

# Дифференциальный профиль экспрессии генов и его влияние на выживаемость больных раком тела матки, по данным интегративного биоинформационного и клинико-генетического анализа

А. А. Демидова<sup>1</sup>, Н. В. Коваленко<sup>2,3</sup>, Д. В. Бурцев<sup>1,4</sup>, О. Н. Гладких<sup>4</sup>, Е. В. Домашенко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград

<sup>3</sup>Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

<sup>4</sup>ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Осуществить анализ сведений о дифференциальной экспрессии генов с выделением основных сигнальных путей при эндометриальной карциноме и редких формах рака тела матки с помощью биоинформационных технологий и определить влияние генетического профиля на выживаемость больных.

**Материалы и методы.** Идентификацию дифференциально экспрессируемых генов в опухолевых клетках при эндометриальной карциноме, а также их влияние на выживаемость проводили с помощью использования баз данных Gene Expression Omnibus, Атласа генома рака, DAVID, STRING и программного сетевого обеспечения Bioconductor packages, Cytoscape. Кроме того, анализировали выживаемость 2756 больных раком тела матки по данным ракового регистра Ростовской и Волгоградской области. Методом ПЦР в реальном времени оценивали экспрессию гена CDKN2A в опухолевых клетках при эндометриальной карциноме, светлоклеточном и серозном раке тела матки с последующей оценкой влияния экспрессии гена на выживаемость больных.

**Результаты.** При раке тела матки выявлена высокая экспрессионная активность генов CDKN2A, L1CAM, ERBB2, PAX8, UBE2C, CLDN4, KIF2C, AURKB и TNNT1 по сравнению с нормальным эндометрием. Экспрессия гена CDKN2A резко возрастала при серозном и светлоклеточном раке и была многократно выше по сравнению с эндометриодной опухолью. Гиперэкспрессия гена CDKN2A при серозном и светлоклеточном раке сопряжена с развитием летального исхода и потеряла свою независимость как предиктора при эндометриальной аденокарциноме.

**Вывод.** Оценка экспрессии гена CDKN2A перспективна для расширения молекулярно-генетической классификации рака тела матки и прогноза выживаемости больных при редких формах рака тела матки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эндометриальная аденокарцинома, серозный рак тела матки, светлоклеточный рак тела матки, дифференциально экспрессируемые гены, выживаемость больных, прогноз, биоинформационный анализ.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Differential profile gene expression and its influence on survival in patients with uterine body cancer by integrative bioinformation and clinical genetic analysis

A. A. Demidova<sup>1</sup>, N. V. Kovalenko<sup>2,3</sup>, D. V. Burtcev<sup>1,4</sup>, O. N. Gladkikh<sup>4</sup>, E. V. Domashenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia

<sup>3</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>4</sup>Regional Consultative and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russia

## SUMMARY

**Purpose of the study.** To analyze the data on differential gene expression with the isolation of the main signaling pathways in endometrial carcinoma and rare forms of uterine cancer using bioinformation technologies and to determine the effect of the genetic profile on the survival of patients.

**Materials and methods.** The identification of differentially expressed genes in tumor cells in endometrial carcinoma, as well as their effect on survival, was carried out using the Gene Expression Omnibus database, the Atlas of the cancer genome, DAVID, STRING and the Bioconductor packages, Cytoscape network software. In addition, we analyzed the survival rate of 2756 patients with uterine cancer according to the cancer registry of Rostov and Volgograd regions. Real-time PCR analysis was used to assess the expression of the gene CDKN2A in tumor cells in endometrial carcinoma, clear cell and serous carcinoma of the uterine body, followed by an assessment of the effect of gene expression on patient survival.

**Results.** In uterine cancer, high expression activity of the genes CDKN2A, L1CAM, ERBB2, PAX8, UBE2C, CLDN4, KIF2C, AURKB, and TNNT1 was found in comparison with normal endometrium. Expression of the gene CDKN2A sharply increased in serous and clear cell carcinomas and was many times higher than in endometrioid tumors. Overexpression of the gene CDKN2A in serous and clear cell carcinomas is associated with the development of death and lost its independence as a predictor of endometrial adenocarcinoma.

**Conclusion.** Evaluation of gene expression CDKN2A is promising for expanding the molecular genetic classification of uterine cancer and predicting the survival of patients with rare forms of uterine cancer.

**KEY WORDS:** endometrial adenocarcinoma, serous uterine cancer, clear cell cancer of the uterine body, differentially expressed genes, patient survival, prognosis, bioinformatic analysis.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

Развитие биоинформационных технологий с идентификацией генов и анализом межгенных и межбелковых взаимоотношений, ассоциированных с онкологической патологией, позволило выявить приоритетные молекулярно-генетические механизмы возникновения и прогрессирования злокачественных заболеваний. Прикладное развитие биоинформатики максимально раскрылось в рамках трансляционной медицины при объединении фундаментальных знаний генетики, молекулярной биологии с клинической практикой для организации персональной охраны здоровья человека [1, 2]. Конечной задачей персонализированной и трансляционной медицины является организация таргетной генной, иммунной и клеточной терапии, тканевой и органной инженерии при различных заболеваниях, включая онкологические [3]. Трансляция знаний молекулярной биологии и генетики в новые методы лечения происходит, как правило, за счет внедрения высокопроизводительных технологий: секвенирования нового поколения, микрочипирования, ДНК-чипирования с мониторингом генной экспрессии, тандемной масс-спектрометрии [4, 5]. Накапливаемый при этом огромный массив данных на уровне генома, протеома, транскриптома, интерактома человека невозможно обработать без навыков по биоинформатике. Биоинформационный анализ обеспечивает понимание взаимосвязи генотипов и фенотипов, сопряжение результатов генетических исследований с клиническими характеристиками заболевания [6, 7]. Внедрение молекулярно-генетических классификаций, выделение генетических профилей позволило онкологам разработать индивидуальные схемы лечения и более эффективно определять прогноз заболевания. Примером могут служить молекулярно-генетические подтипы рака молочной железы, желудка, пищевода, поджелудочной железы, шейки матки и др. [8–10]. Для злокачественных опухолей эндометрия в Атласе ракового генома (the Cancer Genome Atlas, TCGA) представленные критерии прогноза, с учетом клинических, гистологических и молекулярно-генетических характеристик, в основном касаются эндометриальной карциномы [11]. Редкие формы рака тела матки, классифицируемые как неэндометриальный рак типа II, не имеют отдельной молекулярно-генетической классификации. Создание молекулярно-генетической классификации для различных по гистопатологическому типу опухолей эндометрия позволит использовать методы молекулярной диагностики для выявления рака тела матки со смешанным типом, выделять пациентов с высокой степенью злокачественности в особую когорту для организации более активного противоопухолевого лечения.

**Целью работы** явилось осуществить анализ сведений о дифференциальной экспрессии генов с выделением основных сигнальных путей при эндометриальной карциноме и редких формах рака тела матки с помощью биоинформационных технологий и определить влияние генетического профиля на выживаемость больных.

## Материалы и методы

Идентификацию дифференциально экспрессированных генов при раке эндометрия с помощью биоинформационных программных технологий проводили на кафедре персонализированной и трансляционной медицины и кафедре медицинской и биологической физики Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России.

На первом этапе осуществляли поиск сетов с результатами генетических исследований при раке эндометрия. Для биоинформационного анализа были обобщены сведения 575 исследований по изучению карциномы тела матки (Uterine Corpus Endometrial Carcinoma, UCEC) из официального сайта Атласа генома рака (TCGA) (543 образца карциномы эндометрия различного типа и 23 образца нормальной ткани эндометрия). Кроме того, из базы данных GEO (Gene Expression Omnibus, GEO) ([www.ncbi.nlm.nih.gov/gds](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds)) использовали сет GSE63678 (семь образцов ткани рака эндометрия и пять образцов нормального эндометрия), GSE17025 (91 образец ткани рака эндометрия различного морфологического типа и 12 образцов из доброкачественных опухолей), GSE39099 (20 образцов нормальной ткани эндометрия, 20 биоптатов атипичной гиперплазии эндометрия и 169 образцов эндометриального рака), а также сет GSE115810 (три образца нормальной ткани эндометрия и 24 образца опухолевой ткани). Платформами для сетов являлись GPL571 ([HG-U133A\_2] Affymetrix Human Genome U133A 2.0 Array), GPL570 ([HG-U133\_Plus\_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array).

Все данные были нормализованы перед проведением метаанализа с помощью программных пакетов R basic 3.6.0 ([www.rproject.org](http://www.rproject.org)) и Bioconductor packages ([www.bioconductor.org](http://www.bioconductor.org)). Обобщение биологических функций идентифицированных генов и анализ межгенных взаимодействий осуществляли с помощью генной онтологии (ГО) и Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG). При этом применяли онлайн программное обеспечение базы данных DAVID 6.8 (The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, DAVID) ([david.ncifcrf.gov/home.jsp](http://david.ncifcrf.gov/home.jsp)).

Интерактом межбелковых связей формировали с помощью программного обеспечения Cytoscape 3.5 и базы данных STRING 10.0 (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, [string-db.org](http://string-db.org)). Web-ресурс базы данных STRING позволил не только анализировать литературные данные, но и выделить значимые межбелковые взаимодействия и обобщить принадлежность генов сигнальным путям. При этом использовали термины функциональных систем классификации GO и KEGG.

Оценку выраженности экспрессионной активности идентифицированных генов и их статистическую значимость для развития эндометриальных карцином проводили с помощью метода SAM (Significance Analysis of Microarrays). Предварительно значения относительного коэффициента экспрессии генов нормализовали по логарифму с основанием 2 для устранения вариаций и затем в среде R Basic с помощью онлайн-технологий рассчитывали величину SAM. Критическое значение SAM, выше которого формировали заключение о статистической значимости гена, соответствовало 1,4. Чем выше величина, тем выше значимость гена как дифференциально экспрессиро-

ванного в опухолевых клетках при раке эндометрия. При проверке статистической значимости параметра и расчете доверительной вероятности проводили коррекцию с учетом FDR (False Discovery Rate, частота ошибок первого рода).

На клиническом этапе исследования обобщали сведения о выживаемости 132 пациенток с раком тела матки за 2000–2019 годы с учетом морфологического типа опухоли: 75 пациенток с эндометриальной карциномой, 33 – с серозным раком и 24 – со светлоклеточным раком тела матки. Стадии рака тела матки по классификации FIGO в подгруппах больных с эндометриальным и неэндометриальным раком тела матки не отличались ( $p = 0,82$ ). У больных с эндометриальной аденокарциномой II стадия встречалась у 31 (41,3%), III – 34 (45,4%), IV – 10 (13,3%) пациенток. При серозном раке II стадия выявлена у 16 (48,5%), III – 12 (36,4%), IV – 5 (15,1%) человек. У пациенток со светлоклеточным раком II стадия имела место у 9 (37,5%), III – 10 (41,7%), IV – 5 (20,8%) больных.

Данные получали из государственного ракового регистра Ростовской и Волгоградской областей на базе программы «Канцер-регистр». Экспрессионную активность отдельных идентифицированных на этапе биоинформационного анализа генов сопоставляли с выживаемостью больных раком тела матки с учетом гистопатологических типов рака.

Экспрессию гена *CDKN2A* оценивали в опухолевых образцах ткани, ранее залитых в парафиновые блоки, методом ПЦР в режиме реального времени. Операционный материал был получен при проведении хирургического лечения рака тела матки для диагностического исследования. Экспрессию гена *CDKN2A* в опухолевых клетках сравнивали с условно нормальным эндометрием. В качестве референсного выступал ген *ACTB*.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). При этом применяли метод Каплана – Мейера, регрессионный анализ Кокса.

## Результаты и обсуждение

На этапе использования биоинформационных технологий по результатам анализа пяти сетов методом Венна идентифицировано в общей сложности 344 гена с дифференциальной экспрессией (ДЭГ) в раковых клетках при злокачественных опухолях эндометрия по сравнению с нормальной тканью. Из общего количества 170 генов имели повышенную экспрессию, а 174 – сниженную относительно уровня в клетках нормального эндометрия. Идентифицированные гены с повышенной экспрессией участвовали в регуляции трех функций: деление митотического ядра (GO: биологические процессы), организация веретена деления (GO: клеточные компоненты) и связывания микротрубочек веретен (GO: молекулярные функции) клеток. Гены со сниженной экспрессией участвовали в регуляции активности ростовых факторов (GO: биологические процессы), структуры внеклеточного матрикса (GO: клеточные компоненты) и активности кальциевых каналов (GO: молекулярные функции). Кроме того, отмечено участие выделенных ДЭГ в регуляции дифференциации эпителиальных клеток, апоптоза, клеточного деления, пролиферации клеток, проницаемости внеклеточного матрикса, ангиогенеза.

К хаб-генам, ассоциированным с развитием рака эндометрия и имеющим наибольшую плотность межгенных взаимоотношений, были отнесены 20 генов, представленных в таблице.

Таблица  
Выраженность и значимость дифференциальной экспрессии генов в опухолевых клетках эндометриальной аденокарциномы по сравнению с нормальным эндометрием

Ген	Название гена (англ.)	Название гена (русс.)	SAM	$p_{кор.}$ по FDR	$\log_2 K_{эк/узт}$	p
CDKN2A	Cyclindependent Kinase Inhibitor 2A	Ингибитор циклинзависимой киназы A2	10,592	0,0013	101,9	0,0027
L1CAM	L1 Cell Adhesion Molecule	Молекула клеточной адгезии L1	3,115	0,0196	25,6	0,0196
ERBB2	Receptor tyrosine-protein kinase B2	Тирозин-протеин-киназный рецептор B2	2,566	0,0136	14,5	0,0136
PAX8	Paired Box gene 8	Парный бокс ген 8	3,271	0,0062	13,8	0,0016
UBE2C	Ubiquitin Conjugating Enzyme E2 C	Убиквитин-конъюгированный фермент E2 C	5,554	0,0031	12,9	0,0027
CLDN4	Claudin-4	Клаудин-4	6,381	0,0027	12,7	0,0027
KIF2C	Kinesin Family Member 2C	Кинезиноподобный белок 2C	6,130	0,0027	12,1	0,0027
AURKB	Aurora Kinase B	Киназа Aurora B	4,291	0,0073	12	0,0196
TNNT1	Troponin T1, Skeletal, Slow	Тропонин T медленных скелетных мышц	4,072	0,0086	11,9	0,0027
CDC45	Cell Division Cycle 45	Белок цикла клеточного деления 45	7,317	0,0048	11,6	0,0027
STK15	Serine / threonine kinase 11	Серин / треонин киназа 15	8,289	0,0056	11,5	0,0027
CDK1	Cyclin Dependent Kinase 1	Циклин-зависимая киназа 1	5,027	0,0037	11,3	0,0136
TPX2	Microtubule Nucleation Factor	Фактор нуклеации микротрубочек	6,162	0,0019	11,3	0,0027
MKI67	Marker of Proliferation Ki-67	Маркер пролиферации Ki-67	5,028	0,0085	9,4	0,0041
TFF3	Intestinal Trefoil Factor	Кишечный фактор трилистника 3	3,927	0,0093	8,2	0,0063
BUB1	BUB1 Mitotic Checkpoint Serine / Threonine Kinase B	Митотическая контрольная точка серин / треонин-протеинкиназы BUB1	4,883	0,0183	8,2	0,0027
CCNB1	Cyclin B1	Циклин B1	5,078	0,0063	7,9	0,0063
FOXM1	Forkhead Box M1	Белок M1, кодируемый геном семейства FOX	5,318	0,0159	7,7	0,0027
CCNB2	Cyclin B2	Циклин B2	4,246	0,0087	7,6	0,0063
CDC48	Cell Division Cycle Associated 8	Белок, ассоциированный с циклом клеточного деления 8	3,904	0,0241	6,5	0,0041

Примечание: SAM (significance analysis of microarrays) – метод анализа значимости микрочипов;  $p_{кор.}$  по FDR – доверительная вероятность SAM, скорректированная по FDR (частота ошибок первого рода);  $\log_2 K_{эк/узт}$  – нормализованное значение (по  $\log_2$ ) кратности изменения экспрессии гена в раковых клетках эндометриальной карциномы (ЭК) относительно условно здоровой ткани (УЗТ) эндометрия; p – доверительная вероятность изменения экспрессии гена в раковых клетках относительно нормального эндометрия.

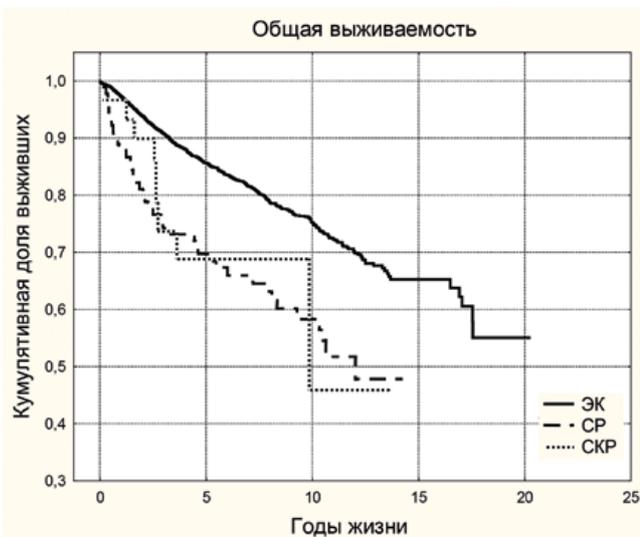


Рисунок. Общая выживаемость больных раком тела матки с различным морфотипом. ЭК – эндометриальная аденокарцинома, СР – серозный рак, СКР – светлоклеточный рак тела матки.

Поскольку характерные для эндометриальных карцином сведения о мутациях генов *PTEN*, *POLE*, *PIK3CA*, *KRAS*, *ARID1A*, *CTNNB1* и белка  $\beta$ -катенина, а также изменениях экспрессии генов *p53*, *HER2/neu*, *p16* и Е-кадгерина, сопряженных с развитием редких форм рака тела матки, уже вошли в «Атлас ракового генома», широко изучены и учитываются в молекулярно-генетических классификациях [11], то в нашем исследовании они не подвергались анализу. В *таблицу* были включены гены, представляющие интерес для дальнейшего изучения.

На следующем этапе с помощью метаанализа определяли относительный коэффициент кратности изменения экспрессии ДЭГ в раковых клетках по отношению к клеткам условно здорового эндометрия. В наибольшей степени экспрессионная активность в опухолевых клетках при раке тела матки возрастала для генов *CDKN2A*, *LICAM*, *ERBB2*, *PAX8*, *UBE2C*, *CLDN4*, *KIF2C*, *AURKB* и *TNNT1*.

По результатам регрессионного анализа Кокса гиперэкспрессия 17 генов (*CDKN2A*, *LICAM*, *CLDN4*, *ERBB2*, *UBE2C*, *AURKB*, *CCNB2*, *TNNT1*, *PAX8*, *FOXM1*, *CDC45*, *MKI67*, *CDC48*, *TPX2*, *KIF2C*, *STK15*, *BUB1*) из 20 была сопряжена с развитием летального исхода при раке эндометрия. Число летальных исходов пациенток с диагнозом рака тела матки повышалось при гиперэкспрессии гена *CDKN2A* в 2,1 раза ( $p < 0,0001$ ), гена *STK15* – в 2,0 раза ( $p < 0,0001$ ), *LICAM* – в 1,9 раза ( $p < 0,0001$ ), *TNNT1* – в 1,8 раза ( $p < 0,0001$ ), *CLDN4* – в 1,7 раза ( $p < 0,0001$ ) и гена *PAX8* – в 1,7 раза ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с больными, у которых экспрессионная активность указанных генов не отличалась от нормального эндометрия.

Таким образом, проведение биоинформационного анализа позволило сузить спектр генов для последующего изучения их информативности относительно прогноза у больных со злокачественными эпителиальными опухолями тела матки.

Выживаемость больных раком тела матки зависела не только от стадии и степени дифференцировки опухо-

левых клеток, но и от морфологического типа злокачественной эпителиальной опухоли. Общую кумулятивную выживаемость больных за двадцатилетний период наблюдения анализировали по методу Каплана – Мейера (см. *рис.*).

Кумулятивная доля выживших среди пациенток с эндометриальным раком снижалась со 100 до 55% и была выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с редкими формами рака тела матки. У больных с серозным раком тела матки общая выживаемость за 12,6 года снижалась со 100 до 47,7%, а у пациенток со светлоклеточным раком – за 10 лет со 100 до 45,5%. Основное различие между выживаемостью у больных с эндометриальной карциномой и редкими формами рака тела матки сформировалось уже через 4 года наблюдения. Отличий выживаемости между больными с серозным и светлоклеточным раком установлено не было ( $p > 0,05$ ).

На следующем этапе в ходе генетического исследования проведена оценка дифференциальной экспрессии гена *CDKN2A* с учетом типа эндометриального рака (эндометриальная аденокарцинома, светлоклеточный рак, серозный рак). Выбор данного гена был обусловлен высокими значениями относительного коэффициента повышения экспрессионной активности в опухолевых клетках (101,9;  $p = 0,0027$ ) и величины SAM (10,592;  $p = 0,0013$ ). Ген *CDKN2A* регулирует синтез белков p16 и p14ARF, а также по механизму отрицательной обратной связи – протеина Rb и p53. При гиперэкспрессии гена *CDKN2A* нарушаются сигнальные пути p16-CDK4 / циклин D 1-pRb и p14ARF-MDM2-p53, что ведет к нарушениям клеточного цикла и потере онкосупрессорных свойств протеинов [12].

Коэффициенты соотношения уровня экспрессии гена *CDKN2A* в опухолевой ткани и нормальном эндометрии при различных морфологических типах опухоли отличались. Экспрессия гена *CDKN2A* в раковых клетках при эндометриальной аденокарциноме была выше по сравнению с условно здоровой тканью соответственно в 5,7 раза ( $p < 0,001$ ), при серозном раке – в 81,9 раза ( $p < 0,001$ ), светлоклеточном раке – в 45,3 раза ( $p < 0,001$ ). Следовательно, экспрессионная активность гена *CDKN2A* в первую очередь резко повышалась при серозном раке, а затем светлоклеточном раке тела матки и была выше по сравнению с эндометриальной аденокарциномой соответственно в 14,37 ( $p < 0,001$ ) и 7,95 раза ( $p < 0,001$ ). По результатам регрессионного анализа Кокса установлено, что гиперэкспрессия гена *CDKN2A* в опухолевых клетках при эндометриальной аденокарциноме сопровождалась повышением числа летальных исходов в 7,9 раза ( $p < 0,001$ ), при серозном раке – в 94,2 раза ( $p < 0,0001$ ) и при светлоклеточном раке – в 71,6 раза ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с пациентками, у которых экспрессионная активность изучаемого гена не отличалась от нормального эндометрия. Влияние гиперэкспрессии гена *CDKN2A* в опухолевых клетках при эндометриальной аденокарциноме было самостоятельным, зависело от стадии заболевания, а при светлоклеточном и серозном раке не теряло статистической значимости при учете стадии заболевания.

Итак, наше исследование объединило четыре сета GEO и данные TCGA для идентификации ключевых генов, участвующих в прогрессировании эндометриальной карциномы и ранее не задействованных в молекулярно-генетических классификациях рака тела матки. В исследовании было детализировано сопряжение между экспрессией гена *CDKN2A* в опухолевых клетках и выживаемостью больных раком тела матки с учетом гистопатологического типа опухоли. Установлено, что экспрессионная активность гена *CDKN2A* резко возростала при серозном и светлоклеточном раке, была многократно выше по сравнению с экспрессией в эндометриальной опухоли. При ретроспективном анализе выявлено *прогностическое значение* экспрессии гена *CDKN2A* для *выживаемости* больных со злокачественными эпителиальными опухолями матки. Данное обстоятельство подчеркивает перспективность дальнейшего изучения сигнального пути с участием гена *CDKN2A* для расширения молекулярно-генетических механизмов развития и течения редких форм рака тела матки.

## Выводы

1. При раке тела матки возрастает экспрессионная активность генов *CDKN2A*, *LICAM*, *ERBB2*, *PAX8*, *UBE2C*, *CLDN4*, *KIF2C*, *AURKB* и *TNNT1* по сравнению с нормальным эндометрием.
2. Экспрессионная активность гена *CDKN2A* при серозном и светлоклеточном раке выше, по сравнению с эндометриальной аденокарциномой, соответственно в 14,37 ( $p < 0,001$ ) и 7,95 раза ( $p < 0,001$ ).
3. Гиперэкспрессия гена *CDKN2A* при серозном и светлоклеточном раке сопряжена с развитием летального исхода и теряет свою независимость как предиктора при эндометриальной аденокарциноме.

## Список литературы / References

1. Грязнов С. А. Перспективы биоинформатики. Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021; 6–2 (57): 100–102. <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2021-6-2-100-102>  
Gryaznov S. A. Perspectives of bioinformatics. International Journal of the Humanities and Natural Sciences. 2021; 6–2(57): 100–102. <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2021-6-2-100-102>

## Сведения об авторах

**Демидова Александра Александровна**, к.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской и биологической физики<sup>1</sup>. E-mail: alald@inbox.ru  
**Коваленко Надежда Витальевна**, к.м.н., гл. врач<sup>2</sup>, зав. кафедрой онкологии, гематологии и трансплантологии<sup>3</sup>. E-mail: nadvitkovalenko@rambler.ru  
**Бурцев Дмитрий Владимирович**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой персонализированной и трансляционной медицины<sup>1</sup>, гл. врач<sup>4</sup>. E-mail: omldc@omldc-rnd.ru  
**Гладких Олег Николаевич**, хирург-онколог<sup>4</sup>. E-mail: omldc@omldc-rnd.ru  
**Домашенко Елена Владимировна**, к.м.н., врач-гинеколог<sup>4</sup>. E-mail: omldc@omldc-rnd.ru

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград  
<sup>3</sup>Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград  
<sup>4</sup>ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону

**Автор для переписки:** Демидова Александра Александровна. E-mail: alald@inbox.ru, demidova\_aa@rostgmu.ru

**Для цитирования:** Демидова А. А., Коваленко Н. В., Бурцев Д. В., Гладких О. Н., Домашенко Е. В. Дифференциальный профиль экспрессии генов и его влияние на выживаемость больных раком тела матки по данным интегративного биоинформационного и клинико-генетического анализа. Медицинский алфавит. 2022; (5): 23–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-23-27>

2. Pereginya O. V., Lutsenko T. M. Translation medicine, biomedicine and medical biotechnology: the transition to personalized medicine. *Biotechnologia Acta*. 2020; 13 (2): 5–11. <https://doi.org/10.15407/biotech13.02.005>
3. Дедов И. И. Персонализированная медицина. Вестник Российской академии медицинских наук. 2019; 74 (1): 61–70. <https://doi.org/10.15690/vramn1108>  
Dedov I. I. Personalized medicine. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019; 74 (1): 61–70. <https://doi.org/10.15690/vramn1108>
4. Осипова Т. В., Бухман В. М. Биомаркеры трансляционной медицины. Российский биотерапевтический журнал. 2018; 17 (1): 6–13. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-1-6-13>  
Osipova T. V., Bukhman V. M. Biomarkers of translational medicine. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2018; 17 (1): 6–13. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-1-6-13>
5. Huttlin E. L., Bruckner R. J., Paulo J. A., Cannon J. R., Ting L., Baltier K., Colby G. Architecture of the human interactome defines protein communities and disease networks. *Nature*. 2017; 545 (7655): 505–509. <https://doi.org/10.1038/nature22366>
6. Глухов А. И., Хуча З. А., Грызунова Г. К., Астахов Д. В., Данилевский М. И. Интерактомика в трансляционной медицине. Сеченовский вестник. 2018; 1 (31): 4–15.  
Glukhov A. I., Khuchua Z. A., Gryzunova G. K., Astakhov D. V., Danilevsky M. I. Interactomics in translational medicine. *Sechenovskiy Bulletin*. 2018; 1 (31): 4–15.
7. Спринджук М. В., Титов Л. П., Кончиц А. П., Можаровская Л. В. Современные алгоритмы обработки данных транскриптомов: обзор методов и результаты апробации. Системный анализ и прикладная информатика. 2021; 2: 54–62.  
Sprindzhuk M. V., Titov L. P., Konchits A. P., Mozharovskaya L. V. Modern algorithms for processing transcriptome data: a review of methods and results of approbation. *System Analysis and Applied Informatics*. 2021; 2: 54–62.
8. Кит О. И., Гвалдин Д. Ю., Трифанов В. С., Колесников Е. Н., Тимошкина Н. Н. Молекулярно-генетические особенности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Генетика. 2020; 56 (2): 142–160. <https://doi.org/10.31857/S001667582002006X>  
Kit O. I., Gvaldin D. Yu., Trifanov V. S., Kolesnikov E. N., Timoshkina N. N. Molecular and genetic features of pancreatic neuroendocrine tumors. *Genetics*. 2020; 56 (2): 142–160. <https://doi.org/10.31857/S001667582002006X>
9. Кит О. И., Тимошкова М. Ю., Максимов А. Ю., Вереникина Е. В., Кечерюкова М. М., Лукбанова Е. А. Экспрессия микро-РНК у больных со злокачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020; 15 (4): 519–522. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15122>  
Kit O. I., Timoshkova M. Yu., Maksimov A. Yu., Verenikina E. V., Kecheryukova M. M., Lukbanova E. A. Expression of miRNA in patients with malignant and precancerous diseases of the cervix. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2020; 15 (4): 519–522. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15122>
10. Ung M. H., Liu C. C., Cheng C. Integrative analysis of cancer genes in a functional interactome. *Sci Rep*. 2016; 6: 29228. <https://doi.org/10.1038/srep29228>
11. Talhouk A., McConechy M. K., Leung S. Confirmation of ProMise: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017; 123: 802–813. <https://doi.org/10.1002/cncr.30496>
12. Wujcicka W., Zajac A., Szylo K., Smolarz B., Romanowicz H., Stachowiak G. Association of SNPs in *CDKN2A* (*P14ARF*) tumour suppressor gene with endometrial cancer in postmenopausal women. *In Vivo*. 2020; 34 (2): 943–951. <https://doi.org/10.21873/invivo.11862>

Статья поступила: 15.11.21  
Получена после рецензирования: 14.12.21  
Принята в печать: 20.12.21

## About authors

**Demidova Alexandra A.**, PhD Med, associate professor, head of Dept of Medical and Biological Physics<sup>1</sup>. E-mail: alald@inbox.ru  
**Kovalenko Nadezhda V.**, PhD Med, chief physician<sup>2</sup>, head of Dept of Oncology, Hematology and Transplantology<sup>3</sup>. E-mail: nadvitkovalenko@rambler.ru  
**Burtsev Dmitry V.**, DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Personalized and Translational Medicine<sup>1</sup>, chief physician<sup>4</sup>. E-mail: omldc@omldc-rnd.ru  
**Gladkikh Oleg N.**, surgeon-oncologist<sup>4</sup>. E-mail: omldc@omldc-rnd.ru  
**Domashenko Elena V.**, PhD Med, gynecologist<sup>4</sup>. E-mail: omldc@omldc-rnd.ru

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia  
<sup>2</sup>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia  
<sup>3</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia  
<sup>4</sup>Regional Consultative and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russia

**Corresponding author:** Demidova Alexandra A. E-mail: alald@inbox.ru, demidova\_aa@rostgmu.ru

**For citation:** Demidova A. A., Kovalenko N. V., Burtsev D. V., Gladkikh O. N., Domashenko E. V. Differential profile gene expression and its influence on survival in patients with uterine body cancer by integrative bioinformatics and clinical genetic analysis. *Medical Alphabet*. 2022; (5): 23–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-23-27>





24–26  
МАЯ

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»,  
3 ПАВИЛЬОН, 4 ЭТАЖ, 20 ЗАЛ

XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2022



Регистрация  
и подробная информация  
на сайте [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)



## В РАМКАХ ФОРУМА

XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022»

11-й Московский международный курс под эгидой ISUOG и RASUDM  
«Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в медицине матери и плода»

XV Юбилейная научно-практическая конференция интервенционных онкорadiологов

XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2022»

XIV Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов  
для диагностики заболеваний человека «МедФармДиагностика – 2022»

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорadiологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики

## По вопросам участия в научной программе

Организационный комитет национального конгресса  
лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022»  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)

## Кафедра лучевой диагностики и терапии

[radiolog@inbox.ru](mailto:radiolog@inbox.ru)  
+7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07

Секретарь конференции  
«Функциональная диагностика – 2022»

**Анна Плясункова**  
+7 (925) 857-28-16

Менеджер проекта  
**Светлана Ранская**  
[svetlana@mediexpo.ru](mailto:svetlana@mediexpo.ru)  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)  
+7 (926) 610-23-74

Участие компаний в выставке  
«МедФармДиагностика – 2022»

**Анна Романова**  
[romanova@mediexpo.ru](mailto:romanova@mediexpo.ru)  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)  
+7 (926) 612-48-79

Регистрация участников и подача тезисов

**Николай Скибин**  
[reg@mediexpo.ru](mailto:reg@mediexpo.ru)  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)  
+7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц, заказ  
авиа- и ж/д билетов

**Елена Лазарева**  
[lazareva@mediexpo.ru](mailto:lazareva@mediexpo.ru)  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)  
+7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ  
**Ольга Еремеева**  
[pr@mediexpo.ru](mailto:pr@mediexpo.ru)  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)  
+7 (926) 611-23-59