

УДК 616.24-006.6-091.8

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-3-135-145>

Канцероматозный лимфангит: клинико-морфологические проявления и возможные молекулярные механизмы развития

Завьялова М.В.^{1,2}, Завьялов А.В.², Неклюдов А.А.², Любина Т.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

Канцероматозный лимфангит является одной из самых неблагоприятных форм опухолевой прогрессии и характеризуется массивным распространением по лимфатическим сосудам опухолевых эмболов, состоящих из клеток со сниженной адгезивной способностью к эндотелию. Используя рекомендации PRISMA (Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализа), было отобрано 394 научные работы, из которых 292 англоязычные публикации соответствовали критериям анализа. В обзор было включено 39 статей (в том числе три русскоязычные), соответствующих теме настоящего обзора.

Ввиду чрезвычайно разнообразной локализации канцероматозного лимфангита и полиморфных симптомов, его диагностика до сих пор затруднена и сопряжена с риском ошибочного и часто несвоевременного принятия решения. Сведения о канцероматозном лимфангите остаются немногочисленными, а механизмы развития глубоко не изучены. Вместе с тем систематизация знаний о возможных клинико-морфологических проявлениях и изучение молекулярно-генетических механизмов развития карциноматозного лимфангита могут послужить основой для выявления ключевых прогностических маркеров и разработки таргетной терапии этой, на настоящий момент времени прогностически неблагоприятной формы опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: канцероматозный лимфангит, клинико-морфологические проявления, молекулярно-генетические механизмы, адгезия, опухолевая эмболия, 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., Любина Т.А., Письменный Д.С., Миллер С.В., Перельмутер В.М. Канцероматозный лимфангит: клинико-морфологические проявления и возможные молекулярные механизмы развития. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(3):135–145. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-3-135-145>.

Lymphangitic Carcinomatosis: Clinical and Morphological Manifestations and Possible Molecular Mechanisms of Development

Zavyalova M.V.^{1,2}, Zavyalov A.V.², Neklyudov A.A.², Lubina T.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 (NRMC), Russian Academy of Sciences
5 Kooperativny St., 634009 Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Lymphangitic carcinomatosis is one of the most severe forms of tumor progression. It is characterized by the massive spread of tumor emboli, composed of cells with reduced adhesive capacity to the endothelium, through the lymphatic vessels. Using the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines, 394 scientific papers were screened. Of those, 292 English-language publications met the criteria for analysis. A total of 39 articles (including three in Russian) relevant to the topic of this review were included.

Due to the highly diverse localization of lymphangitic carcinomatosis and its polymorphic symptoms, diagnosis remains challenging and is associated with the risk of erroneous and often delayed decision-making. Data on lymphangitic carcinomatosis are still scarce, and its developmental mechanisms are not fully understood. However, systematizing knowledge about its possible clinical and morphological manifestations and studying the molecular and genetic mechanisms of its development could serve as a basis for identifying key prognostic markers and developing targeted therapies for this currently prognostically unfavorable form of tumor progression.

Keywords: lymphangitic carcinomatosis, clinical and morphological manifestations, molecular and genetic mechanisms, adhesion, tumor embolism, 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. The study was supported by the Priority 2023 program.

For citation: Zavyalova M.V., Zavyalov A.V., Neklyudov A.A., Lubina T.A., Pismenny D.S., Miller S.V., Perelmuter V.M. Lymphangitic Carcinomatosis: Clinical and Morphological Manifestations and Possible Molecular Mechanisms of Development. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(3):135–145. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-3-135-145>.

ВВЕДЕНИЕ

Канцероматозный лимфангит является одной из самых неблагоприятных форм опухолевой прогрессии и характеризуется массивным распространением опухолевых эмболов по лимфатическим сосудам отдаленных тканей и органов. Впервые канцероматозный лимфангит был описан Габриэлем Андралем в 1829 г. в случае поражения ткани легких у пациентки с раком эндометрия [1].

Канцероматозный лимфангит может развиваться при любой локализации карцином, но чаще встречается при раке легкого, желудка, яичников и молочной железы. Гистотип первичной опухоли, сопровождающийся развитием канцероматозного лимфангита в случаях с раком легкого, может быть

представлен как мелкоклеточным, так и немелкоклеточным раком (аденокарциномой или плоскоклеточным) [2, 3], в случаях с раком желудка – диффузным или перстевидноклеточным раком [4–6], в случаях с раком яичников – серозной карциномой яичников high grade [7], в случаях с раком молочной железы – инвазивной дольковой или протоковой карциномой [8–10]. Общей чертой гистологического строения первичной опухоли в случаях с развитием канцероматозного лимфангита является низкая степень дифференцировки новообразования.

Механизмы развития канцероматозного лимфангита остаются малоизученными. Между тем их исследование с выявлением ключевых молекулярных событий, обуславливающих развитие канцероматозного лимфангита, позволило бы вовремя диагности-

ровать риск его возникновения и обнаружить мишени для разработки таргетной терапии.

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 канцероматозного лимфангита при карциномах разной локализации. В обзоре представлены оригинальные статьи, опубликованные в период с марта 2020 г. по сентябрь 2025 г. на английском и русском языках. При проведении отбора потенциальных исследований были учтены все требования, изложенные в рекомендациях PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Анализ выполнен по алгоритму, включающему четыре этапа (рис. 1).

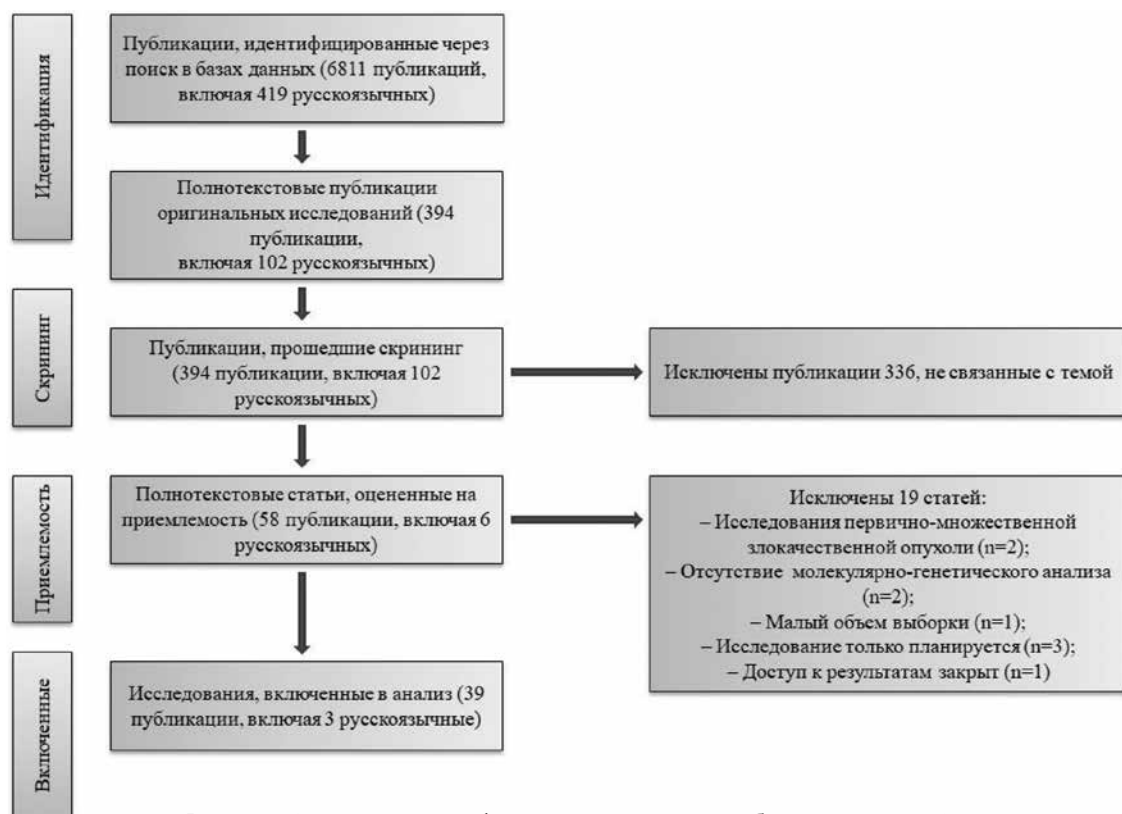


Рисунок. Алгоритм идентификации включенных в обзор исследований

КЛИНИЧЕСКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КАНЦЕРОМАТОЗНОГО ЛИМФАНГИТА

Клинические проявления канцероматозного лимфангита чаще возникают в результате прогрессии опухолевого процесса в терминальной стадии, крайне разнообразны и зависят от локализации пораженных опухолевым процессом лимфатических

На первом этапе с использованием ключевых слов было найдено 6811 публикаций (6392 на английском и 419 на русском языке).

На втором этапе для дальнейшего анализа было отобрано 394 статьи (292 на английском и 102 на русском), которые представляли собой оригинальные исследования и были доступны в полном тексте.

Третий этап включал скрининг аннотаций, в результате которого было исключено 339 публикаций (256 из PubMed и 83 из eLIBRARY.RU) как не соответствующих тематике обзора.

На заключительном – четвертом – этапе был проведен полнотекстовый анализ оставшихся статей на соответствие критериям включения. Поскольку большинство работ представляли собой описания единичных клинических случаев, для окончательного анализа было отобрано 39 наиболее релевантных публикаций (рис.).

сосудов. Выделяют легочной и внелегочной канцероматозный лимфангит. Классическим проявлением легочной формы канцероматозного лимфангита, связанной с поражением легких и плевры, является одышка, возникающая при физической нагрузке. Далее, по мере прогрессирования процесса, одышка нарастает, беспокоит пациентов уже при минимальной физической нагрузке и даже в покое, появляются и прогрессируют признаки дыхательной недостаточ-

ности, прогрессивно снижается сатурация. В таком случае возникает риск диагностической ошибки, связанной с акцентом на прогрессирующую дыхательную недостаточность [11–13].

Наиболее частой внелегочной формой канцероматозного лимфангита является поражение брюшины (перитонеальный канцероматоз). В случаях с поражением брюшины в качестве характерного и первого симптома возникает накопление асцитической жидкости в брюшной полости, а на поздних этапах развития процесса, по мере вставания опухоли в стенку кишечника, присоединяются симптомы механической тонкокишечной или толстокишечной непроходимости [14]. Не менее частым внелегочным проявлением канцероматозного лимфангита является кожная форма. Клиническая симптоматика этой формы складывается из отека и уплотнения кожи и подкожной клетчатки, появления кожных элементов в виде папул или пурпуры с телеангиоэктазиями. При прогрессировании процесса отмечается формирование плотных, плохо смещаемых или не смещаемых узлов в коже и в подкожной клетчатке [7, 9]. Внелегочная форма с поражением центральной нервной системы и органов чувств сопровождается поражением оболочек, а также ткани головного и спинного мозга с соответствующей клинической симптоматикой. Описаны случаи поражения наружного слухового прохода с прогрессивным снижением слуха [15]. Встречаются наблюдения с поражением клетчатки орбиты, первым клиническим симптомом которых является боль в глазном яблоке с последующим снижением зрения [4]. Описана внелегочная форма канцероматозного лимфангита с поражением костного мозга и проявившаяся в клинике развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [6].

В ряде случаев канцероматозный лимфангит принимает генерализованный характер и вовлекает в процесс многие органы и системы, сопровождаясь прогрессирующей полиорганной недостаточностью. При этом нередко в метастатический процесс вовлекаются почки, что создает основу для прогрессирующего острого почечного повреждения, с которым не удается справиться в клинике и которое служит причиной смерти [16, 17].

Диагностика канцероматозного лимфангита выполняется с применением комплекса инструментальных и морфологических методов исследования. В случаях с наличием канцероматозного лимфангита при компьютерной томографии определяется изменение легочной ткани в виде «матового стекла», а также появление линейных теней в периферических отделах нижних долей обоих легких [11]. Ультразву-

ковое исследование может выявить утолщение кожи, наличие узлов в жировой клетчатке, увеличение, изменение структуры лимфоузлов, наличие выпота в плевральной или брюшной полости [4, 9, 14]. Развитие канцероматозного лимфангита, как правило, сопровождается повышением уровня антигена СА 15-3 (углеводного антигена 15-3) при раке молочной железы [10], а также повышение уровня СЕА (карциноэмбрионального антигена) и СА19-9 (углеводного антигена 19-9) при раке желудка [6].

Однако все изменения, выявляемые с применением инструментальных и лабораторных методов исследования, неспецифичны и для верификации диагноза необходимо морфологическое исследование биоптата пораженной ткани или органа. Несмотря на разнообразную локализацию и клиническую картину, общей чертой канцероматозного лимфангита является наличие множественных опухолевых эмболов в лимфатических сосудах. В части случаев в стенках лимфатических сосудов и в прилежащей к ним ткани возникает продуктивное воспаление с десмоплазией. В результате инвазии в окружающую ткань могут формироваться метастатические узлы [6].

Классическим морфологическим проявлением легочной формы канцероматозного лимфангита является наличие множественных опухолевых эмболов в лимфатических сосудах, располагающихся в межалвеолярных перегородках, вокруг венозных и артериальных сосудов, в стенках бронхов и в висцеральной плевре. В стенках лимфатических сосудов и в прилежащей ткани может наблюдаться лимфоидная инфильтрация. В межалвеолярных перегородках, вокруг кровеносных сосудов, бронхов, в плевре – лимфоидная инфильтрация и фиброз. В лимфатических узлах корня легких – метастатическое поражение с субтотальным или тотальным замещением опухолевой тканью [13].

При серозной карциноме high grade яичников описывают канцероматоз брюшной полости с поражением стенки проксимального отдела тонкого кишечника со значительным сужением его просвета, с наличием в лимфатических сосудах подслизистого и мышечного слоя стенки тонкой кишки многочисленных опухолевых эмболов [18]. Канцероматозный лимфангит при низкодифференцированной аденокарциноме желудка может сопровождаться распространением опухолевых эмболов в лимфатических сосудах разного калибра подкожной клетчатки. При этом подчеркивается, что эмболы представлены исключительно низкодифференцированным перстневидноклеточным компонентом [19].

Поскольку локализация и проявления канцероматозного лимфангита крайне разнообразны, его

диагностика сложна и несет в себе риск ошибочно-го и нередко несвоевременного принятия решений. Прогноз при канцероматозном лимфангите неблагоприятный. Продолжительность жизни от момента диагностики канцероматозного лимфангита до наступления летального исхода может составлять от 3 нед до 15 мес [5, 6, 8, 11]. В связи с этим крайне актуальным является изучение механизмов канцероматозного лимфангита с выявлением ключевых молекулярно-генетических маркеров для создания технологий раннего прогнозирования и разработки таргетной терапии данного прогностически неблагоприятного варианта опухолевой прогрессии.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КАНЦЕРОМАТОЗНОГО ЛИМФАНГИТА

Механизмы развития канцероматозного лимфангита остаются малоизученными. Существует гипотеза о первичной эмболизации кровеносных сосудов того или иного органа. За опухолевой эмболией мелких артериальных сосудов следует ретроградное лимфогенное распространение вплоть до региональных лимфатических узлов. Замещение опухолевой тканью региональных лимфоузлов блокирует отток лимфы, что приводит к повышению давления в лимфатических коллекторах органа и, в свою очередь, запускает процесс прогрессирования массивной ретроградной опухолевой эмболии [11].

Практически отсутствуют данные о молекулярно-генетической основе этого процесса. Несмотря на это, исходя из понимания того, какими функциональными возможностями должны обладать опухолевые клетки для распространения по лимфатическим сосудам с длительным персистированием в их просвете, можно предположить механизмы развития этой формы прогрессии.

РОЛЬ КЛАСТЕРОВ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ КАНЦЕРОМАТОЗНОГО ЛИМФАНГИТА

К. Newcomer и соавт. в результате проспективного исследования 31 больного с злокачественными новообразованиями выявили значительное увеличение в крови кластеров циркулирующих опухолевых клеток непосредственно накануне смерти с последующим обнаружением массивной опухолевой макрососудистой эмболии при гистологическом исследовании аутопсийного материала. С целью валидации полученных результатов авторами было выполнено ретроспективное исследование 1250 больных с злокачественными новообразованиями таких локализаций, как колоректальный рак, рак легких, яичников,

гепатоцеллюлярный рак и рак поджелудочной железы, сопоставимых по полученному лечению.

Выполненное исследование позволило обнаружить связь плохой выживаемости с наличием признаков массивной опухолевой макрососудистой эмболии, выявляемых радиологическим методом. Коэффициент риска при этом составил 4,0–22,4 [20]. Авторы рассматривают полученные результаты как неблагоприятный прогностический фактор без попытки изучения механизмов, лежащих в основе обнаруженного процесса. По-видимому, канцероматозный лимфангит по клинико-морфологическим проявлениям и связи с терминальным периодом опухолевой болезни близок к описанной К. Newcomer и соавт. массивной опухолевой макрососудистой эмболии.

Очевидно, что диагностика самого факта наличия канцероматозного лимфангита происходит только в терминальной стадии опухолевой прогрессии, что подчеркивает неблагоприятный прогноз. Тем более важным является исследование его механизмов и выявление молекул-мишеней, задействованных в ключевых звеньях развития канцероматозного лимфангита. Своевременное выявление подобных маркеров в биопсийном материале и разработка таргетных препаратов к этим молекулам-мишеням позволили бы повысить выживаемость онкологических больных в группах повышенного риска. Факт выявления кластеров циркулирующих клеток или канцероматозного лимфангита у больных со злокачественными новообразованиями накануне наступления летального исхода позволяет полагать, что ключевым звеном механизмов развития этих терминальных форм опухолевой прогрессии является приобретение способности опухолевых клеток к выживанию в сосудистом русле.

УСТОЙЧИВОСТЬ К АПОПТОЗУ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Нормальные эпителиальные клетки, отделившись от базальной мембраны, погибают путем апоптоза. Такой механизм гибели клеток называют аноиксом. В случаях с канцероматозным лимфангитом опухолевые клетки не гибнут даже в циркуляции. Изучение механизмов устойчивости к апоптозу опухолевых клеток при канцероматозном лимфангите открывает возможности для обнаружения мишеней для нацеленного лекарственного воздействия. Циркулирующим опухолевым клеткам свойственна разная степень устойчивости к аноиксу. Это позволяет им распространяться из первичного опухолевого узла к местам будущих метастазов [21].

Однако механизмы выживания циркулирующих опухолевых клеток в кровотоке до сих пор полностью

не изучены. Наиболее выраженная устойчивость к аноикису, как и большие потенции к развитию метастазов у циркулирующих опухолевых клеток, могут быть ассоциированы с экспрессией интегрина $\alpha\beta 4$. М. Wang и соавт. было показано, что неполяризованные злокачественные эпителиальные клетки молочной железы, выращенные в виде трехмерных структур, выживают в случаях с коэкспрессией интегрина $\alpha\beta 4$ и ламинина 332 (ламинина 5) за счет активации RAC1 и NF κ B (ядерный фактор «каппа-би») [22].

Способность интегрина $\alpha\beta 4$ предотвращать развитие апоптоза (аноикиса) опухолевых клеток, открепившихся от базальной мембраны, описана в литературе [23]. Экспрессия интегрина $\alpha\beta 4$ активирует аутокринный синтез ламинина 332 (ламинина 5), далее происходит связывание интегрина с лигандом и запускается каскад событий, включающих повышение пролиферативной активности клеток, инвазивный рост и метастазирование [24]. Я.Н. Шойхет и соавт. показали в эксперименте, что экспрессия клетками рака поджелудочной железы интегрина $\alpha\beta 4$ при взаимодействии с тетраспанинами D6.1 способствует ангиогенезу, интравасации опухолевых клеток в сосуды и метастазированию. Авторами было высказано предположение о возможном использовании обнаруженных данных для разработки таргетных препаратов для предупреждения метастазирования при раке поджелудочной железы [25].

ПОТЕРЯ СВЯЗИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С ЛИГАНДАМИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО МАТРИКСА

Освободившись от связи с базальной мембраной, опухолевая клетка взаимодействует с молекулами интерстициального матрикса, получая сигналы для своей жизнедеятельности. Рецепторами, находящимися на опухолевых клетках и обеспечивающими подобное взаимодействие, являются интегрин. Существует большой перечень интегринов, лигандами которых являются молекулы межклеточного матрикса.

Рецепторами к коллагену I типа межклеточного матрикса являются такие интегринны опухолевых клеток, как $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 11\beta 1$. Интегрин $\alpha 1\beta 1$, взаимодействуя с коллагеном I типа межклеточного матрикса, активирует пролиферацию, миграцию и адгезию опухолевых клеток. Так, в исследовании А.М. Reyes-Ramos и соавт. было показано, что взаимодействие интегрин $\alpha 1\beta 1$ опухолевых клеток с фибриллами коллагена I типа активирует инвазию при раке молочной железы [26].

Х. Liu и соавт. обнаружили, что интегрин $\alpha 2\beta 1$ опухолевых клеток способствует связыванию внеклеточных везикул опухоль-ассоциированных фибробластов (CAF) с коллагеном I типа, что ведет к ремоделированию внеклеточного матрикса через путь FAK/паксиллин/YAP при плоскоклеточном раке полости рта [26]. Z. Salemi и соавт. было показано, что ингибирование интегрин $\alpha 2\beta 1$ вызывает апоптоз опухолевых клеток при раке предстательной железы за счет активации ROS, повышения уровня белка Вах и активации каспазы-3 [27].

Интегрин $\alpha 3\beta 1$ является рецептором компонента межклеточного матрикса тромбоспондина. А. Ndoye и соавт. показали, что интегрин $\alpha 3\beta 1$ подавляет экспрессию внеклеточного гликопротеина рилина и тем самым усиливает инвазию клеток рака молочной железы [28]. Экспрессия интегрин $\alpha 3\beta 1$ в опухолевой ткани при папиллярном раке щитовидной железы была ассоциирована с плохим прогнозом. В эксперименте *in vitro* с использованием клеточных линий TPC-1 и BCPAP, несущих онкогены RET/PTC и BRAFV600E соответственно, была подтверждена роль интегрин $\alpha 3\beta 1$ в обеспечении подвижности и инвазии клеток папиллярного рака щитовидной железы [30].

R.P. Miskin и соавт. была показана связь интегрин $\alpha 3\beta 1$ с инвазией и метастазированием клеток трижды негативного рака молочной железы за счёт индукции фактора транскрипции Brain-2 (Brn-2) [31]. Обнаружена связь $\alpha 3\beta 1$ с пролиферацией, миграцией и инвазией опухоли путём воздействия на EGFR/ ErbB2 при немелкоклеточном раке легкого [32].

Известны процессы в опухолевых клетках, связанные с функциональной активностью интегрин $\alpha 11\beta 3$. R.A. Bartolome и соавт. были обнаружены сложные молекулярные взаимодействия в клетках первичной опухоли при прогрессировании рака яичников и почек. Было обнаружено связывание интегрин $\alpha 11\beta 3$ с кадгерином 6 (CDH6), опосредованное мотивом аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD) в кадгерине. При низком уровне экспрессии интегрин $\alpha 11\beta 3$ ($\alpha 11\beta 3$ low) происходило взаимодействие интегрин $\alpha 2\beta 1$ с CDH6 кадгерином 17 (CDH17). Выполнение эксперимента с подавлением экспрессии генов *ITGA2B*, *ITGB3*, *CDH6*, ведущего в свою очередь к подавлению передачи сигналов SRC, FAK, AKT и ERK, сопровождалось снижением пролиферативной активности, инвазивного потенциала, адгезивных способностей опухолевых клеток и метастатического поражения легких.

Авторы делают вывод о том, что в опухолевых клетках рака почек и яичников клеточная адгезия и прометастатический потенциал обеспечиваются

цепью событий, состоящей из активации интегрина $\alpha\text{Pb}\beta 3$ путем связывания с CDH6, с дальнейшей активацией интегрин $\alpha 2\beta 1$. Авторы предлагают рассматривать взаимодействие $\alpha\text{Pb}\beta 3$ и CDH6, регулирующее адгезию и инвазию, опосредованную активацией $\alpha 2\beta 1$, как перспективную мишень для разработки таргетной терапии, препятствующей обширному метастазированию рака почки и яичников. Кадгерин CDH6 является мембранным гликопротеином, участвующим в межклеточном взаимодействии. Попадая при канцероматозном лимфангите в лимфу, опухолевая клетка в кластере сохраняет способность к взаимодействию интегрин $\alpha\text{Pb}\beta 3$ одной клетки с кадгерином CDH6 другой. Если же она находится в изолированном состоянии, то такое взаимодействие исключается. Возможна ли аутокринная индукция CDH6, подобно описанному при формировании якорь-независимого состояния клеток опухоли, возникающего благодаря аутокринному синтезу ламинина 5 [33].

Другим лигандом для рецептора интегрин $\alpha\text{Pb}\beta 3$ является богатый цистеином белок 61 (CYR61), являющийся матриксным белком семейства CCN. Было установлено, что ингибирование CYR61 приводит к подавлению адгезии, миграции и пролиферации опухолевых клеток, а также процесса неоангиогенеза при раке почки [34]. I. Espinoza и соавт. была обнаружена значительная экспрессия CYR61 в опухолевых клетках метастазов тройного негативного/базальноподобного рака молочной железы [35].

K. Bartkowiak и соавт. в эксперименте с использованием клеточных линий DTC с мезенхимальными свойствами, полученных из костного мозга онкологических больных (BC-M1: рак молочной железы; LC-M1: рак легких; PC-E1: рак предстательной железы) было показано, что матриксный белок CYR61 может способствовать выживанию опухолевых клеток в условиях стресса, например, гипоксии, что принципиально важно в механизмах возникновения и прогрессирования канцероматозного лимфангита [36]. В настоящее время интегрин $\alpha\text{Pb}\beta 3$ признан перспективной мишенью для разработки таргетной терапии злокачественных новообразований.

M. Sutherland и соавт., исследуя эффекты ингибиторов интегрин $\alpha\text{Pb}\beta 3$, выявили торможение миграции, адгезии и пролиферации в эксперименте на клеточных линиях M14 и Sk-Mel-2 [37]. Было показано, что взаимодействие интегрина $\alpha 5\beta 1$ или $\alpha \text{V}\beta 3$ с фибронектином внеклеточного матрикса обеспечивает их устойчивость к стрессу [38].

Сохранение жизнеспособности опухолевых клеток при потере связи с белками интерстициального матрикса может быть обусловлено аутокринным

синтезом этих маркеров в совокупности с коэкспрессией рецепторов – интегрина. Коэкспрессия в опухолевых клетках молекул, обеспечивающих лиганд-рецепторное взаимодействие, может явиться эффективным прогностическим маркером и областью пристального изучения для разработки таргетной терапии канцероматозного лимфангита.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ И КЛЕТКАМИ КРОВИ

В случае возникновения канцероматозного лимфангита речь идет о приобретении опухолевыми клетками способности к существованию в лимфе. Опухолевые клетки экспрессируют рецепторы к белкам плазмы, например, интегрин $\alpha\text{Pb}\beta 3$ может связываться с фибриногеном, витронектином, тромбоспондином-1, плазменным фибронектином, плазминогеном и протромбином. Возникает вопрос, насколько такое взаимодействие с плазменными лигандами подобно отношениям с белками внеклеточного матрикса в тканях. Необходимо ли оно для существования опухолевых клеток во взвешенном состоянии. В связи с этим изучение интегрин $\alpha\text{Pb}\beta 3$ может быть перспективным для выяснения механизмов, обеспечивающих существование опухолевых клеток в лимфе при канцероматозном лимфангите.

Немаловажное значение в процессе метастазирования придают взаимодействию опухолевых клеток, находящихся в циркуляции, с тромбоцитами и фибронектином. Так, в эксперименте на клеточных линиях рака предстательной железы (RC77 T/E, MDA PCa 2b) было показано, что активированный опухолевыми клетками в тромбоцитах сигнальный путь фибронектин 1 (FN1)- $\alpha\text{Pb}\beta 3$ приводит к мобилизации кальция, а тромбоцитарные цитокины CCL3L1 и IL32 активируют ось CD55-адгезивный-рецептор E5 (ADGRE5), связанную с G-белком. В результате этого обеспечиваются инвазивные свойства опухолевых клеток. Устойчивость опухолевых клеток, стимулированных тромбоцитами, к апоптозу обеспечивалась рецептором эфрина-EPH и передачей сигналов через рецептор лизофосфатидной кислоты (LPA)-LPA (LPA) [39].

R. Saito и соавт. исследовали влияние тромбоцитов на опухолевые клетки. Выполнялось сокультирование тромбоцитов, полученных из крови больных с прогрессированием гепатоцеллюлярной карциномы, взятой до начала терапевтического вмешательства, с клеточными линиями гепатоцеллюлярной карциномы человека NUGC-3 и MKN74. В результате проведенного исследования оказалось, что

совместное культивирование с тромбоцитами приводит к усилению пролиферации, адгезии и миграции опухолевых клеток. В опухолевых клетках при этом отмечалось повышение экспрессии матриксной металлопептидазы 9 (ММР9) и $\alpha 5$ субъединицы интегрин в сочетании со снижением экспрессии клаудина 1 и кадгерина 1 [40].

Рецептором фибриногена плазмы крови и лимфы является интегрин $\alpha X\beta 2$. У. Yu и соавт. показали, что активация интегрин $\alpha X\beta 2$ в опухолевых клетках способствует развитию отдаленных метастазов рака яичника путем рекрутирования и трансформации мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (BMSCs) [41]. S. Lucotti и соавт. было показано, что интегрин $\alpha X\beta 2$, взаимодействуя с гликопротеином (GP)Ib, связанным с тромбоцитами, вызывает агрегацию тромбоцитов, что ведет к образованию тромбов в микроциркуляторном русле легких и метастазированию в легкие.

Важно отметить, что внеклеточные везикулы с интегрином $\alpha X\beta 2$ в плазме крови больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы обнаруживались еще до тромбообразования и метастазирования. Авторы предлагают внеклеточные везикулы с интегрином $\alpha X\beta 2$, в качестве маркера прогноза и как перспективную мишень для таргетной терапии с целью предотвращения тромбоза и метастазирования [42].

Рецептором для плазменного фибронектина является интегрин $\alpha 4\beta 1$. С. Rajesh и соавт. было обнаружено, что взаимодействие интегрин $\alpha 4\beta 1$ с MUC16 в опухолевых клетках протоковой аденокарциномы поджелудочной железы активирует сигнальный путь ILK/FAK (интегрин-связанная киназа / киназа фокальной адгезии), способствуя миграции опухолевых клеток и метастазированию [43]. Интегрин $\alpha 4\beta 1$ способствует также уклонению опухоли от воздействия иммунной системы, активируя ось запрограммированной клеточной смерти 1/лиганда запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1/PD-L1). Подавление экспрессии интегрин $\alpha 4\beta 1$ в опухолевых клетках приводило к усилению инфильтрации опухоли CD8⁺ Т-лимфоцитами и к уменьшению размера опухоли [44].

Было обнаружено, что интегрин $\alpha 4\beta 1$, называемый также «очень поздним антигеном 4» (VLA-4), является медиатором образования кластеров, состоящих из циркулирующих опухолевых клеток и CD45⁺ лейкоцитов, включающих большое число CD4⁺ и CD8⁺ дважды положительных Т-лимфоцитов, характеризующиеся признаками истощения Т-клеток и подавления иммунитета (CTC-DPT). Такие кластеры выявлялись более чем у 75% больных с поздней

стадией рака молочной железы, что коррелировало со снижением выживаемости. Введение в эксперименте на мышах нейтрализующих антител против интегрин $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) приводило к значительному снижению образования кластеров CTC-DPT, метастазирования и увеличению продолжительности жизни лабораторных животных [45].

Рецептором для плазменного фибронектина и фибриногена является интегрин $\alpha 5\beta 1$. В трехмерных сфероидах и органотипических моделях, имитирующих сальник, было показано, что передача сигналов через интегрин $\alpha 5\beta 1$, управляемая ETAR/ β -arr1, способствует выживанию клеточных кластеров, а также усилению способности опухолевых клеток к инвазии и метастазированию. Приобретение способности к существованию в лимфе может являющимся ключевым механизмом развития канцероматозного лимфангита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Канцероматозный лимфангит возникает при злокачественных опухолях эпителиального происхождения разной локализации, сопровождается массивной опухолевой эмболией лимфатических сосудов и является одной из самых неблагоприятных форм опухолевой прогрессии. Продолжительность жизни пациентов от момента диагностики канцероматозного лимфангита до наступления летального исхода составляет от 3 нед до 15 мес. Клинико-морфологические проявления канцероматозного лимфангита крайне разнообразны и зависят от локализации поражения, нередко имитируют многие симптомы, синдромы, а также самостоятельные заболевания, что значительно затрудняет диагностику. До сих пор сведения о канцероматозном лимфангите остаются немногочисленными, а механизмы развития глубоко не изучены. В связи с этим крайне актуальным является исследование механизмов канцероматозного лимфангита с выявлением ключевых молекулярно-генетических маркеров для создания технологий раннего прогнозирования и разработки таргетной терапии данного прогностически неблагоприятного варианта опухолевой прогрессии.

Как нам представляется, прогресс в своевременной диагностике и эффективном лечении канцероматозного лимфангита может быть связан с пониманием механизмов, обуславливающих выживание опухолевых клеток в лимфатических сосудах. Вероятными маркерами, ассоциированными с высоким риском канцероматозного лимфангита, могут являться аутокринно синтезируемые в опухолевых клетках молекулы-лиганды, обеспечивающие их выживание и пролиферацию. Вероятными мишенями

в свою очередь – интегрины, обеспечивающие эффекты взаимодействия рецептор-лиганд. Систематизация разнообразных клинико-морфологических проявлений и изучение механизмов с выделением ключевых молекул-мишеней могут способствовать разработке социально значимых программ профилактики канцероматозного лимфангита и тем самым добиться снижения смертности от карцином, обладающих неблагоприятным течением.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ak A.K., Mantri S.N. Lymphangitic Carcinomatosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
2. Ota H., Ota T., Tsukumo Y., Sakamoto A. Lung adenocarcinoma exhibiting a butterfly shadow pattern. *Internal Medicine*. 2021;60(21):3509–3510. DOI: 10.2169/internalmedicine.6897-20.
3. He Y., Tang X., Yang F., Jiang Q., Deng L., Lang W. Exploring resistance to initial chemotherapy in small cell lung cancer: The role of bone metastasis and other clinicopathologic characteristics. *Medicine*. 2025;104(12):e41953. DOI: 10.1097/MD.00000000000041953.
4. Tsuruta Y., Maeda Y., Kitaguchi Y., Hayama M., Nojima S., Tsuda T. et al. A case of endonasal endoscopic surgery for intraorbital metastasis of gastric ring cell carcinoma. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2022;101(1):NP24–NP27. DOI: 10.1177/0145561320943372.
5. Souza B.D.S., Bonamigo R.R., Viapiana G.L., Cartell A. Signet ring cells in carcinomatous lymphangitis due to gastric adenocarcinoma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2020;95(4):490–492. DOI: 10.1016/j.abd.2019.12.004.
6. 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.
7. Muoio B., Treglia G., Migliora P., Del Grande M. Breast carcinomatous lymphangitis as an unusual presentation of ovarian cancer. *Diagnostics*. 2021;11(11):2106. DOI: 10.3390/diagnostics11112106.
8. Kitahara M., Hozumi Y., Takeuchi N., Ichinohe S., Fujiwara S., Machinaga M. et al. Distant Metastasis after Surgery for Encapsulated Papillary Carcinoma of the Breast: A Case Report. *Case Reports in Oncology*. 2020;13(3):1196–1201. DOI: 10.1159/000510308.
9. Tomasini C. Cytotoxic-mediated spontaneous regression of inflammatory cutaneous metastases of breast carcinoma. *J. Cutaneous Pathology*. 2020;47(8):758–763. DOI: 10.1111/cup.13694.
10. Ohara M., Koi Y., Sasada T., Kajitani K., Mizuno S., Takata A. et al. Association between CA 153 and progression of interstitial lung disease in a case of coexisting systemic sclerosis and recurrent breast cancer: A case report. *Mol. Clin. Oncol*. 2022;17(4):145. DOI: 10.3892/mco.2022.2578.
11. Klimek M. Pulmonary lymphangitis carcinomatosis: systematic review and meta-analysis of case reports, 1970–2018. *Postgraduate Medicine*. 2019;131(5):309–318. DOI: 10.1080/00325481.2019.1595982.
12. Kodama K., Kimura Y., Momozane T., Sigetsu K., Takeda M., Kishima H. Long-term treatment with ALK inhibitors for postoperative recurrence of ALK-rearranged lung cancer. *International Cancer Conference Journal*. 2022;11(4):238–241. DOI: 10.1007/s13691-022-00557-8.
13. Takimoto T. Corticosteroids for pulmonary lymphangitic carcinomatosis. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2024;13(e3):e951–e952. DOI: 10.1136/spcare-2022-003983.
14. Cruz R.P., Rodini G.P., da Rosa M.D., Cabral V.D., Cambruzzi E., Ferrandina G. et al. Intestinal lymphangitis carcinomatosa related to ovarian cancer: Case report and review of the literature. *Gynecologic Oncology Reports*. 2020;33:100606. DOI: 10.1016/j.gore.2020.100606.
15. Ayadi S., Walha O., Kharrat R., Ben Ayed M., Hammami B., Chaabouni M.A. et al. External auditory canal metastasis revealing bronchogenic carcinoma: A case report and literature review. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2024;12:2050313X241258155. DOI: 10.1177/2050313X241258155.
16. 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.
17. 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.
18. Mei S., Chen X., Wang K., Chen Y. Tumor microenvironment in ovarian cancer peritoneal metastasis. *Cancer Cell International*. 2023;23(1):11. DOI: 10.1186/s12935-023-02854-5.
19. Corredor-Orlandelli D., Vargas L. Lymphangitic carcinomatosis as the initial manifestation of primary signet-ring cell adenocarcinoma of the lung: A case report. *Rare Tumors*. 2023;15:20363613231164017. DOI: 10.1177/20363613231164017.
20. Newcomer K., Bifulco A., Reeves S., Pontecorvi G., Asawa S., Sznurkowska M.K. et al. Macrovascular tumor infiltration and circulating tumor cell cluster dynamics in patients with cancer approaching the end of life. *Nature Medicine*. 2025; DOI: 10.1038/s41591-025-03966-3.
21. Kim Y.N., Koo K.H., Sung J.Y., Yun U.J., Kim H. Anoikis resistance: an essential prerequisite for tumor metastasis. *Int. J. of Cell Biology*. 2012;2012:306879. DOI: 10.1155/2012/306879.
22. Wang M., Xiong C., Mercurio A.M. PD-L1 promotes rear retraction during persistent cell migration by altering integrin $\beta 4$ dynamics. *The Journal of Cell Biology*. 2022;221(5):e202108083. DOI: 10.1083/jcb.202108083.
23. Zahir N., Lakins J. N., Russell A., Ming W., Chatterjee C., Rozenberg G. I. et al. Autocrine laminin-5 ligates $\alpha 6 \beta 4$ integrin and activates RAC and NF κ B to mediate anchorage-independent survival of mammary tumors. *The Journal of Cell Biology*. 2003;163(6):1397–1407. DOI: 10.1083/jcb.200302023.

24. Stewart R.L., O'Connor K.L. Clinical significance of the integrin $\alpha 6 \beta 4$ in human malignancies. *Laboratory Investigation*. 2015;95(9):976–986. DOI: 10.1038/labinvest.2015.82.
25. Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Цоллер М., Березовский И.В., Фокеев С.Д. Значение взаимодействия альфа-6/бета-4 интегрин и CD9/тетраспанина для раннего прогрессирования рака поджелудочной железы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2006;(4):15–20.
26. Liu X., Li J., Yang X., Li X., Kong J., Qi D. et al. Carcinoma-associated fibroblast-derived lysyl oxidase-rich extracellular vesicles mediate collagen crosslinking and promote epithelial-mesenchymal transition via p-FAK/p-paxillin/YAP signaling. *Int. J. Oral Sci.* 2023;15(1):32. DOI: 10.1038/s41368-023-00236-1.
27. Salemi Z., Azizi R., Fallahian F., Aghaei M. Integrin $\alpha 2 \beta 1$ inhibition attenuates prostate cancer cell proliferation by cell cycle arrest, promoting apoptosis and reducing epithelial-mesenchymal transition. *J. Cellular Physiology*. 2021;236(7):4954–4965. DOI: 10.1002/jcp.30202.
28. Ndoye A., Miskin R.P., DiPersio C.M. Integrin $\alpha 3 \beta 1$ represses reelin expression in breast cancer cells to promote invasion. *Cancers*. 2021;13(2):344. DOI: 10.3390/cancers13020344.
29. Mautone L., Ferravante C., Tortora A., Tarallo R., Giurato G., Weisz A. et al. Higher integrin alpha 3 beta1 expression in papillary thyroid cancer is associated with worst outcome. *Cancers*. 2021;13(12):2937. DOI: 10.3390/cancers13122937.
30. Miskin R.P., Warren J.S.A., Ndoye A., Wu L., Lamar J.M., DiPersio C.M. Integrin $\alpha 3 \beta 1$ promotes invasive and metastatic properties of breast cancer cells through induction of the brn-2 transcription factor. *Cancers*. 2021;13(3):480. DOI: 10.3390/cancers13030480.
31. Zhu J., Cai T., Zhou J., Du W., Zeng Y., Liu T. et al. CD151 drives cancer progression depending on integrin $\alpha 3 \beta 1$ through EGFR signaling in non-small cell lung cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2021;40(1):192. DOI: 10.1186/s13046-021-01998-4.
32. Bartolomé R.A., Robles J., Martin-Regalado Á., Pintado-Berninches L., Burdiel M., Jaén M. et al. CDH6-activated $\alpha 1 \beta 3$ crosstalks with $\alpha 2 \beta 1$ to trigger cellular adhesion and invasion in metastatic ovarian and renal cancers. *Molecular Oncology*. 2021;15(7):1849–1865. DOI: 10.1002/1878-0261.12947.
33. Yan F., Wang Q., Xia M., Ru Y., Hu W., Yan G. et al. MIP inhibits clear cell renal cell carcinoma proliferation and angiogenesis via negative modulation of the HIF-2 α -CYR61 axis. *Cancer Biol. Med.* 2021;19(6):818–835. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0296.
34. Espinoza I., Kurapaty C., Park C.H., Vander Steen T., Kleer C.G., Wiley E. et al. Depletion of CCN1/CYR61 reduces triple-negative/basal-like breast cancer aggressiveness. *American J. Cancer Res.* 2022;12(2):839–851.
35. Bartkowiak K., Heidrich I., Kwiatkowski M., Gorges T.M., Andreas A., Geffken M. et al. Cysteine-rich angiogenic inducer 61: pro-survival function and role as a biomarker for disseminating breast cancer cells. *Cancers*. 2021;13(3):563. DOI: 10.3390/cancers13030563.
36. Sutherland M., Gordon A., Al-Shammari F.O., Throup A., Cilia La Corte A., Philippou H. et al. Synthesis and biological evaluation of cyclobutane-based $\beta 3$ integrin antagonists: a novel approach to targeting integrins for cancer therapy. *Cancers*. 2023;15(16):4023. DOI: 10.3390/cancers15164023.
37. Wu C., Rakhshandehroo T., Wettersten H.I., Campos A., von Schalscha T., Jain S. et al. Pancreatic cancer cells upregulate LPAR4 in response to isolation stress to promote an ECM-enriched niche and support tumour initiation. *Nat. Cell Biology*. 2023;25(2):309–322. DOI: 10.1038/s41556-022-01055-y.
38. Garofano K., Rashid K., Smith M., Brantner C., Suwunnakorn S., Diemert D. et al. Prostate cancer cell-platelet bidirectional signaling promotes calcium mobilization, invasion and apoptotic resistance via distinct receptor-ligand pairs. *Sci. Rep.* 2023;13(1):2864. DOI: 10.1038/s41598-023-29450-x.
39. Saito R., Shoda K., Maruyama S., Yamamoto A., Takiguchi K., Furuya S. et al. Platelets enhance malignant behaviours of gastric cancer cells via direct contacts. *British J. Cancer*. 2021;124(3):570–573. DOI: 10.1038/s41416-020-01134-7.
40. Yu Y., Lyu C., Li X., Yang L., Wang J., Li H. et al. Remodeling of tumor microenvironment by extracellular matrix protein 1a differentially regulates ovarian cancer metastasis. *Cancer Letters*. 2024;596:217022. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217022.
41. Lucotti S., Ogita Y., Kenific C.M., Geri J., Kim Y.H., Gu J. et al. Extracellular vesicles from the lung pro-thrombotic niche drive cancer-associated thrombosis and metastasis via integrin beta 2. *Cell*. 2025;188(6):1642–1661.e24. DOI: 10.1016/j.cell.2025.01.025.
42. Rajesh C., Sagar S., Rathinavel A.K., Chemparathy D.T., Peng X.L., Yeh J.J. et al. Truncated o-glycan-bearing MUC16 enhances pancreatic cancer cells aggressiveness via $\alpha 4 \beta 1$ integrin complexes and FAK signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5459. DOI: 10.3390/ijms23105459.
43. Chaouat A., Kalechman Y., Hay O., Manoim J.E., Lantner T., Niderberg E. et al. Inhibition of $\alpha 4 \beta 1$ integrin activity by small tellurium compounds regulates PD-L1 expression and enhances antitumor effects. *Int. J. Biol. Sci.* 2024;20(11):4407–4423. DOI: 10.7150/ijbs.95350.
44. Scholten D., El-Shennawy L., Jia Y., Zhang Y., Hyun E., Reduzzi C. et al. Double-positive T cells form heterotypic clusters with circulating tumor cells to foster cancer metastasis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2025;135(18):e193521. DOI: 10.1172/JCI193521.
45. Masi I., Ottavi F., Del Rio D., Caprara V., Vastarelli C., Giannitelli S.M. et al. The interaction of β -arrestin1 with talin1 driven by endothelin A receptor as a feature of $\alpha 5 \beta 1$ integrin activation in high-grade serous ovarian cancer. *Cell Death & Disease*. 2023;14(1):73. DOI: 10.1038/s41419-023-05612-7.

Вклад авторов

Завьялова М.В., Миллер С.В., Перельмутер В.М. – концепция и дизайн обзора. Завьялов А.В., Неклюдов А.А., Любина Т.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>

Любина Татьяна Андреевна – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, tanuhochka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2264-1074>

Письменный Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики отделения 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 24.11.2025;
одобрена после рецензирования 15.12.2025;
принята к публикации 25.12.2025