

УДК 616.33-006.6-08-047.72

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-139-149>

Молекулярно-генетические параметры прогноза и новые стратегии терапии перитонеального канцероматоза при раке желудка

Завьялова М.В.^{1,2}, Завьялов А.В.², Неклюдов А.А.², Белоусова О.А.²,
Письменный Д.С.^{1,2}, Миллер С.В.¹, Перельмутер В.М.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Несмотря на достижения современной онкологии, в России в 36% случаев рак желудка выявляется в запущенной стадии, при этом летальность в течение года с момента установления диагноза составляет 39,6%. Одной из частых причин летальных исходов при раке желудка является перитонеальный канцероматоз. Синхронный перитонеальный канцероматоз диагностируется в 18–26% случаев. Метахронный канцероматоз после удаления первичной опухоли наблюдается у 7–39% пациентов через 8,5–26 мес после операции. До настоящего времени не существует эффективных методов прогнозирования риска развития и лечения перитонеального канцероматоза. Опухоли, сопровождающиеся перитонеальным канцероматозом, нередко устойчивы к системной химиотерапии. Выполнение циторедуктивных операций и внутрибрюшинной химиотерапии возможно не для всех пациентов и не всегда является успешным.

Обзор посвящен анализу информации, касающейся молекулярно-генетических механизмов развития перитонеального канцероматоза при раке желудка, и содержит оригинальную гипотезу, согласно которой перитонеальный канцероматоз возникает в результате приобретения опухолевыми клетками матрикс-независимости и способности к автономному существованию в асцитической жидкости, не подвергаясь апоптозу (аноикису). С использованием руководства «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA) было выявлено 10 025 научных работ, из которых 228 англоязычных и 323 русскоязычных публикации соответствовали критериям анализа.

В обзор включено 35 статей (в том числе четыре русскоязычные), соответствующих теме настоящего обзора. Предполагается, что выявление ключевых молекул, ассоциированных с матрикс-независимым существованием опухолевых клеток, могло бы послужить основой для разработки технологий прогнозирования перитонеального канцероматоза, а также для разработки новой таргетной терапии метастатического рака желудка.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, рак желудка, молекулярно-генетические механизмы, матрикс-независимость, метастазирование

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Программа «Приоритет 2030».

Для цитирования: Завьялова М.В., Завьялов А.В., Неклюдов А.А., Белоусова О.А., Письменный Д.С., Миллер С.В., Перельмутер В.М. Молекулярно-генетические параметры прогноза и новые стратегии терапии перитонеального канцероматоза при раке желудка. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):139–149. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-139-149>.

✉ Письменный Дмитрий Сергеевич, pismenniy.dmitry@yandex.ru

Molecular and genetic parameters of prognosis and new strategies for the treatment of peritoneal carcinomatosis in gastric cancer

Zavyalova M.V.^{1,2}, Zavyalov A.V.², Neklyudov A.A.², Belousova O.A.², Pismenny D.S.^{1,2}, Miller S.V.¹, Perelmuter V.M.^{1,2}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMCC), Russian Academy of Sciences
5 Kooperativny St., 634009 Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Despite advances in modern oncology, in Russia, 36% of gastric cancers are detected at an advanced stage, with a one-year mortality rate of 39.6%. One of the most common causes of death from gastric cancer is peritoneal carcinomatosis. Synchronous peritoneal carcinomatosis is diagnosed in 18–26% of cases. Metachronous carcinomatosis occurs in 7–39% of patients 8.5–26 months after the primary tumor is removed. To date, there are no effective treatments for peritoneal carcinomatosis. Tumors accompanied by peritoneal carcinomatosis are often resistant to systemic chemotherapy. Cytoreductive surgeries and intraperitoneal chemotherapy are not always possible or successful for all patients.

This review focuses on analyzing the molecular and genetic mechanisms of peritoneal carcinomatosis in gastric cancer and presents an original hypothesis suggesting that peritoneal carcinomatosis occurs when tumor cells acquire the ability to autonomously exist in a matrix-independent state in the ascitic fluid without undergoing apoptosis (anoecsis). Using the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines, 10,025 scientific papers were identified, of which 228 English-language and 323 Russian-language publications met the analysis criteria. Twenty-nine articles (including four Russian-language ones) relevant to the topic of this review were included in the review. It is assumed that the identification of key molecules associated with the matrix-independent existence of tumor cells could serve as the basis for the development of technologies for predicting peritoneal carcinomatosis, as well as for the development of new targeted therapy for metastatic gastric cancer.

Keywords: peritoneal carcinomatosis, stomach cancer, molecular and genetic mechanisms, matrix independence, metastasis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. Priority 2030 program.

For citation: Zavyalova M.V., Zavyalov A.V., Neklyudov A.A., Belousova O.A., Pismenny D.S., Miller S.V., Perelmuter V.M. Molecular and genetic parameters of prognosis and new strategies for the treatment of peritoneal carcinomatosis in gastric cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):139–149. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-139-149>.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной онкологии, в России в 36% случаев рак желудка выявляется в запущенной стадии, при этом летальность в течение года с момента установления диагноза составляет 39,6% [1]. Высокие показатели смертности от рака желудка регистрируются и по данным мировой статистики, при этом продолжительность жизни от начала лечения составляет всего 5–12 мес [2–4].

Перитонеальный канцероматоз считается одной из самых неблагоприятных форм опухолевой прогрессии с высокими показателями летальности. Син-

хронный перитонеальный канцероматоз при раке желудка диагностируется в 18–26% случаев. Продолжительность жизни с момента установления диагноза при этом составляет всего от 2 до 9 мес. Метастатический канцероматоз после удаления первичной опухоли наблюдается у 7–39% пациентов через 8,5–26 мес после операции, при этом средняя продолжительность жизни с момента выявления перитонеального рецидива составляет всего 5 мес. Успешность терапии перитонеального канцероматоза в случаях с его клинической манифестацией крайне низка [5–7]. В связи с чем актуальным является поиск факторов, позволяющих прогнозировать возникновение пери-

тонеального канцероматоза до его клинической манифестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С использованием электронно-поисковой системы PubMed и научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU выполнен поиск оригинальных исследований, включающих частоту встречаемости, диагностику, летальность и терапию перитонеального канцероматоза при раке желудка. В обзоре представлены оригинальные статьи, опубликованные в период с 5 мая 2020 г. по 3 августа 2025 г. на английском и русском языках. При проведении отбора потенциальных исследований были учтены все требования, изложенные в рекомендациях «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA). Анализ выполнен по алгоритму, включающему четыре этапа (рис.).

Этап 1. Первичный поиск публикаций охватывал исследования рака желудка и перитонеального канцероматоза. В ходе поиска использовались логические операторы для комбинаций следующих ключевых слов. В электронно-поисковой системе PubMed: peritoneal carcinomatosis, stomach cancer, molecular and genetic mechanisms, matrix independence, metastasis. В научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU: перитонеальный канцероматоз, рак желудка, моле-

кулярно-генетические механизмы, матрикс-независимость, метастазирование. В итоге проведенного поиска было выявлено 10 025 публикаций: среди них 9 624 статьи на английском языке и 401 – на русском.

Этап 2. Из общего числа представленных статей отобрано 228 работ на английском языке и 323 – на русском, включающих результаты оригинальных исследований и доступных в полном объеме.

Этап 3. При анализе аннотаций выбранных статей была исключена 201 публикация из базы данных PubMed и 308 – из электронной библиотеки eLIBRARY.RU, поскольку они не соответствовали тематике настоящего обзора литературы.

Этап 4. Был проведен тщательный анализ полных текстов всех публикаций. Отобранные статьи проверяли на соответствие установленным критериям включения. Так, в двух исследованиях изучался перитонеальный канцероматоз при первично-множественных злокачественных новообразованиях, в двух других опубликованных работах не проводился молекулярный анализ в ткани первичной опухоли. Также были исключены: одно исследование с малым объемом выборки (меньше 30 пациентов), три публикации, в которых полные результаты исследований не были представлены, статья, доступ к результатам в которой был закрыт. Для подготовки обзора в анализ включены 35 (включая четыре русскоязычные) статей, соответствующие заявленной теме (рис.).

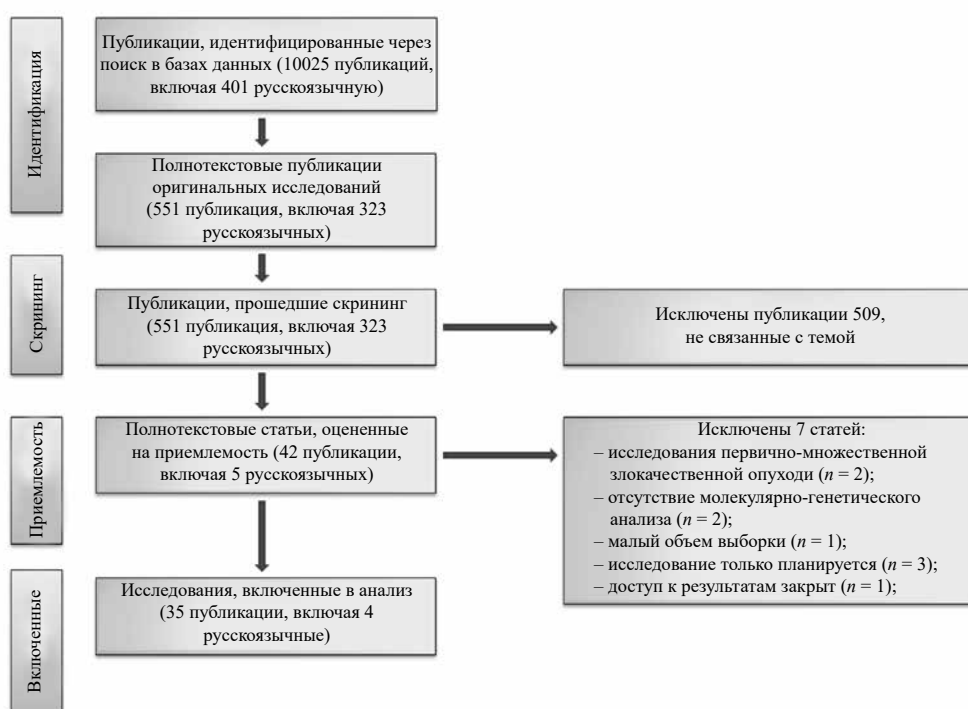


Рисунок. Алгоритм идентификации включенных в обзор исследований

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ

Общепризнанными параметрами прогноза при раке желудка, ассоциированными с риском перитонеального канцероматоза, являются критерии T и N, гистотип и степень дифференцировки первичной опухоли. A. Rijken и соавт. на основании анализа результатов 17 исследований выделили такие параметры, ассоциированные с риском синхронного перитонеального канцероматоза, как возраст, пол, локализация, гистологический тип, стадия, количество метастазов. Прогноз был хуже у молодых больных, лиц женского пола, при не кардиальной локализации опухоли, при местнораспространенном опухолевом процессе, соответствующем T4 стадии, перстневидно-клеточном или диффузном гистологическом варианте, наличии двух и более метастатических очагов.

Кроме того, авторы отметили увеличение случаев синхронного перитонеального канцероматоза у пациентов латиноамериканского происхождения. Однако не во всех случаях возникновение перитонеального канцероматоза совпадает с предсказанием, в связи с чем в настоящее время предпринимаются попытки построения математических моделей для оценки прогностической значимости совокупности факторов, а также учета дополнительных параметров, в том числе результатов лабораторных и инструментальных методов исследований [8].

D.J. Szor и соавт. на основании исследования, включающего 622 больных раком желудка, удалось построить прогностическую модель для предсказания риска перитонеального канцероматоза, включающую такие параметры, как пол больных, стадия T, выявленные метастазы при компьютерной томографии, диффузный или смешанный гистологический тип рака желудка по классификации Lauren. При этом чувствительность модели была невысокой и соответствовала лишь 82,8% [7, 9].

G. Guan и соавт. был выполнен метаанализ 21 исследования «случай–контроль» и одного когортного исследования с целью выявления прогностической значимости различных клинико-морфологических и лабораторных параметров в прогнозировании перитонеального канцероматоза у больных раком желудка. Подтвердили свою прогностическую ценность общепризнанные критерии, такие как критерий T (отношение шансов (ОШ) 2,96 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,87–4,69), критерий N (ОШ = 1,22 (95% ДИ: 0,86–1,73), степень дифференцировки новообразования (ОШ = 1,91 (95% ДИ: 1,42–2,56) и IV тип первичной опухоли по классифи-

кации Borrmann (диффузно-инфильтративная форма) (ОШ = 7,68, 95% ДИ: 3,62–16,27) [10]. Причем наибольший риск перитонеального канцероматоза оказался связан с повышенным уровнем сывороточного СА125 (ОШ = 19,45, 95% ДИ: 4,71–80,30), однако подобных исследований на настоящий момент времени выполнено немного [11, 12].

Перечисленные обстоятельства диктуют необходимость разработки новых подходов к ранней диагностике и эффективной терапии перитонеального канцероматоза с учетом всех возможных факторов и механизмов его возникновения.

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ КАНЦЕРОМАТОЗУ

Длительное время считалось, что возникновению и неуклонному распространению перитонеального канцероматоза способствуют анатомо-физиологические особенности брюшины. Париетальный и висцеральный листки брюшины представляют собой серозную оболочку, включающую один слой мезотелиальных клеток, располагающихся на базальной мембране, и подлежащего слоя соединительной ткани, включающей коллагеновые волокна, гиалуроновую кислоту, протеогликаны, фибробласты, клетки иммунной защиты, а также сосуды [13].

Большое значение уделяли серозно-лимфатическим люкам, представляющим собой пространства, лишенные базальной мембраны, располагающиеся между мезотелиальными клетками. Такие пространства необходимы для физиологической циркуляции жидкости в брюшной полости. Именно с этой особенностью строения брюшины связывали возможность быстрого прогрессирования перитонеального канцероматоза, поскольку опухолевые клетки при распространении по брюшине могут легко проникать через серозно-лимфатические люки, расширяющиеся при дыхательных движениях диафрагмы, сразу в соединительнотканную основу брюшины, минуя базальную мембрану, что значительно облегчает прогрессирование перитонеального канцероматоза [14]. Возможность быстрого и обширного рассеивания опухолевых клеток с поражением листков брюшины в разных отделах брюшной полости объясняли циркуляцией физиологических потоков жидкости [15, 16].

Одним из механизмов возникновения перитонеального канцероматоза с быстрым и обширным поражением может являться распространение опухолевых клеток по мелким лимфатическим сосудам брюшины, называемое канцероматозным лимфанги-

том. Канцероматозный лимфангит проявляется массивной эмболизацией мелких лимфатических сосудов паренхимы легких, висцеральной и париетальной плевры при раке желудка [17–20]. В исследовании T. Shigenobu и соавт. канцероматозный лимфангит с эмболизацией лимфатических сосудов и плевры был обнаружен у 31% больных после радикальной резекции желудка. Брюшина так же, как и плевра, богата лимфатическими сосудами, поэтому подобного рода механизм может лежать и в основе перитонеального канцероматоза, склонного к быстрому и массивному поражению, что требует отдельного глубокого изучения [2].

Однако только анатомо-физиологическими факторами невозможно объяснить высокую склонность опухолевых клеток к развитию перитонеального канцероматоза. Возникает необходимость в изучении молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток и условий их существования в асцитической жидкости.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ

Исследование молекулярно-генетических особенностей клеток первичной опухоли, формирующих очаги в брюшине и обнаруживаемых в асцитической жидкости, может явиться основой для понимания механизмов перитонеального канцероматоза и определения мишеней для таргетного воздействия.

J.J. Zhao и соавт. выполнено полноэкзомное, полнотранскриптомное секвенирование и цифровое пространственное профилирование образцов ткани первичной опухоли, перитонеальных метастазов, а также нормальной ткани из первичных опухолей и брюшины от 326 больных. Оказалось, что в ткани первичной опухоли присутствуют мутации в *ELF3*, *CDH1* и *PIGR*, а также отмечается увеличение числа M2 макрофагов. Кроме того, в очагах канцероматоза обнаруживалось снижение экспрессии *CLDN18.2* и *FGFR2b*, являющихся терапевтическими мишенями для таргетной терапии. Авторы считают, что данные условия способствуют формированию преметастатических ниш до клинической манифестации перитонеального канцероматоза [21]. Полученные результаты были подтверждены на мышиной модели транскоэломного метастазирования [12].

В результате полноэкзомного секвенирования и полнотранскриптомного секвенирования R. Wang и соавт. было показано, что опухолевые клетки из очагов канцероматоза отличаются от клеток первичной

опухоли более частыми мутациями в *CDH1* и *TAF1*, потерей 6q и приобретением *chr19*. В опухолевых клетках из метастатических очагов быстро прогрессирующего перитонеального канцероматоза определялось увеличение количества мутаций в *TP53*, *CDH1*, *TAF1* и *KMT2C*, перепрограммирование микроокружения, активация MYC и нарушении иммунного ответа [22].

Рак желудка характеризуется внутриопухолевой гетерогенностью [23, 24]. X. Han и соавт. исследовали значение внутриопухолевой гетерогенности в развитии перитонеального канцероматоза у больных с диффузным раком желудка без микросателлитной нестабильности. Результаты транскриптомного профилирования отдельных клеток из очагов канцероматоза брюшины были сопоставлены с базой данных HCL (Human Cell Landscape, HCL). В результате проведенного исследования выделено 14 уникальных клеточных кластеров с дифференциально экспрессируемыми генами и составлен перечень из 12 генов, ассоциированных с канцероматозом и выживаемостью больных раком желудка. Общим изменением опухолевых клеток явилось увеличение числа копий 17q, ассоциированное с худшей выживаемостью больных раком желудка с перитонеальным канцероматозом. Список генов, активированных на 17q, включал гены, участвующие в ключевых сигнальных путях (*PI3K/AKT/mTOR*, *mTORC1*, *MYC*, *mTORC1*, *Wnt*, *NF-κB*) или являющиеся потенциальными терапевтическими мишенями (*HNF1*, *GRB2*, *PSMB3*) [25]. Увеличение показателей выживаемости оказалось связанным с иммунными механизмами, ассоциированными с дефензинами, передачей сигналов IL-7, каскадом комплемента, передачей сигналов IL6/JAK/STAT3 и интерфероном альфа/гамма [26].

Y. Fang и соавт. была выявлена аутокринная экспрессия гамма-ламинаина 1 (*LAMC1*) в клетках первичной опухоли и в очагах канцероматоза при раке желудка. С целью изучения роли аутокринной экспрессии *LAMC1* в возникновении и прогрессировании перитонеального канцероматоза авторами выполнено комплексное исследование, включающее метод секвенирования отдельных клеток, моделирования совместной культуры, иммунопреципитация РНК (RIP) и иммунопреципитация хроматина (CHIP), что позволило обнаружить сигнальный путь палмитиновой кислоты/p-STAT3/miR-193a-3p/*LAMC1*, паракринно регулирующий дифференцировку преадипоцитов, образование преметастатических ниш, инвазию и пролиферацию опухолевых клеток в брюшине с формированием очагов канцероматоза. Более того, авторам удалось выявить связь высокого уров-

ня LAMC1 в сыворотке крови у больных раком желудка с высоким риском канцероматоза брюшины. При этом, согласно данным ROC-анализа, площадь под кривой составила 0,785 [27].

X.Z. Huang и соавт. обнаружили в асцитической жидкости больных с перитонеальным канцероматозом кластеры опухолевых клеток с высокой пластичностью, обладающих склонностью к переходу к фенотипу с высокой пролиферативной активностью. Подобного рода трансформацию авторы объясняют программой пластичности, обусловленной аутофагией и палигенозом. Под палигенозом понимают переход зрелых, находящихся в покое состоянии клеток, в состояние, подобное стволовым клеткам-предшественникам, в ответ на повреждение. Высокая пластичность опухолевых клеток оказалась связанной с генами аутофагии – *MARCKS* и *TXNIP* [28].

H. Peng и соавт. в результате пространственного анализа показано, что опухолевые клетки MUC1+ с высоким потенциалом эпителиально-мезенхимального перехода располагаются вблизи макрофагов и фибробластов. Кроме того, авторами выявлено, что в случаях с иммунорезистентностью в опухолевых клетках MUC1+, располагающихся вблизи макрофагов C1Q+, обнаруживалась гиперэкспрессия TGF- β [29].

Необходимость комплексного подхода в выявлении молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток первичной опухоли, метастазов и асцитической жидкости подчеркивают в своем мета-анализе D. Ng и соавт. Авторы высказывают надежду на возможность разработки новых стратегий с учетом полученных знаний о совокупности участия возможных молекул и сигнальных путей в возникновении и прогрессировании перитонеального канцероматоза [30].

Несмотря на обнаружение молекулярно-генетических различий между клетками первичной опухоли и опухолевыми клетками, формирующими очаги канцероматоза, до сих пор не удалось выделить ключевые молекулы, определение которых могло бы иметь прогностическое значение и которые могли бы быть мишенью для терапии.

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В РАЗВИТИИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАНЦЕРОМАТОЗА

При изучении механизмов перитонеального канцероматоза большое значение придают исследованию паренхиматозно-стромальных отношений. Изучение опухолевого микроокружения в очагах канцероматоза позволило выявить ряд закономерностей, на основании которых Y. Li и соавт. назвали

ли перитонеальный канцероматоз своеобразной «экосистемой» с иммуносупрессивным эффектом, обусловленным формированием «стромомиелоидной» ниши, состоящей из ассоциированных с опухолью SPP1+ макрофагов (TAMs), тромбоспондина 2 (THBS2) и матриксных ассоциированных с раком фибробластов (MCAF). Именно этими условиями объясняют резистентность опухолевой ткани к терапии у больных перитонеальным канцероматозом. Формирование ниши, с точки зрения авторов, инициируется накоплением тромбоспондина 2 и ассоциированных с раком фибробластов, что ведет к привлечению тканевых макрофагов, специфичных для брюшины, и их трансформацией в SPP1+TAM с помощью комплемента C3 и его рецептора C3a receptor 1 (C3AR1). В итоге формируется проопухолевая стромально-миелоидная ниша. Блокирование оси C3-C3AR1 значительно повышает эффективность иммунотерапии перитонеального канцероматоза в моделях *in vivo* [14].

В последнее время большое внимание уделяется исследованию значения клаудина 18 в определении показаний к иммунотерапии метастатического рака желудка [31–34]. Имеются сведения об ассоциации экспрессии PD-L1 в первичной опухоли с риском перитонеального канцероматоза [35].

Более полное представление о закономерностях формирования микроокружения и его роли в развитии перитонеального канцероматоза могло бы способствовать разработке способа регуляции клеточного состава и выраженности воспалительной инфильтрации в опухолевом микроокружении, направленного на терапию перитонеального канцероматоза.

ХАРАКТЕРИСТИКА АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ КАНЦЕРОМАТОЗЕ

Асцитическая жидкость при перитонеальном канцероматозе содержит, кроме опухолевых клеток, иммунциты и цитокины. Существует мнение, что в асцитической жидкости создаются оптимальные условия для существования опухолевых клеток, что способствует быстрому и неуклонному прогрессированию перитонеального канцероматоза.

Изучение молекулярного состава асцитической жидкости могло бы быть полезным для понимания лиганд-рецепторных механизмов, активирующих способность опухолевых клеток к пролиферации и инвазии, а также помогло бы определить рецепторы-мишени для таргетного воздействия. Однако в большинстве подобных исследований акцент делается на выявлении маркеров присутствия опухолевых клеток, например, таких как канцерозембриональный

антиген (CEA), СА 19.9, СА 72.4, СА 125, цитокератин 20 (CK20), а не на исследовании условий их существования [36, 37].

Выявление опухолевых клеток в асцитической жидкости нередко наблюдается в запущенных случаях перитонеального канцероматоза при раке желудка, когда все возможные виды терапии уже не эффективны. В связи с этим актуальным является поиск маркеров, позволяющих прогнозировать развитие перитонеального канцероматоза.

Z. Allan и соавт. предложили в качестве эффективного маркера, обнаруживаемого в асцитической жидкости и ассоциированного со снижением трехлетней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости больных раком желудка, определение ДНК опухолевого происхождения, названной как *ptDNA* (ДНК опухоли брюшины) [38]. Подобного рода подход имеет высокую ценность для диагностики начальных этапов развития перитонеального канцероматоза, однако не открывает перспектив для понимания молекулярно-генетических механизмов этого процесса и не позволяет прогнозировать риск развития перитонеального канцероматоза и предполагать возможные мишени для таргетного воздействия.

X.Z. Huang и соавт. при изучении транскриптома отдельных клеток асцитической жидкости от 35 пациентов с перитонеальным канцероматозом при раке желудка обнаружили увеличение количества моноцитоподобных дендритных клеток (DC), обладающих проангиогенной активностью со сниженной антигенпрезентирующей [28]. Н. Peng и соавт. отметили, что макрофаги, определяющиеся в асцитической жидкости больных раком желудка, обладали значимо большей проангиогенной активностью в сравнении с макрофагами стромы первичной опухоли и очагов канцероматоза [29].

Большое значение уделяют обнаруженным в асцитической жидкости у больных раком желудка цитокинов. О. Kersy и соавт. обнаружили, что цитокины фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкины (IL) 6, IL-1 β выявляются в асцитической жидкости у больных раком желудка с перитонеальным канцероматозом. TNF α индуцирует увеличение экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 мезотелиоцитами, а IL-6 и IL-8 потенцируют подвижность опухолевых клеток и их химиорезистентность [39].

Кроме того, в асцитической жидкости обнаруживаются цитокины CXCL12/CXCR4 и CCL22/CCR4, которые участвуют в миграции, хемотаксисе, адгезии и метастазировании. Взаимодействие хемокинового рецептора опухолевых клеток CXCR4 с лигандом CXCL12, содержащемся в асцитической

жидкости, способствует миграции опухолевых клеток и канцероматозу [30, 40, 41].

В эксперименте доказано, что растворимые факторы роста, такие как VEGF и TGF- β , секретируемые опухолевыми клетками, участвуют в подготовке брюшины к метастазированию, активируя эндотелий сосудов, что ведет к их ремоделированию, называемому преметастатическим ангиогенезом [42, 43].

Анализ белкового спектра асцитической жидкости, направленный на выявление молекул-лигандов, ассоциированных с приобретением опухолевыми клетками способности к инвазии и пролиферации, а также с созданием условий для роста метастатических очагов, открывает возможности для определения прогностических факторов и потенциальных мишеней для таргетного воздействия.

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАНЦЕРОМАТОЗА

До настоящего времени не существует эффективных методов лечения перитонеального канцероматоза. Опухоли, сопровождающиеся перитонеальным канцероматозом, нередко устойчивы к системной химиотерапии. Существенной причиной резистентности к системной химиотерапии считают плазма-перитонеальный барьер [44]. Выполнение циторедуктивных операций и внутрибрюшинной химиотерапии возможно не для всех пациентов и не всегда является успешными [5, 45, 46].

В связи с этим в настоящее время для лечения перитонеального канцероматоза отмечается растущий интерес к интраперитонеальной терапии, которая проводится в трех вариантах: гипертермическая интраперитонеальная терапия (ГИТ), неoadъювантная гипертермическая интраперитонеальная терапия и интраперитонеальная аэрозольная химиотерапия под давлением [47]. При комбинации хирургического вмешательства и ГИТ с профилактической целью трехлетний уровень смертности составил 32%, тогда как в контрольной группе – 55% [48]. F. Tajik и соавт. полагают, что гипертермическая интраперитонеальная терапия в сочетании с системной терапией дает преимущества в выживаемости пациентов [49]. Используют персонализированную системную и внутрибрюшинную химиотерапию у больных с раком желудка и перитонеальным канцероматозом, основанную на определении уровня экспрессии восьми генов в первичной опухоли, лимфатических узлах и метастазах в брюшину [50].

С учетом существенной значимости влияния опухолевого микроокружения в развитии и прогрессировании перитонеального канцероматоза большое внимание уделяют оптимизации иммунотерапии.

Выполнение полноэкзомного секвенирования и полнотранскриптомного секвенирования позволило выявить два основных молекулярных подтипа перитонеального канцероматоза: резистентный к химиотерапии «мезенхимо-подобный» и чувствительный – «эпителиально-подобный». R.B. Wang и соавт. выявили, что в группе с «мезенхимо-подобным» подтипом была обнаружена высокая экспрессия потенциальных мишеней для иммунотерапии, таких как TIM-3, галектин-9, VISTA и TGF- β [22]. В последнее время большое внимание уделяется исследованию значения клаудина 18 в определении показаний к иммунотерапии метастатического рака желудка [31–34].

Внутрибрюшинная иммунотерапия также направлена на повышение эффективности лечения. В 2009 г. был одобрен для клинического применения катумаксомаб, являющийся трифункциональным биспецифическим (анти-ЕрСAМ $\times$ анти-CD3) антителом.

Химиорезистентность очагов канцероматоза связывают с особенностями опухолевого микроокружения в метастазах. H. Peng и соавт. обнаружили, что в случаях нечувствительности опухоли к химиотерапии обнаруживается сочетание более высокого уровня инфильтрации макрофагами C1Q+ с низким уровнем инфильтрации Т-лимфоцитами GZMA+ в микроокружении в очагах канцероматоза [29].

Для увеличения эффективности внутрибрюшинной терапии на мышиных моделях канцероматоза брюшины разрабатывается метод с применением конструкции CAR-Т-клеток (M28z1XXPD1DNR), позволяющий достигнуть более продолжительной выживаемости в сравнении с системным введением [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перитонеальный канцероматоз при раке желудка является одним из самых неблагоприятных вариантов течения опухолевой болезни. Несмотря на усилия в изучении молекулярно-генетических характеристик опухолевых клеток, обуславливающих перитонеальный канцероматоз, состава асцитической жидкости, особенностей иммунно-воспалительных реакций, разработке новых комбинированных схем местной и системной терапии, до сих пор нет эффективных способов прогнозирования и терапии перитонеального канцероматоза. Во многом это обусловлено недостаточностью понимания механизмов развития канцероматозной генерализации в брюшной полости.

Среди гипотез, предполагающих механизмы развития перитонеального канцероматоза, отсутствуют объясняющие, каким образом опухолевые клетки теряют связь с соседними клетками и с матриксом и становятся способными автономно существовать

в асцитической жидкости. Матрикс-независимое существование изучалось D.K. Lee и соавт. и было названо адгезивно-флюидным переходом. В модельной системе были обнаружены гены, обуславливающие возникновение этих свойств. Однако оценка экспрессии этих генов в циркулирующих опухолевых клетках при раке молочной железы, выполненная нами методом секвенирования отдельных клеток, показала низкий процент циркулирующих опухолевых клеток с экспрессией этих генов (неопубликованные данные). Это может свидетельствовать о том, что интравазация с появлением матрикс-независимых циркулирующих опухолевых клеток может осуществляться без участия активации этих генов [52].

Как нам представляется, именно матрикс-независимость опухолевых клеток является ключевой и определяет саму вероятность развития перитонеального канцероматоза. Описание молекулярной основы матрикс-независимости позволило бы не только прогнозировать риск развития перитонеального канцероматоза при раке желудка, но и выявить мишени для терапии. Соответствующие маркеры возможно определять в биопсийном материале первичной опухоли.

Кроме этого, выявленные молекулы могут служить мишенями для таргетного воздействия. Результаты исследований, направленных на выявление ключевых молекул, ассоциированных с приобретением матрикс-независимости и адгезивно-флюидным переходом, могут послужить для разработки новой таргетной терапии перитонеального канцероматоза при раке желудка.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году; под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025.
2. Shigenobu T., Ohtsuka T., Hanawa R., Sakamaki H., Yoshizu A., Tajima A. Prognostic impact of visceral pleural invasion in resected solitary lung metastases from gastric cancer. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2023;20;29(6):279–286. DOI: 10.5761/atcs.0a.23-00032.
3. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74:229–263. DOI: 10.3322/caac.21834.
4. Siegel R.L., Kratzer T.B., Giaquinto A.N., Sung H., Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J. Clin.* 2025;75:10–45. DOI: 10.3322/caac.21871.
5. Chia D.K.A., Gwee Y.X., Sundar R. Resistance to systemic immune checkpoint inhibition in the peritoneal niche. *Journal for Immunotherapy of Cancer.* 2022;10(6):e004749. DOI: 10.1136/jitc-2022-004749.

6. Guan G., Li Z., Wang Q., Ying X., Shan F., Li Z. Risk factors associated with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer in staging laparoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2022;12:955181. DOI: 10.3389/fonc.2022.955181.
7. Szor D.J., Pereira M.A., Ramos M.F.K.P., Nigro B.C., Dias A.R., Rebeiro U. Jr. et al. Peritoneal recurrence in gastric cancer after curative gastrectomy: Risk factors and predictive score model. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2025;29(1):101850. DOI: 10.1016/j.gassur.2024.10.005.
8. Rijken A., Lurvink R.J., Luyer M.D.P., Nieuwenhuijzen G.A.P., van Erning F.N., van Sandick J.W. et al. The burden of peritoneal metastases from gastric cancer: a systematic review on the incidence, risk factors and survival. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(21):4882. DOI: 10.3390/jcm10214882.
9. Díaz Del Arco C., Ortega Medina L., Estrada Muñoz L., García Gómez de Las Heras S., Fernández Aceñero M.J. Is there still a place for conventional histopathology in the age of molecular medicine? Laurén classification, inflammatory infiltration and other current topics in gastric cancer diagnosis and prognosis. *Histol. Histopathol.* 2021;36(6):587–613. DOI: 10.14670/HH-18-309.
10. Guan G., Li Z., Wang Q., Ying X., Shan F., Li Z. Risk factors associated with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer in staging laparoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2022;12:955181. DOI: 10.3389/fonc.2022.955181.
11. Li C., Oh S.J., Kim S., Hyung W.J., Yan M., Zhu Z.G. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology.* 2009;77(3):197–204. DOI: 10.1159/000236018.
12. Nakayama I. Therapeutic strategy for scirrhus type gastric cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2025;55(8):860–870. DOI: 10.1093/jjco/hyaf081.
13. Van Baal J.O., Van de Vijver K.K., Nieuwland R., van Noorden .C.J., van Driel W.J., Sturk A. et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell.* 2017;49(1):95–105. DOI: 10.1016/j.tice.2016.11.004.
14. Li Y., Zheng Y., Huang J., Nie R.C., Wu Q.N., Zuo Z. et al. CAF-macrophage crosstalk in tumour microenvironments governs the response to immune checkpoint blockade in gastric cancer peritoneal metastases. *Gut.* 2025. 6;74(3):350–363. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333617.
15. Gaballah A.H., Algazzar M., Kazi I.A., Badawy M., Guys N.P., Mohamed E.A.S. et al. The peritoneum: anatomy, pathologic findings, and patterns of disease spread. *RadioGraphics.* 2024;44(8):e230216. DOI: 10.1148/rg.230216.
16. Van der Speeten K., Stuart O.A., Sugarbaker P.H. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Curr. Drug. Discov. Technol.* 2009;6(1):72–81. DOI: 10.2174/157016309787581084.
17. Souza B.D.S., Bonamigo R.R., Viapiana G.L., Cartell A. Signet ring cells in carcinomatous lymphangitis due to gastric adenocarcinoma. *An. Bras. Dermatol.* 2020;95(4):490–492. DOI: 10.1016/j.abd.2019.12.004.
18. Otsuka N., Shirayama K. A case of gastric cancer with pulmonary carcinomatous lymphangitis and disseminated carcinomatosis of the bone marrow responding to s-1 plus cisplatin chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2023;50(12):1319–1321.
19. Андрюхова Е.С., Крахмаль Н.В., Таширева Л.А., Вторушин С.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М. Системный канцероматозный лимфангит из невыявленного первичного очага, имитирующий поражение легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (случай из практики). *Сибирский онкологический журнал.* 2023;22(5):180–189. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-180-189.
20. Завьялова М.В., Завьялов А.В., Пудова Е.С., Куценко И.Г., Егунова М.А., Кляус К.А. и др. Генерализованное лимфогенное метастазирование с поражением паренхиматозных органов при раке желудка (случай из практики). *Сибирский онкологический журнал.* 2025;24(1):189–198. DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-189-198.
21. Zhao J.J., Ong C.J., Srivastava S., Chia D.K.A., Ma H., Huang K. et al. Spatially resolved niche and tumor microenvironmental alterations in gastric cancer peritoneal metastases. *Gastroenterology.* 2024;167(7):1384–1398.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.08.007.
22. Wang R., Song S., Harada K., Ghazanfari Amlashi F., Badgwell B., Pizzi M.P. et al. Multiplex profiling of peritoneal metastases from gastric adenocarcinoma identified novel targets and molecular subtypes that predict treatment response. *Gut.* 2020;69(1):18–31. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318070.
23. Ma J., Shen H., Kapesa L., Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncol. Lett.* 2016;11:2959–2964.
24. Thrift A.P., Wenker T.N., El-Serag H.B. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2023;20:338–349. DOI: 10.3892/ol.2016.4337.
25. Han X., Zhou Z., Fei L., Sun H., Wang R., Chen Y. et al. Construction of a human cell landscape at single-cell level. *Nature.* 2020;581(7808):303–309. DOI: 10.1038/s41586-020-2157-4.
26. Wang R., Dang M., Harada K., Han G., Wang F., Pool Pizzi M. et al. Single-cell dissection of intratumoral heterogeneity and lineage diversity in metastatic gastric adenocarcinoma. *Nat. Med.* 2021;27(1):141–151. DOI: 10.1038/s41591-020-1125-8.
27. Fang Y., Dou R., Huang S., Han L., Fu H., Yang C. et al. LAMC1-mediated preadipocytes differentiation promoted peritoneum pre-metastatic niche formation and gastric cancer metastasis. *Int. J. Biol. Sci.* 2022;18(7):3082–3101. DOI: 10.7150/ijbs.70524.
28. Huang X.Z., Pang M.J., Li J.Y., Chen H.Y., Sun J.X., Song Y.X. et al. Single-cell sequencing of ascites fluid illustrates heterogeneity and therapy-induced evolution during gastric cancer peritoneal metastasis. *Nat. Commun.* 2023;14(1):822. DOI: 10.1038/s41467-023-36310-9.
29. Peng H., Jiang L., Yuan J., Wu X., Chen N., Liu D. et al. Single-cell characterization of differentiation trajectories and drug resistance features in gastric cancer with peritoneal metastasis. *Clin. Transl. Med.* 2024;14(10):e70054. DOI: 10.1002/ctm2.70054.
30. Ng D., Cyr D., Khan S., Dossa F., Swallow C., Kazazian K. Molecular mechanisms of metastatic peritoneal dissemination

- in gastric adenocarcinoma. *Cancer and Metastasis Review*. 2025;44(2):50. DOI: 10.1007/s10555-025-10265-3.
31. Shitara K., Xu R.H., Ajani J.A., Moran D., Guerrero A., Li R. et al. Global prevalence of claudin 18 isoform 2 in tumors of patients with locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Gastric. Cancer*. 2024;27:1058–1068. DOI: 10.1007/s10120-024-01518-1.
 32. Cao W., Xing H., Li Y., Tian W., Song Y., Jiang Z. et al. Claudin18.2 is a novel molecular biomarker for tumor-targeted immunotherapy. *Biomark. Res*. 2022;10:38. DOI: 10.1186/s40364-022-00385-1.
 33. Inamoto R., Takahashi N., Yamada Y. Claudin18.2 in advanced gastric cancer. *Cancers*. 2023;15:5742. DOI: 10.3390/cancers15245742.
 34. Shah M.A., Shitara K., Ajani J.A., Bang Y.J., Enzinger P., Ilsonet D. et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat. Med*. 2023;29:2133–2141. DOI: 10.1038/s41591-023-02465-7.
 35. Chen X.J., Wei C.Z., Lin J., Zhang R.P., Chen G.M., Li Y.F. et al. Prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *Biomedicines*. 2023;11:2003. DOI: 10.3390/biomedicines11072003.
 36. Miro M., Vives R., Farran L., Secanella L., Varela M., Baixeras N. et al. Utility of molecular analysis of peritoneal fluid in staging laparoscopy of advanced esophagogastric junction and gastric cancer prior to neoadjuvant treatment. *J. Gastrointest. Cancer*. 2023;54(2):651–661. DOI: 10.1007/s12029-022-00846-8.
 37. Pinheiro J.L., Duarte L., Santos A.J., Tojal A., Canhoto C., Ferreira M. et al. Predicting peritoneal carcinomatosis in locally advanced gastric cancer: the significance of tumor markers in the peritoneal washing. *J. Gastrointest. Cancer*. 2024;55(1):427–434. DOI: 10.1007/s12029-023-00984-7.
 38. Allan Z., Witts S., Wong D.J., Lee M.M., Tie J., Tebbutt N.C. et al. Peritoneal Tumor DNA as a Prognostic Biomarker in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precis. Oncol*. 2024;8:e2300546. DOI: 10.1200/PO.23.00546.
 39. Kersy O., Loewenstein S., Lubezky N., Sher O., Simon N.B., Klausner J.M. et al. Omental Tissue-Mediated Tumorigenesis of Gastric Cancer Peritoneal Metastases. *Front. Oncol*. 2019;18:9:1267. DOI: 10.3389/fonc.2019.01267.
 40. Daniel S.K., Seo Y.D., Pillarisetty V.G. The CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis as a mechanism of immune resistance in gastrointestinal malignancies. *Semin. Cancer Biol*. 2020;65:176–188. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.12.007.
 41. Qin Y., Wang F., Ni H., Liu Y., Yin Y., Zhou X. et al. Cancer-associated fibroblasts in gastric cancer affect malignant progression via the CXCL12-CXCR4 axis. *J. Cancer*. 2021;12(10):3011–3023. DOI: 10.7150/jca.49707.
 42. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Дженкова Е.А. и др. Уровень факторов неопластического в патологических тканях больных раком желудка. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;172(12):81–86.
 43. Ito Y., Sun T., Tawada M., Kinashi H., Yamaguchi M., Katsuno T. et al. Pathophysiological mechanisms of peritoneal fibrosis and peritoneal membrane dysfunction in peritoneal dialysis. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(16):8607. DOI:10.3390/ijms25168607.
 44. Jacquet P., Sugarbaker P.H. Peritoneal-plasma barrier. *Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management*. 1996;82:53–63.
 45. Ишмуратова К.Р., Ганцев К.Ш. Новые взгляды на патогенез и диагностику перитонеального канцероматоза. *Креативная хирургия и онкология*. 2022;12(4):328–336. DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-4-328-336.
 46. Brandl A., van Sandick J.W. Treatment of gastric cancer peritoneal metastases: role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br. J. Surg*. 2024;111(7):znae149. DOI: 10.1093/bjs/znae149.
 47. Krell M., Ranjbar S., Gitlin S., Alvarez Vega D.R., Wilson R., Thrasher K. et al. Evolution in the surgical management of gastric cancer peritoneal metastases. *Cancers*. 2024;17(1):100. DOI: 10.3390/cancers17010100.
 48. Stefano M., Perrina D., Vallicelli C., Ansaloni L., Fugazzola P., Cocolini F. et al. Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis of gastric origin using hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Gastrointest. Surg*. 2024;28(7):1185–1193. DOI: 10.1016/j.gassur.2024.04.007.
 49. Tajik F., Eyob B., Khan A.M., Radhakrishnan V.K., Senthil M. Iterative intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer peritoneal carcinomatosis. *Cancers*. 2025;17(2):289. DOI: 10.3390/cancers17020289.
 50. Markovich V.A., Tuzikov S.A., Rodionov E.O., Popova N.O., Tsyganov M.M., Miller S.V. et al. Gene expression profile-guided personalized intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer peritoneal carcinomatosis. *World J. Oncol*. 2024;15(2):298–308. DOI: 10.14740/wjon1578.
 51. Restle D., Amador-Molina A., Misawa K., Banerjee S., Ku G., Adusumilli P.S. Intraperitoneal CAR T-cell therapy for peritoneal carcinomatosis from gastroesophageal cancer: preclinical investigations to a phase I clinical trial (NCT06623396). *J. Immunother. Cancer*. 2025;13(9):e012292. DOI: 10.1136/jitc-2025-012292.
 52. Lee D.K., Oh J., Park H.W., Gee H.Y. Anchorage dependence and cancer metastasis. *J. Korean Med. Sci*. 2024;39(19):e156. DOI:10.3346/jkms.2024.39.e156.

Вклад авторов

Завьялова М.В., Миллер С.В., Перельмутер В.М. – концепция и дизайн обзора. Завьялов А.В., Неклюдов А.А., Белоусова О.А., Письменный Д.С. – сбор и анализ литературы.

Информация об авторах

Завьялова Марина Викторовна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; зав. кафедрой патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, zavyalovamv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9429-9813>

Завьялов Александр Васильевич – студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, zavyalov.av@ssmu.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0266-6707>

Неклюдов Алексей Андреевич – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, neklyudov.aa@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2133-5064>

Белоусова Ольга Александровна – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, belousova.oab@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6082-6136>

Письменный Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; доцент кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, pismenniy.dmitry@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8973-8439>

Миллер Сергей Викторович – д-р мед. наук, зав. торакальным отделением, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, millersv1309@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5365-9840>

Перельмутер Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, pvmngs@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7633-9620>

(✉) **Письменный Дмитрий Сергеевич**, pismenniy.dmitry@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.10.2025;
одобрена после рецензирования 23.10.2025;
принята к публикации 30.10.2025