surgical resection rate in locally advanced gastric cancer: a randomized, controlled study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1489. doi: 10.1097/MD.0000000000001489
46. Takeuchi T., Yuasa Y., Okitsu H., Maki H., Tsuneki T., Matsuo Y., Edagawa H., Mori O., Miyamoto N., Eto S. ... Ishikura H. Effectiveness of ramucirumab therapy for advanced gastric cancer after stent placement for esophagogastric junction carcinoma obstruction—a case report. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2019;46(6):1057–1059.
47. Mori K., Aoyama T., Morita J., Maezawa Y., Amano S., Sawazaki S., Numata M., Tamagawa H., Sato T., Oshima T., ... Rino Y. Gastrectomy for bleeding gastric cancer during ramucirumab plus paclitaxel therapy – a case report. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2019;46(3):586–588.
48. Kurihara M., Sawazaki S., Kawabe T., Minowa K., Akimoto N., Tsuchiya K., Kato A., Higuchi A., Rino Y., Matsukawa H., Saeki H. A case of perforation of the diverticulum of the appendix during chemotherapy with ramucirumab plus nab-paclitaxel for gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2021;48(10):1293–1295.
49. Wang J., Dong X., Li D., Fang Z., Wan X., Liu J. Fucoxanthin inhibits gastric cancer lymphangiogenesis and metastasis by regulating Ran expression. *Phytomedicine.* 2023;118:154926. doi: 10.1016/j.phymed.2023.154926

Сведения об авторах:

Майбородин Игорь Валентинович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8182-5084, e-mail: imai@mail.ru
Ивлева Татьяна Геннадьевна, ORCID: 0009-0003-9325-8800, e-mail: doctorivleva@gmail.com
Шеплев Борис Валентинович, д.м.н., ORCID: 0009-0008-4140-3531, e-mail: shepa@icloud.com
Шевела Андрей Иванович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3164-9377, e-mail: ashevela@mail.ru

Information about the authors:

Igor V. Maiborodin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8182-5084, e-mail: imai@mail.ru
Tatyana G. Ivleva, ORCID: 0009-0003-9325-8800, e-mail: doctorivleva@gmail.com
Boris V. Sheplev, doctor of medical sciences, ORCID: 0009-0008-4140-3531, e-mail: shepa@icloud.com
Andrei I. Shevela, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3164-9377, e-mail: ashevela@mail.ru

Поступила в редакцию 26.01.2025

После доработки 01.03.2025

Принята к публикации 05.05.2025

Received 26.01.2025

Revision received 01.03.2025

Accepted 05.05.2025