

Механизмы полового диморфизма в патогенезе сарком

Г.А. Белицкий¹, Т.И. Фетисов¹, П.А. Штомпель¹, Е.А. Лесовая^{1,2}, Б.Ю. Бохян¹, М.Г. Якубовская¹, К.И. Кирсанов^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Марианна Геннадиевна Якубовская mgyakubovskaya@mail.ru

Саркомы органов, не относящихся к половой сфере, поражают женщин в 1,5–3 раза реже, чем мужчин. Механизм подобного диморфизма изучается на различных уровнях, главным образом в области влияния на патогенез половых гормонов и их рецепторов, эффект которых значительно связан с гистогенезом опухоли, ее локализацией, процессом злокачественного превращения и стадией прогрессии. Рецепторы половых гормонов чаще обнаруживаются на ранних этапах развития новообразования и утрачиваются в ходе его прогрессии. При этом экспрессия одних и тех же рецепторов в разных по гистогенезу опухолях может коррелировать с противоположным прогнозом течения заболевания и чувствительностью к гормональной терапии. В лейомиосаркомах матки экспрессия эстрогенового и андрогенового рецепторов ассоциирована с лучшим прогнозом и большей эффективностью терапии, а в остеосаркомах – наоборот. Эстрогены стимулируют пролиферацию клеток остеосаркомы, а андрогены – рабдомиосаркомы и мелкокрупноклеточной опухоли, рост которой ингибируют препараты, применяемые при раке простаты. В связи с этим при попытке включения гормонального компонента в терапевтический комплекс необходимо индивидуальное исследование гормональной чувствительности опухоли. Одним из методических подходов является тестирование культуры опухолевых клеток из биопсийного или операционного материала на чувствительность к агонистам/антагонистам гормональных рецепторов по отдельности и в сочетании с химиотерапевтическими препаратами.

Ключевые слова: саркома, половой диморфизм, половые гормоны, рецепторы половых гормонов, X-хромосома, Y-хромосома

Для цитирования: Белицкий Г.А., Фетисов Т.И., Штомпель П.А. и др. Механизмы полового диморфизма в патогенезе сарком. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(1):11–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-11-24>

MECHANISMS OF SEXUAL DIMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF SARCOMAS

G.A. Belitsky¹, T.I. Fetisov¹, P.A. Shtompel¹, E.A. Lesovaya^{1,2}, B.Yu. Bokhyan¹, M.G. Yakubovskaya¹, K.I. Kirsanov^{1,3}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; 9 Vysokovol'tnaya St., Ryazan 390026, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Marianna Gennadiievna Yakubovskaya mgyakubovskaya@mail.ru

Sarcomas of non-genital organs affect women 1.5–3 times less often than men. The mechanism of such dimorphism is studied at various levels, mainly in the field of influence on the pathogenesis of sex hormones and their receptors, the effect of which is significantly related to the histogenesis of the tumor, its localization, the mechanism of malignant transformation and the stage of progression. Sex hormone receptors are often found in the early stages of tumor development and are lost during progression. At the same time, the expression of the same receptors in tumors of different histogenesis sometimes correlates with the opposite prognosis of the disease and sensitivity to hormonal therapy. For example, in uterine leiomyosarcomas, the expression of estrogen and androgen receptors correlates with a better prognosis and greater effectiveness of therapy, and in osteo- and fibrosarcomas, vice versa. Estrogens stimulate proliferation of osteosarcoma cells, and androgens that of rhabdomyosarcoma and small round cell tumor, which growth is inhibited by antiandrogens used in the treatment of prostate cancer. In this regard, when trying to include a hormonal

component in a therapeutic complex, an individual study of the hormonal sensitivity of the tumor is necessary. One of the methodological approaches to this could be testing a culture of tumor cells from surgical material for sensitivity to agonists/antagonists of hormonal receptors separately and in combination with chemotherapy drugs.

Keywords: sarcoma, sexual dimorphism, sex hormones, sex hormone receptors, X-chromosome, Y-chromosome

For citation: Belitsky G.A., Fetisov T.I., Shtompel P.A. et al. Mechanisms of sexual dimorphism in the pathogenesis of sarcomas. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(1):11–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-11-24>

Введение

Половой фактор оказывает значительное влияние на возникновение злокачественных опухолей в органах, не относящихся к половой сфере, как у человека, так и у животных. Особи мужского пола заболевают значительно чаще, чем женского, и результативность их лечения в большинстве случаев хуже. Это касается опухолей как эпителиального, так и мезенхимального происхождения. Рак пищевода у мужчин возникает в 4,5 раза чаще, чем у женщин, желудка — в 1,9 раза, поджелудочной железы — в 1,3 раза, мочевого пузыря — в 4,2 раза, легкого — в 1,2 раза, толстого кишечника — в 1,3 раза, печени — 3,3 раза, почек — в 2 раза, головы и шеи — в 2,8 раза, меланомы кожи — в 1,5 раза [1].

Аналогичные данные получены и в отношении сарком. В США среди 4253 пациентов со всеми гистологическими формами мягкотканых сарком головы и шеи, зарегистрированными в 2000–2018 гг., мужчин было почти в 5 раз больше, чем женщин. При этом выраженность полового диморфизма зависела от гистогенеза опухоли. Недифференцированные плеоморфные саркомы возникали у мужчин в 4,7 раза чаще, лейомиосаркомы головы и шеи и ангиосаркомы — в 2 раза, а дерматофибросаркомы — столь же часто [2, 3].

Гормональная зависимость некоторых опухолей эпителиального происхождения, наиболее выраженная при раке половой сферы, давно и успешно используется в терапии. Ингибиторы рецепторов половых гормонов и их метаболизма являются основой лечения рака молочной и предстательной желез. Мезенхимальные опухоли, представленные саркомами различного генеза, изучены в этом направлении значительно меньше, хотя, исходя из данных эмбрионального гистогенеза, их потенциальная зависимость от половых стероидов не вызывает сомнений [4].

В связи с этим в обзоре рассмотрены механизмы полового диморфизма в саркомогенезе, роль рецепторов половых гормонов в этом процессе и применение гормональных воздействий для терапии мезенхимальных опухолей с целью персонализации лечебного процесса. Для сарком, не изученных в этом направлении, приведены доступные сведения о наличии в их клетках рецепторов половых гормонов как потенциальных мишеней.

Гистогенез злокачественных опухолей мезенхимального происхождения

Саркомы представляют собой гетерогенную группу опухолей из производных мезенхимы, дифференцирующихся в клетки соединительной (фиброзной), костной, жировой, хрящевой или мышечной ткани, а также в клетки синовиальных и серозных оболочек. По типу клеток-предшественников 80 % из них относятся к саркомам мягких тканей, 15 % — к костным, 5 % — к стромальным опухолям желудочно-кишечного тракта. По гистологическим характеристикам, клинической картине и молекулярной патологии различают более 100 подтипов сарком [5, 6]. По данным литературы, саркомы возникают в результате точечных мутаций, образования химерных генов и амплификаций, которые активируют онкогены или инактивируют опухолевые супрессоры, а также, по-видимому, перманентные эпигенетические модификации типа нарушения метилирования ДНК, модификации гистонов, ремоделирования хроматина в первичных стволовых клетках мезенхимы или прогениторных клетках на разных стадиях дифференцировки.

Комбинации этих факторов многообразны и неоднозначны. Например, в эксперименте мышинные стволовые клетки удается трансформировать в клетки липосаркомы путем гиперэкспрессии FUS-CHOP в сочетании с инактивацией p53, а суперэкспрессии c-Myc было достаточно для трансформации клеток мышинного костного мозга в клетки остеосаркомы [6, 7].

Половой диморфизм стероидных гормонов и их рецепторов

Наибольшая частота возникновения сарком приходится на детский возраст. У взрослых саркомы составляют 1 % всех злокачественных новообразований солидного строения, а у детей и подростков — до 20 %. При этом мальчики заболевают значительно чаще девочек. В связи с этим есть основания считать, что половой диморфизм в саркомогенезе связан с событиями пренатального и раннего постнатального периодов развития, когда наиболее сильно выражены различия в соотношении половых гормонов в формирующемся мужском и женском организмах.

Половые гормоны оказывают влияние на развитие плода на самых ранних его этапах. У эмбрионов мужского пола Y-хромосома несет ген *SRY* (sex-determining region Y), кодирующий фактор TDF (testis determining factor), который вызывает трансформацию недифференцированных гонад в яички, стимулирует их развитие и выработку тестостерона. Уже во 2-м триместре беременности, с 12-й недели, уровень тестостерона у мальчиков в 10 раз выше, чем у девочек. Второй пик начинается на 31–40-й неделях и сохраняется в течение первых 3 мес после рождения. Плод с набором XX, у которого ген *SRY* отсутствует, развивается по женскому типу и находится под преимущественным влиянием эстрогенов, вырабатываемых из тестостерона с помощью ароматазы [8, 9].

Эффекты стероидных гормонов реализуются только после их связывания с соответствующими рецепторами. В случае половых гормонов это андрогеновые (АР), эстрогеновые (ЭР) и прогестероновые (ПР) рецепторы. Андрогеновый рецептор кодируется у человека геном *AR*, расположенным на X-хромосоме в локусе Xq11.2-12. Он экспрессируется у эмбрионов и взрослых обоего пола во всех тканях, кроме селезенки. Андрогеновый рецептор взаимодействует в цитоплазме с тестостероном или с его активированным метаболитом 5 α -дигидротестостероном, после чего переносится в ядро, где связывается с промоторами более 140 генов-мишеней.

Эстрогеновые рецепторы делятся на внутриклеточные (ЭР α и ЭР β) и мембранные рецепторы G-белковой группы GPER. Ген *ESR1*, кодирующий ЭР α , локализуется на 6-й хромосоме, а кодирующий ЭР β — на 14-й. Их лигандами являются распределяющиеся по убыванию активности 17 β -эстрадиол, эстрон и эстриол.

Эффекты ЭР разделяются на геномные и негеномные. В первом случае они реализуются по тем же механизмам, что и эффекты АР, во втором — с помощью киназ через внутриклеточные сигнальные пути. Прогестероновый рецептор кодируется у человека геном *PGR*, локализованным на 11-й хромосоме. Большинство нормальных тканей-мишеней прогестерона экспрессируют 2 изоформы ПР: PRA и PRB. Основным регулятором экспрессии ПР в клетках является эстроген или 17 β -эстрадиол, связанные с ЭР. На количество ПР в клетке помимо ЭР влияет активация протеинкиназы A, однако, в отличие от последнего, увеличение ПР наблюдается только на уровне белка, но не на уровне транскрипта. Поскольку основным эффектом стероидных половых гормонов является модулирование пролиферации, в первом приближении их можно рассматривать как мощные механизмы, промотирующие размножение как нормальных, так и трансформированных клеток [10].

Множественность механизмов злокачественной трансформации клеток-предшественников и многочисленные варианты последующей прогрессии опухолевых клонов приводят к значительному разнообразию в ландшафте экспрессии рецепторов стероидных гормонов в клетках сарком. Даже в тех случаях, когда ЭР, ПР и АР обнаруживаются в клетках сарком, их эффекты могут сильно различаться.

Половые гормоны и их рецепторы в патогенезе сарком

Липосаркомы. Липосаркомы (ЛС), которые являются наиболее распространенной формой сарком мягких тканей и составляют примерно 20 % всех мезенхимальных злокачественных новообразований, делятся по степени злокачественности на высокодифференцированный, дедифференцированный, миксоидно-круглоклеточный, плеоморфный и миксоидно-плеоморфный подтипы. Все они происходят из потомков мезенхимальных стволовых клеток преадипоцитов, находящихся на разных стадиях созревания. Эти клетки, подвергающиеся адипогенной дифференцировке и обладающие высокой чувствительностью к действию стероидных гормонов, экспрессируют соответствующие рецепторы, а зрелые адипоциты еще и продуцируют ароматазу, трансформирующую андрогены в эстрогены. Адипогенез ингибируется андрогенами, которые регулируют не только транскрипцию генов, кодирующих белки, но и экспрессию нескольких не кодирующих микроРНК, участвующих в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [11, 12].

Эти данные послужили основанием для небольшого числа исследований факторов гормональной зависимости ЛС и возможности их использования в терапии. Показано, что в клетках ЛС ЭР и АР экспрессируются часто, тогда как ПР — редко. Опухоли ЭР+ и АР+ относятся к высокодифференцированному подтипу. При дедифференцированных ЛС эти рецепторы почти не экспрессируются, хотя в случае поликлонального состава опухолевых узлов они обнаруживаются в более дифференцированных участках.

По данным одного из наиболее масштабных исследований, выполненного на материале 353 пациентов с ЛС с высокодифференцированными и недифференцированными опухолями, а также плеоморфными и миксоидными саркомами, экспрессия ЭР и АР практически не коррелировала с безрецидивной выживаемостью [13]. Регрессионный анализ показал, что и в случае высокодифференцированных опухолей показатели выживаемости мужчин хуже, чем женщин.

В связи с этим появляющиеся экспериментальные варианты лечения ЛС включают применение ингибиторов MDM2, CDK4/6, XPO1, модуляторов иммунных контрольных точек, агонистов PPAR γ или их комби-

нации, но не варианты терапии половыми гормонами [14, 15]. В то же время существуют данные о стимуляции роста ЛС при беременности, что может свидетельствовать о влиянии гормональных сдвигов на патогенез этой опухоли и указывать на возможные терапевтические мишени [16].

Дерматофибросаркомы. Дерматофибросаркомы представляют собой группу злокачественных мезенхимальных опухолей с преимущественным поражением дермы и характеризуется крайней клинико-патологической гетерогенностью. Новообразования этого типа растут медленно и рецидивируют при радикальной резекции. Для них характерно наличие хромосомных aberrаций, в частности слитого гена *COL1A1-PDGFB*.

Предпринимались исследования экспрессии ЭР и ПР у пациентов с этим подвидом сарком. В одном исследовании ($n = 44$) у 22,7 % пациентов выявлены опухоли ЭР+/ПР+, у 34,1 % — ЭР+/ПР–, у 9,1 % — ЭР–/ПР+, у 34,1 % — ЭР–/ПР–. При этом не обнаружено существенной связи между экспрессией рецепторов, полом, возрастом, расой или локализацией опухоли. В случаях рецидива все рецепторы утрачивались [17]. В другом исследовании у 8 (29 %) из 28 больных в опухоли экспрессировался ПР, у остальных ни ЭР, ни ПР не экспрессировались [18].

Ангиосаркомы. Наличие гормональных рецепторов в ангиосаркомах изучено только на ангиосаркомах молочной железы, которые являются редким злокачественным новообразованием данной локализации, составляющим около 0,04 % всех случаев рака молочной железы и 8 % сарком молочной железы. Они делятся на первичные и индуцированные лучевой терапией ангиосаркомы. Иногда эти опухоли развиваются во время беременности, что послужило поводом для эндокринологических исследований» [19].

В единственной работе, посвященной определению наличия в опухоли рецепторов стероидов, они исследовались только в 2 случаях, причем в первом была обнаружена экспрессия ЭР и ПР, а во втором — только ЭР. В первичных ангиосаркомах, выявленных во время беременности, этих рецепторов обнаружено не было. Возможно, дальнейшие исследования на большей популяции позволят выяснить роль гормональных рецепторов и, следовательно, эндокринных факторов в патогенезе этого подтипа сарком [20, 21].

Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль. Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль (ДМКО), относящаяся по классификации Всемирной организации здравоохранения к группе опухолей с неясной дифференцировкой, представляет собой высокоагрессивную саркому фибромиобластического строения, которая в 90 % случаев поражает подростков и молодых мужчин. Она преимущественно развивается из клеток серозной поверхности брюшной полости.

При всех способах лечения медиана выживаемости колеблется от 17 до 25 мес, а 5-летняя выживаемость составляет около 15 %. Новообразование малочувствительно к химиотерапии, добиться более длительной выживаемости удастся только в случае удаления более 90 % опухоли при отсутствии периферических метастазов. Для клеток этой опухоли характерна хромосомная транслокация (11;22)(p13;q12) в виде комплекса гена саркомы Юинга с геном-супрессором опухоли Вильмса. При этой транслокации N-концевой домен *EWSR1* связан с C-концевым ДНК-связывающим доменом *WT1*, что создает aberrантный фактор транскрипции *EWS-WT1* [22, 23]. Образующийся химерный белок в сочетании с утратой функций супрессора *WT1* способствует пролиферации клеток опухоли. Обладая свойствами активатора транскрипции, *EWS-WT1* регулирует экспрессию нескольких генов факторов роста, включая рецептор тромбоцитарного фактора роста α (*PDGFRA*), рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF1R*), рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*), интерлейкин-2, интерлейкин-15, а также факторов транскрипции, таких как *MYC*, *PAX2* и *WT1* (рис. 1). Ингибирование *EWS-WT1* с помощью малых интерферирующих РНК (*siRNA*) при сохранении экспрессии *EWSR1* дикого типа и *WT1* останавливает пролиферацию клеток культуры и изменяет их морфологию [22, 24].

Эта мощная активация роста срабатывает преимущественно у мужчин. Анализ транскриптома *EWS-WT1* методом обогащения набора генов по функциональной принадлежности (FGSEA) показал, что aberrантный белок подавляет сигнализацию эстрогенов и усиливает зависимость от андрогенов. Биоинформатический анализ экспрессии 1500 генов из 89 образцов ДМКО продемонстрировал тесную транскриптомную кластеризацию большинства из них в кластере андрогенового сигналинга, определяемом Киотской энциклопедией генов и геномов (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG).

При этом профиль экспрессии генов ДМКО ближе к профилю экспрессии генов клеток рака предстательной железы, чем других сарком. Кроме того, по сравнению с саркомами иных подтипов (хондросаркомами, высокодифференцированными ЛС, дедифференцированными ЛС и остеосаркомами) в клетках ДМКО количество AP намного выше [25].

Анализ экспрессии генов и иммунопреципитация хроматина с последующим секвенированием ДНК (ChIP-seq) показали, что AP в случае ДМКО изменяют в клетке важные эпигенетические программы, поскольку они взаимодействуют с ДНК в новых специфичных для данной патологии сайтах, связанных с ключевыми факторами канцерогенеза, в том числе *WT1* и *FOXF1*, а также с сайтами энхансеров, которые регулируют активность сигнального пути Wnt, ассоциированного

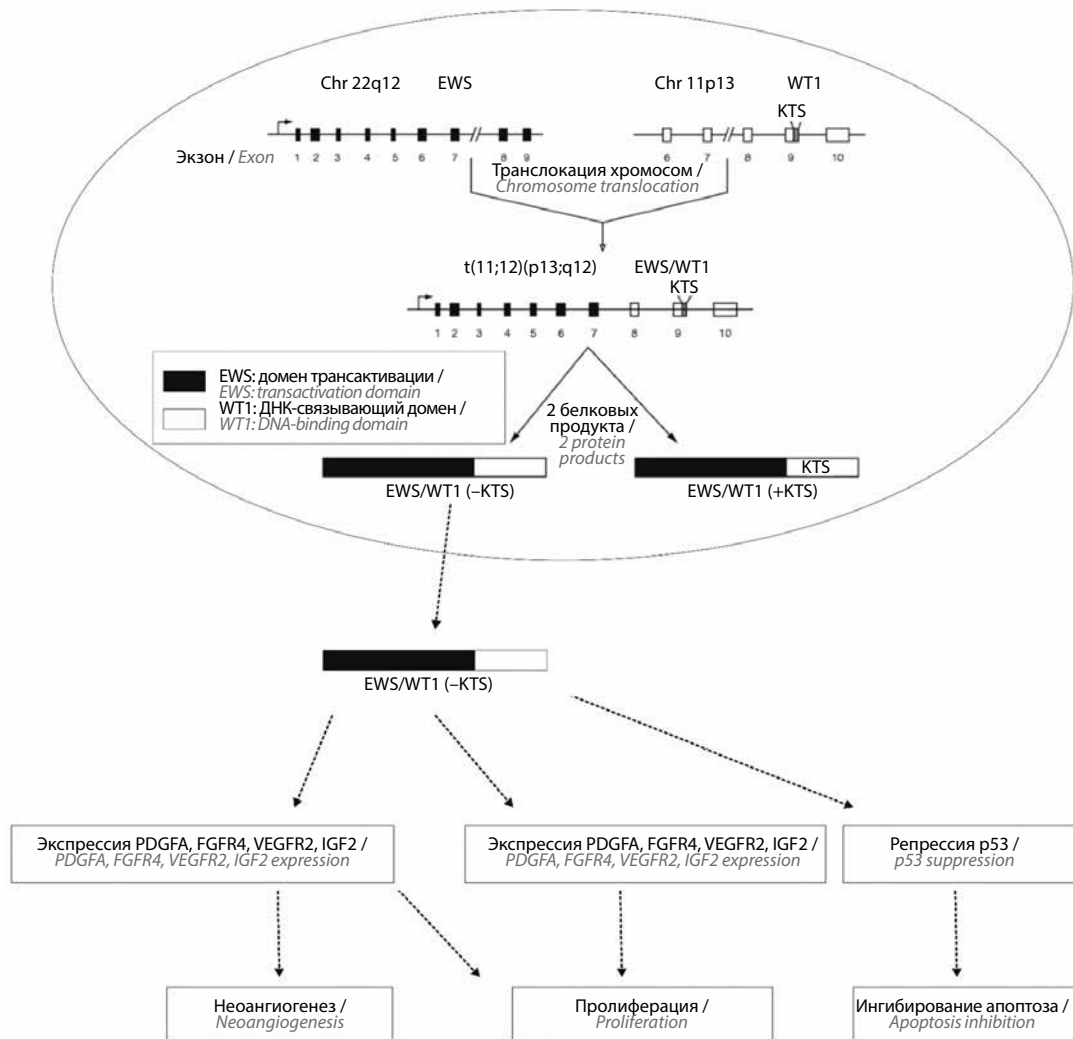


Рис. 1. Механизмы действия химерного белка EWS-WT1 при десмопластических мелкокруглоклеточных опухолях [22]. PDGFRα – тромбоцитарный фактор роста α; IGF1R – инсулиноподобный фактор роста 1; FGFR4 – рецептор фактора роста фибробластов 4; VEGFR2 – рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2; IGF2 – инсулиноподобный фактор роста 2

Fig. 1. Mechanisms of action of chimeric protein EWS-WT1 in desmoplastic small round cell tumors [22]. PDGFRα – platelet-derived growth factor receptor α; IGF1R – insulin-like growth factor 1; FGFR4 – fibroblast growth factor receptor 4; VEGFR2 – vascular endothelial growth factor receptor 2; IGF2 – insulin-like growth factor 2

с дифференцировкой нейронов и эмбриональным развитием органов [23].

В дальнейшем было показано, что антиандрогеновый препарат энзалутамид блокирует *in vitro* пролиферацию клеток ДМКО, вызванную 5α-дигидротестостероном, который резко повышает экспрессию AP. Следует отметить, что антинеопластическое действие данного лекарственного средства проявляется путем предотвращения связывания лиганда андрогенов с AP, ингибирования перемещения этих рецепторов в ядро и изменения их аффинности к ДНК, но не путем снижения количества AP. Еще более сильным ингибирующим действием на ДМКО обладает новый антагонист AP – антисмысловый олигонуклеотид IONIS 560131 (AZD5312). Он ин-

гибирует рост ксенотрансплантатов ДМКО: после первых 2 мес сопоставимого ингибирования роста саркомы обоими препаратами у мышей, получавших энзалутамид, рост опухолей ускорился, в то время как у получавших 25–50 мг/кг IONIS 560131 наблюдалась продолжительная остановка увеличения размеров новообразований. На основании этих данных препараты, предназначенные для терапии рака предстательной железы, рекомендованы для лечения ДМКО. Уже первые клинические испытания показали, что комбинированная блокада андрогенов люпроном (ингибитором секреции гонадотропина) и нестероидным ингибитором AP бикалутамидом вызвала улучшение у 50 % пациентов с AP+-опухолью [23]. В соответствии с эти-

ми и другими результатами ДМКО, возможно, будет причислена к АР-зависимым опухолям наряду с раком простаты.

Рабдомиосаркомы. Рабдомиосаркома (РМС) — наиболее часто встречающаяся саркома мягких тканей у детей. У взрослых она возникает редко, но при этом чаще метастазирует и протекает более злокачественно: 5-летняя выживаемость составляет не более 27 % против 61 % у детей [26].

Тот факт, что у мужчин РМС возникает чаще, чем у женщин, послужил основой для изучения роли андрогенов в патогенезе данного заболевания и поисков на этой основе терапевтических таргетных точек. По морфологическим признакам и патогенезу различают 2 основных подтипа РМС: альвеолярный и эмбриональный. Более редкими являются полиморфный и веретенклеточный склерозирующий варианты. В отличие от других подтипов клетки альвеолярной РМС в большинстве случаев содержат одну из хромосомных транслокаций — $t(2;13)$ или $t(1;13)$, при которых происходит слияние гена *PAX3* или *PAX7* с *FOXO1* и образуется онкогенный химерный белок *PAX-FOXO1*. В опухолях без хромосомных транслокаций обнаруживаются другие онкогенные факторы в виде мутаций, изменения числа копий хромосомных сегментов, приводящих к нарушению процессов апоптоза, пролиферации, дифференцировки и эпигенетического гомеостаза [27].

Промотирующим фактором, во многом определяющим патогенез РМС и их преимущественное возникновение у особей мужского пола, является тестостерон, с которым связаны эмбриогенез и постнатальный рост поперечнополосатых мышц [28, 29].

Физиологические уровни тестостерона в сыворотке мальчиков и мужчин составляют 8,75–35 нМ, у девочек и женщин — 0,6–2,5 нМ. В то же время концентрации, необходимые для активации АР, не превышают 1–10 нМ [30].

В процессе эмбриогенеза тестостерон способствует миогенной дифференцировке мезенхимальных плюрипотентных клеток, превращающихся либо в клетки-сателлиты и миоциты, либо в преадипоциты и адипоциты. В мужском организме АР-рецепторы, взаимодействуя с тестостероном, направляют дифференцировку в сторону миогенеза и ингибируют адипогенез. Из этих же клеток-предшественников, несущих драйверные мутации, хромосомные aberrации или перманентные эпигенетические изменения, развиваются РМС. Действие тестостерона на нормальные и опухолевые клетки осуществляется несколькими путями, главным образом через взаимодействие с АР [31]. Помимо этого, связанный АР взаимодействует с доменом SH3 тирозинкиназы c-Src, активирует путь MAPK и влияет на АР-опосредованную транскрипцию путем фосфорилирования коактиватор-рецепторных комплексов, которые могут усиливать или подавлять действие АР на транскрипцию.

Показано, что длительное культивирование клеток РМС с тестостероном значительно стимулирует экспрессию АР и увеличивает чувствительность клеток к пролиферативному действию тестостерона. Кроме того, при этом повышаются клоногенность и радиорезистентность. Возможно, с этим связано более злокачественное течение РМС у взрослых мужчин, у которых постоянно поддерживается более высокий уровень тестостерона, чем у неполовозрелых мальчиков. Поэтому пациентам с РМС следует избегать любой андрогенной нагрузки в связи с повышением риска развития рецидива. В целом действие андрогенов, не являясь иницирующим фактором возникновения РМС, поддерживает и усиливает злокачественный потенциал ее клеток [32, 33].

Гормоны гипофиза также участвуют в патогенезе и прогрессировании РМС. В образцах удаленных опухолей и клетках культур РМС человека экспрессируются рецепторы фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Клетки этих линий реагируют на стимуляцию гормонами гипофиза усиленной пролиферацией, изменением клеточной адгезии и фосфорилированием MAPKp42/44 и АКТ [34]. Все это дает основание для дальнейшего поиска путей терапевтического воздействия на сигналы андрогенов и половых гормонов гипофиза.

Лейомиосаркома. Лейомиосаркома (ЛМС) — мезодермальная опухоль, развивающаяся из предшественников клеток гладких мышц. Наиболее часто она локализуется в конечностях, брюшной полости и матке. Лейомиосаркома характеризуется агрессивным течением и склонностью к многократному рецидивированию. Ее лечение значительно труднее, чем карциномы матки. Несмотря на сочетание радикальных хирургических методов с адъювантной химиотерапией, 5-летняя общая выживаемость не превышает 50 % при выявлении на ранних стадиях и 15 % — на поздних.

Полногеномное секвенирование (WGS) ксенографтов ЛМС показало, что основные соматические мутации происходят в генах *TP53*, *ATR*, *PTEN* и *MEN1*. Наблюдаются также увеличение числа копий последовательностей ДНК, амплификация и/или утрата гетерозиготности. Характерно образование химерных генов в результате слияния опухолевых супрессоров или онкогенов. В большинстве случаев это происходит с генами *RBI*, *TP53* и *ATR/DAXX* и является следствием хромотрепсии и/или хромотрипсиса. У мышей с такими изменениями в ксенографтах хороший лечебный эффект достигался с помощью монотерапии олапарибом или копанлисибом, что дает основание для использования препаратов, нацеленных на PARP, PIK3CA и C-MYC/BET у больных с таким генетическим ландшафтом опухоли [35].

Свойства ЛМС обычно сравнивают со свойствами доброкачественных лейомиом матки (ЛМ), которые

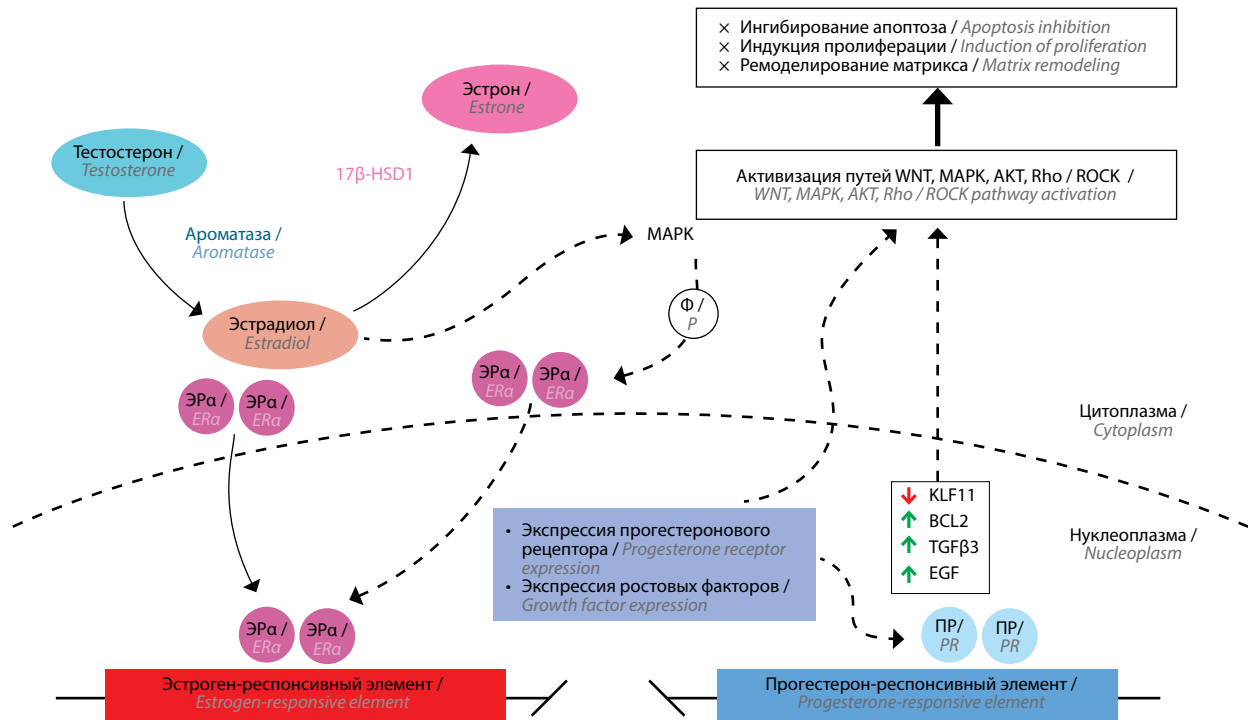


Рис. 2. Механизмы активации и функционирования рецепторов эстрогена α (ЭРα) и прогестерона (ПР) в клетках лейомиомы матки. 17-β-гидроксистероиддегидрогеназа 1 (17β-HSD1) – фермент, осуществляющий метаболизм эстрона в эстрадиол [40]. TGF-β3 – трансформирующий фактор роста β-3; EGF – эпидермальный фактор роста

Fig. 2. Mechanisms of activation and functioning of estrogen receptor α (ERα) and progesterone receptor (PR) in uterine leiomyomata cells. 17-β-hydroxysteroid dehydrogenase 1 (17β-HSD1) – enzyme mediating metabolism of estrone into estradiol [40]. TGF-β3 – transforming growth factor β-3; EGF – epidermal growth factor; P – phosphorylation

возникают почти у 25 % взрослых женщин, но озлокачиваются менее чем в 1 % случаев. С точки зрения механизмов двухстадийного канцерогенеза это выглядит как пример промоции без стадии инициации. Если учесть, что на таком оптимальном пролиферативном фоне злокачественный рост происходит столь же редко, как и в случае трансформации нормальных стволовых лейомиоцитов, в данном случае совпадение промоции с факторами инициации, возможно, носит случайный характер [36].

В возникновении ЛМ большую роль играют как соматические, так и наследственные факторы. Об этом говорит то, что у однояйцевых близнецов вероятность совпадения заболевания ЛМ гораздо выше, чем у двухяйцевых или просто у родных сестер. По сравнению с нормальной тканью тела матки в ЛМ изменена экспрессия ряда генов (*ODFC3*, *BETIL*, *RIC8A*, *SIRT3*, *SLK*, *OBFC1*, *TNRC6B*, *FASN* и *HMG2A*), однако играют ли они роль в генезе миом, и если да, то по какому механизму, пока остается неясным. В то же время для них нехарактерно наличие мутаций, часто обнаруживаемых в ЛМС (*TP53*, *RB1* и *PTEN*) [37, 38].

Клинические наблюдения указывают на роль ЭР и ПР в патогенезе ЛМ, поскольку раннее менархе, во время которого на неокончательно сформированный организм начинает действовать высокий уровень половых гормонов, ассоциировано с повышенным риском возникновения ЛМ. Это может быть связано с тем, что ЭР усиливают пролиферацию и immortalization через пути Wnt/β-катенин и MAPK-РКС, а также стимулируют ангиогенез, воздействуя на PDGF [39, 40]. Прогестерон, рецепторы которого стимулируются также и эстрогенами, вызывает экспрессию генов, ассоциированных с пролиферацией, выживанием клеток, таких как семейство BCL-2, и активирует пути АКТ и MEK1/2, Rho/Rock и аномальную продукцию внеклеточного матрикса [41–43] (рис. 2).

Поскольку ЛМ гормонально зависимы, логично было сопоставить экспрессию рецепторов половых гормонов в доброкачественной опухоли с ее злокачественным аналогом. В одном из ранних исследований было показано, что экспрессия ЭР и ПР в ЛМС ниже по сравнению с ЛМ примерно в 2 раза: в случае ЭР – 40 % против 78 %, в случае ПР – 38 % против 88 %.

Андрогеновый рецептор экспрессировался в доброкачественных и злокачественных новообразованиях примерно одинаково (40 % против 32 %). С поправкой на стадию заболевания экспрессия ПР и АР коррелировала с низким риском развития рецидива [44]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, подтвердивших корреляцию экспрессии АР и ПР с более успешным лечением ЛМС, если опухоль не выходила за пределы матки [45]. Экспрессия АР в исследовании М.Н. Ваек и соавт. коррелировала со 100 % 5-летней выживаемостью пациенток, в то время как при ее отсутствии выжили к этому времени только 50 % больных. Коэкспрессия ЭР и/или ПР с АР также связана со значительно лучшими показателями 5-летней выживаемости, чем у пациенток с опухолями, не экспрессировавшими АР. Предполагается, что в случае ЛМС, также как и в случае эпителиальных опухолей матки, экспрессия этого рецептора может быть прогностическим маркером независимо от ЭР и ПР [46].

По-видимому, сохранение рецепторов половых гормонов в клетках ЛМС свидетельствует о меньшей степени их дедифференцировки и сохранении некоторой зависимости от гормонального статуса организма.

Саркомы, связанные с синдромом DICER1. В то же время существует одна из разновидностей мягкотканых сарком, которая поражает значительно чаще женщин. Эти опухоли развиваются в случае герминального синдрома DICER1, при котором инактивирован один из аллелей гена данной эндорибонуклеазы, расщепляющей молекулы-предшественники до зрелых микроРНК, которые затем гибридируются с целевыми матричными РНК (мРНК), что приводит к посттранскрипционному нокдауну ряда генов, в том числе супрессоров опухолевого роста. Синдром реализуется в случае соматической мутации 2-го аллеля. Поражаются преимущественно женщины в возрасте до 30 лет. Саркомы у таких больных локализуются в основном в области гениталий, которые развиваются из мюллерова протока, регрессирующего у мужчин вскоре после его образования под влиянием антимюллерова гормона, вырабатываемого клетками Сертоли семенников. Кроме того, у лиц с синдромом DICER1 развиваются и другие саркомы мягких тканей: анапластические саркомы почек, эмбриональные рабдомиосаркомы шейки матки, внутричерепные веретенчатые саркомы и др. У мужчин DICER1-зависимые опухоли представлены в основном паратестикулярными саркомами [47–49].

Остеосаркомы. Гомеостаз костной ткани осуществляется двумя типами клеток: остеобластами, которые происходят из клеток мезенхимы, и остеокластами, происходящими из клеток гемопоэза. Первые ответственны за отложение нового костного матрикса и его минерализацию, вторые резорбируют минерализованный матрикс старой костной ткани в процессе ее об-

новления. Дифференцировка плюрипотентных мезенхимальных предшественников до остеобластов зависит от последовательной экспрессии двух ключевых факторов транскрипции — RUNX2 и OSX1. Их экспрессию стимулируют гликопротеины семейства Wnt через мембранные рецепторы Frizzled и их корецепторы. Стероидные гормоны играют большую роль как в эмбриогенезе, так и в физиологии костной ткани. Их рецепторы обнаруживаются во всех типах клеток по ходу дифференцировки мезенхимальных и миелоидных предшественников до остеобластов и остеокластов.

Из гормональных факторов в генезе костной ткани основную роль, особенно у женщин, играют эстрогены, которые связываются с ЭР и участвуют в двух основных процессах остеогенеза: стимуляции пролиферации остеобластов и ингибирования дифференцировки остеокластов. Меньшее значение в женском организме имеют рецепторы к прогестерону, тестостерону и слабым андрогенам надпочечников — дегидроэпиандростерону, сульфату дегидроэпиандростерона и андростендиону. Прогестерон стимулирует остеобласты, образующие костную ткань, и тормозит ее резорбцию. Тестостерон в мужском организме способствует увеличению костной массы и стабилизирует в ней обменные процессы. В результате нокдауна АР ингибируются гены остеобластов *Colla1* и *Bglap*, с которыми связаны соответственно синтез цепи 1- α коллагена I и остеокальцина. В остеокластах отключаются активирующая их цитокиновая система RANKL/RANK/OPG и экспрессия катепсина К, осуществляющая деградацию внеклеточного матрикса при физиологической резорбции костной ткани, что приводит к повышенной ломкости губчатых костей. В целом это свидетельствует о существенной роли АР-сигналинга в поддержании гомеостаза костной ткани [50, 51].

Данные о наличии стероидных рецепторов в клетках остеосарком противоречивы. В частности, в одном исследовании в саркомах костей черепа они были обнаружены только у 2 пациентов из 21. Опухоли этой локализации имели в основном остеобластное строение с показателем пролиферации до 86 % и поражали в 2 раза чаще молодых женщин по сравнению с мужчинами [52].

В другом исследовании, в которое вошли 28 пациентов, наоборот, ЭР β и ПР обнаружены в опухолях у 23 и 24 больных соответственно, АР — у 8, а ЭР α и ароматаза не были найдены ни у одного больного [53]. С индексом мечения ЭР β , указывающим на содержание рецептора, коррелировал уровень экспрессии ядерного белка Ki-67, который отражает пролиферативную и метастатическую активность опухоли, но эти параметры не во всех случаях были связаны с плохим прогнозом и наличием легочных метастазов [53]. В то же время в культуре остеосаркомы человека MG-63, которая экспрессирует все стероидные рецепторы, пролифе-

рация клеток значительно стимулировалась эстрадиолом, прогестероном и 5- α -дигидротестостероном (ДГТ), а блокаторы ЭР, ПР и АР ее ингибировали. По-видимому, фенотипическое проявление эффекта стероидов через рецепторы половых гормонов ассоциировано со многими параметрами, и в связи с этим оно не всегда однозначно влияет на патогенез данного вида сарком [53]. Исследования последних лет показывают, что различные эстрогеновые рецепторы по-разному воздействуют на клетки злокачественных опухолей. В частности, было продемонстрировано, что, в отличие от ЭРа, ЭР β является супрессором опухолевого роста, поскольку принимает участие в регуляции апоптоза и аутофагии. В клетках рака простаты ЭР β способствовал апоптозу, ингибировал пролиферацию клеток, инвазию, метастазирование и эпителиально-мезенхимальный переход [54].

В культуре клеток рака яичников агонисты ЭР β значительно уменьшали их пролиферативный пул. При этом максимальным эффектом обладал ликвиритигенин — флавоноид из корня солодки. В свою очередь, нокдаун ЭР β с помощью специфической siRNA в 2 раза увеличивал прирост клеточной массы. Анализ транскриптома выявил набор генов, регулируемых агонистами ЭР β , в числе которых *PTCH2*, белок которого участвует в передаче сигнала Hedgehog, играющего важную роль в процессах эмбрионального развития и неопластической трансформации. Помимо этого, активация ЭР β усиливала эффект цисплатина и паклитаксела [55, 56]. В клетках злокачественной плевральной мезотелиомы ЭР β также функционировал как опухолевый супрессор, а его активация повышала противоопухолевый эффект цисплатина [57].

Хотя молекулярные механизмы супрессорного действия ЭР β нуждаются в дальнейшем исследовании, уже известно, что он участвует в регуляции экспрессии IAP, BAX, каспазы-3 и PARP, а также действует на путь NF- κ B/BCL-2 (NF- κ B — транскрипционный ядерный фактор каппа В). Кроме того, ЭР β влияет на экспрессию связанных с аутофагией маркеров LC3-I/LC3-II и p62 и может индуцировать аутофагию в опухолях путем ингибирования пути PI3K/AKT/mTOR и активации пути AMPK. Такими же путями ЭР β оказывает антипролиферативное действие на клетки остеосаркомы [58].

Отрицательную роль в патогенезе остеосарком играют связанные с эстрогеном орфанные ядерные рецепторы (ЭСР α), которые влияют на патогенез различных опухолей, стимулируя клеточную миграцию. В частности, показано, что гиперэкспрессия ЭСР α в ксенотрансплантатах карциномы молочной железы стимулирует метастазирование, а в клетках остеосаркомы человека MG-63 и HOS активирует индуцированный трансформирующим фактором роста β (TGF- β) эпителиально-мезенхимальный переход путем снижения экспрессии E-кадгерина и повышения уровня вимен-

тина. В свою очередь, повышение содержания TGF- β в культуральной среде значительно увеличивает экспрессию и ядерную транслокацию ЭСР α , но не оказывает влияния на экспрессию других рецепторов — ЭР α , ЭР β или ЭСР γ . Поскольку нокдаун ЭСР α ингибировал показатели эпителиально-мезенхимального перехода, предлагается использовать сигнальные пути ЭСР α /Snail в качестве мишеней предотвращения метастазирования клеток остеосаркомы [59].

Хондросаркомы. Пролиферация и дифференцировка хондроцитов в эпифизарной пластинке длинных костей является механизмом продольного роста скелета. В этом процессе как у женщин, так и у мужчин основную роль играют эстрогены. В период полового созревания и во взрослом состоянии они оказывают анаболическое действие на остеобласты и апоптотическое — на остеокласты, увеличивая минерализацию кости. У мужчин с синдромом нечувствительности к эстрогенам вследствие гомозиготной мутации в гене, кодирующем белок рецептора ЭР β , не происходило полного созревания эпифиза, и рост костей продолжался в зрелом возрасте. При высоком росте у них развивался тяжелый остеопороз в результате нарушения минерализации костной ткани. Аналогичные изменения происходят и при нарушении экспрессии ароматазы вследствие полиморфизма гена *CYP19*. Как известно, у мужчин лишь 15–20 % циркулирующих эстрогенов вырабатываются семенниками, а 80–85 % образуются в результате ароматизации тестостерона и андростендиона клетками различных тканей, в том числе костной. В противоположность этому значительно меньшие последствия имеет полная нечувствительность к андрогенам. В частности, у женщин с ХУ она заключается лишь в небольшом снижении плотности костной ткани [60, 61].

Эти данные послужили основой для многочисленных исследований, посвященных роли половых гормонов и их рецепторов в патогенезе злокачественных опухолей хрящевого матрикса. Хондросаркомы различных подвидов локализуются как в костном мозге, так и на поверхности кости. Их доброкачественным аналогом являются энхондромы. В зависимости от используемых методов определения РЭ и ароматазы данные существенно различаются. Определение иммуногистохимическим методом экспрессии ЭР α и ЭР β в этих двух типах хрящевых опухолей показало, что оба рецептора могут экспрессироваться с одинаковой частотой как в доброкачественных, так и в злокачественных новообразованиях. В исследовании с участием 37 пациентов выявлена экспрессия ЭР α в 61 % хондросарком и 60 % энхондром. При этом в хондросаркомах малой злокачественности ЭР α экспрессировался чаще, чем в дедифференцированных высокозлокачественных миксоидных хондросаркомах. Злокачественные и доброкачественные опухоли экспрессировали ЭР β с оди-

наковой частотой: ЭРβ-положительными были 89 % хондросарком и 83 % энхондром. Так же как и в случае с ЭРα, менее злокачественные хондросаркомы экспрессировали ЭРβ чаще, чем дедифференцированные миксоидные варианты этой опухоли [62].

В то же время в других работах 100 % протестированных хондросарком экспрессировали мРНК ароматазы и ЭР с переносом последних в ядро. На этом материале было показано, что в процессе культивирования клеток хондросарком данные характеристики могут изменяться и клетки, ранее чувствительные к гормональным воздействиям, становятся резистентными. Так, в ранних работах группы А.М. Cleton-Jansen и соавт. (2005) пролиферация клеток хондросарком стимулировалась эстрогеном или андростендионом и подавлялась ингибитором ароматазы эксеместаном. На основе этих данных в схемах терапии хондросарком предлагалось использовать таргетные антиэстрогеновые препараты, которые применяются при лечении рака молочной железы. Спустя некоторое время такие свойства культур были утрачены, а предпринятая на основе старых результатов терапия ингибиторами эстрогенов оказалась безуспешной [61, 63].

Также для терапии хондросарком было предложено использовать 2-метоксистеррадиол (2МЭ) — естественный метаболит 17β-эстрадиола, катехолэстрадиолов и метоксистеррадиолов, который индуцирует апоптоз в клетках культур многих типов опухолей. На культуру клеток хондросаркомы 2МЭ оказал выраженное токсическое действие, намного превышавшее действие на клетки нормального хряща. В клетках саркомы снижалась экспрессия p53, но повышалась экспрессия цитохрома С, каспазы-3, белков Вах и соотношение Вах/Bcl-2. По-видимому, этот агент обладает механизмом действия, не связанным с ЭР, так как его сродство к ним не превышает 0,008 % аффинности эстрадиола, а токсичность для клеток эстрогензависимых и эстрогеннезависимых опухолей одинакова [64, 65]. В целом вопрос о гормональной/антигормональной терапии хондросарком пока остается открытым.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли. Злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) и доброкачественные ЛМ развиваются в подслизистом гладкомышечном слое желудка и кишечника и являются наиболее распространенными мезенхимальными новообразованиями желудочно-кишечного тракта. Данные новообразования происходят из клеток Кахаля—Ретциуса и характеризуются активирующими мутациями рецепторных тирозинкиназ c-KIT или PDGFRA. Эти злокачественные опухоли в 50–60 % случаев поражают желудок, в 20–30 % — тонкий кишечник, в 5 % — толстый кишечник, в 5 % — пищевод. Доброкачественные новообразования этих локализаций встречаются в 100 раз чаще, чем злокачественные. В группу доброкачественных входят вис-

церальные липомы, ЛМ и гемангиомы, а также редкие гломусные опухоли и плексиформные фибромиксомы [66, 67].

Корреляция между патогенезом эпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта и статусом рецепторов половых гормонов изучена лучше мезенхимальных опухолей той же локализации. Заболеваемость раком пищевода у женщин значительно ниже, чем у мужчин, а заместительная гормональная терапия приводит к снижению риска аденокарцином этой локализации [68, 69].

Аналогичные данные получены и для рака желудка, который поражает мужчин в 2 раза чаще, чем женщин, и при котором заместительная терапия эстрогенами снижает риск заболевания, в то время как ингибитор ЭР тамоксифен его повышает. Защитная роль эстрогенов в отношении рака толстого кишечника также упоминается в ряде обширных эпидемиологических исследований [70–72].

Опухоли мезенхимального происхождения у мужчин возникают несколько чаще, чем у женщин, хотя эти различия выражены меньше, чем в случае эпителиальных опухолей. В России данное соотношение примерно такое же, как и в других странах, и колеблется в пределах 3 : 2. При этом отмечается, что у женщин, так же как и в случае других мягкотканых сарком, лечение более эффективно и показатели выживаемости выше, чем у мужчин [73, 74]. Гастроинтестинальные стромальные опухоли не экспрессируют ЭР, как и ЛМ, которые этим отличаются от гладкомышечных доброкачественных опухолей матки [75, 76].

На фоне полного отсутствия экспрессии ЭР в некоторых случаях в клетках ГИСО экспрессируются ПР и АР. При этом АР+-вариант коррелирует с более благоприятным течением заболевания. Следует отметить, что в отношении сарком мягких тканей, не относящихся к ГИСО, наличие ЭР в опухолях у женщин указывает на значительно лучшие показатели выживаемости по сравнению с опухолями без экспрессии ЭР, а наличие ПР у мужчин прогнозирует обратное. Среди четырех возможных профилей вариант коэкспрессии ЭР–/ПР+ в этом смысле наименее благоприятен [23, 77].

В целом варианты гормональной зависимости и причины независимости от гормонов ГИСО нуждаются в дальнейшем изучении на уровне новых возможностей молекулярно-генетической методологии.

Обсуждение

Злокачественные опухоли эпителиального происхождения поражают мужчин в среднем в 1,5 раза чаще, чем женщин, и почти в 2 раза чаще являются непосредственной причиной их смерти [1]. Большинство злокачественных новообразований мезенхимального происхождения из органов, не относящихся к репродуктивной системе, также возникают чаще у мужчин,

чем у женщин. При этом дополнительным фактором риска является возраст [3, 4].

Анализ приведенных данных позволяет выделить ряд особенностей участия гормонального фактора в патогенезе сарком. Экспрессия рецепторов половых гормонов в клетках большинства этих опухолей, как и чувствительность к их сигналингу, значительно чаще обнаруживается на ранних этапах развития новообразования и утрачивается в ходе прогрессии. К тому же в патогенезе некоторых мезенхимальных опухолей, в частности остеосарком и мезотелиом плевры, экспрессия AP и PR, а также ЭРβ коррелирует с лучшим прогнозом и большей эффективностью химиотерапии. В последнем случае это может зависеть от участия ЭРβ в индукции апоптоза и аутофагии. Связанные с эстрогеном орфанные ядерные рецепторы и экспрессия ЭРа играют отрицательную роль, поскольку стимулируют эпителиально-мезенхимальный переход, клеточную миграцию и, соответственно, метастазирование. В то же время в клетках других опухолей, например хондросарком, все рецепторы половых гормонов экспрессируются примерно одинаково как в злокачественном, так и в доброкачественном (в энхондромах) варианте, и их экспрессия не имеет прогностической ценности. Такое различие между остеогенными и хрящевыми саркомами тем более странно, что в процессах нормального роста и дифференцировки кости и хряща половые гормоны, в частности эстрогены, играют одну из главных ролей.

Таким образом, факт половых различий в частоте возникновения и патогенезе сарком не может быть объяснен только влиянием половых гормонов. По-видимому, их действие выступает только одним из факторов, влияющим на преимущественное поражение мужского пола. В первую очередь это может быть связано с тем, что прочность генетической конструкции женского организма существенно выше мужского по многим параметрам. Это обусловлено тем, что в женских клетках присутствуют 2 X-хромосомы, каждая из которых содержит на порядок больше генов, чем Y-хромосома: примерно 800–1000 генов против 86. Хотя одна из X-хромосом и инактивируется в процессе транскрипционного сайленсинга, некоторые ее гены избегают инактивации. В результате у женщин удвоен комплект ряда активных генов, в числе которых есть как известные, так и пока неизвестные супрессоры злокачественного роста. Их суммарная экспрессия у женщин гораздо выше, чем у мужчин, поскольку паралоги данных генов на Y-хромосоме малоактивны [78–81].

При анализе соматических мутаций более чем в 4000 сарком выяснилось, что у мужчин из общего числа X-связанных генов минимум 6 намного чаще утрачивают функции в результате мутаций, чем у женщин. В их числе *ATRX*, участвующий в метилировании ДНК и влияющий на экспрессию многих генов,

KDM5C, необходимый для регуляции транскрипции и ремоделирования хроматина, *KDM6A*, кодирующий оксидоредуктазу, также связанную с регуляцией хроматина, *CNKS2*, играющий роль в развитии контактов нейронов, *MAGEC3*, связанный с ранним возникновением рака яичников, и бокс-хеликаза *DDX3X*, участвующая во многих процессах. В числе генов, избегающих инактивации, находятся и те, которые кодируют микроРНК, например X-связанный кластер *miR-221-223*, контролирующий белок-супрессор *p27Kip1/CDKN1B*, а также другие гены, влияющие на канцерогенез: *p27*, *PTEN*, *CCND2*, *CDK6*, *ERBB3*, *ARHI* [81].

Очевидно, что биаллельная экспрессия генов, препятствующих канцерогенезу, у женщин компенсирует мутации одного из них, что при рецессивном варианте не влияет на полноценное функционирование второго гена и является важным фактором в половом диморфизме саркомогенеза.

Мезенхимальные злокачественные опухоли даже в случае их возникновения в гормонально-зависимых органах меньше реагируют на эндокринные сигналы и менее чувствительны к гормональной терапии, чем эпителиальные. Если при раке эндометрия антигормоны (прогестины, селективные модуляторы ЭР типа тамоксифена, ингибиторы ароматазы и агонисты гонадотропин-рилизинга) успешно используются как самостоятельный метод лечения, то при саркоме матки эти препараты действуют гораздо слабее и никогда не применяются в виде монотерапии. Провести аналогичное сопоставление в отношении других гормонально-зависимых органов, молочной железы и простаты, не представилось возможным из-за крайне редкого возникновения сарком в этих органах и отсутствия данных о применении гормонов при их лечении.

В то же время известны варианты сарком, когда опухоль, возникшая в ткани, не относящейся к половой системе, в частности исходящая из клеток париетальной брюшины, проявляет высокую чувствительность к гормональной терапии. Это десмопластическая мелкокруглоклеточная саркома, aberrантный белок которой — продукт химерного гена *EWS-WT1* — подавляет сигнализацию эстрогенов и усиливает пролиферативный сигналинг андрогенов. Агрессивный рост этой высокозлокачественной опухоли блокируется антиандрогенами, применяемыми для лечения рака простаты. Их клиническое применение при данной патологии разрешено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [23].

Возможность наличия таких редких вариантов среди других, не изученных в этом плане сарком, следует принимать во внимание при тестировании чувствительности опухолей к лекарственным препаратам, особенно в случае наличия в их клетках типичных хромосомных перестроек.

Заключение

В целом в многофакторном процессе саркомогенеза и при терапии мезенхимальных опухолей влияние половых факторов значительно варьирует как по величине, так и по направленности, но в отдельных случаях их роль может быть решающей. Пока не существует алгоритмов, которые могли бы предсказать чувствительность конкретной опухоли к гормональным факторам,

поэтому для персонализации лечебного процесса при решении вопроса о включении гормональной терапии в терапевтический протокол необходимо в каждом отдельном случае тестировать опухолевую ткань из операционного материала в виде клеточной культуры на чувствительность к агонистам/антагонистам гормональных рецепторов по отдельности или в сочетании с химиотерапевтическими препаратами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Haupt S., Caramia F., Klein S.L. et al. Sex disparities matter in cancer development and therapy. *Nat Rev Cancer* 2021;21(6):393–407. DOI: 10.1038/s41568-021-00348-y
- Jawad M.U., Zeitlinger L.N., Bewley A.F. et al. Head and neck cutaneous soft-tissue sarcoma demonstrate sex and racial/ethnic disparities in incidence and socioeconomic disparities in survival. *J Clin Med* 2022;11(18):5475. DOI: 10.3390/jcm11185475
- Rouhani P., Fletcher C.D., Devesa S.S., Toro J.R. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the US: an analysis of 12,114 cases. *Cancer* 2008;113(3):616–27. DOI: 10.1002/cncr.23571
- Zheng D., Trynda J., Williams C. et al. Sexual dimorphism in the incidence of human cancers. *BMC Cancer* 2019;19(1):684. DOI: 10.1186/s12885-019-5902-z
- Kallen M.E., Hornick J.L. The 2020 WHO classification: what's new in soft tissue tumor pathology? *Am J Surg Pathol* 2021;45(1):e1–23. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001552
- Damerell V., Pepper M.S., Prince S. Molecular mechanisms underpinning sarcomas and implications for current and future therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):246. DOI: 10.1038/s41392-021-00647-8
- Rodríguez R., Tornin J., Suarez C. et al. Expression of FUS-CHOP fusion protein in immortalized/transformed human mesenchymal stem cells drives mixoid liposarcoma formation. *Stem Cells* 2013;31(10):2061–72. DOI: 10.1002/stem.1472
- Töhönen V., Ritzén E.M., Nordqvist K., Wedell A. Male sex determination and prenatal differentiation of the testis. *Endocr Dev* 2003;5:1–23. DOI: 10.1159/000069299
- McKeown M. Sex determination and differentiation. *Dev Genet* 1994;15(3):201–4. DOI: 10.1002/dvg.1020150302
- Chen P., Li B., Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:839005. DOI: 10.3389/fendo.2022.839005
- Jansen J., Greither T., Behre H.M. Androgen-regulated microRNAs (androMiRs) as novel players in adipogenesis. *Int J Mol Sci* 2019;20(22):5767. DOI: 10.3390/ijms20225767
- Bulun S.E., Chen D., Moy I. et al. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23(2):83–9. DOI: 10.1016/j.tem.2011.10.003
- Ingram D.R., Dillon L.M., Lev D.C. et al. Estrogen receptor alpha and androgen receptor are commonly expressed in well-differentiated liposarcoma. *BMC Clin Pathol* 2014;14:42. DOI: 10.1186/1472-6890-14-42
- Schöffski P. Established and experimental systemic treatment options for advanced liposarcoma. *Oncol Res Treat* 2022;45(9):525–43. DOI: 10.1159/000524939
- Amer K.M., Congiusta D.V., Thomson J.E. et al. Epidemiology and survival of liposarcoma and its subtypes: a dual database analysis. *J Clin Orthop Trauma* 2020;11(Suppl 4):S479–84. DOI: 10.1016/j.jcot.2020.04.013
- Kasashima H., Yamasaki Y., Morimoto Y. et al. A case of retroperitoneal liposarcoma after delivery with expression of estrogen receptor: report of a case. *Int J Surg Case Rep* 2015;7C:99–103. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.01.002
- Kreicher K.L., Honda K.S., Kurlander D.E., Bordeaux J.S. Hormone receptor expression in patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(6):1205–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.011
- Meng T., Shi X.H., Wu S.F. et al. Hormone receptors analysis in Chinese patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Surg Oncol* 2018;118(1):157–66. DOI: 10.1002/jso.25117
- Chen K.T., Kirkegaard D.D., Bocian J.J. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 1980;46(2):368–71. DOI: 10.1002/1097-0142(19800715)46:2<368::aid-cncr2820460226>3.0.co;2-e
- Brentani M.M., Pacheco M.M., Oshima C.T. et al. Steroid receptors in breast angiosarcoma. *Cancer* 1983;51(11):2105–11. DOI: 10.1002/1097-0142(19830601)51:11<2105::aid-cncr2820511125>3.0.co;2-1
- Conti M., Morciano F., Rossati C. et al. Angiosarcoma of the breast: overview of current data and multimodal imaging findings. *J Imaging* 2023;9(5):94. DOI: 10.3390/jimaging9050094
- Mello C.A., Campos F.A.B., Santos T.G. et al. Desmoplastic small round cell tumor: a review of main molecular abnormalities and emerging therapy. *Cancers (Basel)* 2021;13(3):498. DOI: 10.3390/cancers13030498
- Lamhamedi-Cherradi S.E., Maitituoheti M., Menegaz B.A. et al. The androgen receptor is a therapeutic target in desmoplastic small round cell sarcoma. *Nat Commun* 2022;13(1):3057. DOI: 10.1038/s41467-022-30710-z
- Gedminas J.M., Chasse M.H., McBairty M. et al. Desmoplastic small round cell tumor is dependent on the EWS-WT1 transcription factor. *Oncogenesis* 2020;9(4):41. DOI: 10.1038/s41389-020-0224-1
- Fine R.L., Shah S.S., Moulton T.A. et al. Androgen and c-Kit receptors in desmoplastic small round cell tumors resistant to chemotherapy: novel targets for therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59(4):429–37. DOI: 10.1007/s00280-006-0280-z
- Martin-Giacalone B.A., Weinstein P.A., Plon S.E., Lupo P.J. Pediatric rhabdomyosarcoma: epidemiology and genetic susceptibility. *J Clin Med* 2021;10(9):2028. DOI: 10.3390/jcm10092028
- Agaram N.P. Evolving classification of rhabdomyosarcoma. *Histopathology* 2022;80(1):98–108. DOI: 10.1111/his.14449
- Abreu A.P., Kaiser U.B. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(3):254–64. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00418-0
- Sultan I., Qaddoumi I., Yaser S. et al. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3391–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.7483
- Burger H.G. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; (77 Suppl.) 4:S3–5. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)02985-0
- Jiang M., Ma Y., Chen C. et al. Androgen-responsive gene database: integrated knowledge on androgen-responsive genes. *Mol Endocrinol* 2009;23(11):1927–33. DOI: 10.1210/me.2009-0103
- Herbst K.L., Bhasin S. Testosterone action on skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(3):271–7. DOI: 10.1097/00075197-200405000-00006
- Giannattasio S., Megiorni F., Di Nisio V. et al. Testosterone-mediated activation of androgenic signalling sustains in vitro the transformed

- and radioresistant phenotype of rhabdomyosarcoma cell lines. *J Endocrinol Invest* 2019;42(2):183–97. DOI: 10.1007/s40618-018-0900-6
34. Poniewierska-Baran A., Schneider G., Sun W. et al. Human rhabdomyosarcoma cells express functional pituitary and gonadal sex hormone receptors: therapeutic implications. *Int J Oncol* 2016;48(5):1815–24. DOI: 10.3892/ijo.2016.3439
 35. Choi J., Manzano A., Dong W. et al. Integrated mutational landscape analysis of uterine leiomyosarcomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118(15):e2025182118. DOI: 10.1073/pnas.2025182118
 36. Luoto R., Kaprio J., Rutanen E.M. et al. Heritability and risk factors of uterine fibroids – the Finnish Twin Cohort study. *Maturitas* 2000;37(1):15–26. DOI: 10.1016/s0378-5122(00)00160-2
 37. Aissani B., Zhang K., Wiener H. Evaluation of GWAS candidate susceptibility loci for uterine leiomyoma in the multi-ethnic NIEHS uterine fibroid study. *Front Genet* 2015;6:241. DOI: 10.3389/fgene.2015.00241
 38. Gallagher C.S., Morton C.C. Genetic association studies in uterine fibroids: risk alleles presage the path to personalized therapies. *Semin Reprod Med* 2016;34(4):235–41. DOI: 10.1055/s-0036-1585401
 39. Zhou W., Wang G., Li B. et al. LncRNA APTR promotes uterine leiomyoma cell proliferation by targeting ER α to Activate the Wnt/ β -catenin pathway. *Front Oncol* 2021;11:536346. DOI: 10.3389/fonc.2021.536346
 40. Machado-Lopez A., Simón C., Mas A. Molecular and cellular insights into the development of uterine fibroids. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8483. DOI: 10.3390/ijms22168483
 41. Yin P., Lin Z., Cheng Y.H. et al. Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4459–66. DOI: 10.1210/jc.2007-0725
 42. Hoekstra A.V., Sefton E.C., Berry E. et al. Progestins activate the AKT pathway in leiomyoma cells and promote survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1768–74. DOI: 10.1210/jc.2008-2093
 43. Cordeiro Mitchell C.N., Islam M.S., Afrin S. et al. Mechanical stiffness augments ligand-dependent progesterone receptor B activation via MEK 1/2 and Rho/ROCK-dependent signaling pathways in uterine fibroid cells. *Fertil Steril* 2021;116(1):255–65. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.011
 44. Leitao M.M., Soslow R.A., Nonaka D. et al. Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma. *Cancer* 2004;101(6):1455–62. DOI: 10.1002/cncr.20521
 45. Leitao M.M., Hensley M.L., Barakat R.R. et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors and outcomes in patients with newly diagnosed uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2012;124(3):558–62. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.11.009
 46. Baek M.H., Park J.Y., Park Y. et al. Androgen receptor as a prognostic biomarker and therapeutic target in uterine leiomyosarcoma. *J Gynecol Oncol* 2018;29(3):e30. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e30
 47. Stewart D.R., Best A.F., Williams G.M. et al. Neoplasm risk among individuals with a pathogenic germline variant in DICER1. *J Clin Oncol* 2019;37(8):668–76. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.4678
 48. Apellaniz-Ruiz M., Cullinan N., Grant R. et al. DICER1 screening in 15 paediatric paratesticular sarcomas unveils an unusual DICER1-associated sarcoma. *J Pathol Clin Res* 2020;6(3):185–94. DOI: 10.1002/cjp2.164
 49. Thorner P.S., Chong A.S., Nadaf J. et al. PRAME protein expression in DICER1-related tumours. *J Pathol Clin Res* 2022;8(3):294–304. DOI: 10.1002/cjp2.264
 50. Almeida M., Laurent M.R., Dubois V. et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2017;97(1):135–87. DOI: 10.1152/physrev.00033.2015
 51. Sinnesael M., Claessens F., Laurent M. et al. Androgen receptor (AR) in osteocytes is important for the maintenance of male skeletal integrity: evidence from targeted AR disruption in mouse osteocytes. *J Bone Miner Res* 2012;27(12):2535–43. DOI: 10.1002/jbmr.1713. PMID: 22836391
 52. Domínguez-Malagón H.R., González-Conde E., Cano-Valdez A.M. et al. Expression of hormonal receptors in osteosarcomas of the jaw bones: clinico-pathological analysis of 21 cases. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2014;19(1):e44–8. DOI: 10.4317/medoral.18729
 53. Dohi O., Hatori M., Suzuki T. et al. Sex steroid receptors expression and hormone-induced cell proliferation in human osteosarcoma. *Cancer Sci* 2008;99(3):518–23. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00673.x
 54. Warner M., Fan X., Strom A. et al. 25 years of ER β : a personal journey. *J Mol Endocrinol* 2021;68(1):R1–9. DOI: 10.1530/JME-21-0121
 55. Schüller-Toprak S., Moehle C., Skrzypczak M. et al. Effect of estrogen receptor β agonists on proliferation and gene expression of ovarian cancer cells. *BMC Cancer* 2017;17(1):319. DOI: 10.1186/s12885-017-3246-0
 56. Pinton G., Nilsson S., Moro L. Targeting estrogen receptor beta (ER β) for treatment of ovarian cancer: importance of KDM6B and SIRT1 for ER β expression and functionality. *Oncogenesis* 2018;7(2):15. DOI: 10.1038/s41389-018-0027-9
 57. Pinton G., Manente A.G., Daga A. et al. Agonist activation of estrogen receptor beta (ER β) sensitizes malignant pleural mesothelioma cells to cisplatin cytotoxicity. *Mol Cancer* 2014;13:227. DOI: 10.1186/1476-4598-13-227
 58. Yang Z.M., Yang M.F., Yu W., Tao H.M. Molecular mechanisms of estrogen receptor β -induced apoptosis and autophagy in tumors: implication for treating osteosarcoma. *J Int Med Res* 2019;47(10):4644–55. DOI: 10.1177/0300060519871373
 59. Chen Y., Zhang K., Li Y., He Q. Estrogen-related receptor α participates transforming growth factor- β (TGF- β) induced epithelial-mesenchymal transition of osteosarcoma cells. *Cell Adh Migr* 2017;11(4):338–46. DOI: 10.1080/19336918.2016.1221567
 60. Grumbach M.M. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl. 6):1439–55. DOI: 10.1515/jpem-2000-s619
 61. Cleton-Jansen A.M., van Beerenndonk H.M., Baelde H.J. et al. Estrogen signaling is active in cartilaginous tumors: implications for antiestrogen therapy as treatment option of metastasized or irresectable chondrosarcoma. *Clin Cancer Res* 2005;11(22):8028–35. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1253
 62. Grifone T.J., Haupt H.M., Podolski V., Brooks J.J. Immunohistochemical expression of estrogen receptors in chondrosarcomas and enchondromas. *Int J Surg Pathol* 2008;16(1):31–7. DOI: 10.1177/1066896907306774
 63. Meijer D., Gelderblom H., Karperien M. et al. Expression of aromatase and estrogen receptor alpha in chondrosarcoma, but no beneficial effect of inhibiting estrogen signaling both *in vitro* and *in vivo*. *Clin Sarcoma Res* 2011;1(1):5. DOI: 10.1186/2045-3329-1-5
 64. Fong Y.C., Yang W.H., Hsu S.F. et al. 2-methoxyestradiol induces apoptosis and cell cycle arrest in human chondrosarcoma cells. *J Orthop Res* 2007;25(8):1106–14. DOI: 10.1002/jor.20364
 65. Pribluda V.S., Gubish E.R., Lavalley T.M. et al. 2-methoxyestradiol: an endogenous antiangiogenic and antiproliferative drug candidate. *Cancer Metastasis Rev* 2000;19(1–2):173–9. DOI: 10.1023/a:1026543018478
 66. Sun J., Zhang Q., Sun X. et al. THZ1 targeting CDK7 suppresses c-KIT transcriptional activity in gastrointestinal stromal tumours. *Cell Commun Signal* 2022;20(1):138. DOI: 10.1186/s12964-022-00928-x
 67. Sbaraglia M., Businello G., Bellan E. et al. Mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract. *Pathologica* 2021;113(3):230–51. DOI: 10.32074/1591-951X-309
 68. Chandanos E., Lagergren J. The mystery of male dominance in oesophageal cancer and the potential protective role of oestrogen. *Eur J Cancer* 2009;45(18):3149–55. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.09.001
 69. Chandanos Lagergren K., Lagergren J., Brusselsaers N. Hormone replacement therapy and oral contraceptives and risk of oesophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2014;135:2183–90. DOI: 10.1002/ijc.28869
 70. Lindblad M., García Rodríguez L.A., Chandanos E., Lagergren J. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2006;94(1):136–41. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602906

71. Chandanos E., Lindblad M., Rubio C.A. et al. Tamoxifen exposure in relation to gastric adenocarcinoma development. *Eur J Cancer* 2008;44(7):1007–14. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.02.049
72. Newcomb P.A., Zheng Y., Chia V.M. et al. Estrogen plus progestin use, microsatellite instability, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Res* 2007;67(15):7534–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4275
73. Никулин М.П., Стилиди И.С. Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей. Регистр в России: первый опыт. *Современная онкология* 2009;11(2):50–3. Nikulin M.P., Stilidi I.S. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors. Register in Russia: the first experience. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2009;11(2):50–3. (In Russ.).
74. Rong J., Chen S., Song C. et al. The prognostic value of gender in gastric gastrointestinal stromal tumors: a propensity score matching analysis. *Biol Sex Differ* 2020;11(1):43. DOI: 10.1186/s13293-020-00321-8
75. Brodsky S.V., Gimenez C., Ghosh C. et al. Estrogen and progesterone receptors expression in gastrointestinal stromal tumors and intramural gastrointestinal leiomyomas. *Int J Gastrointest Cancer* 2006;37(4):129–32. DOI: 10.1007/s12029-007-9003-x
76. Miettinen M., Sobin L.H., Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000;13(10):1134–42. DOI: 10.1038/modpathol.3880210
77. Valkov A., Sorbye S., Kilvaer T.K. et al. Estrogen receptor and progesterone receptor are prognostic factors in soft tissue sarcomas. *Int J Oncol* 2011;38(4):1031–40. DOI: 10.3892/ijo.2011.920
78. Tukiainen T., Villani A.-C., Yen A. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 2017;550(7675):244–8. DOI: 10.1038/nature24265
79. Arnold A.P. X chromosome agents of sexual differentiation. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18(9):574–83. DOI: 10.1038/s41574-022-00697-0
80. Snell D.M., Turner J.M.A. Sex chromosome effects on male-female differences in mammals. *Curr Biol* 2018;28(22):R1313–24. DOI: 10.1016/j.cub.2018.09.018
81. Dunford A., Weinstock D.M., Savova V. et al. Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat Genet* 2017;49(1):10–6. DOI: 10.1038/ng.3726

Вклад авторов

Г.А. Белицкий: обработка и интерпретация данных, написание текста статьи, редактирование;
 Т.И. Фетисов, П.А. Штомпель: написание текста статьи, редактирование;
 Е.А. Лесовая, Б.Ю. Бохан: подбор источников литературы по теме статьи, обработка и интерпретация данных;
 М.Г. Якубовская, К.И. Кирсанов: обработка и интерпретация данных, редактирование.

Authors' contribution

G.A. Belitsky: data processing and interpretation, article writing, editing;
 T.I. Fetisov, P.A. Shtompel: article writing, editing;
 E.A. Lesovaya, B.Yu. Bokhyan: selection of literature sources on the topic of the article, data processing and interpretation;
 M.G. Yakubovskaya, K.I. Kirsanov: data processing and interpretation, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Белицкий / G.A. Belitsky: <https://orcid.org/0000-0002-3167-7204>
 Т.И. Фетисов / T.I. Fetisov: <https://orcid.org/0000-0002-5082-9883>
 П.А. Штомпель / P.A. Shtompel: <https://orcid.org/0009-0000-8673-597X>
 Е.А. Лесовая / E.A. Lesovaya: <https://orcid.org/0000-0002-1967-9637>
 Б.Ю. Бохан / B.Yu. Bokhyan: <https://orcid.org/0000-0002-1396-3434>
 М.Г. Якубовская / M.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>
 К.И. Кирсанов / K.I. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-75-00100).

Funding. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (Grant No. 22-75-00100).

Статья поступила: 26.01.2024. Принята к публикации: 15.02.2024.

Article submitted: 26.01.2024. Accepted for publication: 15.02.2024.