

Для цитирования: Еремина Е.Н., Зуков Р.А. Влияние полиморфизмов гена рецептора меланокортина-1 на клинико-биологический профиль опухоли и течение меланомы кожи. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(2): 46–54. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-2-46-54

For citation: Eremina E.N., Zukov R.A. The influence of melanocortin-1 receptor gene polymorphisms on the clinical-biological tumor profile and prognosis in patients with cutaneous melanoma. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(2): 46–54. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-2-46-54

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА МЕЛАНКОРТИНА-1 НА КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ОПУХОЛИ И ТЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Е.Н. Еремина^{1,2}, Р.А. Зуков^{1,2}

¹КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского

Россия, 660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

²ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1

Аннотация

Введение. Ген рецептора меланокортина-1 (*MC1R*) является одним из ключевых факторов предрасположенности к меланоме кожи (МК). Влияние конкретных герминальных полиморфизмов *MC1R* на агрессивность течения, морфологию опухоли и выживаемость пациентов изучено недостаточно. **Цель исследования** – комплексно оценить ассоциации 5 ключевых полиморфных вариантов гена *MC1R* (R151C, R160W, D294H, R163Q, I155T) с конституциональными признаками, параметрами первичной опухоли, общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемостью у больных МК. **Материал и методы.** В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включено 213 пациентов с первичной МК I–III стадии. Генотипирование выполнено методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени с анализом кривых плавления. Использованы критерии χ^2 , Фишера и Манна–Уитни. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Мейера с лог-ранговым тестом; для выявления независимых прогностических факторов применена многомерная регрессия Кокса. **Результаты.** Установлены специфические фенотипические профили: вариант R151C ассоциирован с мужским полом, фототипом кожи I–II и отягощенным анамнезом солнечных ожогов ($p < 0,05$); R160W – с фенотипом «рыжий/веснучатый» ($p < 0,05$). Носители R151C имели опухоли большей толщины ($p < 0,001$). Наибольшие различия выявлены в прогнозе: носители аллелей D294H и I155T демонстрировали самую низкую выживаемость. Пятилетняя ОВ при D294H составила 28,4 % против 66,7 % в группе дикого типа ($p < 0,001$). В скорректированной модели независимыми предикторами неблагоприятной ОВ остались только D294H (ОР=4,21; 95 % ДИ 1,92–8,97; $p < 0,001$) и I155T (ОР=3,72; 95 % ДИ 1,65–8,39; $p = 0,001$). Влияние R151C на исход опосредовано неблагоприятными морфологическими признаками. **Выводы.** Вклад полиморфизмов *MC1R* в течение МК гетерогенен. Аллели D294H и I155T являются независимыми детерминантами крайне неблагоприятного прогноза, R151C служит маркером фенотипа высокого риска и локально-агрессивной опухоли, R160W определяет лишь конституциональный фенотип. Полученные данные обосновывают целесообразность интеграции генотипирования по вариантам D294H и I155T в алгоритмы стратификации риска у больных МК.

Ключевые слова: меланомы кожи, рецептор меланокортина-1, *MC1R*, полиморфизм, прогноз, выживаемость, персонализированная медицина.

THE INFLUENCE OF MELANOCORTIN-1 RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS ON THE CLINICAL-BIOLOGICAL TUMOR PROFILE AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CUTANEOUS MELANOMA

E.N. Eremina^{1,2}, R.A. Zukov^{1,2}

¹A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center
16, 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia

²Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia
bld. 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. The melanocortin-1 receptor (*MC1R*) gene is one of the key factors in susceptibility to cutaneous melanoma (CM). The influence of specific germline *MC1R* polymorphisms on disease aggressiveness, tumor morphology, and patient survival has not been sufficiently studied. **Objective:** to comprehensively assess the associations of five key polymorphic variants of the *MC1R* gene (R151C, R160W, D294H, R163Q, I155T) with constitutional characteristics, primary tumor parameters, overall survival (OS), and event-free survival (EFS) in patients with CM. **Material and Methods.** A single-center retrospective cohort study included 213 patients with primary CM at stages I–III. Genotyping was performed using allele-specific real-time PCR with melting curve analysis. The χ^2 test, Fisher's exact test, and Mann-Whitney U test were used. Survival analysis was conducted using the Kaplan-Meier method with the log-rank test; multivariate Cox regression was applied to identify independent prognostic factors. **Results.** Specific phenotypic profiles were established: R151C was associated with male sex, skin phototype I–II, and a history of severe sunburns ($p < 0.05$); R160W was associated with the "red hair/freckles" phenotype ($p < 0.05$). Carriers of R151C had tumors with greater thickness ($p < 0.001$). The most significant differences were found in prognosis: carriers of the D294H and I155T alleles demonstrated the lowest survival rates. The five-year OS for D294H was 28.4 % compared to 66.7 % in the wild-type group ($p < 0.001$). In the adjusted model, only D294H (HR=4.21; 95 % CI 1.92–8.97; $p < 0.001$) and I155T (HR=3.72; 95 % CI 1.65–8.39; $p = 0.001$) remained independent predictors of unfavorable OS. The influence of R151C on the outcome was mediated by unfavorable morphological features. **Conclusion.** The contribution of *MC1R* polymorphisms to the course of CM is heterogeneous. The D294H and I155T alleles are independent determinants of an extremely unfavorable prognosis, while R151C serves as a marker of a high-risk phenotype and a locally aggressive tumor, and R160W determines only a constitutional phenotype. The data obtained justify the feasibility of integrating genotyping for the D294H and I155T variants into risk stratification algorithms to personalize follow-up for patients with CM.

Key words: cutaneous melanoma, melanocortin-1 receptor, *MC1R*, polymorphism, prognosis, survival, personalized medicine.

Введение

Меланома кожи (МК) – наиболее агрессивная опухоль кожи, на которую приходится основная доля летальных исходов в онкодерматологии [1, 2]. Несмотря на революционные достижения в иммуно- и таргетной терапии, прогноз при диссеминированной МК остается неудовлетворительным [1, 3]. В этой связи ключевой задачей современной онкологии становится поиск молекулярных биомаркеров, способных не только оценивать наследственную предрасположенность, но и прогнозировать агрессивность течения заболевания [4].

Одним из наиболее значимых генов умеренного риска развития МК является ген рецептора меланокортина-1 (*MC1R*), расположенный на хромосоме 16q24.3 [5, 6]. Его роль в патогенезе меланомы интенсивно изучается. *MC1R* кодирует трансмембранный G-белок-сопряженный рецептор, экспрессирующийся как на нормальных меланоцитах, так и на опухолевых клетках [5, 7]. Основным лигандом для него служит альфа-

меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ). Активация этого рецептора запускает каскад реакций через вторичный мессенджер цАМФ, что регулирует два критически важных процесса. Во-первых, это пигментогенез: сигнал от *MC1R* переключает синтез меланина с потенциально промутагенного и фотонестабильного феомеланина (красно-желтый пигмент) на фотопротекторный эумеланин (темный пигмент) [5, 8]. Во-вторых, *MC1R* опосредует пигмент-независимые функции, такие как усиление репарации ДНК после повреждения ультрафиолетом (УФ), что поддерживает стабильность генома [2, 9].

Ген *MC1R* отличается исключительной генетической изменчивостью, особенно в популяциях европейского происхождения, где различные несинонимические варианты встречаются у большинства индивидов. Эти полиморфизмы оказывают разнонаправленное влияние на функцию рецептора, нарушая связывание α -МСГ или передачу внутриклеточного сигнала [5]. Традиционно ал-

лели классифицируют на две основные группы по степени влияния на фенотип и риск:

– R-варианты (высокопенетрантные). К ним относятся R151C, R160W, D294H, I155T. Они обладают сильной ассоциацией с классическим «рыжим» фенотипом (RHC – red hair color), для которого характерны рыжие волосы, светлая кожа I–II фототипа, обилие веснушек, слабая способность к загару и склонность к солнечным ожогам. Эти же аллели несут наибольший риск развития МК [6, 10].

– r-варианты (низкопенетрантные). Например, V60L, R163Q. Их связь с рыжим цветом волос и светлым фенотипом слабее, но они также могут вносить вклад в предрасположенность к меланоме. В частности, полиморфизм R163Q ассоциирован с повышенным риском развития лентиго-меланомы, индуцированной хроническим УФ-облучением [10].

Таким образом, роль *MC1R* как фактора наследственной предрасположенности к меланоме, взаимодействующего с другими генами (например, увеличивающего пенетрантность мутаций в *CDKN2A*), можно считать установленной [11, 12]. Однако его влияние на биологию развившейся опухоли – на ее морфологические характеристики, агрессивность поведения и, что наиболее важно, на прогноз выживаемости – изучено недостаточно и остается предметом научной дискуссии [4].

Таким образом, существует потребность в комплексных исследованиях, которые позволят оценить, как конкретные герминальные варианты *MC1R* связаны не только с конституциональными признаками, но и с клинико-морфологическими параметрами опухоли и долгосрочными исходами болезни.

Цель исследования – всесторонняя оценка ассоциаций пяти ключевых полиморфизмов гена *MC1R* (R151C, R160W, D294H, R163Q, I155T) с фенотипическими особенностями пациентов, характеристиками первичной опухоли, а также с показателями общей и бессобытийной выживаемости в однородной когорте больных меланомой кожи.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Критерием для формирования когорты послужили случаи первичной меланомы кожи, зарегистрированные в период с января 2015 г. по декабрь 2020 г. В окончательный анализ включены данные 213 пациентов. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; гистологически подтвержденный диагноз первичной МК I–III стадии (AJCC – American Joint Committee on Cancer, 8-го издания); выполнение радикального курса лечения; доступность архивного биологического материала (парафиновый блок опухоли или образец цельной крови) для генетического анализа; наличие полных клинических данных и данных о наблюдении. Кри-

терии исключения: меланомы слизистых оболочек или увеального тракта; отсутствие информированного согласия пациента.

Из электронных медицинских карт и патологоанатомических заключений были извлечены следующие данные: возраст на момент диагноза, пол, фототип кожи по Фитцпатрику, наличие веснушек, количество тяжелых солнечных ожогов в анамнезе (≥ 3). Морфологические параметры первичной опухоли включали: толщину по Бреслоу (мм), уровень инвазии по Кларку, наличие изъязвления, митотический индекс, фазу роста. Стадирование проводилось согласно классификации TNM. Регистрировались дата и характер первого рецидива или прогрессирования, дата последнего визита, дата и причина смерти.

Генотипирование 5 полиморфных вариантов *MC1R* проводилось исключительно в ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови. Генотипирование 5 полиморфных вариантов *MC1R* (R151C (rs1805007), R160W (rs1805008), D294H (rs1805009), R163Q (rs885479), I155T (rs1805005)) выполняли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-ПВ) с последующим высокоразрешающим анализом кривых плавления (High-Resolution Melt, HRM) на амплификаторе LightCycler® 96 (RocheDiagnostics, Швейцария). Праймеры использовали фланкирующие полиморфный участок гена рецептора *MC1R* длиной 954 п.н. (база данных NCBI: NG_012026.1). Прямой праймер, 5'-TGGACC*TCGAGATGGCTGTGCAGGGATCCCA-3', содержит сайт рестрикции XhoI; обратный праймер, 5'TCGTGGC*GGCCGCTCAC-CAGGAGCATGTCAG-3', содержит сайт рестрикции NotI. Для контроля качества использовали образцы с известным генотипом и отрицательный контроль. Статус пациента по каждому локусу определяли как «носитель минорного аллеля» (гетеро- или гомозигота) или «дикий тип» (гомозигота по мажорному аллелю).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22.0. Категориальные переменные описывали абсолютными и относительными частотами и сравнивали между группами с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Количественные переменные, не подчиняющиеся нормальному распределению (проверка критерием Шапиро–Уилка), описывали медианой и интерквартильным размахом (Me [Q25; Q75]) и сравнивали с применением U-критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена (ρ). Для оценки выживаемости применяли метод Каплана–Мейера. Сравнение кривых выживаемости между группами (носитель минорного аллеля vs дикий тип) выполняли с помощью лог-рангового теста (log-rank test). Конечными точками были

общая выживаемость (ОВ), определяемая как интервал от даты диагноза до смерти от любой причины, и бессобытийная выживаемость (БСВ), определяемая как интервал от даты радикального лечения до первого документально подтвержденного рецидива, прогрессирования или смерти от меланомы. Наблюдение цензурировалось на дату последнего визита. Для определения независимых прогностических факторов, влияющих на ОВ, выполняли многомерный анализ пропорциональных рисков Кокса. В регрессионную модель включались переменные, значимые на уровне $p < 0,10$ в однофакторном анализе, а также клинически значимые факторы: стадия заболевания (I–III), толщина опухоли по Бреслоу (>2 мм vs ≤ 2 мм), наличие изъязвления, адьювантная терапия. Перед включением в модель проведена проверка распределения стадий в группах сравнения для исключения систематической ошибки. Результаты представлены в виде отношения рисков (Hazard Ratio, HR) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Уровень статистической значимости устанавливали двусторонним при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включена когорта из 213 пациентов с верифицированным диагнозом первичной МК. Медиана возраста на момент установления диагноза – 58 лет (интерквартильный размах, ИКР: 46–69 лет), мужчины составляли 55 % ($n=117$). Большинство пациентов (65 %) имели I–II фототип кожи по Фитцпатрику. Медиана толщины опухоли по Бреслоу была равна 1,8 мм (ИКР: 1,0–3,2 мм), изъязвление первичного очага выявлено в 92 (43 %) случаях. Согласно классификации AJCC 8-го издания, у 85 (40 %) пациентов диагностирована МК I стадии, у 78 (37 %) – МК II стадии, у 50 (23 %) – МК III стадии. При проверке распределения стадий в группах носителей и неносителей для каждого из 5 изученных полиморфизмов значимых различий не выявлено ($p > 0,05$), что позволило исключить систематическую ошибку, связанную с неравномерным распределением стадий при анализе выживаемости.

За период наблюдения прогрессирование заболевания зарегистрировано у 94 (44 %) пациентов, летальный исход – у 67 (31 %). Всем пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме широкого иссечения первичной опухоли с отступом от краев 1–2 см в зависимости от толщины по Бреслоу. При наличии клинических или инструментальных признаков регионарного метастазирования (данные УЗИ, КТ) выполнялась лимфодиссекция соответствующего бассейна.

Адьювантную системную терапию получали 33 (15,5 %) пациента, из них интерферонотерапию – 18, таргетную терапию ингибиторами BRAF/MEK – 9, иммунотерапию ингибиторами PD-1 – 6. Назначение адьювантной терапии проводилось в

соответствии с клиническими рекомендациями, действовавшими в период 2015–20 гг.

Анализ спектра частот 5 ключевых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена *MC1R* показал, что наибольшую частоту носительства минорного аллеля имели варианты R160W (21,1 % пациентов, включая 3 случая гомозигот) и R151C (18,3 %, включая 4 гомозиготы по минорному аллелю). Реже встречались R163Q (13,0 %), I155T (5,6 %) и D294N (5,6 %, включая 1 гомозиготу). Распределение генотипов для всех изученных локусов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Полученные частоты являются репрезентативными для региональной популяции и служат основой для дальнейшего ассоциативного анализа.

Для понимания клинической значимости выявленных генетических вариантов был проведен анализ их связи с конституциональными признаками пациентов. Результаты позволили выделить четкие фенотипические профили. Анализ выявил статистически значимые связи между определенными аллелями *MC1R* и фенотипическими профилями пациентов.

Аллель R151C был ассоциирован с «мужским» профилем высокого риска: его носителями чаще были мужчины (65 vs 52 %, $p=0,028$), имели I–II фототип кожи (92 vs 75 %, $p=0,008$), отягощенный анамнез солнечных ожогов (78 vs 45 %, $p < 0,001$), в подгруппе с I фототипом – веснушки ($p=0,006$). Аллель R160W демонстрировал классическую связь с «рыжим» фенотипом: рыжие волосы (31 vs 4 %, $p < 0,001$), обилие веснушек (89 vs 60 %, $p < 0,001$) и I фототип кожи (38 vs 15 %, $p=0,002$). Аллель D294N также характеризовался выраженным преобладанием мужского пола среди носителей (92 %, $p < 0,001$).

Для аллелей R163Q и I155T значимых фенотипических ассоциаций не обнаружено. На основе этих данных были сформированы сводные фенотипические портреты носителей ключевых вариантов (рис. 1–3).

При оценке влияния генотипа *MC1R* на характеристики первичной опухоли были установлены значимые корреляции между генетическими вариантами и морфологическими параметрами меланомы. У носителей аллеля R151C опухоли имели достоверно большую толщину по Бреслоу (соответствовали категориям T3–T4) по сравнению с группой без данной замены ($p < 0,001$, критерий Манна–Уитни). Для носителей аллеля D294N была характерна вертикальная фаза роста ($p=0,003$), наличие невуса-предшественника ($p=0,02$) и повышенная склонность к метастазированию в головной мозг ($p=0,025$). Для вариантов R160W, R163Q и I155T значимых ассоциаций с основными морфологическими признаками агрессии (толщина, изъязвление) не выявлено.

При анализе показателей выживаемости установлено, что 5-летняя ОВ во всей когорте составила 69,5 %, БСВ – 55,9 %. Медиана наблюдения –

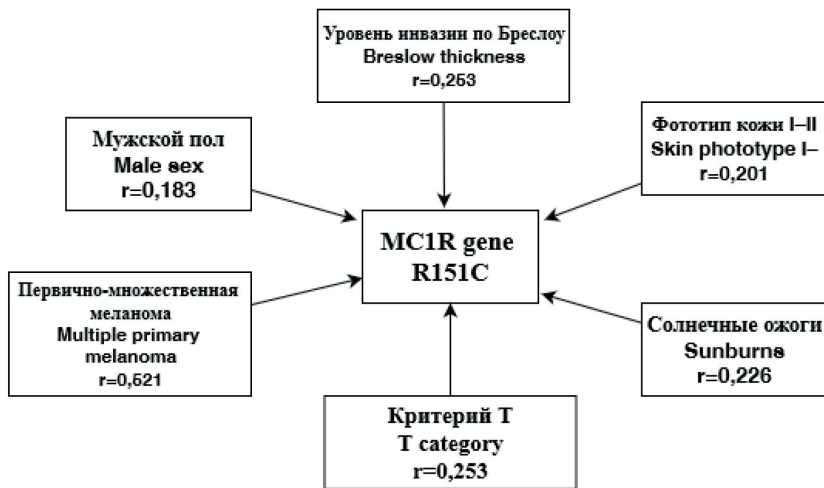


Рис. 1. Взаимосвязь варианта R151C гена *MC1R* с конституциональными особенностями пациентов. Все различия статистически значимы ($p < 0,05$). Примечания: r – коэффициенты корреляции; рисунок выполнен авторами
 Fig. 1. Association of the *MC1R* gene R151C variant with constitutional patient characteristics. All differences were statistically significant ($p < 0.05$). Notes: r – values represent correlation coefficients; created by the authors



Рис. 2. Взаимосвязь варианта D294H гена *MC1R* с конституциональными особенностями пациентов. Все различия статистически значимы ($p < 0,05$). Примечания: r – коэффициенты корреляции; рисунок выполнен авторами
 Fig. 2. Association of the *MC1R* gene D294H variant with constitutional patient characteristics. All differences were statistically significant ($p < 0.05$). Notes: r – values represent correlation coefficients; created by the authors

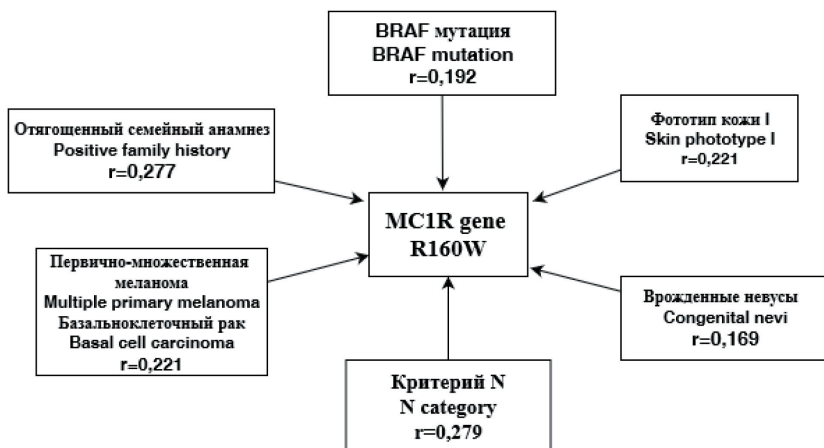


Рис. 3. Взаимосвязь варианта R160W гена *MC1R* с конституциональными особенностями пациентов. Все различия статистически значимы ($p < 0,05$). Примечания: r – коэффициенты корреляции; рисунок выполнен авторами
 Fig. 3. Association of the *MC1R* gene R160W variant with constitutional patient characteristics. All differences were statistically significant ($p < 0.05$). Notes: r – values represent correlation coefficients; created by the authors

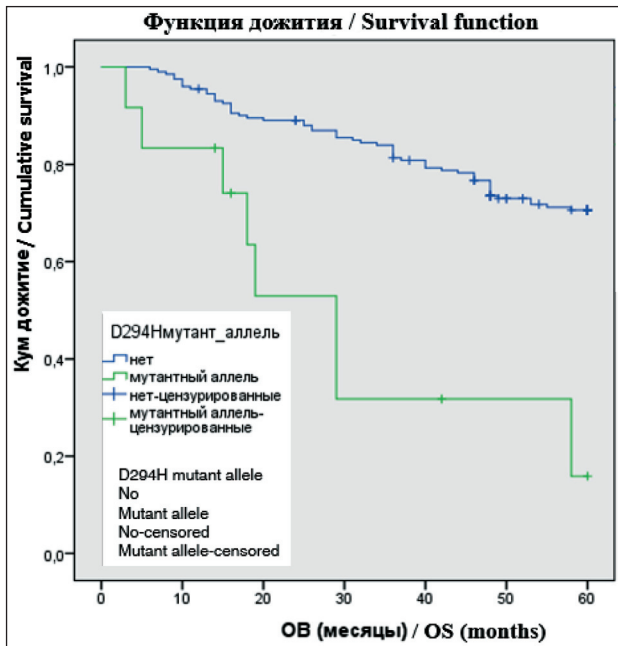


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с меланомой кожи в зависимости от носительства аллеля D294H гена *MC1R* (метод Каплана–Мейера). Медиана ОВ в группе носителей – 31 мес (95 % ДИ 24–38); log-rank test – $p < 0,001$. Примечания: цензурированные наблюдения отмечены вертикальными черточками; рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Overall survival of patients with cutaneous melanoma depending on the carrier status of the *MC1R* gene D294H allele (Kaplan–Meier method). Median survival in the carrier group – 31 months (95 % CI 24–38). Log-rank test: $p < 0.001$.

Notes: censored observations are marked with vertical tick marks; created by the authors

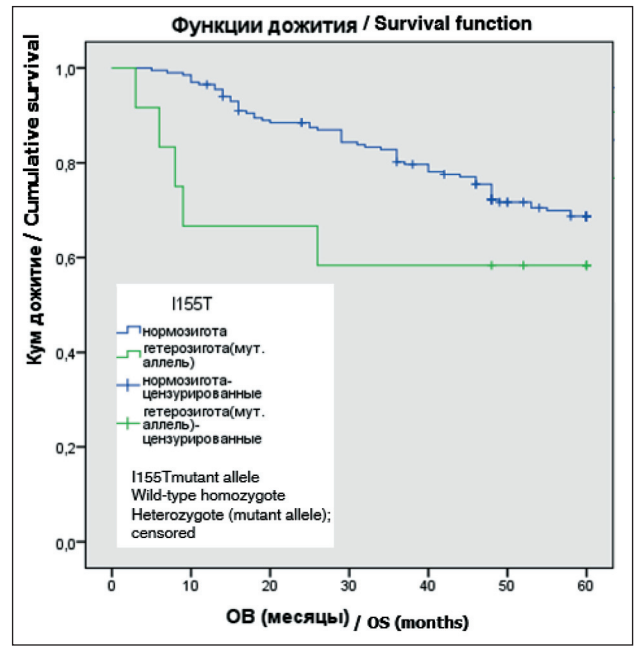


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с меланомой кожи в зависимости от носительства аллеля I155T гена *MC1R* (метод Каплана–Мейера). Медиана ОВ в группе носителей – 11 мес (95 % ДИ 7–15), log-rank test – $p = 0,009$. Примечания: цензурированные наблюдения отмечены вертикальными черточками; рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Overall survival of patients with cutaneous melanoma depending on the carrier status of the *MC1R* gene I155T allele (Kaplan–Meier method). Median OS in the carrier group – 11 months (95 % CI 7–15). Log-rank test: $p = 0.009$.

Notes: censored observations are marked with vertical tick marks; created by the authors

58 мес (ИКР 42–74 мес). При сравнительном анализе распределения стадий в группах носителей и неносителей для каждого полиморфизма значимых различий не выявлено ($p > 0,05$), что позволило проводить корректное сравнение кривых выживаемости. Анализ Каплана–Мейера выявил кардинальные различия в исходах в зависимости от носительства конкретных аллелей (рис. 4, 5). Аллель D294H ассоциировался с худшим прогнозом. 5-летняя ОВ у его носителей составила 28,4 vs 66,7 % в группе дикого типа ($p < 0,001$), медиана ОВ – 31 мес. Пятилетняя БСВ также была существенно ниже (33,3 vs 71,6 %, $p = 0,009$), с медианой 13 мес. Для носителей аллеля I155T выявлено значимое снижение 5-летней БСВ – 41,7 vs 56,7 % ($p = 0,009$), медиана – 11 мес. В отношении ОВ наблюдалась негативная тенденция, не достигшая порога значимости ($p = 0,067$). Для аллелей R151C, R160W и R163Q достоверного влияния на кривые ОВ и БСВ не обнаружено ($p > 0,05$ для всех сравнений по log-rank тесту).

Для определения независимого прогностического вклада полиморфизмов была построена модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на пол, возраст, толщину опухоли, изъязвление и стадию. Независимыми предикторами неблагопри-

ятной ОВ остались: носительство аллеля D294H (HR=4,21, 95 % ДИ 1,92–8,97, $p < 0,001$); носительство аллеля I155T (HR=3,72, 95 % ДИ 1,65–8,39, $p = 0,001$); стадия III (HR=2,98, 95 % ДИ 1,52–5,84, $p = 0,002$); толщина опухоли > 2 мм (HR=2,55, 95 % ДИ 1,23–5,29, $p = 0,012$).

Ассоциация аллеля R151C с выживаемостью в этой модели утратила значимость ($p = 0,154$), что указывает на опосредованность его влияния через связанные с ним морфологические факторы (толщина опухоли, стадия МК).

Обсуждение

Проведенное исследование позволило сформировать комплексное представление о влиянии герминальных полиморфизмов гена *MC1R* на клиническое течение меланомы кожи. Полученные данные не только подтверждают известные фенотипические ассоциации [10, 11], но, что более существенно, устанавливают четкую иерархию прогностической значимости отдельных генетических вариантов. Это позволяет связать конкретный генетический профиль с определенным клиническим портретом пациента и траекторией развития заболевания, выделив три основных клинико-генетических профиля.

Первый профиль, ассоциированный с аллелем R151C, характерен для пациента с фенотипом высокого риска и локально-агрессивной опухолью. Данный профиль чаще наблюдается у мужчин со светлой кожей и отягощенным анамнезом солнечных ожогов. Для этих пациентов характерны опухоли большей толщины и более высокой стадии на момент первичной диагностики. Однако, как показал многофакторный анализ, сам аллель R151C не является независимым предиктором летального исхода. Это позволяет предположить, что его негативный эффект в значительной степени реализуется на этапе локального инвазивного роста и может быть нивелирован радикальным хирургическим лечением. Указанные наблюдения согласуются с концепцией, согласно которой влияние данного варианта опосредовано через фенотип, связанный с повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому излучению [5, 8].

Второй профиль представляет собой классический конституциональный «рыжий» фенотип, маркером которого служит аллель R160W. Этот вариант является ярким индикатором наследственной предрасположенности, формируя узнаваемый комплекс признаков, включая рыжие волосы и обилие веснушек, что полностью соответствует данным литературы [6, 10]. При этом в нашем исследовании аллель R160W не показал связи с агрессивностью опухолевого роста или снижением выживаемости после установления диагноза. Это может свидетельствовать о том, что его основной вклад в патогенез меланомы ограничивается этапом инициации опухоли, повышая общую вероятность развития заболевания, но не влияя на его дальнейшее прогрессирование [4].

Наиболее значимым с клинической точки зрения является третий профиль, связанный с носительством аллелей D294H и I155T, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Идентификация этих редких R-вариантов в качестве независимых маркеров неблагоприятного исхода представляет собой наиболее важное достижение настоящего исследования. Их прогностическая сила, оцениваемая отношением рисков (HR) более 3,7, сопоставима с такими устойчивыми факторами, как толщина опухоли и стадия заболевания. Особую настороженность вызывает выявленная связь аллеля D294H с повышенным риском метастазирования в головной мозг, что ассоциируется с наиболее неблагоприятным вариантом течения заболевания. Биологическое обоснование такого развития клинических событий может заключаться в том, что варианты D294H и I155T связаны с наиболее глубокой потерей функции рецептора MC1R [5]. Это приводит не только к нарушению пигментного обмена, но и, что критически важно, к дефектам в пигмент-независимых путях, таких как репарация ДНК [8, 9]. Хроническая неспособность эффективно устранять повреждения ДНК создает

условия для накопления вторичных мутаций и селекции высокоагрессивных опухолевых клонов, что проявляется ранним прогрессированием и развитием резистентности к терапии.

Выявленные закономерности имеют прямое практическое значение. Во-первых, они позволяют проводить стратификацию риска, идентификация носителей аллелей D294H и I155T дает возможность выделить подгруппу пациентов со сверхвысоким риском прогрессирования, требующую наиболее интенсивного динамического наблюдения. Для таких больных МК, особенно носителей D294H, может быть обосновано включение в протоколы мониторинга регулярных методов нейровизуализации (МРТ головного мозга) для доклинического выявления метастазов. Во-вторых, генетический статус по данным вариантам может служить дополнительным аргументом при принятии решения об адьювантной терапии пациентам с промежуточными стадиями МК (IIB–IIC), даже при отсутствии других неблагоприятных факторов. В-третьих, полученные данные приобретают особую актуальность в контексте разработки новых методов лечения. Рецептор MC1R рассматривается сегодня не только как прогностический маркер, но и как потенциальная терапевтическая мишень [5, 7, 12]. Ведутся разработки радиофармацевтических препаратов, нацеленных на MC1R, при лечении метастатической меланомы [7]. Поэтому понимание распространенности и прогностической роли его полиморфизмов становится критически важным для корректного отбора пациентов, которые с наибольшей вероятностью ответят на такую таргетную терапию.

Необходимо отметить и ограничения исследования. К ним относятся ретроспективный дизайн работы и относительно небольшое число носителей редких аллелей D294H и I155T в когорте, что, впрочем, отражает их естественную популяционную частоту. Для окончательного подтверждения полученных выводов требуется валидация в более крупных независимых проспективных многоцентровых когортах. Кроме того, в рамках данного анализа не изучалась экспрессия белка MC1R в опухолевой ткани, что могло бы дать дополнительную информацию о функциональных механизмах, лежащих в основе обнаруженных клинических ассоциаций.

Заключение

Результаты настоящего исследования подтверждают концепцию о гетерогенном влиянии полиморфизмов гена *MC1R* на течение меланомы, позволяя выделить 3 клинико-генетических сценария:

– аллель R151C служит маркером фенотипа высокого риска и ассоциирован с признаками локальной агрессивности опухоли (большая толщина, большая стадия), однако его влияние на выживаемость опосредовано этими факторами и не является независимым;

– аллель R160W определяет классический конституциональный «рыжий» фенотип, существенно повышая риск развития меланомы, но не оказывает самостоятельного влияния на прогноз после установления диагноза;

– аллели D294H и I155T идентифицированы как ключевые независимые генетические детерминанты неблагоприятного прогноза. Их прогностическая сила, сопоставимая с толщиной опухоли и стадией заболевания, а также выявленная ассоциация с высоким риском метастазирования в головной мозг выделяют носителей этих вариантов в группу сверхвысокого риска.

Таким образом, полученные данные убедительно обосновывают целесообразность интеграции генотипирования по вариантам D294H и I155T гена *MC1R* в современные алгоритмы стратификации риска. Внедрение этого тестирования в клиниче-

скую практику позволит выделять пациентов, нуждающихся в наиболее интенсивном пожизненном наблюдении, включая расширенные протоколы визуализации, и может служить дополнительным критерием для рассмотрения вопроса о назначении адъювантной терапии. Перспективы дальнейших исследований лежат в двух плоскостях: фундаментальной (углубленное изучение молекулярных механизмов, связывающих потерю функции *MC1R* с агрессивностью опухоли, в частности, через дефекты репарации ДНК и иммунного ответа) и клинической (валидация прогностической модели в проспективных многоцентровых когортах и изучение интегративной ценности *MC1R*-статуса в комбинации с другими биомаркерами, такими как мутация *BRAF* и показатели иммунного микроокружения опухоли, для построения комплексной системы прецизионного ведения пациентов с меланомой).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73(1): 17–48. doi: 10.3322/caac.21763.
2. Arnold M., Singh D., Laversanne M., Vignat J., Vaccarella S., Meheus F., Cust A.E., de Vries E., Whitman D.C., Bray F. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022; 158(5): 495–503. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0160.
3. Carlini M.S., Larkin J., Long G.V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet.* 2021; 398(10304): 1002–14. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01206-X.
4. Su D.G., Djureinovic D., Schoenfeld D., Marquez-Nostra B., Olino K., Jilaveanu L., Kluger H. Melanocortin-1 Receptor Expression as a Marker of Progression in Melanoma. *JCO Precis Oncol.* 2024; 8: e2300702. doi: 10.1200/PO.23.00702.
5. Mun Y., Kim W., Shin D. Melanocortin 1 Receptor (MC1R): Pharmacological and Therapeutic Aspects. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(15): 12152. doi: 10.3390/ijms241512152.
6. Flori E., Cardinali G., Maresca V. Advances in Pathogenesis and Treatment of Skin Cancer. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(3): 1255. doi: 10.3390/ijms26031255.
7. Tafreshi N.K., Doligalski M.L., Tichacek C.J., Pandya D.N., Budzevich M.M., El-Haddad G., Khushalani N.L., Moros E.G., McLaughlin M.L., Wadas T.J., Morse D.L. Development of Targeted Alpha Particle Therapy for Solid Tumors. *Molecules.* 2019; 24(23): 4314. doi: 10.3390/molecules24234314.
8. Chen S., Han C., Miao X., Li X., Yin C., Zou J., Liu M., Li S., Stawski L., Zhu B., Shi Q., Xu Z.X., Li C., Goding C.R., Zhou J., Cui R. Targeting MC1R depalmitoylation to prevent melanomagenesis in redheads. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 877. doi: 10.1038/s41467-019-08691-3.
9. Swope V.B., Starner R.J., Rauck C., Abdel-Malek Z.A. Endothelin-1 and α -melanocortin have redundant effects on global genome repair in UV-irradiated human melanocytes despite distinct signaling pathways. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020; 33(2): 293–304. doi: 10.1111/pcmr.12823.
10. Yang M., Brage S.E., Lapins J., Grozman V., Svedman F.C., Höiom V., Helgadottir H. Germline MC1R Variant Status and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2025; 38(5): e70050. doi: 10.1111/pcmr.70050.
11. Fiasconaro C.A., Carbone A., Giordano S., Cavallo F., Fava P., Pasini B., Yakymiv Y., Marchisio S., Quaglino P., Ribero S., Rocuzzo G. Germline Non-CDKN2A Variants in Melanoma and Associated Hereditary Cancer Syndromes. *Diseases.* 2025; 13(6): 180. doi: 10.3390/diseases13060180.
12. Wu X., Fu S., Liu Y., Luo H., Li F., Wang Y., Gao M., Cheng Y., Xie Z. NDP-MSH binding melanocortin-1 receptor ameliorates neuroinflammation and BBB disruption through CREB/Nr4a1/NF- κ B pathway after intracerebral hemorrhage in mice. *J Neuroinflammation.* 2019; 16(1): 192. doi: 10.1186/s12974-019-1591-4.

Поступила/Received 12.02.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 27.04.2026

Принята к публикации/Accepted 30.04.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Еремينا Екатерина Николаевна, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; заведующая отделением общей онкологии, КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 4132-0336. Researcher ID (WOS): Q-5786-2017. ORCID: 0000-0002-0119-560X.

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; главный врач, КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 3632-8415. Researcher ID (WOS): A-8193-2016. ORCID: 0000-0002-7210-3020.

ВКЛАД АВТОРОВ

Еремينا Екатерина Николаевна: статистическая обработка материала, написание текста статьи, интерпретация результатов.

Зуков Руслан Александрович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр и правка черновика статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina N. Eremina, MD, Assistant, Department of Oncology and Radiation Therapy with a Course of Continuing Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Head of the General Oncology Department, A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center (Krasnoyarsk, Russia). Researcher ID (WOS): Q-5786-2017. ORCID: 0000-0002-0119-560X.

Ruslan A. Zukov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Course of Continuing Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Chief Physician, A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center (Krasnoyarsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8193-2016. ORCID: 0000-0002-7210-3020.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina N. Eremina: statistical analysis, writing of the manuscript, interpretation of results.

Ruslan A. Zukov: development of the research concept, critical revision and editing of the manuscript draft, approval of the final version for publication.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.