

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-48-56
УДК: 618.146-006.6:577.21



Для цитирования: Простакишина Е.А., Трущук Ю.М., Казакова А.Д., Ямщиков П.С., Козлова П.К., Фатеева С.В., Ларионова И.В., Чернышова А.Л., Денисов Е.В. Молекулярные особенности прогрессирования рака шейки матки I–II стадии. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 48–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-48-56
For citation: Prostakishina E.A., Trushchuk Yu.M., Kazakova A.D., Iamshikov P.S., Kozlova P.K., Fateeva S.V., Larionova I.V., Chernyshova A.L., Denisov E.V. Molecular features associated with progression of stage I–II cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 48–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-48-56

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ I–II СТАДИИ

Е.А. Простакишина¹, Ю.М. Трущук¹, А.Д. Казакова², П.С. Ямщиков¹,
П.К. Козлова¹, С.В. Фатеева^{1,3}, И.В. Ларионова^{1,2}, А.Л. Чернышова^{4,5},
Е.В. Денисов¹

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

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»
Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России

Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52

Аннотация

Введение. Эффективность лечения рака шейки матки (РШМ) I–II стадии остается недостаточно высокой из-за риска прогрессирования заболевания, что затрудняет выбор оптимальной тактики лечения и обуславливает необходимость поиска прогностических маркеров. **Цель исследования** – выявление особенностей и маркеров прогрессирования РШМ I–II стадии. **Материал и методы.** Проведены анализ клинико-морфологических характеристик и полнотранскриптомное секвенирование; валидация результатов выполнена с использованием общедоступных данных из базы Атласа генома рака. **Результаты.** У больных с прогрессированием РШМ выявлена активация онкогенных (TNF- α через NF κ B, PI3K/AKT/mTOR и MTORC1, KRAS), метаболических (окислительное фосфорилирование, гликолиз и гипоксия) и иммунных (TGF- β , ответ на INF γ , INF α и IL2/STAT5) сигнальных путей, а также сигналинга фазы G2/M клеточного цикла посредством регуляции активности мишеней транскрипционных факторов E2F и MYC. Выявлено повышение экспрессии гена *ITGA6* в опухолях пациенток с прогрессированием заболевания по сравнению со случаями с локализованным процессом. **Заключение.** Прогрессирование РШМ I–II стадии обусловлено комплексом пролиферативных, метаболических и иммуносупрессивных факторов, при этом *ITGA6* является потенциальным прогностическим маркером данного заболевания.

Ключевые слова: рак шейки матки, экспрессия генов, сигнальные пути, *ITGA6*, прогрессирование.

MOLECULAR FEATURES ASSOCIATED WITH PROGRESSION OF STAGE I–II CERVICAL CANCER

E.A. Prostakishina¹, Yu.M. Trushchuk¹, A.D. Kazakova², P.S. Iamshikov¹,
P.K. Kozlova¹, S.V. Fateeva^{1,3}, I.V. Larionova^{1,2}, A.L. Chernyshova^{4,5},
E.V. Denisov¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²National Research Tomsk State University
36, Lenina St., Tomsk, 634050, Russia

³Siberian State Medical University
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

⁴E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia

⁵Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia
52, Krasny prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Background. The treatment efficacy of stage I–II cervical cancer (CC) remains suboptimal due to the risk of recurrence and metastasis, which complicates the selection of optimal treatment strategies and necessitates the search for prognostic markers. **This study aimed to** identify molecular characteristics and markers associated with progressive stage I–II CC. **Material and Methods.** Clinical and morphological analyses and whole-transcriptome sequencing were performed, and publicly available data from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database were used to validate the sequencing results. **Results.** Patients with progressive disease demonstrated activation of oncogenic (TNF- α via NF- κ B, PI3K/AKT/mTOR, mTORC1, and KRAS), metabolic (oxidative phosphorylation, glycolysis, and hypoxia), immune (TGF- β , responses to IFN γ and IFN α , and IL2/STAT5), and G2/M cell cycle (through regulation of the E2F and MYC transcription factor targets) signaling pathways. The *ITGA6* gene expression level was higher in tumors from patients with cervical cancer progression than in patients without cancer progression. **Conclusion.** The progression of stage I–II cervical cancer is driven by a complex interplay of proliferative, metabolic, and immunosuppressive factors, with *ITGA6* identified as a potential marker.

Key words: cervical cancer, gene expression, signaling pathways, *ITGA6*, progression.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает 8-е место среди злокачественных новообразований в мире и 9-е место среди причин смертности от рака [1]. Наиболее часто РШМ выявляется в возрасте до 45 лет (43 % всех случаев), а в возрастной группе до 40 лет – в 28–30 % случаев [2, 3]. При этом показатели 5-летней выживаемости варьируются от 15 до 80 % и напрямую зависят от стадии заболевания [4].

Стандартом лечения ранних стадий РШМ является радикальная операция, в том числе в сочетании с химиотерапией. При невозможности хирургического лечения применяется лучевая терапия в самостоятельном виде или в условиях радиомодификации [5, 6]. Однако выбор оптимальной лечебной тактики для пациенток с РШМ I–II стадии остается сложной задачей, зависящей от распространенности процесса и факторов риска прогрессирования [7]. Так, в течение 2 лет после лечения наблюдается высокий риск местных рецидивов и гематогенных метастазов [8, 9], что стимулирует поиск новых биологических маркеров, позволяющих предсказывать эффективность

лечения и прогнозировать исход заболевания. Большинство ранее проведенных исследований основано на иммуногистохимическом анализе [10–12] и изучении генных сигнатур. Выявлены 3 иммунных подтипа РШМ, различающихся между собой по прогнозу [13], гены *SERPINE1*, *TNF*, *CA9*, *SAMK2A*, *CYBB*, *IL1A* и *IL1B*, ответственные за неблагоприятный исход РШМ, и сигнатура из 16 генов, позволяющая стратифицировать больных на группы высокого и низкого риска прогрессирования [14–16]. Однако эти и многие другие маркеры не внедрены в клиническую практику из-за отсутствия воспроизводимости и недостаточной эффективности [17].

Цель исследования – выявление особенностей и маркеров прогрессирования РШМ I–II стадии.

Материал и методы

В исследование включено 103 пациентки с диагнозом РШМ стадии IA–IIB (T1a–2bN0M0), которым на первом этапе выполнено радикальное хирургическое лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. Средний возраст составил

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологические параметры больных РШМ I–II стадии
Clinicopathological parameters of patients with stage I–II cervical cancer

Показатель/Parameter		Число пациенток/ Number of patients	Доля пациенток, [95 % ДИ]/ Proportion, [95 % CI]
Гистологический тип/ Histological type	Аденокарцинома/Adenocarcinoma	5	4,9 % [0,7 %; 9,1 %]
	Плоскоклеточный рак/Squamous cell carcinoma	98	95,1 % [91,0 %; 99,3 %]
Возраст, лет/ Age, years	18–44	53	51,5 % [41,8 %; 61,1 %]
	45–59	30	29,1 % [20,4 %; 37,9 %]
	60–74	20	19,4 % [11, 8 %; 27,1 %]
Нарушения цикла/Menstrual irregularities		30	29,1 % [20,4 %; 37,9 %]
Боли/Pain		38	36,9 % [27,6 %; 46,2 %]
Кровянистые выделения/Vaginal discharge		64	62,1 % [52,8 %; 71,5 %]
Эрозия шейки матки/Cervical erosion		72	69,9 % [61,0 %; 78,8 %]
Осложнения лечения/Treatment complications		18	17,5 % [10,1 %; 24,8 %]
Прогрессирование/Progressive disease		10	9,7 % [4,0 %; 15,4 %]
Распределение по стадиям/ Stage distribution	IA1	8	7,8 % [2,6 %; 12,9 %]
	IA2	10	9,7 % [4,0 %; 15,4 %]
	IIb1	45	43,7 % [34,1 %; 53,3 %]
	IIb2	40	38,8 % [29,4 %; 48,3 %]
Пятилетняя безреци- дивная кумулятивная выживаемость/ 5-year disease-free cumulative survival	IA	91,7 %	
	IB	87,7 %	
	IIA	89 %	
	IIb	84 %	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

47,0 ± 12,0 лет. Морфологический вариант опухоли определялся в соответствии с Международной классификацией РШМ [18]. На основании гистологического исследования операционного материала и практических рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по РШМ [19] пациентки стратифицировались по группам риска прогрессирования для индивидуализации тактики лечения. Больным высокого и промежуточного риска (n=64) в послеоперационном периоде проводилась адъювантная химиолучевая терапия в стандартном режиме с РОД 2 Гр 5 дней в нед до СОД 44–48 Гр и в виде внутриволостной лучевой терапии с РОД 5 Гр 2 дня в нед до СОД 50 Гр. Одновременно с лучевой терапией больным проводилось внутривенное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² 1 раз в нед. Выполнялась оценка эффективности лечения, частоты и сроков появления рецидивов и метастазов. Для анализа отдаленных результатов прослеживались исходы лечения в течение 5 лет. Клинико-морфологическая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Формалин-фиксированные парафин-залитые (FFPE) образцы первичной опухоли, полученные при выполнении хирургического лечения и гистологически верифицированные, использовались для полнотранскриптомного секвенирования. Тотальную РНК выделяли из FFPE образцов первичной опухолевой ткани (n=8) с использованием набора SKYprep RNA Pure FFPE Kit (Skygen, Россия) со-

гласно стандартному протоколу. Выделенную РНК использовали для подготовки кДНК-библиотек с помощью набора VAHTS Universal V8 RNA-seq Library Prep Kit for Illumina (Vazyme, Китай). Подготовленные библиотеки секвенировали на платформе Genolab M (GeneMind Biosciences, Китай) в режиме одноконцевого прочтения по 75 нуклеотидов.

Валидация результатов секвенирования проводилась с помощью публично доступных данных секвенирования РНК 7 пациенток с прогрессированием заболевания (рецидив, метастазирование или плохой исход) и 4 пациенток без прогрессирования заболевания (T1a–2bN0M0), полученных из Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA; <https://www.cancer.gov/tcga>). Идентификация дифференциально-экспрессирующихся генов (ДЭГ) была выполнена с использованием пакета DESeq2 в среде R с пороговыми значениями |log2FC|≥1 и p.adj<0,05.

Контроль качества секвенирования РНК проводили с помощью программных пакетов FastQC (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc>) и MultiQC [20]. Картирование прочтений на референсный геном GRCh38 проводили при помощи программы STAR [21]. Количественную оценку экспрессии генов выполняли при помощи HTSeq-count [22]. Анализ дифференциальной экспрессии проводили с помощью пакета DESeq2 в среде R с пороговыми значениями |log2FC|≥0,75

Таблица 2/Table 2

Гены, ассоциированные с прогрессированием РШМ I–II стадии

Genes associated with stage I–II cervical cancer progression

Ген/Gene	Log2FC	Stat	p	p.adj
Гиперэкспрессия/Upregulation				
<i>ITGA6</i>	3,327	4,492	7,05E-06	0,004
<i>IFI44L</i>	3,433	4,279	1,87E-05	0,006
<i>LAMC2</i>	3,584	4,009	6,1E-05	0,010
<i>SH3RF2</i>	2,385	3,946	7,96E-05	0,011
<i>DDIT4</i>	5,231	3,936	8,3E-05	0,012
Гипоэкспрессия/Downregulation				
<i>PCDH10</i>	-3,707	-4,523	6,11E-06	0,004
<i>UGT3A2</i>	-4,044	-4,722	2,34E-06	0,003

Примечания: Log2FC – логарифм кратности изменения уровня экспрессии генов между больными с и без прогрессирования заболевания; Stat – значение статистического теста Вальда; p.adj – p-значение, скорректированное на множественные сравнения методом Бонферрони для одновременного тестирования дифференциальной экспрессии всех анализируемых генов (n=1035); таблица составлена авторами.

Notes: Log2FC, log2 fold change in gene expression levels between patients with and without disease progression; Stat, Wald test statistic value; p.adj, p-value adjusted for multiple comparisons using the Bonferroni method for simultaneous testing of differential expression across all analyzed genes (n=1035); created by the authors.

и $p.adj < 0,05$ [23]. Для функционального аннотирования ДЭГ использовали анализ обогащения сигнальных путей fgsea [24] на основе базы данных Hallmark gene sets. Визуализацию результатов осуществляли с помощью пакетов ggplot2, pheatmap и онлайн-платформы Phantasus. Различия принимались статистически значимыми при $p \leq 0,05$ и на уровне тенденции при $p \leq 0,1$.

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программы STATISTICA 12 (StatSoft, США). Статистическую значимость различий между группами по качественным признакам (гистологический тип опухоли, наличие клинических симптомов, осложнения лечения, прогрессирование заболевания) определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона для сравнения абсолютных частот. Для относительных частот качественных признаков рассчитывали 95 % доверительные интервалы методом Вальда. Оценку безрецидивной выживаемости проводили с использованием лог-рангового теста (log-rank test) для сравнения кривых выживаемости между группами, а также критерия χ^2 для сравнения множественных групп. Расчет выживаемости проводился на пятый год после проведения операции с учетом цензурированных данных (пациентки, выбывшие из-под наблюдения). Пятилетняя безрецидивная выживаемость рассчитана как наблюдаемая доля выживших пациенток на момент достижения 5-летнего рубежа наблюдения. Продолжительность безрецидивной жизни исчисляли в месяцах с момента проведения операции до времени последнего посещения пациенткой онколога или до выявления исхода (прогрессирование заболевания в виде развития гематогенных метастазов) на этапах динамического наблюдения. Сроки наблюдения за больными составили от 3 до 60 мес. Для всех видов анализа различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе клинических данных выявлено, что жалобы на болевой симптом были у 38 (36,9 %), кровянистые выделения из половых путей – у 64 (62,7 %), а эрозия шейки матки – у 72 (69,9 %) больных. Пятилетняя выживаемость составила 85,4 %, медиана общей выживаемости – 57 мес. Значимых корреляций между симптомами (эрозия, боли, кровотечения) и прогнозом заболевания не выявлено. Количество беременностей, родов и абортов также не влияло на исход лечения. Не выявлено значимых различий в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от объема лечения, который определялся клинико-морфологическими параметрами (стадия заболевания, размер опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов, гистотип опухоли). Полученные данные лишней раз подчеркивают необходимость выявления маркеров прогнозирования риска рецидива и летального исхода у больных РШМ.

При полнотранскриптомном секвенировании опухолевой ткани больных РШМ I–II стадии, получавших адъювантную терапию, обнаружено 1 035 ДЭГ между больными с и без прогрессирования заболевания, включая 448 гипер- и 587 гипоэкспрессирующихся генов. ТОП 70 ДЭГ представлен на рис. 1А. По данным функционального аннотирования ДЭГ при прогрессировании РШМ наблюдается активация метаболических (гипоксия, гликолиз и окислительное фосфорилирование), онкогенных (TNF- α через NF κ B, PI3K/AKT/MTOR, MTORC1, KRAS) и иммунных (ответ на INF γ и INF α , TGF- β и IL2/STAT5) сигнальных путей, а также сигналинга фазы G2/М клеточного цикла через регуляцию активности мишеней транскрипционных факторов E2F и MYC (рис. 1Б).

На основании показателей уровня экспрессии ($-2,0 > \log_2 FC > 2,0$) и статистической значимости с поправкой на множественные сравнения

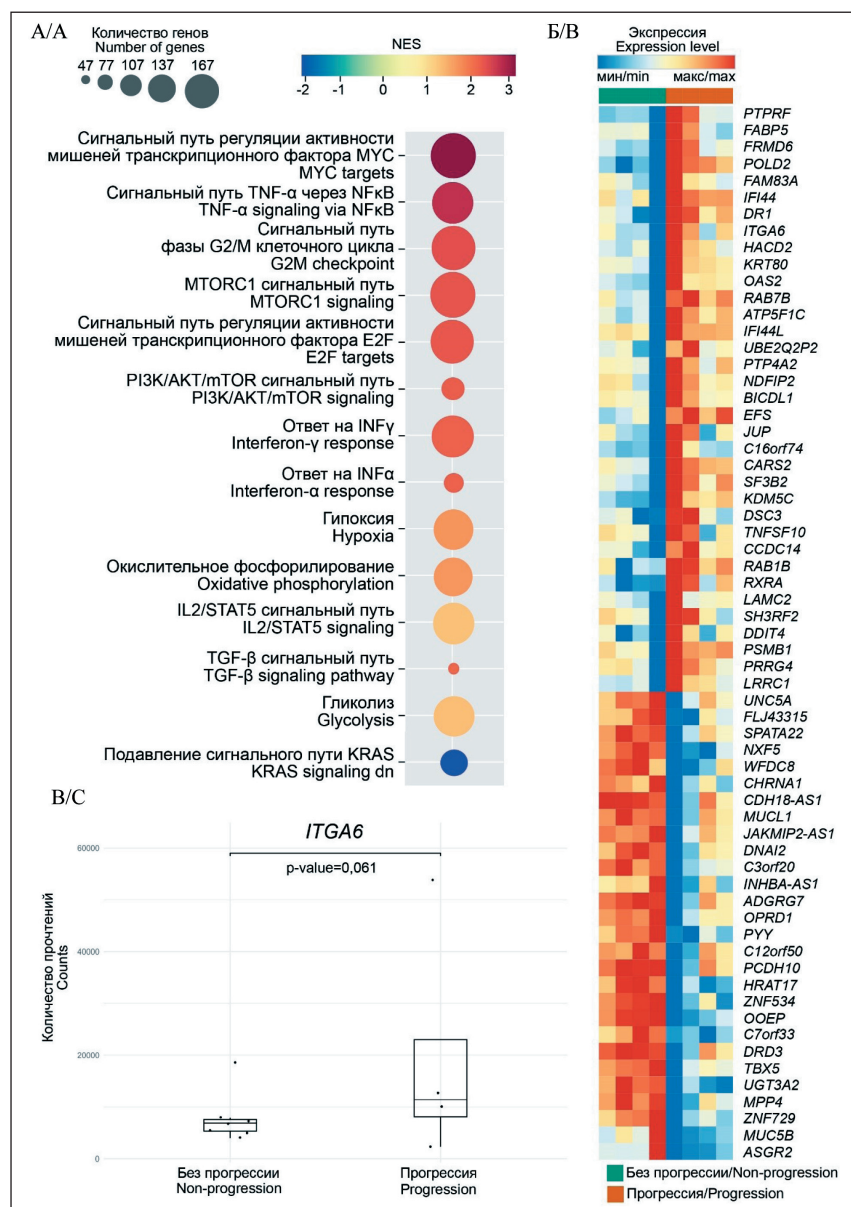


Рис. 1. Транскрипционные особенности РШМ I–II стадии у пациенток с и без прогрессирования заболевания: А – тепловая карта уровня экспрессии генов в ткани опухоли; Б – сигнальные пути, выраженные при прогрессировании заболевания; В – уровень экспрессии гена *ITGA6* в ткани опухоли.

Примечания: NES – нормализованный показатель обогащения; NES>0 – активация сигнального пути; NES<0 – подавление сигнального пути; рисунок выполнен авторами Fig. 1. Transcriptional features of stage I–II cervical cancer in patients with and without progressive disease: A – Heat-map of gene expression levels in tumor tissue; B – Signaling pathways associated with progressive disease; C – *ITGA6* Expression level in tumor tissue. Notes: NES, normalized enrichment score; NES>0 indicates pathway activation; NES<0 indicates pathway suppression; created by the authors

($p_{adj}<0,05$), а также данных литературы было отобрано 7 генов, связанных с прогрессированием и лекарственной устойчивостью рака в целом и РШМ в частности: гипоэкспрессия *PCDH10* [25] и *UGT3A2* [26] и гиперэкспрессия *ITGA6* [27, 28], *IFI44L* [29], *LAMC2* [30], *SH3RF2* [31] и *DDIT4* [32] (табл. 2).

На втором этапе исследования выполнена валидация выявленных 7 генов на независимой когорте пациенток с использованием базы данных Атласа генома рака (TCGA). Выявлена тенденция к повышению экспрессии гена *ITGA6* в опухолях пациенток с прогрессированием РШМ по сравнению со случаями с локализованным процессом ($\log_2FC=1,321$, $p=0,061$; рис 1В).

Обсуждение

Особенностью РШМ является ранняя манифестация, у 43 % пациенток диагноз устанавливается

в возрасте до 45 лет, что приводит к существенной потере лет потенциальной жизни и значимым социально-экономическим последствиям [33]. Эффективность лечения РШМ, даже ранних стадий, остается недостаточно высокой. Например, частота рецидивов при РШМ IA стадии составляет 0,7 %, при РШМ IB стадии после комбинированного лечения – 9,8 %, при РШМ IIB стадии после комбинированного и комплексного лечения – 24 и 9,5 % соответственно [34]. Выбор оптимальной тактики лечения при РШМ I–II стадии представляет серьезную проблему и зависит от многих критериев, включая исходную распространенность опухоли и наличие риска прогрессирования. В настоящем исследовании проведено полнотранскриптомное секвенирование РШМ I–II стадии для выявления молекулярных особенностей и потенциальных маркеров прогрессирования заболевания. На основании анализа дифференциальной экспрессии генов, их

функционального аннотирования и обзора литературы определены сигнальные пути и гены-кандидаты, ассоциированные с прогрессированием РШМ.

У больных РШМ I–II стадии с прогрессированием заболевания выявлена активация онкогенных (TNF- α через NF κ B, PI3K/AKT/mTOR и mTORC1, KRAS), метаболических (окислительное фосфорилирование, гликолиз и гипоксия) и иммунных (TGF- β , ответ на INF γ , INF α и IL2/STAT5) сигнальных путей, а также сигналинга фазы G2/M клеточного цикла через регуляцию активности мишеней транскрипционных факторов E2F и MYC и гиперэкспрессия гена *ITGA6*.

Известно, что активация мишеней транскрипционных факторов MYC и E2F и контрольной точки клеточного цикла G2/M способствует бесконтрольному делению клеток и геномной нестабильности при онкологических заболеваниях [35–38]. PI3K/AKT/mTOR и mTORC1 сигнальные пути стимулируют пролиферацию, подавляют апоптоз и усиливают ангиогенез опухоли [39, 40]. Агрессивность течения злокачественных новообразований также усиливается за счет гибридного энергетического метаболизма при одновременной активации окислительного фосфорилирования и гликолиза в условиях гипоксии, что обеспечивает метаболическую пластичность и адаптацию опухолевых клеток к стрессовым условиям микроокружения [41–44]. Перестройка метаболизма тесно связана с эпителиально-мезенхимальным переходом, индуцируемым TGF- β и KRAS сигналингом, способствуя инвазии и метастазированию [45, 46]. При этом TGF- β совместно с IL2/STAT5 сигнальным путем создает иммуносупрессивное микроокружение, обе-

спечивая уклонение от иммунного надзора и резистентность к терапии [47–50]. Важно отметить, что при прогрессировании РШМ сохраняется частичный иммунный ответ через активацию сигнальных путей ответа на INF γ и INF α , что сопровождается повышенной экспрессией генов главного комплекса гистосовместимости класса II на поверхности опухолевых и антигенпрезентирующих клеток. Критическим механизмом устойчивости к адъювантной химиолучевой терапии является активация TNF- α через NF κ B сигнальный путь, индуцируемая цитотоксическими агентами и ионизирующим излучением [51]. Данный путь координирует выживание опухолевых клеток через экспрессию воспалительных цитокинов и напрямую ассоциирован с рецидивами после стандартных схем лечения (радикальная операция в сочетании с химиотерапией), особенно при РШМ [51, 52]. Интегрин $\alpha 6$ (*ITGA6*), экспрессия которого повышена у пациенток с прогрессированием РШМ, функционирует как онкоген, способствуя пролиферации и инвазии опухолевых клеток, активации антиапоптотических механизмов и формированию химиорезистентности [27, 28].

Заключение

Прогрессирование РШМ ассоциировано с комплексом молекулярных факторов, среди которых активация пролиферативных и метаболических сигнальных путей и формирование иммуносупрессивного микроокружения на фоне сохранения частичного иммунного ответа. Оценка экспрессии гена *ITGA6* может выступать в качестве потенциального маркера для прогнозирования клинического течения РШМ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Kratzer T.B., Giaquinto A.N., Sung H., Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin.* 2025; 75(1): 10–45. doi:10.3322/caac.21871.
2. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020; 8(2): e191–e203. doi: 10.1016/s2214-109x(19)30482-6.
3. Flint M., Yi F., Saleh M., Liu X., Blank S.V., Liu Y. Cervical cancer in women under age 40: A cohort study of clinicopathological characteristics and fertility-sparing surgery outcomes. *Gynecol Oncol Rep.* 2025; 58: 101710. doi: 10.1016/j.gore.2025.101710.
4. Caruso G., Wagar M.K., Hsu H.C., Hoegl J., Rey Valzacchi G.M., Fernandes A., Cucinella G., Sahin Aker S., Jayraj A.S., Mauro J., Pareja R., Ramirez P.T. Cervical cancer: a new era. *Int J Gynecol Cancer.* 2024; 34(12): 1946–70. doi: 10.1136/ijgc-2024-005579.
5. Кравец О.А., Романова Е.А., Горбунова В.А. Клинические результаты лучевой и химиолучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки. *Российский онкологический журнал.* 2020; 25(3): 92–102. [Kravets O.A., Romanova E.A., Gorbunova V.A. Clinical results of radiation and chemoradiation therapy of locally advanced cervix cancer. *Russian Journal of Oncology.* 2020; 25(3): 92–102. (in Russian)]. doi: 10.17816/1028-9984-2020-25-3-92-102. EDN: THVKUP.
6. Рейес Сантьяго Д.К., Хаджимба А.С., Соболев И.В., Ильин А.А., Максимов С.Я. Результаты комбинированного лечения рака шейки матки ПА–IIIB стадий. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2018; 14(4): 50–55. [Reyes Santiago D.K., Khadzhimba A.S., Sobolev I.V., Ilyin A.A., Maksimov S.Ya. Outcomes of combination therapy for stage PA–IIIB cervical cancer. *Tumors of Female Reproductive System.* 2018; 14(4): 50–55. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-50-55. EDN: YXHEAH.
7. Ecker S., Kirisits C., Schmid M., De Leeuw A., Seppenwoolde Y., Knott J., Trnkova P., Heilemann G., Sturdza A., Kirchheiner K., Spampinato S., Serban M., Jürgenliemk-Schulz I., Chopra S., Nout R., Tanderup K., Pötter R., Eder-Nesvacil N. Tools for large-scale data analytics of an international multi-center study in radiation oncology for cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2023; 182: 109524. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109524.
8. Liu X., Meng Q., Wang W., Zhou Z., Zhang F., Hu K. Predictors of Distant Metastasis in Patients with Cervical Cancer Treated with Definitive Radiotherapy. *J Cancer.* 2019; 10(17): 3967–74. doi: 10.7150/jca.31538.
9. Wu C., Lv X., Wang F., Xu Q., Lou H., Zhang X. Predictors of distant metastasis or local recurrent after radiotherapy in patients with cervical cancer. *BMC Cancer.* 2025; 25(1): 364. doi: 10.1186/s12885-024-13282-7.
10. Chen X., Dong X., Li H., Wu T., Liu H., Wu J., Ge W., Hao L., Zhang Z. RNA-binding proteins signature is a favorable biomarker of prognosis, immunotherapy and chemotherapy response for cervical cancer. *Cancer Cell Int.* 2024; 24(1): 80. doi: 10.1186/s12935-024-03257-w.
11. Li J., Hou F., Teng Z., Xia W., Peng J. LncRNA HOXC-AS3 accelerates malignant proliferation of cervical cancer cells via stabilizing KDM5B. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2024; 150(6): 294. doi: 10.1007/s00432-024-05799-y.
12. Li Y., Hong Y., Shen H., Zhou J., Cesar D., Eleutério J.Jr., Matsuiura M., Liu Y., Luo C., Li Q. FXR activation suppresses NF- κ B signaling, proliferation and migration in cervical cancer cells. *Transl Cancer Res.* 2025; 14(4): 2440–56. doi: 10.21037/tcr-2025-522.
13. Hu D., Zhang Z., Zhang Y., Huang K., Li X. Identification of immune related molecular subtypes and prognosis model for predicting prognosis, drug resistance in cervical squamous cell carcinoma. *Front Genet.* 2023; 14: 1137995. doi: 10.3389/fgene.2023.1137995.
14. Feng S., Wang Z., Zhang H., Hou B., Xu Y., Hao S., Lu Y. Identification of prognostic biomarkers for cervical cancer based on programmed cell death-related genes and assessment of their immune profile and response to drug therapy. *J Gene Med.* 2024; 26(1): e3643. doi:10.1002/jgm.3643.
15. Sun K., Huang C., Li J.Z., Luo Z.X. Identification of a necroptosis-related prognostic gene signature associated with tumor immune microenvironment in cervical carcinoma and experimental verification. *World J Surg Oncol.* 2022; 20(1): 342. doi:10.1186/s12957-022-02802-z.

16. Xing X., Tian Y., Jin X. Immune infiltration and a necroptosis-related gene signature for predicting the prognosis of patients with cervical cancer. *Front Genet.* 2023; 13. doi: 10.3389/fgene.2022.1061107.
17. Fleischmann M., Chatzikonstantinou G., Fokas E., Wichmann J., Christiansen H., Strebhardt K., Rödel C., Tselis N., Rödel F. Molecular Markers to Predict Prognosis and Treatment Response in Uterine Cervical Cancer. *Cancers.* 2021; 13(22): 5748.
18. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Ed. R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Herrington, R.H. Young. 4th Edition. 2014. Vol. 6. ISBN: 978-92-832-2435-8.
19. Хохлова С.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Саевец В.В., Тюляндина А.С., Ульрих Е.А., Усманова Л.Ш. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли. 2022; 12(3S2-1): 240–59. [Khhokhlova S.V., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Saevets V.V., Tyulyandina A.S., Ulrich E.A., Usmanova L.Sh. Practical recommendations for the drug treatment of cervical cancer. *Malignant Tumors.* 2022; 12(3S2-1): 240–59. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-240-259. EDN: EETIUT.
20. Ewels P., Magnusson M., Lundin S., Käller M. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. *Bioinformatics.* 2016; 32(19): 3047–48. doi: 10.1093/bioinformatics/btw354.
21. Dobin A., Davis C.A., Schlesinger F., Drenkow J., Zaleski C., Jha S., Batut P., Chaisson M., Gingeras T.R. STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics.* 2013; 29(1): 15–21. doi: 10.1093/bioinformatics/bts635.
22. Putri G.H., Anders S., Pyl P.T., Pimanda J.E., Zanini F. Analysing high-throughput sequencing data in Python with HTSeq 2.0. *Bioinformatics.* 2022; 38(10): 2943–45. doi: 10.1093/bioinformatics/btac166.
23. Love M.I., Huber W., Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol.* 2014; 15(12): 550. doi: 10.1186/s13059-014-0550-8.
24. Korotkevich G., Sukhov V., Budin N., Shpak B., Artyomov M.N., Sergushichev A. Fast gene set enrichment analysis. *bioRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/060012>.
25. Zhen Y., Pavez M., Li X. The role of Pcdh10 in neurological disease and cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023; 149(10): 8153–64. doi: 10.1007/s00432-023-04743-w.
26. Hu D.G., Marri S., Hulin J.-A., McKinnon R.A., Mackenzie P.I., Meech R. The Somatic Mutation Landscape of UDP-Glycosyltransferase (UGT) Genes in Human Cancers. *Cancers.* 2022; 14(22): 5708. doi: 10.3390/cancers14225708.
27. Zhu Y., Wu Y., Yang L., Dou X., Jiang J., Wang L. Long non-coding RNA activated by transforming growth factor- β promotes proliferation and invasion of cervical cancer cells by regulating the miR-144/ITGA6 axis. *Exp Physiol.* 2019; 104(6): 837–44. doi: 10.1113/ep087656.
28. Khademi R., Malekzadeh H., Bahrami S., Saki N., Khademi R., Villa-Diaz L.G. Regulation and Functions of $\alpha 6$ -Integrin (CD49f) in Cancer Biology. *Cancers.* 2023; 15(13): 3466. doi: 10.3390/cancers15133466.
29. Du J., Luo H., Ye S., Zhang H., Zheng Z., Liu K. Unraveling IFI44L's biofunction in human disease. *Front Oncol.* 2024; 14: 1436576. doi: 10.3389/fonc.2024.1436576.
30. Fu T., Liu J.X., Xie J., Gao Z., Yang Z. LAMC2 as a prognostic biomarker in human cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022; 12(11): e063682. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063682.
31. Gong T.T., Liu F.H., Xiao Q., Li Y.Z., Wei Y.F., Xu H.L., Cao F., Sun M.L., Jiang F.L., Tao T., Ma Q.P., Qin X., Song Y., Gao S., Wu L., Zhao Y.H., Huang D.H., Wu Q.J. SH3RF2 contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells by promoting RBPM5 degradation. *Commun Biol.* 2024; 7(1): 67. doi: 10.1038/s42003-023-05721-1.
32. Lin X., Yoshikawa N., Liu W., Matsukawa T., Nakamura K., Yoshihara M., Koya Y., Sugiyama M., Tamauchi S., Ikeda Y., Yokoi A., Shimizu Y., Kajiyama H. DDIT4 Facilitates Lymph Node Metastasis via the Activation of NF- κ B Pathway and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Reprod Sci.* 2023; 30(9): 2829–41. doi: 10.1007/s43032-023-01230-y.
33. Hakim R.U., Amin T., U.I. Islam S.M.B. Advances and Challenges in Cervical Cancer: From Molecular Mechanisms and Global Epidemiology to Innovative Therapies and Prevention Strategies. *Cancer Control.* 2025; 32: 10732748251336415. doi: 10.1177/10732748251336415.
34. Zhou Y., Rassy E., Coutte A., Achkar S., Espenel S., Genestie C., Pautier P., Morice P., Gouy S., Chargari C. Current Standards in the Management of Early and Locally Advanced Cervical Cancer: Update on the Benefit of Neoadjuvant/Adjuvant Strategies. *Cancers (Basel).* 2022; 14(10): 2449. doi: 10.3390/cancers14102449.
35. Yang C., Zhang Z.C., Liu T.B., Xu Y., Xia B.R., Lou G. E2F1/2/7/8 as independent indicators of survival in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Cancer Cell Int.* 2020; 20: 500. doi: 10.1186/s12935-020-01594-0.
36. Li H.L., Dong L.L., Jin M.J., Li Q.Y., Wang X., Jia M.Q., Song J., Zhang S.Y., Yuan S. A Review of the Regulatory Mechanisms of N-Myc on Cell Cycle. *Molecules.* 2023; 28(3): 1141.
37. Gao Y., Qiao X., Liu Z., Zhang W. The role of E2F2 in cancer progression and its value as a therapeutic target. *Front Immunol.* 2024; 15: 1397303. doi: 10.3389/fimmu.2024.1397303.
38. Liu Y., Wang Y., Tan S., Shi X., Wen J., Chen D., Zhao Y., Pan W., Jia Z., Lu C., Lou G. Characterization of G2/M checkpoint classifier for personalized treatment in uterine corpus endometrial carcinoma. *Cancer Cell Intern.* 2025; 25(1): 34. doi: 10.1186/s12935-025-03667-4.
39. Lin X., Fang Y., Mi X., Fu J., Chen S., Wu M., Jin N. Asiatic acid inhibits cervical cancer cell proliferation and migration via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Heliyon.* 2024; 10(13): e34047. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34047.
40. Ueda H., Ishiguro T., Mori Y., Yamawaki K., Okamoto K., Enomoto T., Yoshihara K. Glycolysis-mTORC1 crosstalk drives proliferation of patient-derived endometrial cancer spheroid cells with ALDH activity. *Cell Death Disc.* 2024; 10(1): 435. doi: 10.1038/s41420-024-02204-y.
41. Datta A., West C., O'Connor J.P.B., Choudhury A., Hoskin P. Impact of hypoxia on cervical cancer outcomes. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31(11): 1459–70. doi: 10.1136/ijgc-2021-002806.
42. Abdel-Wahab A.F., Mahmoud W., Al-Harizy R.M. Targeting glucose metabolism to suppress cancer progression: prospective of anti-glycolytic cancer therapy. *Pharmacol Res.* 2019; 150: 104511. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104511.
43. Sheng X., Wang M.-M., Zhang G.-D., Su Y., Fang H.-B., Yu Z.-H., Su Z. Dual inhibition of oxidative phosphorylation and glycolysis to enhance cancer therapy. *Bioorg Chem.* 2024; 147: 107325. doi: 10.1016/j.bioorg.2024.107325.
44. Niu N., Ye J., Hu Z., Zhang J., Wang Y. Regulatory Roles of Metabolic Plasticity Caused by Mitochondrial Oxidative Phosphorylation and Glycolysis on the Initiation and Progression of Tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8): 7076. doi: 10.3390/ijms24087076.
45. Shi X., Yang J., Deng S., Xu H., Wu D., Zeng Q., Wang S., Hu T., Wu F., Zhou H. TGF- β signaling in the tumor metabolic microenvironment and targeted therapies. *J Hematol Oncol.* 2022; 15(1): 135. doi: 10.1186/s13045-022-01349-6.
46. Hollern D.P., Swiatnicki M.R., Andrechek E.R. Histological subtypes of mouse mammary tumors reveal conserved relationships to human cancers. *PLOS Genetics.* 2018; 14(1): e1007135. doi: 10.1371/journal.pgen.1007135.
47. Yin S., Cui H., Qin S., Yu S. Manipulating TGF- β signaling to optimize immunotherapy for cervical cancer. *Biomed Pharmacother.* 2023; 166: 115355. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115355.
48. Birrer M.J., Fujiwara K., Oaknin A., Randall L., Ojalvo L.S., Valencia C., Ray-Coquard I. The Changing Landscape of Systemic Treatment for Cervical Cancer: Rationale for Inhibition of the TGF- β and PD-L1 Pathways. *Front Oncol.* 2022; 12: 814169. doi: 10.3389/fonc.2022.814169.
49. Baba A.B., Rah B., Bhat G.R., Mushtaq I., Parveen S., Hassan R., Hameed Zargar M., Afroz D. Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) Signaling in Cancer-A Betrayal Within. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 791272. doi: 10.3389/fphar.2022.791272.
50. Rangel-Corona R., Corona-Ortega T., Soto-Cruz I., López-Labra A., Pablo-Arcos T., Torres-Guarneros C.F., Weiss-Steider B. Evidence that cervical cancer cells secrete IL-2, which becomes an autocrine growth factor. *Cytokine.* 2010; 50(3): 273–77. doi: 10.1016/j.cyt.2010.02.013.
51. Tilborghs S., Corthouts J., Verhoeven Y., Arias D., Rolfó C., Trinh X.B., van Dam P.A. The role of Nuclear Factor-kappa B signaling in human cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 120: 141–50. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.001.
52. Sahin K., Tuzcu M., Basak N., Caglayan B., Kilic U., Sahin F., Kucuk O. Sensitization of Cervical Cancer Cells to Cisplatin by Genistein: The Role of NF κ B and Akt/mTOR Signaling Pathways. *J Oncol.* 2012; 2012: 461562. doi: 10.1155/2012/461562.

Поступила/Received 17.04.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 17.06.2026

Принята к публикации/Accepted 22.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Простакишина Елизавета Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4517-4433. Researcher ID (WOS): HCH-9870-2022. Author ID (Scopus): 57468497700. ORCID: 0000-0002-1405-3723.

Трущук Юлия Михайловна, онколог, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9852-3387. Researcher ID (WOS): KQU-0974-2024. Author ID (Scopus): 57286591300. ORCID: 0000-0001-5926-2601.

Казакова Анна Дмитриевна, младший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9470-7436. Researcher ID (WOS): GYJ-4914-2022. Author ID (Scopus): 57735358300. ORCID: 0000-0003-0194-6677.

Ямщиков Павел Сергеевич, специалист по биоинформатике, лаборатория биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9624-3257. Researcher ID (WOS): AAE-3883-2022. Author ID (Scopus): 57468957700. ORCID: 0000-0002-0646-6093.

Козлова Полина Константиновна, специалист по биоинформатике, лаборатория биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: JWA-4869-2024. ORCID: 0009-0003-4139-2338.

Фатеева Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Ларионова Ирина Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6272-8422. Researcher ID (WOS): R-2391-2017. Author ID (Scopus): 57201182530. ORCID: 0000-0001-5758-7330.

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; директор Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2522-7513. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. Author ID (Scopus): 55220758100. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Денисов Евгений Владимирович, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9498-5797. Researcher ID (WOS): C-8662-2012. Author ID (Scopus): 26653961800. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

ВКЛАД АВТОРОВ

Простакишина Елизавета Андреевна: анализ данных, подбор и анализ литературных источников, обработка результатов исследования, написание статьи.

Трущук Юлия Михайловна: сбор материала исследования, обработка результатов исследования, написание статьи.

Казакова Анна Дмитриевна: обработка результатов исследования.

Ямщиков Павел Сергеевич: сбор и обработка данных, обработка результатов исследования.

Козлова Полина Константиновна: сбор и обработка данных, обработка результатов исследования.

Фатеева Светлана Викторовна: статистическая обработка данных.

Ларионова Ирина Валерьевна: разработка концепции научной работы.

Чернышова Алена Леонидовна: разработка концепции научной работы.

Денисов Евгений Владимирович: разработка концепции научной работы, курация проекта, критический пересмотр рукописи, редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ № 075-00490-25-04 (Регистрационный номер темы 125042105351-3).

Конфликт интересов

Автор Денисов Е.В. (доктор биологических наук, профессор РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 8 от 18.04.25.

Информированное согласие

Все пациентки подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

Благодарности

Работа выполнена при использовании оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

ABOUT THE AUTHORS

Elizaveta A. Prostkishina, Junior Researcher, Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HCH-9870-2022. Author ID (Scopus): 57468497700. ORCID: 0000-0002-1405-3723.

Yulia M. Trushchuk, MD, Oncologist, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): KQU-0974-2024. Author ID (Scopus): 57286591300. ORCID: 0000-0001-5926-2601.

Anna D. Kazakova, Junior Researcher, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): GYJ-4914-2022. Author ID (Scopus): 57735358300. ORCID: 0000-0003-0194-6677.

Pavel S. Iamshikov, Bioinformatic Specialist, Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAE-3883-2022. Author ID (Scopus): 57468957700. ORCID: 0000-0002-0646-6093.

Polina K. Kozlova, Bioinformatic Specialist, Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): JWA-4869-2024. ORCID: 0009-0003-4139-2338.

Svetlana V. Fateeva, MD, PhD, Physician, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant, Department of Radiology and Radiation Therapy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Irina V. Larionova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Senior Researcher, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-2391-2017. Author ID (Scopus): 57201182530. ORCID: 0000-0001-5758-7330.

Alena L. Chernyshova, MD, DSc, Professor, Oncology Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Director, Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8608-2012. Author ID (Scopus): 55220758100. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Evgeny V. Denisov, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8662-2012. Author ID (Scopus): 26653961800. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elizaveta A. Prostkishina: formal analysis, investigation, visualization, drafting of the manuscript, writing the final version of the manuscript.

Yulia M. Trushchuk: investigation, formal analysis, drafting of the manuscript.

Anna D. Kazakova: investigation.

Pavel S. Iamshikov: formal analysis, investigation.

Polina K. Kozlova: formal analysis, investigation.

Svetlana V. Fateeva: formal analysis.

Irina V. Larionova: study design.

Alena L. Chernyshova: study design.

Evgeny V. Denisov: study design, project supervision, critical revision of manuscript for important intellectual content, editing of the final version of the article with the introduction of valuable intellectual content.

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

The study was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-00490-25-04 (Registration number 125042105351-3).

Conflict of interests

Prof. Denisov E.V. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 8 dated April 18, 2025.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

Acknowledgments

The work was carried out on the equipment of the Center for Collective Use "Medical Genomics" of the Tomsk NRMC.