

ОСОБЕННОСТИ КОПИЙНОСТИ ГЕНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МИТОХОНДРИЙ, У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Кутилин Д.С. ORCID ID 0000-0002-8942-3733,
Франциянц Е.М. ORCID ID 0000-0003-3618-6890,
Нескубина А.И. ORCID ID 0000-0002-7395-3086,
Шихлярова А.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Качесова П.С., Шейко Е.А.,
Гусарев А.Д., Енгибарян В.А., Удаленкова И.А., Озеркова Е.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: k.denees@yandex.ru

Рак тела матки занимает лидирующие позиции в структуре онкогинекологической заболеваемости. Одним из значимых коморбидных состояний при раке тела матки является сахарный диабет 2 типа, который выявляется у 15-30% пациенток. Известно, что митохондриальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе онкологических заболеваний и сахарного диабета. При этом копияность генов является важным молекулярным механизмом, влияющим на функционирование митохондрий. Поэтому целью данного исследования явился анализ относительной копияности генов, регулирующих функционирование митохондрий, у больных раком тела матки с сахарным диабетом 2 типа и без него. На биоинформационном этапе исследования был выявлен перечень генов, ассоциированных с митохондриальной дисфункцией и сахарным диабетом, с аномальной копияностью при раке тела матки. В исследование была включена 71 пациентка с диагнозом аденокарцинома тела матки (G1 (n=20), G2 (n=35) и G3 (n=16)), из них 26 с сопутствующим сахарным диабетом. Относительная копияность генов определялась методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени на образцах ДНК опухолевой и условно нормальной ткани. В группах пациенток с сахарным диабетом и без статистически значимо ($p < 0.05$) отличалась копияность следующих генов: при G1 копияность *TFAM* и *NRF1*, при G2 копияность *TFAM*, *MT-CO1*, *mtTFB*, *mtSSB*, *TOP1MT*, *MT-RNR2* и *NRF1*, при G3 копияность *TFAM*, *MT-CO1*, *mtTFB*, *TOP1MT*, *MT-RNR2*, *NRF1* и *MGME1*. Таким образом, наличие сахарного диабета у пациенток с раком тела матки ассоциировано со статистически значимым снижением копияности генов, регулирующих функционирование митохондрий. Построенные регрессионные модели количественно описывают ассоциацию сахарного диабета с аномальной копияностью ядерных и митохондриальных генов и могут быть использованы для прогнозирования молекулярных последствий коморбидной патологии.

Ключевые слова: рак тела матки, изменение копияности генов, митохондриальная дисфункция, сахарный диабет.

Работа выполнена с использованием научного оборудования ЦКП НМИЦ онкологии МЗ РФ, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>.

THE GENES REGULATING MITOCHONDRIAL FUNCTIONING COPY NUMBER VARIATION FEATURES IN UTERINE CANCER PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Kutulin D.S. ORCID ID 0000-0002-8942-3733,
Frantsiyants E.M. ORCID ID 0000-0003-3618-6890,
Neskubina A.I. ORCID ID 0000-0002-7395-3086,
Shikhlyarova A.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Kachesova P.S., Sheiko E.A.,
Gusarev A.D., Engibaryan V.A., Udalenkova I.A., Ozerkova E.A.

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: k.denees@yandex.ru

Uterine cancer is a leading cause of gynecologic oncology. A significant comorbidity in uterine cancer is type 2 diabetes mellitus, which is found in 15-30% of patients. Mitochondrial dysfunction is known to play a key role in the pathogenesis of both cancer and diabetes mellitus. Copy number variation is an important molecular mechanism influencing mitochondrial function. Therefore, the aim of this study was to analyze the relative copy

number of genes regulating mitochondrial function in uterine cancer patients with and without type 2 diabetes mellitus. At the bioinformatics stage of the study, a list of genes associated with mitochondrial dysfunction and diabetes mellitus with abnormal copy numbers in uterine cancer was identified. The study included 71 patients with diagnosis of uterine adenocarcinoma (G1 (n=20), G2 (n=35), and G3 (n=16)), 26 of whom had concomitant diabetes mellitus. Relative gene copy numbers were determined using real-time quantitative polymerase chain reaction in DNA samples from tumor and apparently normal tissue. In the groups of patients with and without diabetes mellitus, the copy number of the following genes differed statistically significantly ($p<0.05$): at G1, the copy number of *TFAM* and *NRF1*; at G2, the copy number of *TFAM*, *MT-CO1*, *mtTFB*, *mtSSB*, *TOP1MT*, *MT-RNR2*, and *NRF1*; at G3, the copy number of *TFAM*, *MT-CO1*, *mtTFB*, *TOP1MT*, *MT-RNR2*, *NRF1*, and *MGME1*. Thus, the presence of diabetes mellitus in uterine cancer patients is associated with a statistically significant decrease in the copy number of genes regulating mitochondrial function. The resulting regression models quantitatively describe the association of diabetes mellitus with abnormal copy numbers of nuclear and mitochondrial genes and can be used to predict the molecular consequences of comorbid pathology.

Keywords: uterine cancer, gene copy number variation, mitochondrial dysfunction, diabetes mellitus.

The work was performed using scientific equipment of the Central Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>.

Введение. Рак тела матки (РТМ) занимает лидирующие позиции в структуре онкогинекологической заболеваемости [1]. Одним из значимых коморбидных состояний при РТМ является сахарный диабет 2 типа (СД2), который выявляется у 15-30% пациенток [2]. Митохондриальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе как онкологических заболеваний, так и СД2 [3; 4]. Копийность генов (copy number variation, CNV), представляющая вариацию количества копий определенных генов в геноме, является важным молекулярным механизмом, влияющим на функционирование митохондрий. CNV возникают в результате делеций, дупликаций, инверсий и других структурных перестроек ДНК и могут иметь значительные функциональные последствия, включая изменения уровня экспрессии генов, нарушения в работе белков и развитие заболеваний [5].

Исследования показывают, что CNV широко распространены в геноме человека и ассоциированы с различными заболеваниями, включая нейродегенеративные, метаболические и онкологические патологии, в том числе рак эндометрия [6; 7].

Изменения копийности генов, регулирующих функционирование митохондрий, могут иметь важное значение в молекулярных механизмах развития и прогрессирования РТМ [8], влияя на апоптоз, энергетический метаболизм и устойчивость к терапии [9]. При этом наличие СД2 может усугублять эти нарушения, способствуя прогрессированию опухоли и снижению эффективности лечения [10; 11].

Целью данного исследования явился анализ относительной копийности генов, регулирующих функционирование митохондрий, у больных РТМ с СД2 и без него.

Материалы и методы исследования

На биоинформационном этапе исследования был выполнен анализ открытой базы данных TCGA (The Cancer Genome Atlas, <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>) для выявления при раке тела матки аномальной копийности генов, ассоциированных с митохондриальной дисфункцией и сахарным диабетом 2 типа. Данные о

числе копий генов были получены из Genomic Data Commons Data Portal (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) с помощью TCGABiolinks (R v.4.0.0, Rstudio). Алгоритм GISTIC был использован для обнаружения областей генома, размер которых значимо изменялся в ряде опухолевых образцов [12].

В исследование была включена 71 пациентка с морфологически верифицированным диагнозом «аденокарцинома тела матки». Больные получали лечение (хирургическое, а также адъювантная терапия: лучевая или комбинации химио- и лучевой терапии) в период с 2023 по 2025 год. Средний возраст пациенток составил $58,3 \pm 8,7$ года. В зависимости от степени дифференцировки пациентки были разделены на три группы: G1 (n=20), G2 (n=35) и G3 (n=16) [13]. В каждой группе выделяли подгруппы с сопутствующим СД2 и без него. Диагноз СД2 устанавливался на основании критериев ВОЗ (2019). В группе G1 было 6 пациенток с СД2 и 14 без СД2, в группе G2 - 14 пациенток с СД2 и 21 без СД2, в группе G3 - 6 пациенток с СД2 и 10 без СД2.

Относительная копийность генов определялась методом количественной полимеразной цепной реакции (qPCR) в реальном времени в образцах ДНК (выделяли методом фенол-хлороформной экстракции) опухолевой и условно нормальной ткани, полученных при биопсии или во время операции. Анализировались гены, ассоциированные с митохондриальной функцией: *MT-CO1*, *mtTFB*, *mtSSB*, *ATAD3*, *TFAM*, *POLG*, *POLRMT*, *TOP1MT*, *MGME1*, *TEFM*, *MT-RNR2*, *GCAT* и *NRF1*. В качестве референсных использовались гены домашнего хозяйства (*GAPDH*, *ACTB*). Реакцию амплификации проводили на термоциклере CFX96 (Bio-Rad, США) в 20 мкл ПЦР-смеси (ДНК (не менее 1 нг), 0,2 мМ dNTP, 0,4 мкМ праймеры, 2,5 мМ MgCl₂, 1X ПЦР-буфер с интеркалирующим красителем EvaGreen и 0,1 е.а./мкл SynTaq ДНК-полимеразы), по следующей программе: 95 °C 4 минуты, 40 циклов: 95 °C 10 секунд, 58 °C 30 секунд (чтение оптического сигнала по каналу FAM) и 72 °C 15 секунд. Относительную копийность (rC) рассчитывали по формуле: $rC = E^{-\Delta\Delta Ct}$ [14].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы R v.4.3.1. Нормальность распределения показателей оценивали с помощью критерия Колмогорова - Смирнова. Для сравнения количественных показателей между группами применяли критерий Манна - Уитни с поправкой Бонферрони на множественное сравнение [14]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для описания изменения копийности генов в зависимости от наличия СД2 строились линейные регрессионные модели вида $Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot X$, где Y - относительная копийность гена, X - бинарный показатель наличия СД2 (0 - отсутствие, 1 - наличие), β_0 - медиана копийности в группе без СД2, β_1 - медиана копийности при наличии СД2.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный биоинформационный анализ открытых баз данных позволил выявить ряд генетических локусов, изменение копийности которых ассоциировано с митохондриальной дисфункцией и сахарным диабетом 2 типа при раке тела матки - *MT-CO1*, *mtTFB*, *mtSSB*, *ATAD3*, *TFAM*, *POLG*, *POLRMT*, *TOP1MT*, *MGME1*, *TEFM*, *MT-RNR2*, *GCAT*, *NRF1*. Информация о функциях некоторых локусов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Функции генов и клиническая значимость при патологиях матки

Ген	Локализация	Основная функция	Роль в онкогенезе РТМ
<i>MT-CO1</i>	Митохондрии	Кодирует субъединицу цитохром-с-оксидазы (каталитическая субъединица комплекса IV дыхательной цепи)	Снижение → нарушение OXPHOS → активация HIF-1 α
<i>mtSSB</i>	Митохондрии	Связывание одноцепочечной мтДНК. Стабилизирует одноцепочечную мтДНК при репликации	Снижение → дестабилизация мтДНК
<i>MT-RNR2</i>	Митохондрии	Кодирует 16S рРНК	Снижение → подавление синтеза митохондриальных белков
<i>MGME1</i>	Ядро/ митохондрии	Эндонуклеаза репарации мтДНК, разрешает структуры flap мтДНК при репарации	Противоречивая: гиперэкспрессия в G1/G2 → компенсация повреждений; гипоекспрессия в G3 → коллапс мтДНК
<i>ATAD3</i>	Ядро	Регуляция стабильности мтДНК, ядерно-митохондриальный «якорь» для транспорта холестерина	Поддержание базовых функций митохондрий
<i>TFAM</i>	Ядро	Фактор транскрипции мтДНК	Сохранение биогенеза мтДНК
<i>POLG</i>	Ядро	ДНК-полимераза γ	Репликация мтДНК

Примечание: составлено авторами на основе источников [3; 4; 9], а также результатов биоинформационного анализа.

Показатель копийности данных генетических локусов был валидирован методом ПЦР-РВ на образцах ДНК из тканей 71 пациентки с аденокарциномой тела матки.

У пациенток с аденокарциномой G1 без СД2 наблюдалось статистически значимое ($p<0.005$) снижение копийности мтДНК-связанных генов ($MT-CO1=0.6$, $mtTFB=0.5$, $mtSSB=0.6$, $MT-RNR2=0.5$), снижение $NRF1(0.5)$ и повышение $MGME1$ (2.5) относительно условно-нормальной ткани. У пациенток с аденокарциномой G1 и СД2 наблюдалось статистически значимое ($p<0.05$) более выраженное снижение копийности мтДНК-связанных генов ($MT-CO1=0.5$, $mtTFB=0.5$, $mtSSB=0.4$, $MT-RNR2=0.3$) и ядерных генов $NRF1(0.5)$ и $TFAM$ (1.6) относительно условно-нормальной ткани (рис. 1). При этом следует отметить, что в группах пациенток с сахарным диабетом и без статистически значимо ($p<0.05$) отличалась копийность 2 генов: копийность $TFAM$ и $NRF1$ была в 2,5 раза меньше у пациенток с сахарным диабетом (рис. 1).

У пациенток с аденокарциномой G2 без СД2 наблюдалась схожая картина с G1: статистически значимое ($p<0.005$) снижение копийности мтДНК-генов ($MT-CO1=0.7$, $mtTFB=0.7$, $MT-RNR2=0.6$), кроме $mtSSB$ (1.4 - ближе к норме) и $NRF1(0.5)$. Кроме этого, наблюдалось статистически значимое ($p<0.005$) повышение копийности $MGME1$ (2.9). У пациенток с аденокарциномой G2 и СД2 наблюдалось статистически значимое ($p<0.005$) более выраженное снижение копийности мтДНК-генов ($MT-CO1=0.4$, $mtTFB=0.3$, $mtSSB=0.6$, $MT-RNR2=0.3$). Также наблюдалось статистически значимое ($p<0.005$) снижение копийности ядерных генов - $TFAM$ и $TOP1MT$ в 2 раза и $NRF1$ в 5 раз относительно условно-нормальной ткани (рис. 2).

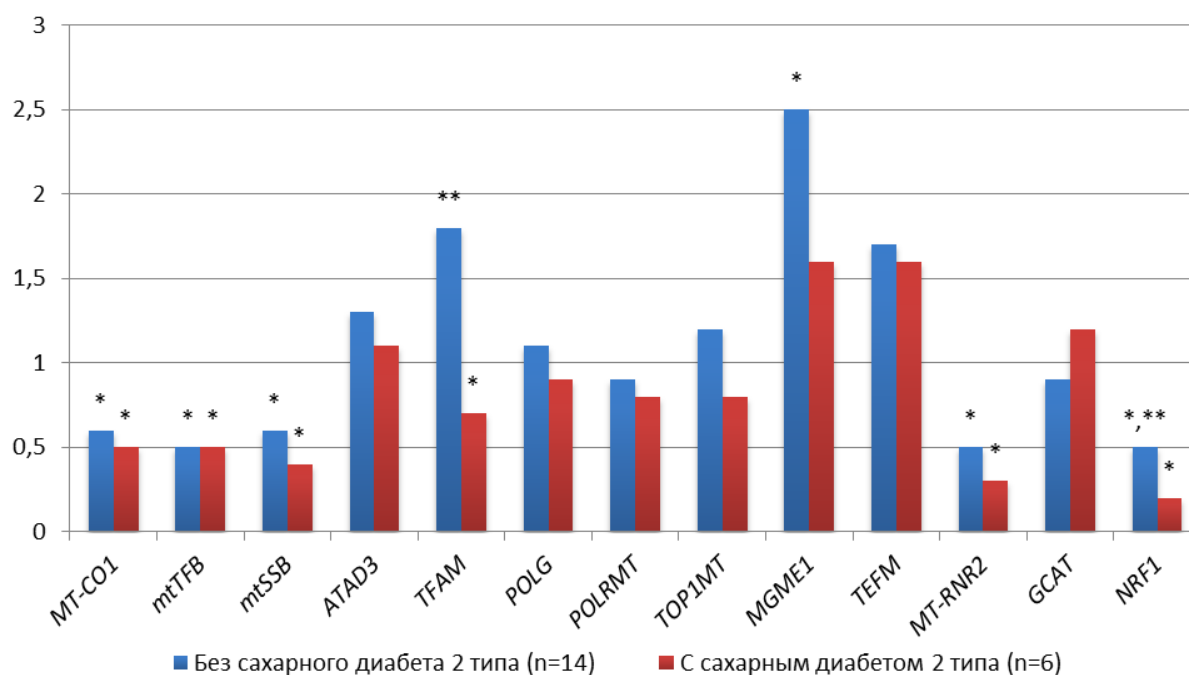


Рис. 1. Особенности копийности генов в тканях пациенток с аденокарциномой G1 с СД2 и без; * - статистически значимое отличие от условно-здоровой ткани, ** - статистически значимое отличие от пациентов с сахарным диабетом

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования.

При этом следует отметить, что в группах пациенток с сахарным диабетом и без статистически значимо ($p < 0.05$) отличалась копийность 7 генов: у пациенток с сахарным диабетом копийность *TFAM* была в 3,2 раза меньше, *MT-CO1* в 1,8 раза меньше, *mtTFB* в 2,3 раза меньше, *mtSSB* в 2,3 раза меньше, *TOP1MT* в 1,8 раза меньше, *MT-RNR2* в 2 раза меньше и *NRF1* в 2,5 раза меньше, чем у пациенток без сахарного диабета (рис. 2).

У пациенток с аденокарциномой G3 без СД2 наблюдалось снижение копийности *mtSSB* и *MT-RNR2* в 5 и 2.5 раза соответственно относительно условно-нормальной ткани ($p < 0.005$), а также снижение копийности *MGME1* в 1.4 раза ($p < 0.005$), что противоположно результатам при G1/G2. У пациенток с аденокарциномой G3 и СД2 наблюдалось снижение копийности *MT-CO1*, *mtTFB*, *mtSSB*, *MT-RNR2*, *NRF1*, *TFAM*, *TOP1MT* и *MGME1* в 2.5 раза, 3.3 раза, 5.0 раз, 3.3 раза, 1.7 раза, 1.7 раза и 5.0 раз соответственно относительно условно-нормальной ткани ($p < 0.005$) (рис. 3). При этом следует отметить, что в группах пациенток с сахарным диабетом и без статистически значимо ($p < 0.05$) также отличалась копийность 7 генов: у пациенток с сахарным диабетом копийность *TFAM* была в 2,5 раза меньше, *MT-CO1* в 2,3 раза меньше, *mtTFB* в 4,0 раза меньше, *TOP1MT* в 2,2 раза меньше, *MT-RNR2* в 2 раза меньше, *NRF1* в 2,7 раза меньше и *MGME1* в 3,5 раза меньше, чем у пациенток без сахарного диабета (рис. 3).

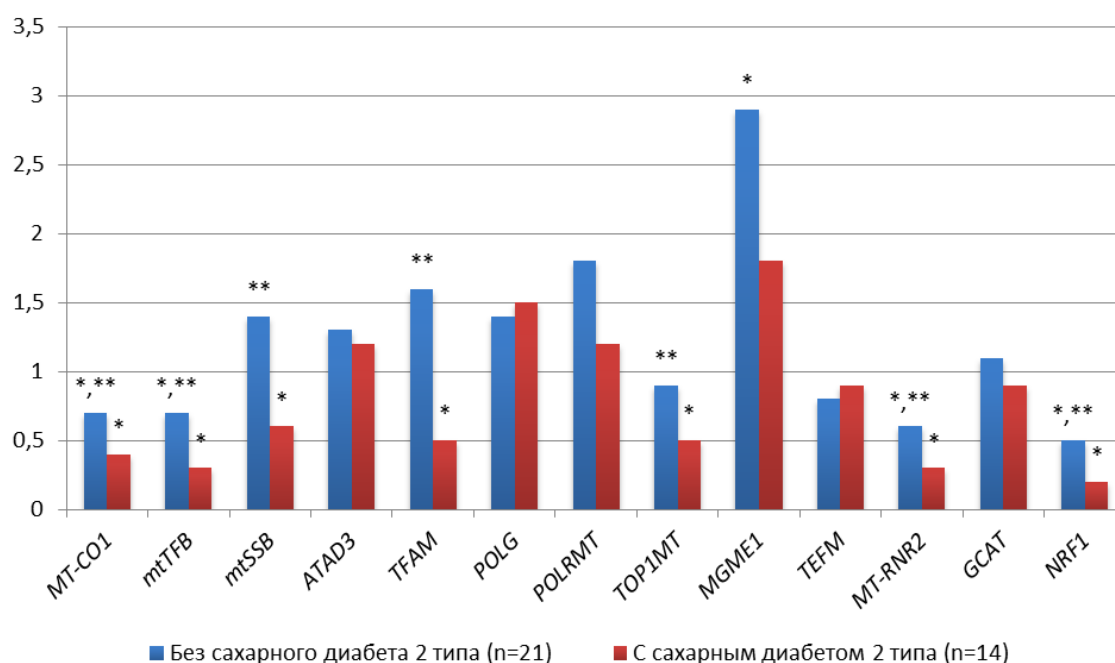


Рис. 2. Особенности копийности генов в тканях пациенток с аденокарциномой G2 с СД2 и без; * - статистически значимое отличие от условно-здоровой ткани, ** - статистически значимое отличие от пациентов с сахарным диабетом

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования.

При всех трех степенях дифференцировки РТМ наблюдалось статистически значимое снижение копийности ряда митохондриальных и ядерных (ассоциированных с регуляцией митохондрий) генов (табл. 2). Следует отметить, что увеличение числа негативных аномалий копийности генов у пациенток с РТМ было выражено значительно сильнее при наличии СД2 типа и снижении степени дифференцировки клеток. Наиболее выраженные изменения отмечались для генов: *MT-CO1*: снижение на 16,7-55,6%, *TFAM*: снижение на 60,0-68,8%, *NRF1*: снижение на 60,0-62,5%.

На основе регрессионного анализа были построены уравнения, описывающие влияние СД2 на копийность генов, например: для гена *TFAM* в группе G1: $Y = 1,8 - 1,1 \cdot X$; для гена *MT-CO1* в группе G2: $Y = 0,7 - 0,3 \cdot X$; для гена *NRF1* в группе G3: $Y = 0,8 - 0,5 \cdot X$. Эти уравнения показывают, что наличие СД2 ассоциировано со снижением копийности данных генов на 0,3-1,1 условной единицы. Полученные результаты демонстрируют значительное влияние СД2 на копийность генов, отвечающих за функционирование митохондрий у пациенток с РТМ. Это согласуется с известными данными о том, что CNV могут влиять на экспрессию генов и способствовать развитию заболеваний [5]. Наиболее выраженные изменения выявлены при G2 и G3, что может указывать на Grade-специфичное влияние СД2 на митохондриальную дисфункцию при онкологических заболеваниях и может свидетельствовать о различной чувствительности пациентов к метаболическим нарушениям, ассоциированным с СД2 [15; 16].

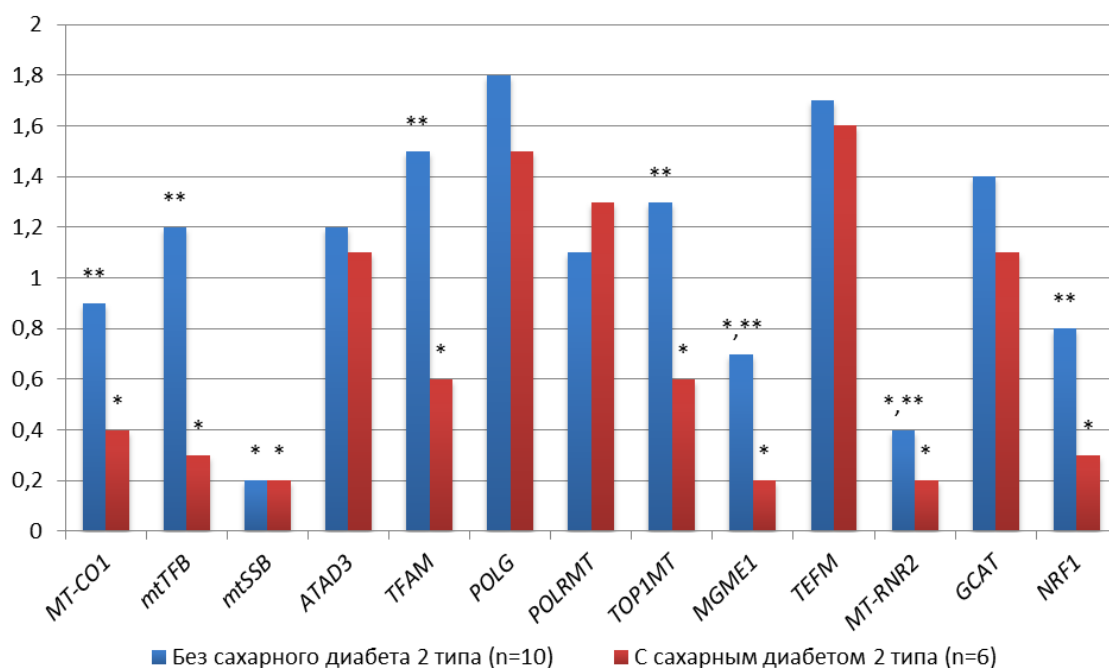


Рис. 3. Особенности копийности генов в тканях пациенток с аденокарциномой G3 с СД2 и без; * - статистически значимое отличие от условно-здоровой ткани, ** - статистически значимое отличие от пациентов с сахарным диабетом

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования.

Таблица 2

Изменение копийности генов у пациенток с РТМ в зависимости от наличия СД2

Ген	Группа	Без СД2	С СД2	Изменение (%)	p-value
<i>MT-CO1</i>	G1	0,6*	0,5*	-16,7	0,045
<i>MT-CO1</i>	G2	0,7*	0,4*	-42,9	0,003
<i>MT-CO1</i>	G3	0,9*	0,4*	-55,6	0,001
<i>TFAM</i>	G1	1,8*	0,7*	-61,1	0,002
<i>TFAM</i>	G2	1,6*	0,5*	-68,8	0,001
<i>TFAM</i>	G3	1,5*	0,6*	-60,0	0,004
<i>NRF1</i>	G1	0,5*,**	0,2*	-60,0	0,002
<i>NRF1</i>	G2	0,5*,**	0,2*	-60,0	0,001
<i>NRF1</i>	G3	0,8**	0,3*	-62,5	0,002

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Снижение копийности гена *TFAM*, играющего ключевую роль в репликации и транскрипции митохондриальной ДНК, может объяснять нарушение энергетического метаболизма в опухолевых клетках при сопутствующем СД2 [4; 9]. Аналогичные изменения копийности *MT-CO1*, кодирующего ключевой фермент дыхательной цепи, могут приводить к нарушению окислительного фосфорилирования и усилению гликолиза (эффект Варбурга) [3; 17]. Особого внимания заслуживает снижение копийности гена *NRF1*, который регулирует экспрессию ядерных генов, кодирующих митохондриальные белки. Это может приводить к дисбалансу в синтезе субъединиц электронтранспортной цепи и дальнейшему ухудшению функции митохондрий [9]. Метод qPCR, использованный в исследовании, является надежным инструментом для определения относительной копийности генов, однако он имеет ограничения, связанные с возможностью изучать небольшое количество локусов одновременно. В дальнейшем для более масштабного анализа CNV могут быть применены методы высокопроизводительного секвенирования [18].

Выявленные закономерности согласуются с данными литературы о том, что СД2 ассоциирован с более агрессивным течением РТМ и худшим ответом на терапию [11; 19]. Полученные данные подчеркивают важность учета коморбидного фона при выборе тактики лечения пациенток с РТМ [1].

Заключение

Наличие СД2 у пациенток с РТМ ассоциировано со статистически значимым снижением копийности генов, регулирующих функционирование митохондрий (*MT-CO1*, *TFAM*, *NRF1*). Наиболее выраженные изменения наблюдаются при степени дифференцировки опухолевых клеток G2 и G3. Построенные регрессионные модели количественно описывают ассоциацию СД2 с аномальной копийностью ядерных и митохондриальных генов и могут быть использованы для прогнозирования молекулярных последствий коморбидной патологии. Полученные данные обосновывают необходимость разработки персонализированных подходов к терапии РТМ с учетом метаболического статуса пациенток.

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение влияния выявленных изменений копийности генов на эффективность различных вариантов терапии РТМ, а также оценка возможности коррекции митохондриальной дисфункции как потенциального терапевтического подхода. Кроме того, перспективным является анализ CNV в циркулирующей ДНК плазмы крови как малоинвазивного биомаркера.

Список литературы

1. Crosbie E.J., Kitson S.J., McAlpine J.N., Mukhopadhyay A., Powell M.E., Singh N. Endometrial cancer // *Lancet*. 2022. Vol. 399 (10333). P. 1412-1428. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673622003233?via%3Dihub>.
2. Shahid R.K., Ahmed S., Le D., Yadav S. Diabetes and Cancer: Risk, Challenges, Management and Outcomes // *Cancers* (Basel). 2021. Vol. 13 (22). 5735. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8616213>.
3. Welch D.R., Foster C., Rigoutsos I. Roles of mitochondrial genetics in cancer metastasis.// *Trends Cancer*. 2022. Vol. 8 (12). P. 1002-1018. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9884503>.
4. Wallace D.C. Mitochondria and cancer // *Nat Rev Cancer*. 2012. Vol. 12 (10). P. 685-98. DOI: 10.1038/nrc3365. URL: <https://www.nature.com/articles/nrc3365>.
5. Hastings P.J., Lupski J.R., Rosenberg S.M., Ira G. Mechanisms of change in gene copy number// *Nat Rev Genet*. 2009. Vol. 10 (8). P. 551-64. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2864001/>.
6. Levine D., Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma // *Nature*. 2013. Vol. 497. P. 67-73. URL: <https://www.nature.com/articles/nature12113#citeas>.

7. Zhao M., Wang Q., Wang Q., Jia P., Zhao Z. Computational tools for copy number variation (CNV) detection using next-generation sequencing data // BMC Bioinformatics. 2013. Vol. 14. P. S1. URL: <https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2105-14-S11-S1>.
8. Steele C.D., Abbasi A., Islam S.M.A., Bowes A.L., Khandekar A., Haase K., Hames-Fathi S., Ajayi D., Verfaillie A., Dhami P., McLatchie A., Lechner M., Light N., Shlien A., Malkin D., Feber A., Proszek P., Lesluyes T., Mertens F., Flanagan A.M., Tarabichi M., Van Loo P., Alexandrov L.B., Pillay N. Signatures of copy number alterations in human cancer // Nature. 2022. Vol. 606. P. 984–991. URL: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04738-6>.
9. Kumar S., Aparna C.K. Mitochondrial dynamics regulators: implications for therapeutic intervention in cancer// Cell Biol Toxicol. 2022. Vol. 38 (3). P. 377-406. URL: <https://www.proquest.com/openview/4c0e0997f4066d9b321f94161649933c/1?pq-origsite=gscholar&cbl=54105> DOI: 10.1007/s10565-021-09662-5.
10. Yang X., Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review// Front Oncol. 2019. Vol. 9. P. 744. DOI: 10.3389/fonc.2019.00744. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2019.00744/full>.
11. Luo J., Beresford S., Chen C., Chlebowski R., Garcia L., Kuller L., Regier M., Wactawski-Wende J., Margolis K.L. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer// Br J Cancer. 2014. Vol. 111 (7). P. 1432-9. DOI: 10.1038/bjc.2014.407. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25051408/>.
12. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Кутилин Д.С., Нескубина И.В., Бандовкина В.А., Трепитаки Л.К., Сурикова Е.И. Особенности копийности митохондриальных генов и транскриптов микроРНК в плазме крови больных аденокарциномой эндометрия и миомой// Успехи молекулярной онкологии. 2025. Т. 12 (1). С. 76-83. URL: <https://umo.abvpress.ru/jour/article/view/760>.
13. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., Cibula D., Mirza M.R., Marnitz S., Ledermann J., Bosse T., Chargari C., Fagotti A., Fotopoulou C., Martin A.G., Lax S., Lorusso D., Marth C., Morice P., Nout R.A., O'Donnell D., Querleu D., Raspollini M.R., Sehouli J., Sturdza A., Taylor A., Westermann A., Wimberger P., Colombo N., Planchamp F., Creutzberg C.L. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma// Radiother Oncol. 2021. Vol. 154. P. 327-353. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.11.018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397713/>.
14. Кутилин Д.С., Гусарева М.А., Кошелева Н.Г. Уровень копийности генетических локусов и малоинвазивная оценка эффективности лучевой терапии у больных раком прямой кишки // Российский биотерапевтический журнал. 2022. Т. 21 (4). С. 41-49. URL: <https://bioterapevt.elpub.ru/jour/article/view/1356/1268>.

15. Urlick M.E., Bell D.W. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer // Nat. Rev. Cancer. 2019. Vol. 19. P. 510-521. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7446243/>.
16. Bing R.S., Tsui W.L., Ding D.C. The Association between Diabetes Mellitus, High Monocyte/Lymphocyte Ratio, and Survival in Endometrial Cancer: A Retrospective Cohort Study// Diagnostics (Basel). 2022. Vol. 13 (1). P. 44. DOI: 10.3390/diagnostics13010044. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9818819>.
17. Otto M., Zheng Y., Grablowitz P., Wiehe T. Detecting adaptive changes in gene copy number distribution accompanying the human out-of-Africa expansion// Hum Genome Var. 2024. Vol.11(1). P. 37. DOI: 10.1038/s41439-024-00293-w. URL: <https://www.nature.com/articles/s41439-024-00293-w>.
18. Guo F. Copy Number Variation (CNV) Analysis: Complete Guide (2022) // Bionano Genomics. 2022. URL:<https://pages.bionano.com>.
19. Kitson S.J., Crosbie E.J. Endometrial cancer and obesity // The Obstetrician & Gynaecologist (TOG). 2019. Vol. 21 (4). P. 237-245. URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tog.12601>.