

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ653373> EDN: OITZZS

Экспрессия молекулярных маркёров в аспирате больных с BRAF-отрицательной меланомой кожи: исследование случай — контроль

В.А. Богданова², Л.В. Спирина^{1,2}, С.Ю. Чижевская^{1,2}, К.В. Никульников¹¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия;² Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, г. Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Меланома кожи является одной из наиболее распространённых злокачественных опухолей кожи.**Цель исследования.** Изучить клинико-морфологические особенности и экспрессию транскрипционных, ростовых факторов и компонентов сигнального пути АКТ/m-TOR у пациентов с меланомой кожи и слизистых оболочек в аспиратах, полученных после тонкоигольной биопсии опухолевой ткани.**Методы.** В исследование включён 41 пациент с верифицированной меланомой кожи различных локализаций и слизистых оболочек полости носа стадий T1a–4vN0M0 (I–IV), а также 18 пациентов с невусами кожи различных локализаций. Возраст больных составил 45–72 года: мужчин — 25 (62%), женщин — 16 (38%). Экспрессию компонентов сигнальных каскадов исследовали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статус мутации BRAF определяли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистический анализ выполняли с применением непараметрических методов (критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса). Уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$.**Результаты.** В аспиратах опухолевой ткани при меланоме наблюдалось увеличение экспрессии: АКТ — в 13,47 раза, c-RF — в 16,86 раза, m-TOR — в 90,25 раза, PDK1 — в 63,2 раза, VEGFR2 — в 7,28 раза, CAIX — в 801,69 раза, VHL — в 398 раз, PD-L1 — в 28,18 раза, AMPK — в 67,36 раза и LC3B — в 97 раз. При изъязвлении опухоли обнаружено снижение экспрессии ряда важных молекулярных маркёров: 4EBP1 — в 13,39 раза ($p=0,0048$), NF-kB p50 — в 19,38 раза ($p=0,0015$), а VHL — в 6,15 раза ($p=0,004$). При сравнении экспрессии молекулярных факторов в зависимости от глубины инвазии по Кларку (от эпидермиса до подкожной жировой клетчатки) выявлено, что уровень АКТ возрастал с 5,94 раза в 3-й группе до в 56,96 раза в 5-й группе по сравнению со 2-й ($p=0,0387$). В 3-й группе также наблюдалось многократное повышение экспрессии GSK-3 β (в 30,49 раза) и PD-1 (в 90,8 раза; $p=0,0216$), сопровождавшееся снижением экспрессии HIF-1 (в 891,44 раза; $p=0,004$).**Заключение.** В аспиратах BRAF-негативных опухолей выявлены признаки активации аутофагии и усиления иммуногенности опухоли. В частности, зафиксировано повышение киназы АКТ, сопровождавшееся увеличением экспрессии белка аутофагосом и рецептора PD-1.**Ключевые слова:** меланома; АКТ/mTOR-сигнальный каскад; BRAF; аутофагия.

Как цитировать:

Богданова В.А., Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., Никульников К.В. Экспрессия молекулярных маркёров в аспирате больных с BRAF-отрицательной меланомой кожи: исследование случай — контроль // Казанский медицинский журнал. 2025. DOI: 10.17816/KMJ653373 EDN: OITZZS

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ653373> EDN: OITZZS

Expression of Molecular Markers in Aspirates of Patients with BRAF-negative Cutaneous Melanoma: A Case–Control Study

Veronika A. Bogdanova², Lyudmila V. Spirina^{1,2}, Svetlana Yu. Chizhevskaya^{1,2}, Konstantin V. Nikulnikov²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

² Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Cutaneous melanoma is one of the most common malignant tumors of the skin.

AIM: To investigate the clinical and morphological features, as well as the expression of transcription factors, growth factors, and components of the AKT/m-TOR signaling pathway in aspirates obtained from tumor tissue following fine-needle biopsy in patients with cutaneous and mucosal melanoma.

METHODS: The study included 41 patients with verified melanoma of the skin at various sites and mucosal melanoma of the nasal cavity, stages T1a–4bN0M0 (I–IV), as well as 18 patients with cutaneous nevi at different sites. The age of the patients ranged from 45 to 72 years; 25 patients were men (62%) and 16 were women (38%). Expression of signaling cascade components was evaluated using real-time polymerase chain reaction. The BRAF mutation status was determined using allele-specific real-time polymerase chain reaction. Statistical analysis was performed using nonparametric methods (Mann–Whitney U test; Kruskal–Wallis test). A p -value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: Aspirates from melanoma tissue showed increased expression of the following markers: AKT, 13.47-fold; c-RAF, 16.86-fold; m-TOR, 90.25-fold; PDK1, 63.2-fold; VEGFR2, 7.28-fold; CAIX, 801.69-fold; VHL, 398-fold; PD-L1, 28.18-fold; AMPK, 67.36-fold; and LC3B, 97-fold. In ulcerated tumors, a decrease in several important molecular markers was observed: 4EBP1, 13.39-fold ($p = 0.0048$); NF- κ B p50, 19.38-fold ($p = 0.0015$); and VHL, 6.15-fold ($p = 0.004$). When comparing molecular marker expression by Clark's level of invasion (from the epidermis to subcutaneous adipose tissue), AKT expression increased from 5.94-fold in group 3 to 56.96-fold in group 5, compared to group 2 ($p = 0.0387$). In group 3, there was also a marked increase in GSK-3 β expression (30.49-fold) and PD-1 expression (90.8-fold; $p = 0.0216$), accompanied by a significant decrease in HIF-1 expression (891.44-fold; $p = 0.004$).

CONCLUSION: Aspirates from BRAF-negative tumors revealed evidence of autophagy activation and enhanced tumor immunogenicity. In particular, elevated AKT kinase levels were accompanied by increased expression of autophagosome protein and the PD-1 receptor.

Keywords: melanoma; AKT/mTOR signaling pathway; BRAF; autophagy.

To cite this article:

Bogdanova VA, Spirina LV, Chizhevskaya SYu, Nikulnikov KV. Expression of molecular markers in aspirates of patients with braf-negative cutaneous melanoma: a case–control study. *Kazan Medical Journal*. 2025. DOI: 10.17816/KMJ653373 EDN: OITZZS

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно последним статистическим данным за 2023 год, в России было зарегистрировано 13 270 новых случаев меланомы кожи, что составляет около 12,6% от общего числа злокачественных опухолей кожи [1]. Среди мужчин и женщин доля меланомы составила 1,7 и 2,2% соответственно [1]. Однако, несмотря на относительно небольшой процент заболеваемости, меланома остаётся одной из наиболее опасных форм рака кожи, став причиной смерти у 75,5% пациентов с диагностированными кожными новообразованиями [1]. Это акцентирует внимание на важности своевременной диагностики, эффективного лечения и повышения точности прогноза для пациентов с меланомой, что остаётся ключевым фокусом деятельности отечественных онкологов и дерматологов [2, 3].

В последние годы активно развиваются исследования в области молекулярной онкологии, направленные на выявление биомаркеров, способных точно предсказывать вероятность прогрессирования меланомы и определять индивидуальный прогноз течения болезни [4–6]. Среди потенциальных молекулярных механизмов большое значение имеют сигнальные каскады AKT/mTOR и MAPK, влияющие на ключевые процессы онкогенеза [7]. Индивидуализация лечения и применение таргетных препаратов являются краеугольным камнем в развитии молекулярных маркёров прогноза заболевания [8].

Долгое время считалось, что наличие мутации BRAFV600E — признак неблагоприятного течения заболевания [9]. При этом развивающаяся гетерогенность опухоли, влияющая на развитие резистентности, снижающей эффект проводимого лечения, явилась отправной точкой для поиска других возможных механизмов [10]. В настоящее время аутофагия относится к наиболее привлекательным процессам, которые способны влиять на ответ опухоли к лечению [9]. За счёт интенсивных процессов аутофагии в случае BRAF-мутации возможна активация процессов опухолевой прогрессии, в т. ч. посредством формирования иммуногенности опухоли [11]. Тем не менее данная мутация — не единственный неблагоприятный признак заболевания, ассоциированный с аутофагией [12, 13]. Рассматривают наличие других значимых мутаций ключевых белков сигнальных каскадов, включая RAS [14], способных влиять на данный механизм клеточной гибели [15].

В настоящее время молекулярно-биологические и генетические исследования проводятся в различных биологических материалах, включая образцы тканей опухоли, кровь, плазму. Применение принципов жидкостной биопсии позволило сформировать наиболее перспективный биологический материал для изучения онкогенеза [16]. Для получения важной диагностической информации можно рассмотреть использование аспирата, полученного при проведении тонкоигольной биопсии [17].

Цель исследования — изучение клинко-морфологических особенностей и экспрессии транскрипционных и ростовых факторов, а также компонентов сигнального пути AKT/mTOR у пациентов с меланомами кожи и слизистых оболочек в аспирате, полученном после тонкоигольной биопсии опухолевой ткани.

МЕТОДЫ

В исследование случай — контроль был включён 41 пациент с верифицированным диагнозом меланомы кожи различных локализаций и слизистых оболочек полости носа, стадий T1a–4bN0M0 (I–IV), в возрасте от 45 до 72 лет. Среди них — 25 (62%) мужчин, 16 (38%) женщин, проходивших лечение в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии ТНИМЦ с 2021 по 2023 год. Хирургическое лечение проводили в объёме широкого иссечения опухоли кожи с биопсией сторожевого лимфатического узла, а в случае меланомы полости носа выполняли широкое иссечение опухоли с резекцией носовых раковин, хрящей и костей полости носа открытым путём с биопсией сторожевого лимфатического узла. Клинко-морфологическая характеристика пациентов с меланомой кожи и слизистых представлена в табл. 1. Все пациенты имели отрицательный статус по мутации BRAFV600E. Контрольную группу составили 18 пациентов с невусами кожи, которым проводили оперативное лечение в НИИ онкологии ТНИМЦ. В исследование был включён архивный материал.

Материалом исследования стали аспираты, собранные с поверхности биоптатов опухоли и неизменённой ткани, которые после забора замораживали и хранили при температуре -80°C .

Таблица 1. Клинко-морфологические параметры пациентов с меланомой кожи и слизистых

Table 1. Clinical and morphological parameters of patients with cutaneous and mucosal melanoma

Характеристики	Значение
Возраст, лет	45–72
Пол (мужчины/женщины)	25/16 (62%/38%)
TNM:	
T1aN0M0	7 (19%)
T1bN0M0	10 (23,5%)
T2bN0M0	2 (5%)
T3aN0M0	10 (23,5%)
T3bN0M0	2 (5%)
T4aN1M0	8 (19%)
T4bN1M0	2 (5%)
Наличие изъязвлений (да/нет)	22/19 (53%/47%)
Толщина опухоли по Бреслоу:	
менее 0,75 мм	5 (12%)
от 0,75 до 1,5 мм	17 (41%)
от 1,51 до 3,0 мм	2 (6%)
от 3,01 до 4,0 мм	5 (12%)
от 4,01 мм и более	12 (29%)

Выделение РНК. РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini Kit с ДНК-азой I (Qiagen, Германия). Для оценки количества выделенной РНК на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, США) оценивали концентрацию и чистоту выделенной РНК. Концентрация РНК составила 80–250 нг/мкл, A260/A280 = 1,95–2,05; A260/A230 = 1,90–2,31. Целостность РНК оценивали с помощью капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, США) и набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, США). Показатель RIN находился в пределах 5,6–7,8.

Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Уровень экспрессии генов оценивали с помощью количественной обратной-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) с использованием красителя SYBR Green на амплификаторе iCycler (Bio-Rad, США). Для получения комплементарной ДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с использованием набора ОТ m-MuLV-RH (Био-Лабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. ПЦР ставили в трёх репликах в объёме 25 мкл, содержащем 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (Био-Лабмикс, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров и 50 нг кДНК. *CAIX*: F 5'-GTTGCTGTCTCGCTGGAA-3', R 5'-CAGGGTGTGACAGAGGGGTGT-3'; *HIF-1α*: F 5'-CAAGAACCTACTGTCTAATGCCA-3', R 5'-TTTGGTGAGGCTGTCCGA-3'; *EPAS1*: F 5'-TGGAGTATGAAGAGCAAGCCT-3', R 5'-GGGAACCTGCTCTTGCTGT-3'; *NFKB1*: F 5'-CGTGTAACCAAGCCCTAAA-3', R 5'-AACCAAGAAAGGAAGCCAAGT-3'; *RELA*: F 5'-GGAGCACAGATACCACCAAGA-3', R 5'-GGGTTGTGTGGTCTGGAT-3'; *VEGFA*: F 5'-AGGGCAGAATCATCACGAA-3', R 5'-TCTTGCTCTATCTTTCTTTGGTCT-3'; *KDR*: F 5'-AACACAGCAGGAATCAGTCA-3', R 5'-GTGGTGTCTGTGTATCGGA-3'; *4-BP1*: F 5'-CAGCCCTTTCTCCCTCACT-3', R 5'-TTCCAAGCACATCAACCT-3'; *AKT1*: F 5'-CGAGGACGCCAAGGAGA-3', R 5'-GTCATCTTGGTCAGGTGGTGT-3'; *C-RAF*: F 5'-TGGTGTGCTCTGCTCCCT-3', R 5'-ACTGCCTGTACCTTACTTCT-3'; *GSK3β*: F 5'-AGACAAGGACGGCAGCAA-3', R 5'-TGGAGTAGAAGAAATAACGCAAT-3'; *70S kinase alpha*: F 5'-CAGCACAGCAAATCCTCAGA-3', R 5'-ACACATCTCCCTCTCCACCTT-3'; *m-TOR*: F 5'-CCAAAGGCAACAAGCGAT-3', R 5'-TTCACCAAACCGTCTCCAA-3'; *PDK1*: F 5'-TCACAGGACAGCCAAATACA-3', R 5'-CTCCTCGGTCACTCATCTTCA-3'; *VHL*: F 5'-GGCAGCGCAATCTCTTGA-3', R 5'-CTATTCCTTTAC TCAGCACCATT-3'; *PD-L2*: F 5'-GTTCCACATACCTCAAGTCCAA-3', R 5'-ATAGCACTGTTCACTTCCCTCTT-3'; *PD-L1*: F 5'-AGGGAGAATGATGGATGTGAA-3', R 5'-ATCATTCA CAACCACACTCAGAT-3'; *PD-1-1*: F 5'-CTGGGCGGTGTCTACAACT-3', R 5'-CTTCTGCCCTTCTCTGTCA-3'; *AMPK* F 5'-AAGATGTCCATTGGATGCACT-3', R 5'-TGAGGTGTTGAGGAA CCAGAT-3'; *LC3B*: F 5'-CCCAAACCGCAGACACAT-3', R 5'-AT

CCCACCAGCCAGCAC-3'; *GAPDH*: F 5'-GGAAGTCAGGTGGAGCGA-3', R 5'-GCAACAATATCCACTTTACCAGA-3'.

Программа амплификации состояла из двух этапов. Первый этап — предварительная денатурация: 1 цикл при 94 °C в течение 10 мин. Второй этап состоял из 40 циклов, каждый из которых включал два шага: денатурация при 94 °C в течение 10 с, отжиг при 60 °C в течение 20 с. Праймеры подбирали с помощью программы Vector NTI Advance 11.5 и базы данных NCBI¹.

Ген фермента *GAPDH* (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) был использован в качестве референсного гена. Уровень экспрессии каждого целевого гена нормализовывали относительно уровня экспрессии *GAPDH*. Количественный анализ экспрессии выполнялся методом 2ΔΔCt с использованием конститутивно экспрессируемого гена-референса *GAPDH*.

Для статистического анализа данных использовали пакет программ Statistica 12.0. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Результаты экспрессии генов представлены в виде Ме (Q1; Q3). Для оценки значимости различий независимых параметров применяли критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для двух независимых групп различия оценивали по критерию Манна–Уитни. При сравнении различий в трёх и более группах использовали непараметрический дисперсионный анализ (критерий Краскела–Уоллиса).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании был проведён сравнительный анализ экспрессии различных молекулярных маркеров в образцах аспирата меланомы и невусов. Результаты показали значительное повышение уровня ряда ключевых молекулярных показателей в меланоме по сравнению с невусами кожи. В частности, отмечались следующие увеличения экспрессии: АКТ в 13,47 раза, с-RAF в 16,86 раза, m-TOR в 90,25 раза, PDK1 в 63,2 раза, VEGFR2 в 7,28 раза, CAIX в 801,69 раза, VHL в 398 раз, PD-L1 в 28,18 раза, AMPK в 67,36 раза и LC3B в 97 раз (табл. 2).

Агрессивное течение меланомы сопровождается образованием изъязвлений, представляющих собой разрушение поверхностного слоя кожи над опухолью, что ассоциировано с повышенным риском метастазирования и ухудшением прогноза течения заболевания для пациента. В образцах аспиратов при наличии признаков изъязвлений было обнаружено значительное снижение экспрессии нескольких важных молекулярных маркеров: 4EBP1 уменьшилась в 13,39 раза, NF-κB p50 — в 19,38 раза, а VHL — в 6,15 раза ($p < 0,05$) (табл. 3).

Классификация Кларка играет ключевую роль в определении прогноза и выборе лечебной стратегии

¹ National Library of Medicine [Internet]. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore> Дата обращения: 15.06.2022.

Таблица 2. Экспрессия транскрипционных и ростовых факторов, компонентов сигнального пути АКТ/mTOR, а также рецепторов и лигандов программируемой клеточной гибели в аспиратах опухолевой ткани по сравнению с аспиратами невусов, Ме (Q1; Q3)

Table 2. Expression of transcription factors and growth factors, components of the AKT/mTOR signaling pathway, as well as programmed cell death receptors and ligands in tumor tissue aspirates compared with nevus aspirates, Me (Q1; Q3)

Показатель**	Невусы	Меланома
4EBP1	1,00 (0,02; 3,62)	2,32 (0,47; 29,75)
АКТ	0,42 (0,00; 1,91)	5,66 (0,35; 22,63)*
c-RAF	0,43 (0,01; 1,00)	7,25 (0,50; 32,00)*
GSK-3β	0,13 (0,02; 0,52)	4,54 (0,18; 181,02)
70 S6 киназа	0,03 (0,03; 0,24)	1,10 (0,12; 3,13)
m-TOR	0,97 (0,95; 8,00)	87,54 (4,59; 121,24)*
PDK1	1,53 (0,52; 2,30)	96,68 (20,40; 181,02)*
PTEN	0,01 (0,00; 9,88)	6,60 (0,57; 27,86)
NF-kB p65	0,20 (0,17; 1,00)	4,59 (0,81; 86,83)
NF-kB p50	0,05 (0,01; 0,84)	1,72 (0,20; 7,82)
VEGFR2	1,84 (0,50; 3,47)	13,40 (1,74; 276,46)*
VEGF	1,00 (0,20; 1,47)	1,74 (0,05; 48,50)
CAIX	0,13 (0,01; 0,17)	104,22 (6,06; 362,04)*
HIF-1	0,26 (0,07; 3,03)	31,30 (0,63; 147,03)
HIF-2	0,81 (0,25; 104,80)	0,78 (0,18; 5,66)
VHL	0,14 (0,02; 0,22)	55,72 (30,93; 277,82)*
PD-1	1,15 (0,37; 6,87)	0,93 (0,23; 84,45))
PD-L1	0,60 (0,25; 0,69)	16,91 (1,99; 111,43)*
PD-L2	1,34 (1,00; 2,48)	1,55 (0,27; 23,29)
AMPK	0,00 (0,00; 0,36)	24,25 (6,06; 1663,49)*
Экспрессия LC3B	0,50 (0,03; 2,01)	48,50 (4,07; 388,02)*

Примечание. * Значимость различий по сравнению с аспиратами, полученными из невусов, $p < 0,05$; ** единица измерения показателя экспрессии — усл. ед. 4EBP1 (Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1) — белок-1, связывающий фактор инициации трансляции 4E; АКТ (Protein Kinase B) — протеинкиназа В; c-RAF (RAF Proto-Oncogene Serine/Threonine-Protein Kinase) — c-RAF протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа; GSK-3β (Glycogen Synthase Kinase 3 Beta) — киназа гликогенсинтазы-3 бета; 70S 6 киназа (Ribosomal Protein S6 Kinase) — рибосомальная протеинкиназа белка S6; m-TOR (Mechanistic Target of Rapamycin) — мишень рапамицина млекопитающих; PDK1 (Phosphoinositide-dependent kinase-1) — зависимая от фосфоинозита киназа-1; PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) — фосфатаза и гомолог тензина; NF-kB p65/p50 (Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells) — ядерный фактор каппа-В субъединицы p65 и p50; VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2) — рецептор 2 фактора роста эндотелия сосудов; VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) — фактор роста эндотелия сосудов; CAIX (Carbonic Anhydrase IX) — карбоангидраза IX; HIF-1/2 (Hypoxia-Inducible Factor 1/2) — фактор, индуцируемый гипоксией 1/2; VHL (Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor) — белок-супрессор опухоли фон Хиппель-Линдау; PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1) — белок запрограммированной клеточной смерти 1; PD-L1/L2 (Programmed Death-Ligand 1/2) — лиганд белка запрограммированной смерти 1/2; AMPK (AMP-Activated Protein Kinase) — АМФ-зависимая протеинкиназа; LC3B (Microtubule-Associated Protein B-Light Chain 3) — лёгкая цепь 3 белка, ассоциированного с микротрубочками.

Таблица 3. Экспрессия транскрипционных и ростовых факторов, компонентов сигнального пути АКТ/mTOR, а также рецепторов и лигандов программируемой клеточной гибели в аспиратах опухолевой ткани в зависимости от наличия изъязвления, Ме (Q1; Q3)

Table 3. Expression of transcription factors and growth factors, components of the AKT/mTOR signaling pathway, as well as programmed cell death receptors and ligands in tumor tissue aspirates depending on the presence of ulceration, Me (Q1; Q3)

Показатель**	Без изъязвлений	С изъязвлениями
4EBP1	7,23 (1,87; 19,70)	0,54 (0,46; 0,76)*
АКТ	5,74 (0,66; 22,63)	2,33 (0,99; 29,75)
c-RAF	7,95 (3,03; 32,00)	4,15 (0,24; 17,00)
GSK-3β	3,30 (0,13; 181,02)	5,66 (3,42; 8,00)
70S 6 киназа	1,12 (0,15; 6,96)	0,46 (0,07; 1,65)
m-TOR	1176,27 (548,75; 1260,69)	731,05 (317,04; 1586,49)
PDK1	76,06 (6,50; 197,37)	34,30 (20,40; 169,93)
PTEN	8,70 (0,57; 27,86)	0,51 (0,15; 24,68)
NF-kB p65	2,02 (0,71; 8,57)	9,26 (2,55; 164,67)
NF-kB p50	2,52 (0,31; 7,82)	0,13 (0,11; 1,52)*
VEGFR2	20,59 (1,74; 52,09)	51,70 (21,70; 170,23)
VEGF	0,05 (0,02; 21,11)	0,90 (0,04; 6,98)
CAIX	123,61 (64,00; 337,79)	363,68 (48,79; 40657,31)
HIF-1	55,72 (5,28; 147,03)	0,57 (0,25; 222,86)
HIF-2	0,17 (0,00; 27,86)	0,48 (0,09; 1,54)
VHL	261,55 (48,50; 831,75)	42,54 (16,38; 60,84)*
PD-1	0,93 (0,54; 4,59)	1,68 (0,90; 2,46)
PD-L1	62,68 (5,28; 362,04)	11,86 (2,30; 74,56)
PD-L2	1,05 (0,44; 7,46)	0,22 (0,14; 1,95)
AMPK	15,16 (6,06; 76,13)	1910,85 (0,34; 6208,38)
Экспрессия LC3B	52,11 (13,93; 388,02)	227,70 (90,54; 10576,85)

Примечание. * Значимость различий по сравнению с больными без изъязвления, $p < 0,05$; ** единица измерения показателя экспрессии — усл. ед. 4EBP1 (Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1) — белок-1, связывающий фактор инициации трансляции 4E; АКТ (Protein Kinase B) — протеинкиназа В; c-RAF (RAF Proto-Oncogene Serine/Threonine-Protein Kinase) — c-RAF протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа; GSK-3β (Glycogen Synthase Kinase 3 Beta) — киназа гликогенсинтазы-3 бета; 70S 6 киназа (Ribosomal Protein S6 Kinase) — рибосомальная протеинкиназа белка S6; m-TOR (Mechanistic Target of Rapamycin) — мишень рапамицина млекопитающих; PDK1 (Phosphoinositide-dependent kinase-1) — зависимая от фосфоинозита киназа-1; PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) — фосфатаза и гомолог тензина; NF-kB p65/p50 (Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells) — ядерный фактор каппа-В субъединицы p65 и p50; VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2) — рецептор 2 фактора роста эндотелия сосудов; VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) — фактор роста эндотелия сосудов; CAIX (Carbonic Anhydrase IX) — карбоангидраза IX; HIF-1/2 (Hypoxia-Inducible Factor 1/2) — фактор, индуцируемый гипоксией 1/2; VHL (Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor) — белок-супрессор опухоли фон Хиппель-Линдау; PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1) — белок запрограммированной клеточной смерти 1; PD-L1/L2 (Programmed Death-Ligand 1/2) — лиганд белка запрограммированной смерти 1/2; AMPK (AMP-Activated Protein Kinase) — АМФ-зависимая протеинкиназа; LC3B (Microtubule-Associated Protein B-Light Chain 3) — лёгкая цепь 3 белка, ассоциированного с микротрубочками.

для пациентов с меланомой, поскольку глубина инвазии опухоли является фактором риска рецидивирования опухоли [18]. В табл. 4 представлено сравнение экспрессии молекулярно-генетических маркёров в аспирате меланомы кожи в зависимости от инвазии по Кларку.

Пациенты были разделены на группы в соответствии с глубиной инвазии опухоли, которая описывает степень проникновения меланомы в слои кожи. Эта классификация включает пять уровней, начиная от минимального проникновения до глубокого вторжения в дерму и подкожную жировую ткань [19]. В рамках данного исследования были выделены три группы с глубиной инвазии по Кларку 2, 3 и 5 (см. табл. 4). Группы с инвазией по Кларку 3 и 4 были объединены в связи с малым количеством пациентов этих групп. При сравнении экспрессии молекулярных факторов среди сформированных групп замечено, что уровень АКТ увеличился в 5,94 раза в 3-й группе и в 56,96 раза в 5-й группе по сравнению со 2-й. В 3-й группе также наблюдалось значительное возрастание экспрессии GSK-3 β в 30,49 раза и PD-1 в 90,8 раза. Одновременно с этим в той же группе произошёл резкий спад экспрессии HIF-1 в 891,44 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные указывают на интенсификацию внутриклеточных сигнальных путей, модификацию микроокружения, процессов аутофагии и неоангиогенеза [20]. Так, например, отмечено увеличение экспрессии CAIX (carbonic anhydrase IX) в аспирате опухолевой ткани меланомы по сравнению с аспириком невусов (см. табл. 1). Данный показатель рассматривается как биомаркер гипоксии, участвующий в адаптации клеток к стрессовым условиям, и указывает на усиление выживаемости опухолевых клеток в условиях гипоксии [21]. Также зафиксировано повышение экспрессии белка VHL (von Hippel-Lindau), ответственного за адаптацию клеток к низким уровням кислорода [22]. Важное значение имеет и VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) — основной рецептор для вазоэндотелиального фактора роста (VEGF). Увеличение его экспрессии в аспирате (см. табл. 1) свидетельствует об активации процессов ангиогенеза в опухолевой ткани. Помимо стимуляции сосудистого роста, VEGFR2 обладает антиапоптотическими свойствами, поддерживая жизнеспособность эндотелиальных клеток [23].

Статистически значимое повышение уровня серин/треониновой протеинкиназы cRAF (cellular RAF kinase) в опухолевой ткани (см. табл. 1) отражает изменение активности MAPK-сигнального каскада, регулирующего рост, дифференцировку и выживание клеток [24]. При сравнении экспрессии молекулярно-генетических маркёров в аспиратах меланомы кожи и невусов выявлено увеличение фосфатидилинозитол-зависимой киназы-1 (PDK1), протеинкиназы B (AKT) и серин/треониновой протеинкиназы (mTOR) (см. табл. 1), что указывает

на активацию сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. Перечисленные молекулы задействованы в различных внутриклеточных сигнальных путях и играют ключевые роли в регуляции клеточного роста, пролиферации, метаболизма и выживания клеток.

Патологическая активация PI3K/AKT/mTOR отмечается в опухолевых клетках при различной локализации рака, в том числе и при меланоме кожи. Известно, что данный путь, действуя преимущественно через mTOR-комплекс, способен как подавлять, так и стимулировать аутофагию в зависимости от условий и потребностей клетки [13]. Активированная mTOR фосфорилирует и ингибирует ряд белков, участвующих в начальном этапе аутофагии, что предотвращает образование фагосом, тем самым останавливая процесс аутофагии [13]. Усиление экспрессии ингибитора аутофагии mTOR и его вышестоящего регулятора АКТ отражает ингибирование процессов аутофагии в аспирате меланомы кожи [14]. Однако мы можем видеть увеличение экспрессии LC3B — основного белка аутофагосом, что указывает на интенсификацию данного процесса. Аутофагия — это сложный и многоуровневый процесс, контролируемый многочисленными внешними сигналами и внутренними путями. Параллельный процесс активации и ингибирования аутофагии может указывать на участие других регуляторных факторов [27]. Например, аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа (AMPK) также участвует в активации аутофагии непосредственно фосфорилируя и активируя ULK1, с одновременным ингибированием mTORC1 [14]. Повышение уровня AMPK в аспирате опухолевой ткани меланомы кожи указывает на важную роль аутофагии в патогенезе опухоли.

Активация аутофагии была доказана в BRAFV600E-негативных опухолях [25]. Важно подчеркнуть, что у обследованных пациентов отсутствовала мутация гена *BRAF V600E*, что указывает на значимость процессов аутофагии в развитии и прогрессировании меланомы кожи. В аспиратах показано увеличение экспрессии АКТ (протеинкиназы B), которая возрастает пропорционально распространённости и глубине инвазии опухолевого процесса. LC3B демонстрировал повышенную экспрессию у пациентов с меланомой на стадиях T3 и T4, что может объяснить агрессивный характер роста опухоли [9, 26].

Кроме того, следует учитывать, что изменения иммунности опухоли и влияние гипоксии могут модифицировать злокачественные свойства опухоли [11, 27]. Это происходит из-за участия множества иммунных клеток в развитии рака и изменений в активации противоопухолевого иммунитета [25]. Наши исследования также подтвердили эти данные. Увеличение экспрессии PD-1 (белка программируемой клеточной гибели 1) на стадиях T2 и T3 указывает на то, что опухолевые клетки способны подавлять активность иммунной системы и избегать иммунного контроля организма [11]. Более того, повышенная экспрессия PD-1 коррелирует с глубиной инвазии опухоли по классификации Кларка на стадии T3 по сравнению

Таблица 4. Сравнение экспрессии молекулярно-генетических маркёров в аспиратах меланомы кожи в зависимости от глубины инвазии по Кларку, Me (Q1; Q3)**Table 4.** Comparative analysis of molecular-genetic marker expression in cutaneous melanoma aspirates depending the Clark level, Me (Q1; Q3)

Показатель**	Инвазия по Кларку — 2	Инвазия по Кларку — 3	Инвазия по Кларку — 5
4EBP1	5,90 (0,52; 517,61)	0,90 (0,62; 19,70)	1,16 (0,45; 1,87)
АКТ	0,51* (0,28; 11,64)	3,03* (1,62; 68,59)	29,05* (1,62; 56,48)
c-RAF	15,67 (3,61; 91,79)	8,00 (0,18; 32,00)	1,66 (0,29; 3,03)
GSK-3β	3,10* (0,31; 726,91)	94,51* (8,00; 181,02)	4,74* (3,42; 6,06)
70 S6 киназа	0,50 (0,06; 630,35)	2,46 (0,08; 6,96)	0,50 (0,15; 0,84)
m-TOR	1046,22 (485,05; 5335,41)	630,35 (3,73; 1176,27)	1171,62 (2,00; 2341,24)
PDK1	40,62 (24,61; 4728,54)	78,79 (20,40; 137,19)	88,21 (6,50; 169,93)
PTEN	2,99 (0,43; 4098,64)	12,13 (0,15; 48,50)	0,72 (0,57; 0,86)
NF-kB p65	7,01 (0,07; 484,68)	0,71 (0,50; 4,59)	158,21 (1,00; 315,41)
NF-kB p50	0,31 (0,11; 73,52)	1,52 (0,13; 4,59)	0,44 (0,44; 0,44)
VEGFR2	34,63 (15,35; 743,78)	4,00 (1,00; 64,00)	139,10 (1,74; 276,46)
VEGF	0,05 (0,04; 10,58)	1,74 (0,02; 42,22)	6,11 (0,01; 12,22)
CAIX	236,80 (68,15; 484,07)	97,01 (0,57; 111,43)	40342,49 (0,71; 80684,28)
HIF-1	222,86* (55,72; 1024,00)	0,25* (0,25; 0,25)	0,55* (0,54; 0,57)
HIF-2	1,21 (0,06; 15,08)	0,18 (0,00; 42,22)	0,51 (0,25; 0,78)
VHL	181,67 (40,08; 7289,14)	68,59 (0,76; 831,75)	27,96 (2,83; 53,08)
PD-1	0,93* (0,12; 2,46)	84,45* (84,45; 84,45)	0,72* (0,54; 0,90)
PD-L1	70,96 (7,02; 3629,78)	21,11 (2,60; 362,04)	1,70 (1,41; 1,99)
PD-L2	0,80 (0,16; 315,87)	3,80 (0,14; 7,46)	1,33 (0,71; 1,95)
AMPK	3116,31 (24,25; 6208,38)	958,46 (6,06; 1910,85)	0,34 (0,34; 0,34)
Экспрессия LC3B	165,04 (28,38; 3958,89)	0,06 (0,04; 181,02)	10446,63 (13,93; 20879,33)

Примечание. * Значимость различий, $p < 0,05$ (тест Краскела–Уоллиса); ** единица измерения показателя экспрессии — усл. ед. 4EBP1 (Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1) — белок-1, связывающий фактор инициации трансляции 4E; АКТ (Protein Kinase B) — протеинкиназа B; c-RAF (RAF Proto-Oncogene Serine/Threonine-Protein Kinase) — c-RAF протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа; GSK-3β (Glycogen Synthase Kinase 3 Beta) — киназа гликогенсинтазы-3 бета; 70S 6 киназа (Ribosomal Protein S6 Kinase) — рибосомальная протеинкиназа белка S6; m-TOR (Mechanistic Target of Rapamycin) — мишень рапамицина млекопитающих; PDK1 (Phosphoinositide-dependent kinase-1) — зависящая от фосфоинозида киназа-1; PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) — фосфатаза и гомолог тензина; NF-kB p65/p50 (Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells) — ядерный фактор каппа-B субъединицы p65 и p50; VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2) — рецептор 2 фактора роста эндотелия сосудов; VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) — фактор роста эндотелия сосудов; CAIX (Carbonic Anhydrase IX) — карбоангидраза IX; HIF-1/2 (Hypoxia-Inducible Factor 1/2) — фактор, индуцируемый гипоксией 1/2; VHL (Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor) — белок-супрессор опухоли фон Хиппель-Линдау; PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1) — белок запрограммированной клеточной смерти 1; PD-L1/L2 (Programmed Death-Ligand 1/2) — лиганд белка запрограммированной смерти 1/2; AMPK (AMP-Activated Protein Kinase) — АМФ-зависимая протеинкиназа; LC3B (Microtubule-Associated Protein B-Light Chain 3) — лёгкая цепь 3 белка, ассоциированного с микротрубочками.

с T2. В то же время наблюдалось увеличение экспрессии транскрипционного фактора HIF-1 при распространении опухоли в лимфатические узлы, а вместе с HIF-2 — на более поздних стадиях меланомы (T3).

Следовательно, активация аутофагии, универсального процесса, способного влиять на состояние опухолевых клеток, сопровождает развитие BRAF-негативных опухолей на фоне роста иммуногенности опухоли, что вероятно, может обосновать тактику применения иммунотаргетных препаратов в лечении данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования, проведённого с использованием тонкоигольной биопсии, в образцах опухолевой ткани была обнаружена активация сигнальных каскадов.

В частности, был зафиксирован рост киназы АКТ, который сопровождался увеличением экспрессии белка аутофагосом и рецептора PD-1. Эти данные подтверждают важную роль процесса «самопоедания клетки» в развитии BRAF-негативных опухолей. Полученные результаты имеют немаловажное значение не только для понимания фундаментальных механизмов, лежащих в основе опухолевой прогрессии, но и для разработки новых, перспективных подходов к противоопухолевой терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Б.В.А. — проведение исследования, формальный анализ; С.Л.В. — разработка методологии, написание черновика рукописи; Ч.С.Ю. — написание рукописи — рецензирование и редактирование; Н.К.В. — предоставление ресурсов. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести

ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Протоколом Хельсинской декларации по правам человека (1964), протокол № 22 от 28.11.2022. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Доступ к данным, полученным в настоящем исследовании, закрыт по причине конфиденциальности (наличия в базе данных сведений, на основании которых могут быть идентифицированы участники исследования и отсутствия их согласия на распространение этих сведений).

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: B.V.A.: investigation, formal analysis; S.L.V.: methodology, writing—original draft; Ch.S.Yu.: writing—review & editing; N.K.V.: resources. All authors approved the version of the manuscript to be published and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The data obtained in this study cannot be made publicly available for confidentiality reasons (the database contains personally identifiable information of study participants, and the participants did not consent to its dissemination).

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. *Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality)*. Kaprin AD, editor. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 276 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-85502-298-8
2. Erkenova FD, Puzin SN. Statistics of melanoma in Russia and Europe. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2020;23(1):44–52. doi: 10.17816/MSER34259;ErkenovaFD EDN: WIAAEF
3. Merabishvili V. Malignant melanoma, epidemiology, analytical indicators of the effectiveness of the oncological service (population study). *Problems in Oncology*. 2017;63(2):221–233. EDN: YNCXYN
4. Түмбүр J, Ladányi A. Molecular Pathology of Skin Melanoma: Epidemiology, Differential Diagnostics, Prognosis and Therapy Prediction. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5384. doi: 10.3390/ijms23105384 EDN: BDXIRS
5. Podlipnik S, Potrony M, Puig S. Genetic markers for characterization and prediction of prognosis of melanoma subtypes: a 2021 update. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021;156(3):322–330. doi: 10.23736/S2784-8671.21.06957-1 EDN: QDCKGN
6. Fleming NH, Zhong J, da Silva IP, et al. Serum-based miRNAs in the prediction and detection of recurrence in melanoma patients. *Cancer*. 2015; 121(1):51–59. doi: 10.1002/cncr.28981
7. Goulielmaki M, Assimomytis N, Rozanc J, et al. DPS-2: A Novel Dual MEK/ERK and PI3K/AKT Pathway Inhibitor with Powerful Ex Vivo and In Vivo Anticancer Properties. *Transl Oncol*. 2019;12(7):932–950. doi: 10.1016/j.tranon.2019.04.005 EDN: NKVGIV
8. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7): 626–636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059 EDN: ZUNFWJ
9. Hanrahan AJ, Chen Z, Rosen N, Solit DB. BRAF—a tumour-agnostic drug target with lineage-specific dependencies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024; 21(3):224–247. doi: 10.1038/s41571-023-00852-0 EDN: AMOECW
10. Roa P, Bremer NV, Foglizzo V, Cocco E. Mutations in the Serine/Threonine Kinase BRAF: Oncogenic Drivers in Solid Tumors. *Cancers*. 2024;16(6): 1215. doi: 10.3390/cancers16061215 EDN: QDRHCC
11. Chesney JA, Ribas A, Long GV, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Global Phase III Trial of Talimogene Laherparepvec Combined

With Pembrolizumab for Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):528–540. doi: 10.1200/JCO.22.00343 EDN: PGMJHR

- 12. Cristofani R, Piccolella M, Montagnani Marelli M, et al. HSPB8 counteracts tumor activity of BRAF- and NRAS-mutant melanoma cells by modulation of RAS-prenylation and autophagy. *Cell Death Dis*. 2022;13(11):973. doi: 10.1038/s41419-022-05365-9 EDN: UFEACZ
- 13. Hartman ML. Non-Apoptotic Cell Death Signaling Pathways in Melanoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2980. doi: 10.3390/ijms21082980 EDN: ZMDVYI
- 14. Kinsey CG, Camolotto SA, Boespflug AM, et al. Protective autophagy elicited by RAF→MEK→ERK inhibition suggests a treatment strategy for RAS-driven cancers. *Nat Med*. 2019;25(4):620–627. doi: 10.1038/s41591-019-0367-9 EDN: QBMHCK
- 15. Crissey MAS, Versace A, Bhardwaj M, et al. Divergent effects of acute and chronic PPT1 inhibition in melanoma. *Autophagy*. 2025;21(2):394–406. doi: 10.1080/15548627.2024.2403152
- 16. Yanus GA, Laidus TA, Martianov AS, et al. Liquid biopsy as the universal DNA-based method for early cancer detection: problems, approaches, solutions. *Problems in Oncology*. 2021;63(2):221–233. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-5-593-599 EDN: VAUNXN
- 17. Doan M, Ramani NS, Arbab F, Green LK. Fine-needle aspiration of scalp masses: A review of 30 cases. *Diagn Cytopathol*. 2023;51(2):140–145. doi: 10.1002/dc.25073 EDN: CQHJLG
- 18. Lyth J, Falk M, Maroti M, et al. Prognostic risk factors of first recurrence in patients with primary stages I–II cutaneous malignant melanoma—from the population-based Swedish melanoma register. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):1468–1474. doi: 10.1111/jdv.14280 EDN: YFDWRH
- 19. Puckett Y, Wilson AM, Farci F, et al. Melanoma Pathology. 2024. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- 20. Najem A, Krayem M, Sabbah S, et al. Targeting Prohibitins to Inhibit Melanoma Growth and Overcome Resistance to Targeted Therapies. *Cells*. 2023;12(14):1855. doi: 10.3390/cells12141855 EDN: JNVCDW
- 21. Giuntini G, Monaci S, Cau Y, et al. Inhibition of Melanoma Cell Migration and Invasion Targeting the Hypoxic Tumor Associated CAXII. *Cancers*. 2020;12(10):3018. doi: 10.3390/cancers12103018 EDN: OGAKUA

22. Zhang J, Zhang Q. VHL and Hypoxia Signaling: Beyond HIF in Cancer. *Biomedicines*. 2018;6(1):35. doi: 10.3390/biomedicines6010035 EDN: KLZVII
23. Melincovici CS, Boeca AB, Eueman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)—key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455–467. PMID: 30173249. EDN: VILASQ
24. Alqathama A. BRAF in malignant melanoma progression and metastasis: potentials and challenges. *Am J Cancer Res*. 2020;10(4):1103–1114. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7191094>
25. Poillet-Perez L, Sharp DW, Yang Y, et al. Autophagy promotes growth of tu-

- mors with high mutational burden by inhibiting a T-cell immune response. *Nat Cancer*. 2020;1(9):923–934. doi: 10.1038/s43018-020-00110-7 EDN: QAXCKC
26. Chen Z, Yao MW, Ao X, et al. The expression mechanism of programmed cell death 1 ligand 1 and its role in immunomodulatory ability of mesenchymal stem cells. *Chin J Traumatol*. 2024;27(1):1–10. doi: 10.1016/j.cjtee.2023.11.003 EDN: MRAAZB
27. Jin S, Liu X, Cai L, et al. Itraconazole promotes melanoma cells apoptosis via inhibiting hedgehog signaling pathway-mediated autophagy. *Front Pharmacol*. 2025;16:1545243. doi: 10.3389/fphar.2025.1545243

ОБ АВТОРАХ

* **Никульников Константин Валерьевич**, врач-онколог, отделение опухолей головы и шеи НИИ онкологии; адрес: Россия, 634009, Томск, Кооперативный пер., д. 5; ORCID: 0009-0004-7211-7686; eLibrary SPIN: 5258-7989; e-mail: kast10sha91@mail.ru

Богданова Вероника Александровна, ассистент, каф. биохимии и молекулярной биологии с курсом КЛД; ORCID: 0009-0003-8473-4182; eLibrary SPIN: 8903-4911; e-mail: Vnika6906@yandex.ru

Спирина Людмила Викторовна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаб. биохимии опухолей, профессор, каф. биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики; ORCID: 0000-0002-5269-736X; eLibrary SPIN: 1336-8363; e-mail: spirinalvl@mail.ru

Чижевская Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение опухолей головы и шеи, врач-онколог высшей категории; ORCID: 0000-0003-2974-4778; eLibrary SPIN: 9561-3382; e-mail: sch@oncology.tomsk.ru

AUTHORS INFO

* **Konstantin V. Nikulnikov**, oncologist, Depart. of Head and Neck Tumors, Research Institute of Oncology; address: 5 Kooperativny lane, Tomsk, Russia, 634009; ORCID: 0009-0004-7211-7686; eLibrary SPIN: 5258-7989; e-mail: kast10sha91@mail.ru

Veronika A. Bogdanova, Assistant, Depart. of Biochemistry and Molecular Biology with the Course of KLD; ORCID: 0009-0003-8473-4182; eLibrary SPIN: 8903-4911; e-mail: Vnika6906@yandex.ru

Lyudmila V. Spirina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Leading research associate, Tumor Biochemistry Lab., Professor, Depart. of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics; ORCID: 0000-0002-5269-736X; eLibrary SPIN: 1336-8363; e-mail: spirinalvl@mail.ru

Svetlana Yu. Chizhevskaya, MD, Dr. Sci. (Medicine), Leading research associate, Depart. of Head and Neck Tumors, Oncologist of the highest category; ORCID: 0000-0003-2974-4778; eLibrary SPIN: 9561-3382; e-mail: sch@oncology.tomsk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author