

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-2-8-21>

Прогностические и предиктивные молекулярные биомаркеры колоректального рака

А.Д. Шахматова, Е.Д. Мирлина, Г.М. Бутрович, О.А. Вострюхина, В.Н. Вербенко

ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»; Россия, 188300 Гатчина, мкр. Орлова роща, 1

Контакты: Валерий Николаевич Вербенко verbenko_vn@pnpi.nrcki.ru

Поиск и применение генетических прогностических и предиктивных биомаркеров колоректального рака (КРР) направлены на выявление особенностей колоректальных опухолей для выбора стратегии терапии. В статье обобщены результаты научных и клинических исследований по этой теме.

Цель работы – проанализировать и обобщить мировую практику использования генетических и эпигенетических изменений в качестве прогностических и предсказательных биомаркеров при инициации и прогрессировании КРР. В статье проанализированы данные исследований, опубликованных в российских и международных базах данных научного цитирования: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Medline и PubMed. Рассмотрены основные фенотипы патогенеза КРР, а также их возможные функциональные пересечения при развитии заболевания. Также проанализированы уже используемые в мировой клинической практике и потенциальные, перспективные биомаркеры, в том числе экспрессия генов, для выявления подгрупп пациентов повышенного онкологического риска на ранних стадиях КРР. С позиции персонализированной медицины в качестве нового подхода к диагностике и прогнозу в качестве биомаркеров рассматриваются дериваты опухоли в биологических средах, выявляемые при жидкостной биопсии: циркулирующие опухолевые клетки, циркулирующие ДНК, микроРНК, длинные некодирующие РНК. Выявлено, что совместное использование биомаркеров позволяет улучшить прогноз и выбрать оптимальное терапевтическое воздействие. Результаты анализа данных литературы подтверждают, что современные методы генетического анализа вносят значимый вклад в понимание молекулярных механизмов прогрессирования КРР и его устойчивости к противоопухолевой терапии, что облегчает выбор наиболее правильной стратегии лечения. Для оценки потенциала отдельных биомаркеров или биомаркерных панелей КРР необходимы крупномасштабные стандартизированные исследования и проверка этих биомаркеров в рамках проспективных международных программ.

Ключевые слова: генетический биомаркер, эпигенетический биомаркер, колоректальный рак, молекулярный патогенез, жидкостная биопсия, панель экспрессии генов, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Шахматова А.Д., Мирлина Е.Д., Бутрович Г.М. и др. Прогностические и предиктивные молекулярные биомаркеры колоректального рака. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(2):8–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-2-8-21>

Prognostic and predictive molecular biomarkers of colorectal cancer

A.D. Shakhmatova, E.D. Mirlina, G.M. Butrovich, O.A. Vostriukhina, V.N. Verbenko

Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Center “Kurchatov Institute”; 1 Orlova Roshcha Microdistrict, Gatchina 188300, Russia

Contacts: Valery Nikolaevich Verbenko verbenko_vn@pnpi.nrcki.ru

The search and application of genetic prognostic and predictive biomarkers in colorectal cancer (CRC) are aimed at identifying the characteristics of colorectal tumors for choosing a therapy strategy. The review is devoted to summarizing the achievements in scientific and clinical research on this topic.

Aim. Based on genetic and epigenetic changes in CRC to analyze and summarize the world practice of using them as prognostic and predictive biomarkers of CRC to assess the patient’s prognosis and response to therapy.

The analysis of modern literature data published in leading peer-reviewed journals in the Russian and international databases of scientific citation RSCI (Russian Science Citation Index), Medline and PubMed is carried out. The main phenotypes of the CRC pathogenesis are considered, as well as their possible functional intersections during the development of the disease. Both biomarkers already used in global clinical practice and potential promising biomarkers, including

gene expression, are analyzed to identify subgroups of patients with high cancer risk at early stages of CRC. As a new approach from the perspective of personalized medicine, a set of tumor derivatives in biological media detected by liquid biopsy: circulating tumor cells, circulating DNA, microRNAs, and long non-coding RNAs is considered as biomarkers. It is noted that the joint use of biomarkers makes it possible to improve the prognosis and selection of therapeutic effects. A review of the literature confirms that modern methods of genetic analysis make a significant contribution to understanding the molecular mechanisms of CRC progression and resistance to antitumor therapy, thereby facilitating the selection of the most appropriate treatment strategy. To assess the potential of individual CRC biomarkers or biomarker panels, large-scale standardized studies and verification of these biomarkers in prospective international programs are necessary.

Keywords: genetic biomarker, epigenetic biomarker, colorectal cancer, molecular pathogenesis, liquid biopsy, gene expression panel, antitumor therapy

For citation: Shakhmatova A.D., Mirlina E.D., Butrovich G.M. et al. Prognostic and predictive molecular biomarkers of colorectal cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2025;12(2):8–21. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-2-8-21>

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Смертность от данной патологии составляет 10–13 % от общей смертности, связанной со злокачественными опухолями. Это обусловлено, прежде всего, тем, что большинство случаев КРР (около 60 %) выявляют на поздних стадиях из-за бессимптомного протекания заболевания на начальном этапе, а выживаемость больных коррелирует со стадией заболевания. Очевидно, что после установления диагноза выбрать оптимальную схему лечения может помочь анализ прогностических и предиктивных биомаркеров. Прогностические биомаркеры предоставляют информацию о вероятных исходе и прогнозе заболевания, в значительной степени независимо от специфического лечения. Предиктивные биомаркеры указывают на чувствительность или резистентность опухоли к терапии и позволяют оптимизировать ее схему.

Основным клиническим критерием прогноза при КРР по-прежнему является международная система стадирования опухолевого процесса Tumor Nodus and Metastasis (TNM), хотя в соответствии с ней некоторые пациенты могут получать недостаточное или, наоборот, избыточное лечение вследствие различных вариантов молекулярного патогенеза заболевания. В 8-е издание TNM (2017) введено молекулярное профилирование опухолей желудочно-кишечного тракта: в качестве дополнительных прогностических биомаркеров предложены микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) и мутации в генах *KRAS* и *BRAF* [1].

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) регулярно обновляет практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей различной локализации [2]. В них отражены современные представления о молекулярных вариантах заболевания. Понимание молекулярных механизмов малигнизации тканей необходимо как для разработки таргетных лекарственных препаратов, так и для оптимизации существующих схем терапии [3]. Ожидается, что пер-

сонализированный подбор терапии на основе результатов молекулярных тестов позволит увеличить частоту ответов на лечение и уменьшить расходы на лекарственные препараты [4].

Молекулярный патогенез КРР предполагает поэтапное накопление генетических и эпигенетических изменений, которые приводят к прогрессии злокачественного образования и сопровождаются disregулированной экспрессией генов-супрессоров опухолей и онкогенов. Наблюдаемые изменения могут быть рассмотрены в качестве потенциальных молекулярных биомаркеров, предсказывающих исход заболевания.

Цель работы – обобщение мирового опыта использования генетических и эпигенетических изменений, ассоциированных с прогрессированием КРР, в качестве как признанных, так и потенциальных прогностических и предиктивных биомаркеров КРР.

БИОМАРКЕРЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

В 65 % случаев КРР возникает спорадически [5]. В большинстве ранних неоплазий (например, при аномальных поражениях крипт, аденомах и зубчатых полипах) наблюдается потеря геномной и/или эпигеномной стабильности, что ускоряет накопление мутаций в ключевых сигнальных путях MAPK, p53, WNT, фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и трансформирующего фактора роста β (TGF- β), а также эпигенетических изменений, из которых чаще всего встречается метилирование промотора гена *SEPT9* [6]. Анализ материала биопсии и ДНК, выделенной из физиологических жидкостей пациента, позволяет определить факторы риска развития КРР. Сопоставление изменений экспрессии генов и частоты мутаций с показателями общей выживаемости (ОВ) и эффективности терапии указывает на прогностические и предиктивные биомаркеры соответственно.

Хромосомная нестабильность генома. Хромосомная нестабильность генома (chromosomal instability, CIN) определяется как приобретение или потеря больших

частей или целых хромосом, что приводит к анеуплоидии, потере гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH), амплификациям и транслокациям генов в опухолевых клетках. CIN является наиболее распространенной формой геномной нестабильности и присутствует примерно в 60 % случаев спорадического КРР [7].

Результаты метаанализа показали, что фенотип CIN, количественно оцениваемый степенью анеуплоидии ДНК, связан с худшим прогнозом при КРР [8–11] (табл. 1) и устойчивостью к 5-фторурацилу [12] (табл. 2). Он также является прогностическим биомаркером прогрессии и рецидивов на ранней стадии заболевания.

Таблица 1. Прогностические генетические биомаркеры колоректального рака (КРР)

Table 1. Prognostic genetic biomarkers of colorectal cancer (CRC)

Биомаркер Biomarker	Признак Trait	Число исследуемых образцов, <i>n</i> Number of samples studied, <i>n</i>	Прогноз Prognosis	Источник Reference
CIN (18q)	CIN	108	Неблагоприятный Unfavorable	[9]
18qLOH	CIN	2189	Неблагоприятный Unfavorable	[10]
CIN (2p, 5q, 17p, 18q)	CIN	1103	Неблагоприятный Unfavorable	[11]
<i>APC(2)/KRAS/TP53</i>	Конститутивная активация пути Wnt Constitutive activation of the Wnt pathway	468	Неблагоприятный Unfavorable	[13]
<i>KRAS, NRAS, BRAF</i>	Конститутивная активация пути RTK-RAS-RAF-MEK-ERK Constitutive activation of the RTK-RAS-RAF-MEK-ERK pathway	37	Неблагоприятный Unfavorable	[14]
<i>KRAS, BRAF</i>	Конститутивная активация пути RTK-RAS-RAF-MEK-ERK Constitutive activation of the RTK-RAS-RAF-MEK-ERK pathway	461	Неблагоприятный Unfavorable	[15]
<i>NRAS</i>	Конститутивная активация пути RTK-RAS-RAF-MEK-ERK Constitutive activation of the RTK-RAS-RAF-MEK-ERK pathway	225	Неопределенный Indifferent	[16]
<i>NRAS</i>	Конститутивная активация пути RTK-RAS-RAF-MEK-ERK Constitutive activation of the RTK-RAS-RAF-MEK-ERK pathway	786	Неблагоприятный при метастатическом КРР Unfavorable in metastatic CRC	[17]
<i>NRAS</i>	Конститутивная активация пути RTK-RAS-RAF-MEK-ERK Constitutive activation of the RTK-RAS-RAF-MEK-ERK pathway	1022	Неблагоприятный Unfavorable	[18]
<i>BRAF</i>	Конститутивная активация пути RTK-RAS-RAF-MEK-ERK Constitutive activation of the RTK-RAS-RAF-MEK-ERK pathway	1055	Неблагоприятный Unfavorable	[19]
<i>TP53</i>	Нарушение контроля над клеточным циклом Violation of cell cycle control	3583	Неблагоприятный Unfavorable	[20]
<i>CDH1*</i> ↓	Конститутивная активация пути Wnt Constitutive activation of the Wnt pathway	9591	Неблагоприятный Unfavorable	[21]
<i>PIK3CA(2)</i>	Активация пути PI3K Activation of the PI3K pathway	1170	Неблагоприятный Unfavorable	[22]
<i>PIK3CA</i>	Активация пути PI3K Activation of the PI3K pathway	450	Неблагоприятный Unfavorable	[23]
<i>SMAD4*</i> ↓	Активация пути TGF-β Activation of the TGF-β pathway	75	Неблагоприятный Unfavorable	[24]
<i>SMAD4/TP53</i>	Активация пути TGF-β Activation of the TGF-β pathway	433	Неблагоприятный при метастатическом КРР Unfavorable in metastatic CRC	[25]

Окончание табл. 1

End of table 1

Биомаркер Biomarker	Признак Trait	Число исследуемых образцов, <i>n</i> Number of samples studied, <i>n</i>	Прогноз Prognosis	Источник Reference
MYC	Активация пути MYC Activation of the MYC pathway	344	Неблагоприятный при шистосомозе Unfavorable in shistamose	[26]
MSI	Дефицит КНО MMR deficiency	101	Благоприятный Favorable	[9]
MSI	Дефицит КНО MMR deficiency	287	Благоприятный Favorable	[12]
MSI	Дефицит КНО MMR deficiency	613	Благоприятный Favorable	[27]
CIMP	Метилаторный фенотип Methylator phenotype	103	Неблагоприятный Unfavorable	[28]
CIMP, MGMT/APC/CDH13	Метилаторный фенотип Methylator phenotype	25	Неблагоприятный Unfavorable	[29]
LINE-1 hypo	Дерегуляция функций генов Dysregulation of gene functions	643	Неблагоприятный Unfavorable	[30]
Субтип CMS4 I–IV стадий (преимущественно III–IV стадий) CMS4 subtype I–IV stages (mainly III–IV stages)	Активация пути TGF-β Activation of the TGF-β pathway	2129	Неблагоприятный Unfavorable	[31]
Субтип CMS2 CMS2 subtype	Активация WNT WNT activation	242	Неблагоприятный при метастатическом КРР Favorable in metastatic CRC	[32]
Субтип CMS1 CMS1 subtype	MSI, мутации в гене BRAF, иммунная инфильтрация MSI, BRAF mutation, and immune infiltration	104	Неблагоприятный при метастатическом КРР Unfavorable in metastatic CRC	[32]
MK167/MYC/ MYBL2* ↑	Нарушение клеточного цикла Cell cycle disturbance	1851	Благоприятный Favorable	[33]
FAP/BGN/INHBA* ↑	Индукция пролиферации Induction of proliferation	1851	Неблагоприятный Unfavorable	[33]
цсДНК ↑ cfDNA ↑	Корреляция экспрессии со снижением показателей общей выживаемости Correlation of expression with decreased overall survival rates	97	Неблагоприятный при метастатическом КРР Unfavorable in metastatic CRC	[34]
цсДНК ↑ ctDNA ↑	Корреляция экспрессии со снижением показателей общей выживаемости Correlation of expression with decreased overall survival rates	153	Неблагоприятный Unfavorable	[35]
цсДНК ↑ ctDNA ↑	Корреляция экспрессии со снижением показателей общей выживаемости Correlation of expression with decreased overall survival rates	61	Неблагоприятный при метастатическом КРР Unfavorable in metastatic CRC	[36]
miR-21/miR-29a/miR-92a/miR-125b ↑	Дерегуляция функций генов Dysregulation of gene functions	85	Неблагоприятный Unfavorable	[37]
днРНК HOTAIR ↑ dsRNA HOTAIR ↑	Секвестрирование miR-206 и активация CCL2 Sequestration of miR-206 and activation of CCL2	32	Неблагоприятный Unfavorable	[38]

*Определялась экспрессия.

Примечание. ↑ – повышенная экспрессия; ↓ – пониженная экспрессия; CIN – хромосомная нестабильность генома; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; MSI – микросателлитная нестабильность; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; КНО – коррекция неспаренных оснований ДНК; цсДНК – циркулирующая свободная ДНК; цсДНК – циркулирующая опухолевая ДНК; днРНК – двунитевые РНК.

*Expression was determined.

Note. ↑ – increased expression; ↓ – decreased expression; CIN – chromosomal instability of the genome; PI3K – phosphoinositide-3-kinase; MSI – microsatellite instability; TGF-β – transforming growth factor β; MMR – mismatch repair; cfDNA – cell-free DNA; ctDNA – circulating tumor DNA; dsRNA – double-stranded RNA.

Таблица 2. Предиктивные генетические биомаркеры колоректального рака (КРР)

Table 2. Predictive genetic biomarkers of colorectal cancer (CRC)

Биомаркер Biomarker	Терапия Therapy	Число исследуемых образцов, <i>n</i> Number of samples studied, <i>n</i>	Прогноз Prognosis	Источник Reference
18qLOH/MSS	5-фторурацил 5-fluorouracil	155	Неблагоприятный Unfavorable	[12]
<i>TGFBR2</i> /MSI	5-фторурацил 5-fluorouracil	62	Благоприятный Favorable	[12]
MSS	5-фторурацил 5-fluorouracil	283	Благоприятный Favorable	[12]
<i>BRAF</i>	Цетуксимаб + FOLFIRI Cetuximab + FOLFIRI	2020	Неблагоприятный при метастатическом КРР Unfavorable in metastatic CRC	[39]
<i>KRAS</i> (G13D)	Цетуксимаб Cetuximab	32	Благоприятный при метастатическом КРР Favorable in metastatic CRC	[40]
<i>KRAS</i>	Капецитабин, бевацизумаб Capecitabine, bevacizumab	111	Неопределенный Indifferent	[41]
<i>BRAF</i>	Капецитабин, бевацизумаб Capecitabine, bevacizumab	111	Неблагоприятный Unfavorable	[41]
<i>KRAS, BRAF</i>	Оксалиплатин, ирино- текан, бевацизумаб Oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab	461	Неблагоприятный при метастатическом КРР Unfavorable in metastatic CRC	[15]
<i>NRAS</i>	Панитумумаб, цетукси- маб, иринотекан Panitumumab, cetuximab, irinotecan	47	Неблагоприятный при метастатическом КРР Unfavorable in metastatic CRC	[17]
<i>KRAS</i>	Цетуксимаб Cetuximab	1022	Неблагоприятный при метастатическом КРР Unfavorable in metastatic CRC	[18]
<i>NRAS</i>	Цетуксимаб Cetuximab	1022	Неблагоприятный при метастатическом КРР Unfavorable in metastatic CRC	[18]
<i>PIK3CA</i>	Цетуксимаб Cetuximab	1022	Слабый ответ Weak response	[18]
<i>PTEN</i>	Цетуксимаб Cetuximab	1022	Неблагоприятный при метастатическом КРР Unfavorable in metastatic CRC	[18]
<i>TP53</i>	5-фторурацил 5-fluorouracil	3583	Благоприятный только при локализации в прокси- мальном отделе толстой кишки Favorable only when localized in the proximal colon	[20]
<i>TP53</i>	5-фторурацил 5-fluorouracil	223	Неблагоприятный Unfavorable	[42]
<i>PIK3CA</i>	Аспирин Aspirin	964	Благоприятный Favorable	[43]
<i>PTEN</i>	Анти-EGFR-терапия Anti-EGFR therapy	76	Неблагоприятный при метастатическом КРР Unfavorable in metastatic CRC	[44]

Окончание табл. 2

End of table 2

Биомаркер Biomarker	Терапия Therapy	Число исследуемых образцов, <i>n</i> Number of samples studied, <i>n</i>	Прогноз Prognosis	Источник Reference
SMAD4* ↓	5-фторурацил 5-fluorouracil	75	Неблагоприятный Unfavorable	[24]
<i>ERBB2</i>	Анти-EGFR-терапия Anti-EGFR therapy	98	Неблагоприятный при метастатическом КРР Unfavorable in metastatic CRC	[45]
Субтип CMS4 CMS4 subtype	FOLFIRI + цетуксимаб FOLFIRI + cetuximab	438	Благоприятный при метастатическом КРР Favorable in metastatic CRC	[46]
CIMP	5-фторурацил 5-fluorouracil	103	Благоприятный Favorable	[28]
CIMP	5-азациитидин 5-azacitidine	47	Благоприятный Favorable	[47]
LINE-1 гипо	FOLFOX	40	Неблагоприятный Unfavorable	[48]
Субтип CMS2 CMS2 subtype	Цетуксимаб Cetuximab	242	Благоприятный при метастатическом КРР Favorable in metastatic CRC	[32]
цoДНК ↑ ctDNA ↑	5-фторурацил 5-fluorouracil	42	Неблагоприятный Unfavorable	[49]
miR-21 ↑	5-фторурацил 5-fluorouracil	92	Неблагоприятный Unfavorable	[50]
miR-92a ↓	5-фторурацил, оксали- платин 5-fluorouracil, oxaliplatin	210	Благоприятный Favorable	[51]
miR-31-3p ↓	Цетуксимаб Cetuximab	93	Благоприятный при метастатическом КРР Favorable in metastatic CRC	[52]

*Определялась экспрессия.

Примечание. ↑ – повышенная экспрессия; ↓ – пониженная экспрессия; MSS – микросателлитная стабильность; MSI – микросателлитная нестабильность; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; цoДНК – циркулирующая опухолевая ДНК.

*Expression was determined.

Note. ↑ – increased expression; ↓ – decreased expression; MSS – microsatellite stability; MSI – microsatellite instability; EGFR – epidermal growth factor receptor; ctDNA – circulating tumor DNA.

Хромосомная нестабильность генома обычно ассоциирована с дисфункцией сверхочных точек клеточного цикла вследствие накопления мутаций в онкогенах и генах опухолевых супрессоров, в частности *APC*, *KRAS*, *TP53*, *PTEN*, *RBI*, *MYC* и др. Для CIN-фенотипа характерна инактивация гена *APC* [53], что приводит к активации сигнального пути WNT/β-катенин. Результаты полноэкзомного секвенирования 468 опухолей продемонстрировали прогностическую роль мутаций в гене *APC*. Пациенты с опухолями, в которых отсутствуют мутации в гене *APC*, имеют худший прогноз, чем пациенты с 1 мутацией в нем, однако при опухолях с наличием 2 мутаций в этом гене в сочетании

с мутациями в генах *KRAS* и *TP53* наблюдается самая низкая выживаемость среди всех исследованных подгрупп [13] (см. табл. 1).

Высокие уровни вариантных форм белка β-катенина в ядре связаны с плохим прогнозом у пациентов с КРР [54]. Для последующей прогрессии опухоли до ранних карцином требуется мутация в гене *KRAS*, активирующая сигнальный путь Ras, что приводит к каскадной активации других сигнальных путей (MAPK, RAF и PI3K).

Постоянная активация сигнального каскада рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) приводит к инициации опухолевой трансформации

и прогрессии, в том числе при КРР. Терапия моноклональными антителами анти-EGFR цетуксимабом и панитумумабом эффективна лишь в 25 % случаев. Причиной этого является наличие в 40 % карцином толстой кишки активирующих мутаций в гене *KRAS* [6, 14] (см. табл. 1). Более чем в 90 % случаев эти мутации находятся в 12-м и 13-м кодонах 2-го экзона данного гена. Таким образом, мутации в гене *KRAS* являются идеальным биомаркером для прогнозирования: они ограничены горячими точками, легко выявляются, их предиктивная ценность очень высокая (у 99 % пациентов с мутантным геном *KRAS* не отмечается ответ на ингибирование EGFR), поэтому данный биомаркер используется в клинической практике для выбора терапии [3]. Применение цетуксимаба вместе с FOLFIRI (иринотекан, лейковорин, 5-фторурацил) улучшает терапевтические результаты в случаях отсутствия мутаций в гене *KRAS* [39] (см. табл. 2). Тем не менее обнаружено, что влияние мутации в 12-м и 13-м кодонах этого гена на биологию опухоли различается. У пациентов с необычной мутацией G13D в 13-м кодоне, получающих цетуксимаб, выживаемость была выше по сравнению с пациентами с другими мутациями и аналогична выживаемости больных без мутаций в гене *KRAS* [40] (см. табл. 2). В настоящее время считается, что антитела против EGFR не следует использовать для лечения пациентов с опухолями с мутацией G12V в 12-м кодоне гена *KRAS*.

Мутация в гене *KRAS* не является предиктивным фактором для прогноза исхода лечения бевацизумабом пациентов с прогрессирующим КРР [41] (табл. 2). Кроме того, существенное значение в определении противоопухолевого ответа играют и другие участники сигнального каскада RTK-RAS – гены *EGFR1-RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK* [5].

Мутации в гене *BRAF* встречаются примерно у 5 % больных спорадическим КРР. У пациентов с метастатическим КРР, носителей мутации V600E в гене *BRAF*, наблюдаются низкие показатели выживаемости. Лечение ингибитором серин-треонин протеинкиназы B-Raf энкорафенибом и антителом к EGFR цетуксимабом значительно увеличивает ОВ [55].

Мутации в гене *BRAF* выявляют у всех пациентов с метастазами для определения прогноза и уточнения объема химиотерапии (ХТ) 1-й линии. У больных с наследственным неполипозным КРР мутации в данном гене отсутствуют, поэтому их можно использовать как диагностический инструмент дифференциальной диагностики семейного и спорадического КРР [2]. Также показано, что мутации в генах *KRAS* и *BRAF* чаще являются взаимоисключающими: если в опухоли есть мутации в гене *BRAF*, значит, скорее всего, не будут найдены мутации в гене *KRAS*, и наоборот [56]. Эти мутации служат независимыми прогностическими факторами для определения ОВ и выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим КРР [15] (см. табл. 1, 2).

Мутация в гене *NRAS*, по-видимому, не связана с прогнозом [16] (см. табл. 1), но в подгруппе пациентов с метастатическим КРР она ассоциируется с сокращением продолжительности жизни [17] (см. табл. 1). Поскольку мутация в гене *NRAS* связана с резистентностью к терапии против EGFR [18] (см. табл. 2), целесообразно провести тест для ее определения в случаях, если мутации в гене *KRAS* не выявлены.

Мутационный статус *KRAS/NRAS* и *BRAF* оценивается перед назначением моноклональных антител анти-EGFR (цетуксимаба, панитумумаба) в сочетании с ХТ. Данная стратегия наиболее результативна при левосторонних опухолях. В то же время при правосторонних опухолях рекомендуется терапия с добавлением к ХТ бевацизумаба, поскольку у пациентов данной группы улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и ОВ на фоне анти-EGFR-терапии менее выражено [19].

При переходе от поздней аденомы к карциноме в 60–80 % опухолей с CIN наблюдается потеря функции гена *TP53* [53], что приводит к неконтролируемой пролиферации клеток. Инактивация этого гена является одним из наиболее распространенных событий в канцерогенезе. Мутации в гене *TP53* обнаруживаются в 35–55 % случаев КРР, подавляющее большинство из них локализовано в 5–8-м экзонах, кодирующих ДНК-связывающий домен белка p53. Наличие этих мутаций ассоциировано с худшим исходом, включая низкие показатели безрецидивной выживаемости и ОВ [20] (см. табл. 1). Мутационный статус *TP53* связан с положительным ответом на адьювантную терапию 5-фторурацилом у пациентов с КРР III стадии. Данные, полученные в ходе исследования, в котором приняли участие более 3500 больных КРР, подтверждают предиктивную ценность мутации в гене *TP53*, которая, по-видимому, связана с локализацией первичной опухоли. У больных с мутацией в этом гене и опухолью в проксимальном отделе толстой кишки наблюдались лучшие показатели ОВ при проведении адьювантной ХТ по сравнению с теми, кому назначалось только хирургическое лечение [20] (см. табл. 2). Однако у пациентов с КРР с мутациями в гене *TP53* или сверхэкспрессией *TP53*, получающих адьювантную терапию, чаще отмечались худшие показатели выживаемости [42] (см. табл. 2).

Низкий уровень экспрессии *CDH1* (кадгерин 1) у пациентов с КРР связан с плохим прогнозом [21] (см. табл. 1).

Ген *PIK3CA* мутирует в 10–20 % КРР. PI3K регулирует, наряду с *KRAS*, нижестоящие сигнальные пути EGFR. Более того, иницируемая PI3K передача сигналов ингибируется фосфатазой и гомологом тензина PTEN. В ходе ряда исследований выявлено увеличение специфической смертности от рака толстой кишки у пациентов с опухолями, содержащими мутации в гене *PIK3CA*, по сравнению с пациентами с опухолями с *PIK3CA* дикого типа [22] (см. табл. 1). При этом

сообщалось, что только сосуществование мутаций в 9-м и 20-м экзонах гена *PIK3CA*, но не мутация лишь в 9-м или 20-м экзонах этого гена, связано с худшим прогнозом [23] (см. табл. 1). Среди пациентов с опухолями с *KRAS* дикого типа наличие мутации в гене *PIK3CA* коррелировало со значительным увеличением специфической смертности от КРР. Напротив, мутации в гене *PIK3CA* существенно не влияли на смертность среди больных с *KRAS*-мутировавшими опухолями. Таким образом, влияние мутации в гене *PIK3CA* может потенциально наблюдаться у пациентов с опухолями *KRAS* дикого типа [22]. В ряде исследований изучалась роль мутаций в гене *PIK3CA* в объективном ответе (выживаемость без прогрессирования заболевания и ОВ) на цетуксимаб или панитумумаб при КРР. Полученные к настоящему времени данные указывают на то, что КРР с мутациями в гене *PIK3CA* (особенно в его 20-м экзоне) в значительной степени устойчив к антителам против EGFR [18] (см. табл. 2). Мутации в гене *PIK3CA* также могут служить предиктивным биомаркером для назначения адъювантной терапии аспирином при КРР [43] (см. табл. 2). Регулярный прием этого препарата после установления диагноза связан с более длительной выживаемостью пациентов с мутантным *PIK3CA*, но не пациентов с *PIK3CA* дикого типа.

Супрессор опухолей *PTEN* часто инактивируется при раке в результате мутации, эпигенетического подавления или посттрансляционных модификаций. Изменения в передаче сигналов *PIK3* и потеря экспрессии *PTEN*, как правило, связаны с отсутствием ответа на терапию, направленную против EGFR (см. табл. 2) [44]. Функциональная значимость делеции супрессора опухоли *PTEN* остается не до конца понятной вследствие множества способов регуляции его активности.

Низкий уровень матричной РНК *SMAD4* связан с меньшей продолжительностью жизни пациентов и плохим прогнозом при применении адъювантной ХТ (см. табл. 1, 2) [24]. При одновременном наличии мутаций в генах *SMAD4* и *TP53* отмечается почти 2-кратное уменьшение продолжительности жизни пациентов с метастатическим КРР по сравнению с остальной выборкой (24,2 мес против 42,2 мес) (см. табл. 1) [25].

Онкоген *ERBB2*, обычно называемый рецептором эпидермального фактора роста человека 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) и кодирующий трансмембранную рецепторную тирозинкиназу, часто амплифицируется или сверхэкспрессируется, а иногда мутирует при различных видах рака человека. Его амплификация наблюдается в 2,9 % случаев КРР [57] и связана с устойчивостью к анти-EGFR-терапии у пациентов с *RAS/RAF* дикого типа [45].

Амплификация *MYC* может предсказать плохой прогноз при КРР, ассоциированном с шистосомозом [26] (см. табл. 1).

Микросателлитная нестабильность генома. Микросателлитная нестабильность генома служит индикатором нарушений в работе системы коррекции неспа-

ренных оснований ДНК (MMR). Она возникает *de novo*, но встречается и при наследственном неполипозном КРР (2–4 % пациентов). Наличие MSI указывает на высокий риск появления независимого, первично-множественного новообразования [58]. Тест на MSI с использованием панели с мононуклеотидными биомаркерами (BAT25, BAT26, NR21, NR24 и NR27) относительно прост, доступен и может быть выполнен на ретроспективном (архивном) биологическом материале, а также в циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). Кроме того, для определения MSI применяют разные методы: полимеразную цепную реакцию, иммуногистохимическое исследование и секвенирование нового поколения. Согласно клиническим рекомендациям RUSSCO (2024) необходимо осуществлять поиск крупных делеций/вставок в случаях, когда не обнаружен патогенный вариант генов системы MMR [2].

При КРР ранних стадий, особенно II стадии, MSI-статус является положительным прогностическим фактором (см. табл. 1) [27]. Пациенты с КРР и MSI могут получить пользу от иммунотерапии, но не от схем ХТ на основе 5-фторурацила [59].

Определение MSI-статуса содержится в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения по диагностике при КРР муцинозного типа: высокий уровень MSI указывает на хороший прогноз, низкий уровень MSI или микросателлитная стабильность (MSS) — на плохой исход. В настоящее время не выделяют MSI высокого и низкого уровней, и в качестве прогностических маркеров рассматривают MSI и MSS. На качество MSI как прогностического биомаркера могут влиять мутации в ключевых генах, вовлеченных в развитие колоректального канцерогенеза, таких как *BRAF*. Кроме того, наличие гиперметилирования промоторных областей некоторых генов в совокупности с MSI сильно ухудшает прогноз (см. подраздел «Фенотип CIMP»).

БИОМАРКЕРЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ

Фенотип CIMP (CpG island methylator phenotype).

Для фенотипа CIMP характерно локальное гиперметилирование промоторных участков определенных генов. Обычно в опухолевых клетках тотальное гипометилирование генома сочетается с локальным гиперметилированием ДНК [60]. Тотальное гипометилирование генома обуславливает предрасположенность клеток к хромосомным транслокациям и анеуплоидии и, соответственно, ассоциировано с CIN [7]. Локальное гиперметилирование происходит за счет одновременного aberrантного метилирования промоторных участков ряда генов, таких как *VHL*, *CDKN2A*, *MLH1*, *APC*, *CDH13*, *MGMT* и др., практически никогда не подвергающихся метилированию в нормальных тканях. Метилирование промоторных областей гена приводит к угнетению его транскрипции, что функционально эквивалентно инактивирующей мутации [60].

Частота обнаружения CIMP в случаях спорадического КРР, по разным оценкам, колеблется от 15 до 50 %. Фенотип CIMP присутствует в той или иной степени почти во всех случаях КРР; как правило, значимым показателем его проявления считается наличие метилирования не менее 3 из 5 локусов для панели генетических локусов *MINT1*, *MINT2*, *MINT31*, *CDKN2A*, *MLH1* или панели *CACNA1G*, *IGF2*, *NEUROG1*, *RUNX3*, *SOCS1* [60]. У пациентов с фенотипом CIMP, получавших только хирургическое лечение, наблюдаются более низкие показатели ОБ по сравнению с когортой CIMP⁻ (см. табл. 1) [28].

Фенотип CIMP при КРР тесно связан с MSI. Так, наличие CIMP может обуславливать многие случаи MSI при спорадической форме рака толстого кишечника. При этом у более чем 15 % пациентов MSI чаще всего определяется не мутацией в соответствующих генах, а гиперметилированием промотора гена *MLH1*. В таких опухолях часто встречается мутация V600E в гене *BRAF*, которая не обнаруживается при наследственном неполипозном КРР [58]. Показано, что CpG-островки промотора гена *MLH1* при этой форме рака метилированы (мутаций в данном гене в таких случаях обычно нет), что приводит к каскаду нарушений микро-сателлитных локусов и в других генах [6].

Нарушения процесса метилирования ДНК регистрируются на самых ранних стадиях канцерогенеза [60] и, следовательно, могут служить диагностическими и прогностическими биомаркерами как для оценки риска развития КРР, так и для прогноза уже имеющихся заболеваний. Использование метилтрансфераз в качестве мишени для ингибиторов позволит изменять статус метилирования ДНК в клетке при противоопухолевом лечении [24]. Продемонстрировано статистически значимое увеличение уровня метилирования промоторных участков генов-онкосупрессоров *APC*, *CDH13* и *MGMT* в КРР по сравнению с образцами нормальной ткани (см. табл. 1) [29]. Количественная оценка уровня CpG-метилирования промоторов этих генов может быть использована в качестве чувствительных биомаркеров прогрессирования и метастазирования КРР, причем независимо от наличия активирующих мутаций в генах *KRAS* и *BRAF*.

Гиперметилирование промоторов *MGMT* и *MLH1* можно рассматривать как предиктивный биомаркер, поскольку выявлена его корреляция с улучшением показателей ОБ в ответ на лечение 5-фторурацилом и 5-азациитидином (см. табл. 2) [28, 47].

Гипометилирование элементов LINE-1. Элементы LINE-1 (long interspersed nuclear elements) занимают 17 % генома человека и, будучи активированными посредством гипометилирования, могут внедряться в отдаленные нестабильные участки генома, приводя к CIN, активации онкогенов и подавлению онкосупрессоров. Гипометилирование LINE-1 является независимым биомаркером плохого прогноза при КРР (см. табл. 1) [30] и способно предсказывать отсутствие

ответа на комбинированную ХТ FOLFOX (лейковрин, 5-фторурацил и оксалиплатин) [48] (см. табл. 2). Степень гипометилирования LINE-1 можно оценить количественно [61]. В качестве перспективной стратегии контроля над опухолевым процессом при КРР рассматривается специфическое сайленсирование ретротранспозонов с помощью комплементарных РНК и стимуляции экспрессии не участвующих в канцерогенезе, но активирующих иммунный ответ элементов [62].

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛНОГЕНОМНЫХ АССОЦИАТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РНК-СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Аллели низкого риска. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) позволили идентифицировать сотни распространенных генетических вариантов, связанных с предрасположенностью к КРР [63]. Выявлено, что только 13 % случаев КРР обусловлены наследуемыми патогенными вариантами генов с высокой пенетрантностью. Это позволяет сделать вывод, что возникновение данной патологии во многих случаях также ассоциировано с накоплением генетических вариантов с низким или умеренным влиянием на предрасположенность к раку. Оценка полигенного риска на основе ассоциативных сигналов может повлиять на клинические решения о проведении профилактического скрининга КРР в популяциях. Аллели низкого риска создают фон, который благоприятствует проявлению мутаций в генах, однозначно ассоциированных с опухолевыми синдромами.

Молекулярные подтипы колоректального рака. В последнее десятилетие в дополнение к генетическим абберациям, имеющим клиническую ценность, таким как мутации в гене *KRAS* и MSI-статус, были предложены молекулярные классификации, основанные на экспрессии генов, наиболее известная из которых — консенсусная молекулярная классификация подтипов (consensus molecular subtypes, CMS) [64]. Однако, несмотря на доступность эпигенетических данных, их клиническая польза до сих пор неоднозначна.

В 2015 г. совместные международные усилия по согласованию различий в этих таксономиях, принятые Консорциумом по подтипированию КРР (The Colorectal Cancer Subtyping Consortium, CRCSC), привели к созданию классификации КРР, в которую вошли 4 CMS данной патологии [31]. Определение этих подтипов должно помочь адаптировать методы лечения к индивидуальным особенностям пациентов.

К 1-му подтипу CMS (иммунному) относятся гипермутированные опухоли, многие из которых имеют положительный MSI-статус, с сильной иммунной активацией, CIMP и мутацией V600E в гене *BRAF* (14 % случаев). Второй подтип CMS (канонический) встречается чаще всего (37 % случаев) и характеризуется наличием CIN и выраженной активацией сигналов WNT и MYC. Наименее распространенным является 3-й подтип CMS (метаболический) (13 % случаев).

К нему относятся опухоли с мутантным геном *KRAS* эпителиоподобного подтипа с явной метаболической дерегуляцией. Четвертый подтип CMS (мезенхимальный) характеризуется высоким содержанием стромы, самым плохим прогнозом, наличием эпителиально-мезенхимального перехода со стромальной инвазией и ангиогенезом, выраженной активацией TGF- β и стволовостью [65]. Существуют также смешанные или неопределенные подтипы CMS (13 % случаев). Возможно, они представляют собой переходный фенотип или характеризуются внутриопухолевой гетерогенностью.

Молекулярный подтип и спектр мутаций KPP существенно влияют на прогноз и ответ на терапию. В популяции *RAS* дикого типа ОВ при 4-м подтипе CMS была значительно выше при назначении FOLFIRI в сочетании с цетуксимабом по сравнению с терапией FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом. При 3-м подтипе CMS наблюдалась тенденция к увеличению ОВ при использовании цетуксимаба. При 1-м и 2-м подтипах CMS ОВ была сопоставима и не зависела от таргетной терапии (см. табл. 2) [46]. Н.-J. Lenz и соавт. провели субанализ исследования CALGB 80405 III фазы, включавшего 581 пациента с метастатическим KPP, получавших лечение FOLFIRI или FOLFOX + бевацизумаб/цетуксимаб в качестве терапии 1-й линии. Результаты анализа продемонстрировали, что подтипы CMS были высокопрогностическими показателями выживаемости (см. табл. 1, 2) [32]. В этой работе у пациентов с KPP и 1-м подтипом CMS, получавших лечение бевацизумабом, выявлены лучшие показатели ОВ по сравнению с теми, кому назначали цетуксимаб. Противоположная зависимость наблюдалась при 2-м подтипе CMS (см. табл. 2) [32]. Полученные результаты дают представление о молекулярных профилях, которые могут обуславливать ответ на антиангиогенное лечение при метастатическом KPP.

Экспрессия генов клеточного цикла и стромальных генов. Более высокая экспрессия группы генов клеточного цикла *MKI67*, *MYC* и *MYBL2* определяет лучший исход при KPP II и III стадий после операции. В противоположность, высокая экспрессия группы стромальных генов *FAP*, *BGN* и *INHBA* связана с плохим исходом при KPP. Валидация перечисленной панели генов проведена в ходе 4 крупных независимых исследований QUASAR, CALGB 9581, NSABP C-07 и SUNRISE, включавших более 3000 пациентов с KPP II и III стадий [33]. Ограничения для данного анализа заключаются в том, что невозможно предсказать ответ на адъювантную терапию.

БИОМАРКЕРЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Циркулирующие опухолевые клетки, свободно циркулирующая ДНК и циркулирующая опухолевая ДНК. Циркулирующие опухолевые клетки происходят из первичной опухоли и определяются в периферичес-

кой крови больных с различными формами солидного рака. Их генетический профиль, по-видимому, меняется по сравнению с первичной опухолью, поскольку более согласуется со спектром мутаций в метастазах [66]. При метастатических формах рака циркулирующие опухолевые клетки обнаруживают у 70 % пациентов, при локализованных формах — у 30–40 %. Выявление этих клеток у больных после завершения адъювантной ХТ свидетельствует о прогрессировании заболевания в 70 % случаев [66]. Циркулирующие опухолевые клетки могут нести опухолевые антигены и потенциально индуцировать иммунный ответ, неодинаковый при различных стадиях заболевания: у больных KPP II–III стадии такие изменения можно рассматривать как стимулирующие, а при KPP IV стадии — как супрессивные.

Результаты полногеномного секвенирования ДНК плазмы крови онкологических пациентов продемонстрировали, что часть циркулирующей свободной ДНК (цсДНК) содержит последовательность всего генома опухоли — цоДНК, которая может отражать клональную эволюцию опухоли. Циркулирующая опухолевая ДНК представляет собой лишь небольшую часть всей цсДНК; ее концентрация может превышать 10 % от концентрации общей цсДНК у пациентов с раком поздней стадии, но составлять <1 % от общей концентрации цсДНК у больных с низкой опухолевой нагрузкой и с некоторыми типами рака, включая KPP. Из этого следует, что метод детекции мутаций в цоДНК важен для достижения соответствия опухолевого материала мутационному статусу. Использование секвенирования нового поколения послеоперационной цоДНК в плазме крови позволяет выявить минимальную остаточную болезнь и определить пациентов с высоким риском развития рецидива локализованного KPP [67].

Высокая концентрация цсДНК сама по себе коррелирует с меньшими показателями ОВ пациентов с метастатическим KPP (см. табл. 1) [34]. Анализ цоДНК у пациентов с известным мутационным статусом опухоли [34] выявил мутации в гене *KRAS* у больных с поздними стадиями KPP, тогда как ни у одного пациента с заболеванием I стадии мутаций найдено не было. Полученные результаты согласуются с данными исследований, согласно которым высокая концентрация цоДНК связана с низкими показателями выживаемости при KPP и высоким риском развития рецидива заболевания (см. табл. 1) [35].

Результаты исследования J. Tie и соавт. подтвердили прогностическое значение обнаружения цоДНК после операции у пациентов с метастатическим KPP [49] (см. табл. 1). Кроме того, продемонстрирована потенциальная важность анализа цоДНК в ходе адъювантной ХТ в качестве раннего биомаркера эффективности лечения. Определение цоДНК позволяет разделить пациентов на группы низкого и высокого рисков развития рецидива. Этот подход оправдал себя, поскольку у больных с отрицательным цоДНК-статусом,

которым не проводили адьювантную ХТ, риск рецидива в течение 5 лет наблюдения оказался низким. Анализ цодНК открывает путь к персонализации терапии, позволяет принять решение о целесообразности назначения адьювантной ХТ и оценить ее эффективность [36, 49].

Еще одной перспективой применения цодНК как биомаркера является выявление опухолей с высокой мутационной нагрузкой. Предполагается, что сильно мутировавшие опухоли с большей вероятностью несут неоантигены, и их клетки, имеющие много генных мутаций, будут распознаны как аномальные и атакованы иммунной системой организма.

МикроРНК и длинные некодирующие РНК.

МикроРНК могут функционировать как онкогенные микроРНК, ингибируя экспрессию генов-супрессоров опухолей, или как супресорные микроРНК, ингибируя экспрессию онкогенов.

Одним из наиболее изученных и многообещающих биомаркеров КРР, прогнозирования развития заболевания и ответа на лечение является miR-21 — onco-miRNA, мишенями которой выступают различные опухолевые супрессоры, такие как *BCL2*, *PTEN* и др. Повышенная экспрессия miR-21 приводит к нарушениям в сигнальном пути PI3K/АКТ. Также эта miR-21 регулирует проапоптотический ген *PDCD4* (programmed cell death protein 4) и по этой причине является антиапоптотической микроРНК [68].

Показано, что экспрессия miR-21 в сыворотке крови и стуле отражает ее уровни в КРР и, следовательно, может служить как диагностическим, так и прогностическим биомаркером, предсказывающим стадию по классификации TNM, потенциальное метастазирование и чувствительность к ХТ. Экспрессию miR-21 в тканях и крови предлагается рассматривать в качестве предиктивного биомаркера для определения ответов на неоадьювантную химиолучевую терапию при распространенном раке прямой кишки и на неоадьювантную и адьювантную ХТ при КРР поздних стадий [50] (см. табл. 2).

Еще одним потенциальным биомаркером является экспрессия miR-92a. Ее повышенный уровень как в ткани, так и в крови может указывать на низкие показатели выживаемости [64]. Также обнаружено, что экспрессия miR-92a подавляется после ХТ 5-фторурацилом и оксалиплатином и, следовательно, может выступать предиктивным биомаркером (см. табл. 2) [51].

Экспрессию miR-31-3р рассматривают в качестве многообещающего прогностического биомаркера при метастатическом КРР и отсутствии мутаций в гене *KRAS*. Низкий уровень экспрессии miR-31-3р в образцах опухоли таких пациентов коррелирует с хорошим ответом на терапию моноклональными антителами анти-EGFR (цетуксимаб) и лучшими показателями выживаемости без прогрессии заболевания по сравнению с пациентами с высоким уровнем экспрессии этой микроРНК (табл. 2) [52]. Эти данные подтверждены

результатами исследования французской компании IntegraGen. Тест для выявления уровня miR-31-3р (miRpredX) в фиксированных в формалине парафинизированных тканях на основе полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией помогает клиницисту спрогнозировать эффективность применения блокаторов EGFR в 1-й и 2-й линиях терапии у пациентов с метастатическим КРР и диким типом гена *KRAS* [58].

Использование панелей, включающих 2 и более микроРНК, часто предлагают в качестве более точного и надежного диагностического подхода. Так, предложены панель для анализа образцов сыворотки крови, содержащая 4 микроРНК (miR-21, -29a, -92a и -125b) [37], панель для анализа образцов крови и стула, состоящая из 2 микроРНК (miR-223 и miR-92a), и панель для анализа образцов плазмы, содержащая 6 микроРНК (miR-19a, -19b, -15b, -29a, -335 и -18a) [37]. Прогностический потенциал этих наборов биомаркеров еще предстоит выяснить.

Длинные некодирующие РНК (днкРНК) являются большой группой некодирующих РНК длиной более 200 нуклеотидов. Длинная некодирующая РНК HOTAIR, рассматриваемая как онкоген, способствует прогрессии многих видов рака. J. Shengnan и соавт. исследовали роль регуляции сигнальной оси HOTAIR/miR-206/CCL2 при КРР [38]. Авторы выявили, что сверхэкспрессия CCL2 ослабляет пролиферацию, миграцию и инвазию клеток КРР. В целом результаты этого исследования впервые показали, что днкРНК HOTAIR играет роль онкогена в КРР напрямую, являясь «губкой» miR-206 для активации нижележащего CCL2.

Поскольку днкРНК (*CACS15*, *CYTOR*, *HOTAIR*, *MALAT1*, *TUG1*, *NEAT1*, *PVT1*, *XIST* и *MIR17HG*) часто задействованы на поздних стадиях КРР, они могут служить в качестве прогностических факторов. Что еще более важно, нокдаун или сверхэкспрессия вышеупомянутых днкРНК может не только существенно подавлять прогрессию КРР, но и преодолевать лекарственную устойчивость, предполагая их потенциальную терапевтическую роль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогностические и предиктивные биомаркеры КРР стоят в одном ряду с диагностическими маркерами, поскольку раннее обнаружение новообразования во многом определяет прогноз и успех лечения. При КРР фенотип CIN встречается чаще, чем MSI. Пациенты с опухолями с CIN имеют худший прогноз. Наличие MSI у больных КРР II стадии связано с лучшими прогнозом и показателями ОВ при терапии 5-фторурацилом, однако MSI не имеет прогностической ценности для заболевания III стадии. У пациентов с опухолями с фенотипом CIMP наблюдается неблагоприятный прогноз, что подтверждено результатами ряда исследований. Однако есть противоречия: по одним данным, прогноз при CIMP зависит от статуса MSI, по другим, прогноз пациентов с CIMP связан

с наличием/отсутствием мутации V600E в гене *BRAF*. В любом случае CIMP-статус по-прежнему является многообещающим прогностическим фактором. Мутации в гене *KRAS* предсказывают плохой прогноз при KPP III стадии, но не имеют прогностического значения при KPP II стадии. Мутации в гене *BRAF* ассоциированы с плохим прогнозом при проведении адъювантной терапии на II–III стадии, при этом замещение V600E указывает на худший прогноз.

Перспективы поиска новых биомаркеров KPP связаны с мутациями, которые с высокой частотой ассоциированы с данной опухолью [36] (например, с мутациями в генах *EGFR*, *FGFR1*, *FAT2*, *CDKN2A*, *CCND1*, *NOTCH2*, *NOTCH1*, *LRP5* и др.). Предиктивный биомаркер для антиангиогенного препарата бевацизумаба еще не идентифицирован. Содержание фактора роста эндотелия сосудов А (VEGFA) в плазме крови не может предсказать ответ на VEGF-таргетную терапию.

Сверхэкспрессия *EZR*, кодирующего эзрин, коррелирует с агрессивностью KPP и худшим прогнозом, а высокая концентрация эзрина в опухоли рассматривается в качестве биомаркера раннего локального рецидива рака прямой кишки.

Возможность использования профилей экспрессии генов в качестве прогностических и предиктивных биомаркеров требует дальнейшего подтверждения с помощью анализа данных пациентов, получающих адъювантную терапию. Дерегуляцию многих микроРНК предложено рассматривать как прогностический и предиктивный биомаркер. Есть основание считать, что маркеры, выявленные в ходе жидкостной биопсии, могут предсказать реакцию на лечение.

Для выявления оптимальных биомаркерных панелей, их валидации и дальнейшего использования в клинической практике необходимы крупномасштабные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. TNM classification of malignant tumours, 8th edn. Ed. by J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. John Wiley & Sons, 2016. 272 p.
2. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):263–322. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14
Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. Practical recommendations for the drug treatment of rectal cancer. Zlokachestvennye opuholi = The Journal of Malignant Tumours 2024;14(3s2): 263–322. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14
3. Кит О.И., Водолажский Д.И. Молекулярная биология колоректального рака в клинической практике. Молекулярная биология 2015;49(4):531–40.
Kit O.I., Vodolashsky D.I. Molecular biology of colorectal cancer in clinical practice. Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology 2015;49(4):531–40. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0026898415040084
4. Имянитов Е.Н. Фундаментальная онкология в 2016 году: обзор наиболее интересных открытий. Практическая онкология 2017;18(1):85–92. DOI: 10.31917/1801085
Imyanitov E.N. Basic science in oncology: year 2016 overview. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2017;18(1):85–92. (In Russ.). DOI: 10.31917/1801085
5. Burt R. Inheritance of colorectal cancer. Drug Discov Today Dis Mech 2007;4(4):293–300. DOI: 10.1016/j.ddmec.2008.05.004
6. Lengauer C., Kinzler K., Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. Nature 1998;396(6712):643–9. DOI: 10.1038/25292
7. Mármol I., Sánchez-de-Diego C., Pradilla Dieste A. et al. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. Int J Mol Sci 2017;18(1):197. DOI: 10.3390/ijms18010197
8. Tjhuis A.E., Johnson S.C., McClelland S.E. The emerging links between chromosomal instability (CIN), metastasis, inflammation and tumour immunity. Mol Cytogenet 2019;12:17. DOI: 10.1186/s13039-019-0429-1
9. Sarli L., Bottarelli L., Bader G. et al. Association between recurrence of sporadic colorectal cancer, high level of microsatellite instability, and loss of heterozygosity at chromosome 18q. Dis Colon Rectum 2004;47(9):1467–82. DOI: 10.1007/s10350-004-0628-6
10. Popat S., Houlston R.S. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. Eur J Cancer 2005;41(14):2060–70. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.04.039
11. Watanabe T., Kobunai T., Yamamoto Y. et al. Chromosomal instability (CIN) phenotype, CIN high or CIN low, predicts survival for colorectal cancer. J Clin Oncol 2012;30(18):2256–64. DOI: 10.1200/jco.2011.38.6490
12. Watanabe T., Wu T.T., Catalano P.J. et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2001;344(16):1196–206. DOI: 10.1056/NEJM200104193441603
13. Schell M.J., Mingli Y., Jamie K. et al. A multigene mutation classification of 468 colorectal cancers reveals a prognostic role for *APC*. Nat Commun 2015;7:11743. DOI: 10.1038/ncomms11743
14. Богомолова И.А., Антонеева И.И., Долгова Д.Р. Клинические особенности течения колоректального рака у пациентов с мутациями генов *EGFR*-сигнального пути. Ульяновский медико-биологический журнал 2019;1:60–6. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-1-60-67
Bogomolova I.A., Antoneeva I.I., Dolgova D.R. Clinical characteristics of colorectal cancer in patients with *EGFR*-signaling pathway gene mutations. Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medico-Biological Journal 2019;1:60–6. (In Russ.). DOI: 10.34014/2227-1848-2019-1-60-67
15. Liu J., Zeng W., Huang C. et al. Predictive and prognostic implications of mutation profiling and microsatellite instability status in patients with metastatic colorectal carcinoma. Gastroenterol Res Pract 2018;2018:4585802. DOI: 10.1155/2018/4585802
16. Irahara N., Baba Y., Nosho K. et al. *NRAS* mutations are rare in colorectal cancer. Diagn Mol Pathol 2010;19:157–63. DOI: 10.1097/PDM.0b013e3181c93fd1
17. Schirripa M., Cremolini C., Loupakis F. et al. Role of *NRAS* mutations as prognostic and predictive markers in metastatic colorectal cancer. Int J Cancer 2015;136(1):83–90. DOI: 10.1002/ijc.28955
18. De Roock W., Claes B., Bernasconi D. et al. Effects of *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, and *PIK3CA* mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapyrefractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol 2010;11(8):753–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3

19. Cervantes A., Adam R., Roselló S. et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(1):10–32. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003
20. Russo A., Bazan V., Iacopetta B. et al. The *TP53* colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7518–28. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.471
21. Chang K., Jiang L., Sun Y. et al. Effect of E-cadherin on prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis update. *Mol Diagn Ther* 2022;26(4):397–409. DOI: 10.1007/s40291-022-00593-3
22. Liao X., Morikawa T., Lochhead P. et al. Prognostic role of *PIK3CA* mutation in colorectal cancer: cohort study and literature review. *Clin Cancer Res* 2012;18(8):2257–68. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2410
23. Ogino S., Nosho K., Kirkner G.J. et al. *PIK3CA* mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1477–84. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6544
24. Alhopuro P., Alazzouzi H., Sammalkorpi H. et al. SMAD4 levels and response to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(17):6311–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0244
25. Wang C., Sandhu J., Tsao A. et al. Presence of concurrent *TP53* mutations is necessary to predict poor outcomes within the *SMAD4* mutated subgroup of metastatic colorectal cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14(15):3644. DOI: 10.3390/cancers14153644
26. Pan W., Wang W., Huang J. et al. The prognostic role of *c-MYC* amplification in schistosomiasis-associated colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2020;50(4):446–55. DOI: 10.1093/jjco/hyz210
27. Merok M.A., Ahlquist T., Røyrvik E.C. et al. Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series. *Ann Oncol* 2013;24(5):1274–82. DOI: 10.1093/annonc/mds614
28. Van Rijnsvoever M., Elsaeh H., Joseph D. et al. CpG island methylator phenotype is an independent predictor of survival benefit from 5-fluorouracil in stage III colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(8):2898–903.
29. Кит О.И., Водолазский Д.И., Двадненко К.В. и др. Аберрантное метилирование промоторных участков генов *APC*, *CDH13* и *MGMT* у больных колоректальным раком. *Сибирский онкологический журнал* 2016;15(2):48–55. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-48-55
Kit O.I., Vodolazhskiy D.I., Dvadnenko K.V. et al. Aberrant methylation of the promoter of *APC*, *CDH13* and *MGMT* genes in colorectal cancer patients. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2016;15(2):48–55. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-48-55
30. Ogino S., Nosho K., Kirkner G.J. et al. A cohort study of tumoral LINE-1 hypomethylation and prognosis in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1734–8. DOI: 10.1093/jnci/djn359
31. Guinney J., Dienstmann R., Wang X. et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21(11):1350–6. DOI: 10.1038/nm.3967
32. Lenz H.-J., Ou F.-S., Venook A. et al. Impact of consensus molecular subtyping (CMS) on overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2017;35:3511. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3511
33. O'Connell M.J., Lavery I., Yothers G. et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010;28(25):3937–44. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.9538
34. El Messaoudi S., Mouliere F., Du Manoir S. et al. Circulating DNA as a strong multimarker prognostic tool for metastatic colorectal cancer patient management care. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):3067–77. DOI: 10.1158/1078-0432
35. Bidard F.C., Kiavue N., Ychou M. et al. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA detection in potentially resectable metastatic colorectal cancer: a prospective ancillary study to the unicancer prodige-14 trial. *Cells* 2019;8(6):516. DOI: 10.3390/cells8060516
36. Tie J., Wang Y., Cohen J. et al. Circulating tumor DNA dynamics and recurrence risk in patients undergoing curative intent resection of colorectal cancer liver metastases: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2021;18(5):e1003620. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003620
37. Liu H.N., Liu T.T., Wu H. et al. Serum microRNA signatures and metabolomics have high diagnostic value in colorectal cancer using two novel methods. *Cancer Sci* 2018;109(4):1185–94. DOI: 10.1111/cas.13514
38. Shengnan J., Dafei X., Hua J. et al. Long non-coding RNA HOTAIR as a competitive endogenous RNA to sponge miR-206 to promote colorectal cancer progression by activating CCL2. *J Cancer* 2020;11(15):4431–41. DOI: 10.7150/jca.42308
39. Van Cutsem E., Köhne C.H., Láng I. et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor *KRAS* and *BRAF* mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011–9. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091
40. De Roock W., Jonker D.J., Di Nicolantonio F. et al. Association of *KRAS* p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304(16):1812–20. DOI: 10.1001/jama.2010.1535
41. Price T.J., Hardingham J.E., Lee C.K. et al. Impact of *KRAS* and *BRAF* gene mutation status on outcomes from the phase III AGITG MAX trial of capecitabine alone or in combination with bevacizumab and mitomycin in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2675–82. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.5520
42. Kandioler D., Mittlböck M., Kappel S. et al. *TP53* mutational status and prediction of benefit from adjuvant 5-fluorouracil in stage III colon cancer patients. *EBioMedicine* 2015;2(8):825–30. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.06.003.2352-3964
43. Liao X., Lochhead P., Nishihara R. et al. Aspirin use, tumor *PIK3CA* mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012;367:1596–606. DOI: 10.1056/NEJMoa120775
44. Sood A., McClain D., Maitra R. et al. *PTEN* gene expression and mutations in the *PIK3CA* gene as predictors of clinical benefit to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in patients with *KRAS* wild-type metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11(2):143–50. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.12.001
45. Raghav K., Loree J.M., Morris J.S. et al. Validation of *HER2* amplification as a predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *JCO Precis Oncol* 2019;3:1–13. DOI: 10.1200/PO.18.00226
46. Stintzing S., Wirapati P., Lenz H.-J. et al. Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE3 (AIO KRK-0306) trial. *Ann Oncol* 2019;30(11):1796–803. DOI: 10.1093/annonc/mdz387
47. Azad N.S., El-Khoueiry A., Yin J. et al. Combination epigenetic therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC) with subcutaneous 5-azacitidine and entinostat: a phase 2 consortium/stand up 2 cancer study. *Oncotarget* 2017;8(21):35326–38. DOI: 10.18632/oncotarget.15108
48. Kaneko M., Kotake M., Bando H. et al. Prognostic and predictive significance of long interspersed nucleotide element-1 methylation in advanced-stage colorectal cancer. *BMC Cancer* 2016;16(1):945. DOI: 10.1186/s12885-016-2984-8
49. Tie J., Cohen K., Lahouel K. et al. Adjuvant chemotherapy guided by circulating tumor DNA analysis in stage II colon cancer: the randomized DYNAMIC trial. *J Clin Oncol* 2022;40(17_suppl.):LBA100. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA100

50. Caramés C., Cristóbal I., Moreno V. et al. MicroRNA-21 predicts response to preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015;30(7):899–906. DOI: 10.1007/s00384-015-2231-9
51. Han J., Sun W., Liu R. et al. Plasma exosomal miRNA expression profile as oxaliplatin-based chemoresistant biomarkers in colorectal adenocarcinoma. *Front Oncol* 2020;10:1495. DOI: 10.3389/fonc.2020.01495
52. Mlcochova J., Faltejskova-Vychytilova P., Ferracin M. et al. MicroRNA expression profiling identifies miR-31-5p/3p as associated with time to progression in wild-type RAS metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Oncotarget* 2015;6(36):38695–704. DOI: 10.18632/oncotarget.5735
53. Malki A., ElRuz R.A., Gupta I. et al. Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: recent insights and advancements. *Int J Mol Sci* 2020;22(1):130. DOI: 10.3390/ijms22010130
54. Disoma C., Zhou Y., Li S. et al. Wnt/ β -catenin signaling in colorectal cancer: is therapeutic targeting even possible? *Biochimie* 2022;195:39–53. DOI: 10.1016/j.biochi.2022.01.009
55. Kopetz S., Murphy D.A., Pu J. et al. Molecular profiling of *BRAF*-V600E-mutant metastatic colorectal cancer in the phase 3 BEACON CRC trial. *Nat Med* 2024;30(11):3261–71. DOI: 10.1038/s41591-024-03235-9
56. Morkel M., Riemer P., Bläker H. et al. Similar but different: distinct roles for *KRAS* and *BRAF* oncogenes in colorectal cancer development and therapy resistance. *Oncotarget* 2015;6(25):20785–800. DOI: 10.18632/oncotarget.4750
57. Combined study. cBioPortal. Available at: https://www.cbioportal.org/study/summary?id=rectal_radiation_msk_2024%2Ccrc_hta11_htan_2021%2Ccrc_msk_2017%2Ccrc_nigerian_2020%2Ccrc_dd_2022
58. Koncina E., Haan S., Rauh S. et al. Prognostic and predictive molecular biomarkers for colorectal cancer: updates and challenges. *Cancers (Basel)* 2020;12(2):319. DOI: 10.3390/cancers12020319
59. Lichtenstern C.R., Ngu R.K., Shalpour S. et al. Immunotherapy, inflammation and colorectal cancer. *Cells* 2020;9(3):618. DOI: 10.3390/cells9030618
60. Gallois C., Laurent-Puig P., Taieb J. Methylator phenotype in colorectal cancer: a prognostic factor or not? *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:74–80. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.001
61. Кондратова В.Н., Ботезату И.В., Строганова А.М. и др. Гипометилирование *LINE-1* и гиперметилирование *HIST1H4F* как онкомаркеры в жидкостной биопсии колоректального рака. *Успехи молекулярной онкологии* 2024;11(2):85–96. DOI: 10.17650/2313-805X-2024-11-2-85-96
- Kondratova V.N., Botezatu I.V., Stroganova A.M. et al. Hypomethylation of *LINE-1* and hypermethylation of *HIST1H4F* as cancer markers in liquid biopsy of colorectal cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2024;11(2):85–96. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2024-11-2-85-96
62. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Ретроэлементы как мишени таргетной терапии. *Научные результаты биомедицинских исследований* 2024;10(1):5–22. Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Retro elements as targets of targeted therapy. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskih issledovaniy* = *Research Results in Biomedicine* 2024;10(1):5–22. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-1
63. Zeng C., Matsuda K., Jia W.H. et al. Identification of susceptibility loci and genes for colorectal cancer risk. *GWAS*. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/publications/26965516>
64. De Sousa E.M.F., Wang X., Jansen M. et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med* 2013;19(5):614–8. DOI: 10.1038/nm.3174
65. Rejali L., Seifollahi Asl R., Sanjabi F. et al. Principles of molecular utility for CMS classification in colorectal cancer management. *Cancers (Basel)* 2023;15(10):2746. DOI: 10.3390/cancers15102746
66. Kidess-Sigal E., Liu H.E., Triboulet M.M. et al. Enumeration and targeted analysis of *KRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in CTCs captured by a label-free platform: comparison to ctDNA and tissue in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2016;7(51):85349–64. DOI: 10.18632/oncotarget.13350
67. Tarazona N., Gimeno-Valiente F., Gambardella V. et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol* 2019;30(11):1804–12. DOI: 10.1093/annonc/mdz390
68. Strubberg A.M., Madison B.B. MicroRNAs in the etiology of colorectal cancer: pathways and clinical implications. *Dis Model Mech* 2017;10(3):197–214. DOI: 10.1242/dmm.027441

Вклад авторов

А.Д. Шахматова: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 Е.Д. Мирлина: анализ данных;
 Г.М. Бутрович: подбор литературы по теме статьи;
 О.А. Вострюхина: проведение системного анализа, написание текста статьи;
 В.Н. Вербенко: обобщение данных, написание текста статьи, редактирование.

Author's contributions

A.D. Shachmatova: literature review on the topic of the article, article writing;
 E.D. Mirlina: data analysis;
 G.M. Butrovich: selection articles;
 O.A. Vostrukhina: conducting system analysis, article writing;
 V.N. Verbenko: summarizing data, article writing, editing.

ORCID авторов / ORCID authors

А.Д. Шахматова / A.D. Shachmatova: <https://orcid.org/0000-0003-4879-4359>
 О.А. Вострюхина / O.A. Vostrukhina: <https://orcid.org/0000-0003-3560-9396>
 В.Н. Вербенко / V.N. Verbenko: <https://orcid.org/0000-0002-6264-2688>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа проведена в соответствии с тематическим планом ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», тема «Перспективные разработки: новые технологии, прикладные исследования» (регистрационный номер 122041900064-5).

Funding. The work was carried out in accordance with the Thematic Plan of the Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Center “Kurchatov Institute”, topic “Promising developments: new technologies, applied research” (registration number 122041900064-5).

Статья поступила: 13.12.2024. **Принята к публикации:** 17.04.2025. **Опубликована онлайн:** 23.06.2025.

Article submitted: 13.12.2024. **Accepted for publication:** 17.04.2025. **Published online:** 23.06.2025.