

37. Dicks L.M.T., Mikkelsen L.S., Brandsborg E. et al. Clostridium difficile, the Difficult "Kloster" Fuelled by Antibiotics. *Current Microbiology*. 2018; 76(6): 774-782. <https://doi.org/10.1007/s00284-018-1543-8>. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30084095.
38. Abdul Rahman R., Lamarca A., Hubner R.A. et al. The Microbiome as a Potential Target for Therapeutic Manipulation in Pancreatic Cancer. *Cancers*. 2021; 13(15): 3779. <https://doi.org/10.3390/cancers13153779>. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34359684; PMCID: PMC8345056.
39. Belizário J.E., Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Frontiers in Microbiology*. 2015; 6: 1050. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050>. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26500616; PMCID: PMC4594012.
40. Clavijo V., Flórez M.J.V. The gastrointestinal microbiome and its association with the control of pathogens in broiler chicken production: A review. *Poultry Science*. 2018; 97(3): 1006-1021. <https://doi.org/10.3382/ps/pex359>. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29253263; PMCID: PMC5850219.
41. Paule A., Frezza D., Edeas M. Microbiota and Phage Therapy: Future Challenges in Medicine. *Medical Sciences*. 2018; 6(4): 86. <https://doi.org/10.3390/medsci6040086>. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30301167; PMCID: PMC6313512.
42. Shabbir M.A.B., Hao H., Shabbir M.Z. et al. Bacteria vs. Bacteriophages: Parallel Evolution of Immune Arsenal. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7: 1292. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01292>. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27582740; PMCID: PMC4987407.
43. Schooley R.T., Biswas B., Gill J.J. et al. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017; 61(10): e00954-17. <https://doi.org/10.1128/aac.00954-17>. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28807909; PMCID: PMC5610518.
44. Machuca P., Daille L., Vinés E. et al. Isolation of a Novel Bacteriophage Specific for the Periodontal Pathogen *Fusobacterium nucleatum*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2010; 76(21): 7243-7250. <https://doi.org/10.1128/aem.01135-10>. Epub 2010 Sep 17. PMID: 20851973; PMCID: PMC2976222.
45. Mizuno C.M., Luong T., Cederstrom R. et al. Isolation and Characterization of Bacteriophages That Infect *Citrobacter rodentium*, a Model Pathogen for Intestinal Diseases. *Viruses*. 2020; 12(7): 737. <https://doi.org/10.3390/v12070737>. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32650458; PMCID: PMC7412075.
46. Adamczyk-Popławska M., Tracz-Gaszevska Z., Lasota P. et al. Haemophilus influenzae HP1 Bacteriophage Encodes a Lytic Cassette with a Pinholin and a Signal-Arrest-Release Endolysin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(11): 4013. <https://doi.org/10.3390/ijms21114013>. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32512736; PMCID: PMC7312051.
47. Kabwe M., Dashper S., Tucci J. The Microbiome in Pancreatic Cancer-Implications for Diagnosis and Precision Bacteriophage Therapy for This Low Survival Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022; 12: 871293. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.871293>. Epub 2022 May 19. PMID: 35663462; PMCID: PMC9160434.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Федорова М.С. – концепция и дизайн исследования; Филатова А.А. – сбор и обработка материала; Павлов В.С. – написание текста; Калинин Д.В. – научное редактирование.

Сведения об авторах. Федорова Мария Сергеевна – канд. биол. наук, мл. науч. сотр., ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», fedorowams@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6893-4673>, Филатова Алёна Алексеевна – врач-патологоанатом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» МЗ РФ, <https://orcid.org/0009-0005-1904-7516>, Калинин Дмитрий Валерьевич – канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>, Павлов Владислав Сергеевич – канд. биол. наук, мл. науч. сотр., ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», <https://orcid.org/0000-0002-2942-6393>.

Поступила: 09.10.2025 / Принята к публикации: 28.01.2026

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2026.93.24

УДК 616-006.81



Роль инфильтрации опухоли M-2 макрофагами в локализованных формах меланомы кожи

К.С. Титов^{1,2}, А.А. Маркин^{2,3}

¹ ГБУЗ «Московский научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», 2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125281, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

³ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова Департамента здравоохранения г. Москвы», шоссе Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия

Аннотация. Несмотря на высокую злокачественность меланомы кожи, прогноз после радикального лечения локализованных стадий в большинстве случаев благоприятен. Для оценки риска рецидива используются стандартные клинические и патоморфологические факторы прогноза. Однако, они не учитывают индивидуальные молекулярные и биологические особенности опухоли. В связи с чем необходим поиск дополнительных персонализированных прогностических маркеров меланомы кожи и одними из таких перспективных маркеров являются макрофаги M2. В работе оценивалось прогностическое значение макрофагов M2 у пациентов с меланомой кожи I–II стадии после хирургического или комбинированного лечения. Для исследования был отобран опухолевый материал меланомы кожи с вертикальной фазой роста, использовалось поликлональное антитело CD163. 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость оказались ниже при наличии воспалительной макрофагальной инфильтрации и зависели от ее выраженности. Исследование демонстрирует перспективность данного маркера для дальнейшего его изучения в качестве дополнительного фактора прогноза меланомы кожи.

Ключевые слова: меланома кожи, факторы неблагоприятного прогноза, M2-макрофаги CD163

Abstract. Despite the high malignancy of skin melanoma, the prognosis after radical treatment of localized stages is favorable in most cases. Standard clinical and pathomorphological prognostic factors are used to assess the risk of recurrence. However, they do not take into account the individual molecular and biological characteristics of the tumor. Therefore, it is necessary to search for additional personalized prognostic markers of skin melanoma, and M2 macrophages are one of these promising markers. The study evaluated the prognostic value of M2 macrophages in patients with stage I-II skin melanoma after surgical or combined treatment. The study used tumor material from skin melanoma with a vertical growth phase and a polyclonal CD163 antibody. The 5-year relapse-free and overall survival rates were lower in patients with inflammatory macrophage infiltration and were dependent on its severity. The study demonstrates the potential of this marker for further study as an additional prognostic factor for skin melanoma.

Keywords: skin melanoma, unfavorable prognosis factors, M2 macrophages CD163

Для цитирования: Титов К.С., Маркин А.А. Роль инфильтрации опухоли М-2 макрофагами в локализованных формах меланомы кожи. Якутский медицинский журнал. 2026. 93(1): 115-120. <https://doi.org/10.25789/УМЖ.2026.93.24>

Введение. Меланома кожи (МК) является злокачественной неэпителиальной опухолью из нейроэктодермы и ответственна за смерть 80 % пациентов со злокачественными опухолями кожи. Заболеваемость МК в Российской Федерации и во всем мире ежегодно растет. Так, если в 2013 г. в России данная опухоль была впервые выявлена у 3,39 тыс. человек, то в 2023 г. – у 5,2 тыс., причем в 80,3 % случаев диагностирована I–II стадия [1, 2].

На ранних стадиях прогноз МК преимущественно благоприятный, однако, по данным L.A. von Schuckmann и соавт., примерно у 13,4 % пациентов I стадией в течение 2 лет отмечается рецидив заболевания, вероятность которого возрастает с увеличением стадии. Так, если при МК IB–IIA стадий рецидив отмечался в 5,7 и 16,5 % случаев, то при МК IIB и IIC стадий – в 19,4 и 24,4 % случаев соответственно [3, 4]. Усилению риска прогрессии могут способствовать такие факторы, как увеличение толщины опухоли по Бреслоу, мужской пол, лимфоцитарная инфильтрация, высокий митотический индекс, наличие мутации в гене BRA [5].

Для более точного прогнозирования дальнейшего поведения опухоли и снижения риска рецидива МК локальных стадий необходим поиск новых дополнительных прогностических маркеров, среди которых одними из наиболее перспективных являются опухоль-ассоциированным M2- макрофаги в структуре опухоли. Макрофаги играют ключевую роль в поддержании тканевого гомеостаза и врожденного иммунитета. Как оказалось, макрофаги являются составной частью опухолевого микроокружения и являются одним из наиболее распространенных клеток иммунной системы в его структуре [6]. M2 макрофаги могут стимулировать опухолевый рост за счет усиления неоангиогенеза, увеличения выживаемости опухолевых клеток, их миграции и инвазии, а также подавления активности противоопухолевых

иммунных механизмов [7, 8]. Опухоль-ассоциированные макрофаги M2 могут влиять на эффективность ингибиторов контрольных точек CTLA-4, PD-1 и PD-L1, в связи с чем рассматриваются в качестве основной мишени для иммунотерапии [9].

Опухоль-ассоциированные макрофаги M2 представляют собой гетерогенную популяцию клеток с уникальными фенотипическими и генотипическими профилями. Происхождение опухоль-ассоциированных макрофагов M2 находится на стадии активного обсуждения. Изучение на образцах животных показывают, что опухоль-ассоциированные макрофаги могут происходить из моноцитов костного мозга, а также и из тканевых макрофагов-предшественников [8]. Необходимо понимать, что функциональная активность и фенотип опухоль-ассоциированных макрофагов динамично изменчивы. Они могут меняться под влиянием микроокружения опухоли. Сигналы, поступающие из опухолевого микроокружения обеспечивают дифференцировку макрофагов на 2 субпопуляции – провоспалительные M1-макрофаги и противовоспалительные M2-макрофаги [10]. CD163 часто используется в качестве маркера M2-макрофагов, которые приобретают противовоспалительный фенотип (поляризируются) под действием секреторимыми Т-хелперами 2 типа цитокинов (интерлейкина-4, 10, 13, TGF-β). Один из главных механизмов метастазирования — это секреция различных цитокинов и факторов роста [11]. На экспериментальных моделях меланомы кожи было показано, что CD163+ опухоль-ассоциированные макрофаги поддерживают иммунную супрессию и опосредуют резистентность к ингибиторам PD-1, а таргетное подавление данных опухоль-ассоциированных макрофагов восстанавливает Т-клеточный иммунный ответ [12, 13]. Влияние опухоль-ассоциированных макрофагов на метастазирование ме-

ланома кожи не ограничивается только их секреторным воздействием, они также участвуют в контактах с опухолевыми клетками, которые могут усиливать метастатический потенциал [14]. Цитоплазматическая передача сигнальных молекул является примером сложной коммуникации между опухоль-ассоциированными макрофагами и клетками меланомы.

Таким образом, опухоль-ассоциированные макрофаги M2, вероятно, играют многогранную сложную роль в прогрессировании меланомы, действуя как ключевые посредники между опухолевыми клетками и их микроокружением. Их влияние на ангиогенез, иммунный ответ, и микроокружение меланомы кожи делает их перспективной мишенью для разработки новых противоопухолевых препаратов. Дальнейшие исследования, направленные на изучение более детальной классификации макрофагов M2, их взаимодействие с другими клетками опухолевого микроокружения и их регулирующих механизмов, необходимы для создания новых таргетных терапевтических мишеней меланомы.

При этом следует отметить, что роль опухоль-ассоциированных макрофагов на ранних стадиях меланомы кожи на сегодняшний день изучена недостаточно, что и обуславливает выбор и актуальность темы нашего исследования.

Цель исследования: оценить прогностическое значение макрофагов M2 у пациентов с меланомой кожи I–II стадии после хирургического или комбинированного лечения.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы» №8/2020 от 21.10.2020.

Материалы и методы. Исследования выполняли на парафиновых блоках опухолевого материала от 25 па-

циентов с вертикальной фазой роста меланомой кожи толщиной опухоли от 1,0 мм до 13,0 мм по Бреслоу (T2a - T4b), проходивших хирургическое лечение в МКНЦ им. А.С. Логинова с 2016 по 2020 гг.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось на иммуноштейнере Ventana BenchMark XT с использованием системы детекции ultraView Universal DAB Detection kit и поликлональными антителами CD163. Подсчет осуществлялся в соответствии с 7-уровневой шкалой, предложенной группой Австралийского института меланомы (2012) (табл. 1).

4 степени выраженности макрофагальной инфильтрации:

- 0 – отсутствует инфильтрация
- I – слабая/умеренная фокальная или слабая мультифокальная
- II – выраженная фокальная или умеренная/выраженная мультифокальная или слабая диффузная
- III – умеренная/выраженная диффузная инфильтрация

В нашем исследовании для упрощения оценки результатов мы объединили 0 и I группы, а также II и III группы. В связи с этим можно выделить группу с отсутствием/слабой степенью инфильтрацией и группой с умеренной/выраженной степенью инфильтрации.

Статистическая обработка данных. С помощью программного обеспечения Jатовi (версия 2.2.5) проводился статистический анализ данных.

При анализе 5-летней БРВ и ОВ использовались кривые Каплана–Майера, а для оценки рисков зависимости выживаемости от наличия того или иного исследуемого фактора критерий Манталя–Кокса. Также использовали однофакторный и многофакторный регрессионные анализы Кокса при более детальном исследовании. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В качестве маркера макрофагальной M2 инфильтрации нами была изучена экспрессия маркера CD163, а также ее выраженность в микроокружении первичной опухоли при узловой форме меланомы кожи (вертикальная фаза роста опухоли) локализованных (I-II) стадии у 24 пациентов. Графическое представление полученных данных показано на рис. 1.

Влияние макрофагальной инфильтрации на безрецидивную выживаемость пациентов с узловой формой локализованной меланомой кожи. Из 24 пациентов с узловой формой меланомы кожи локальных

Таблица 1

Градации плотности и распределения иммунного инфильтрата

Градация	0	1	2	3
Плотность иммунного инфильтрата	Отсутствует	Слабая	Умеренная	Выраженная
Распределение иммунного инфильтрата	Отсутствует	Фокальное	Мультифокальное	Диффузное

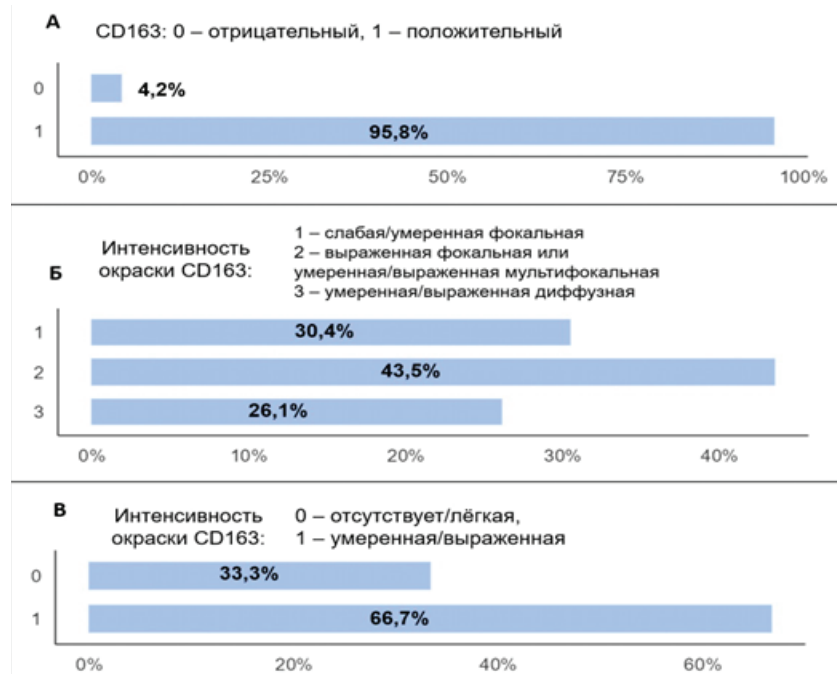


Рис. 1. Наличие (А) и выраженность (Б и В) экспрессии маркера воспалительной макрофагальной инфильтрации CD163 в опухолевом микроокружении при узловой форме меланомы кожи I-II стадии

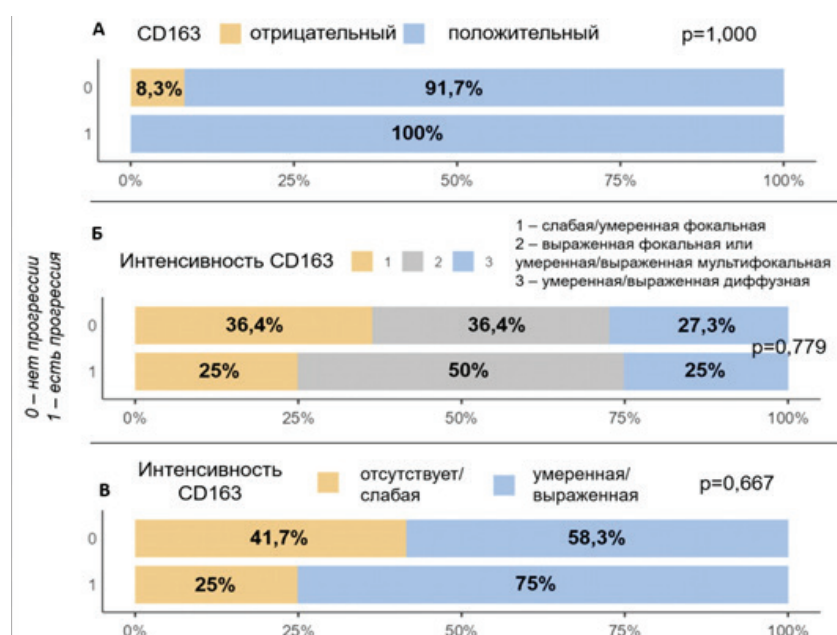


Рис. 2. Наличие (А) и выраженность (Б и В) экспрессии маркера воспалительной макрофагальной инфильтрации CD163 в микроокружении первичной опухоли при узловой форме меланомы кожи I-II стадии в зависимости от наличия прогрессии заболевания

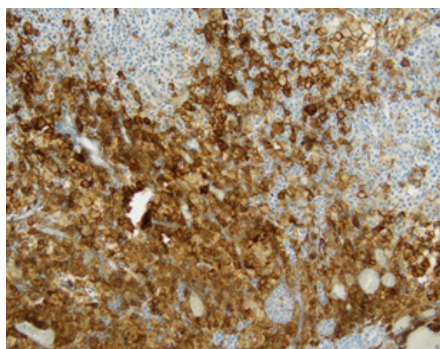


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование иммунного инфильтрата в узловой меланоме кожи (общ. ув. x 200) с антителами CD163: определяется выраженная диффузная макрофагальная инфильтрация опухоли

стадии у 12 пациентов (50%) в течение 5 лет наблюдения отмечалась прогрессия заболевания. Интенсивность окраски CD163 у пациентов с прогрессирующей меланомы и без нее оказалась сопоставима (рис. 2).

В ходе исследования установлено, что при представлении интенсивности окраски CD163 в виде бинарной величины, 5-летняя БРВ пациентов с узловой формой меланомы кожи I-II стадии с отсутствием/слабой интенсивностью окраски CD163 составила– 60%. 5-летняя безрецидивная выживаемость при умеренной/выраженной интенсивности окраски CD163 составила 39%. Наличие выраженной экспрессии CD163 представлено на рис. 3.

Далее на кривых Каплана-Мейера продемонстрирована 5-летняя БРВ пациентов с узловой формой меланомы кожи локальных стадий в зависимости от экспрессии CD163 и интенсивности окраски. При оценке выживаемости, зависимость риска развития прогрессии от наличия и выраженности экспрессии CD163 с помощью логарифмического рангового (лог-ранк) критерия Мантеля-Кокса, оказалась статистически незначимой ($p=0,370$ и $p=0,265$ соответственно) (рис. 4).

В табл. 2 представлены модели пропорциональных рисков прогрессии у пациентов с узловой меланомой кожи локальных стадий методом регрессии Кокса.

В соответствии с проведенным анализом показано, что интенсивность окраски на CD163 не влияет на риски прогрессии узловой меланомы кожи локализованных стадий.

Влияние макрофагальной инфильтрации на общую выживаемость пациентов с узловой меланомой кожи локализованных ста-

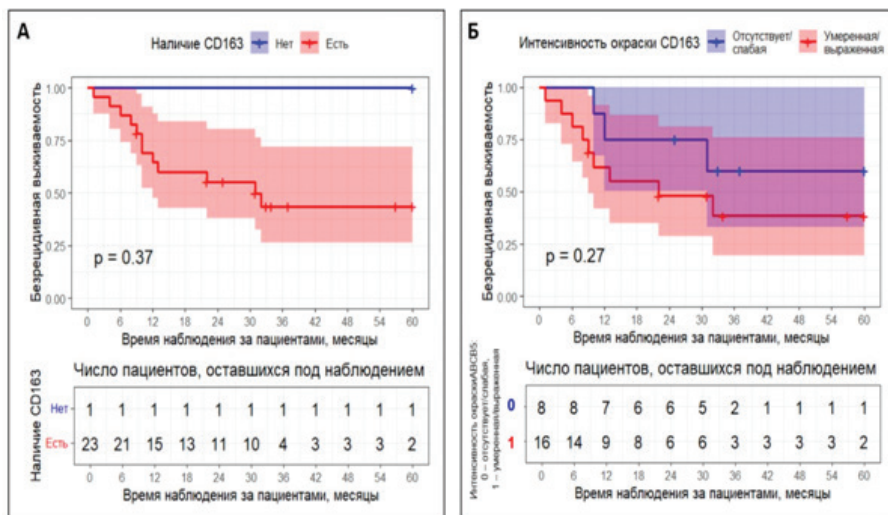


Рис. 4. Кривые Каплана-Мейера для оценки безрецидивной выживаемости пациентов при узловой меланоме кожи I-II стадии в зависимости от наличия экспрессии CD163 (А) и интенсивности его окраски (Б и В)

Таблица 2

Однофакторные модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса) для интенсивности окраски на CD163 как потенциального предиктора прогрессии у пациентов с узловой меланомой кожи I-II стадии

Параметр	Отношение рисков	95%ДИ	p
Интенсивность окраски CD163, % (n):			
• Слабая/умеренная фокальная	Референс	-	-
• Выраженная фокальная или умеренная/выраженная мультифокальная	1,841	0,459-7,387	0,389
• Умеренная/выраженная диффузная	1,592	0,318-7,973	0,572
Интенсивность окраски CD163, % (n):			
• Отсутствует/слабая	Референс	-	-
• Умеренная/выраженная	2,065	0,557-7,653	0,278

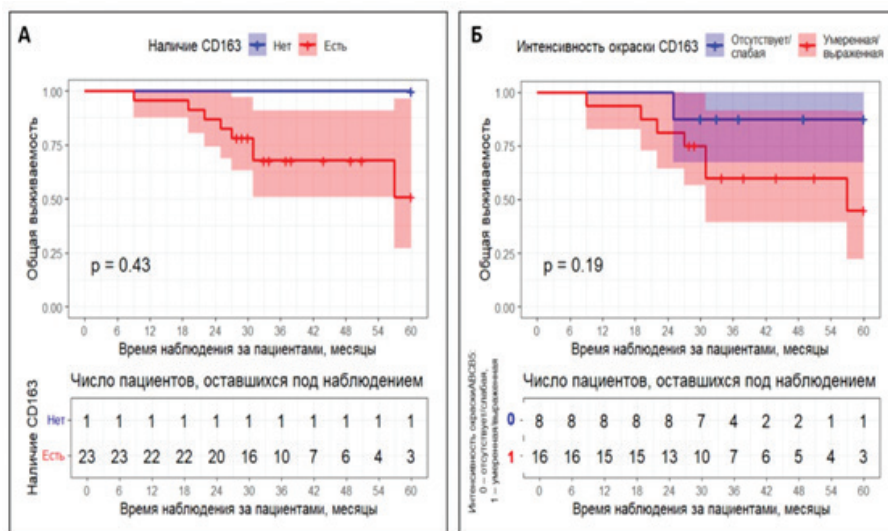


Рис. 5. Кривые Каплана-Мейера для оценки 5-летней общей выживаемости пациентов при узловой меланоме кожи локализованных стадий в зависимости от наличия экспрессии CD163 (А) и интенсивности его окраски (Б)

Таблица 3

Однофакторные модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса) для интенсивности окраски на CD163 как потенциального предиктора общей выживаемости пациентов с узловой меланомой кожи I-II стадии

Параметр	Отношение рисков	95%ДИ	p
Интенсивность окраски CD163, % (n):			
• Слабая/умеренная фокальная	Референс	-	-
• Выраженная фокальная или умеренная/выраженная мультифокальная	2,417	0,263-22,222	0,435
• Умеренная/выраженная диффузная	3,953	0,405-38,596	0,237
Интенсивность окраски CD163, % (n):			
• Отсутствует/слабая	Референс	-	-
• Умеренная/выраженная	3,661	0,448-29,925	0,226

дй. Летальный исход зафиксирован у 33,3% (8 пациентов из 24) с узловой формой меланомы кожи локализованных стадии за 5-ти летний период наблюдения. У пациентов с летальным исходом и без него интенсивность окраски CD163 оказались сопоставимы. При изучении окраски локальной узловой меланомы кожи CD163 в ходе исследования было установлено, что 5-летняя ОВ пациентов с отсутствием/слабой интенсивностью окраски составила 88%, а при умеренной/выраженной составила 45%. По данным анализа выживаемости с помощью лог-ранк критерия Манталя-Кокса, зависимость риска летального исхода от наличия и выраженности экспрессии CD163 оказались статистически незначимы ($p=0,428$ и $p=0,191$ соответственно) (рис.5).

В табл. 3 представлены модели пропорциональных рисков летального исхода у пациентов с узловой меланомой кожи локальных стадий методом регрессии Кокса.

В соответствии с проведенным анализом установлено, что интенсивность окраски на CD163 не влияет на риски летального исхода у пациентов с узловой меланомой кожи I-II стадии.

Заключение. В ходе исследования было установлено, что пятилетняя ОВ и БРВ пациентов с узловой формой меланомы кожи локальных стадии были ниже при наличии воспалительной макрофагальной инфильтрации, а так же зависели от ее выраженности. Несмотря на значимое расхождение кривых Каплана-Майера, результаты оказались статистически незначимы, вероятно, в связи с небольшим количеством пациентов. Исследование демонстрирует перспективность данного маркера для дальнейшего изучения его в качестве дополнительного фактора прогноза меланомы кожи.

Литература

1. Антонова Е.И., Куницина А.В., Ачилов А.В. и др. Некоторые молекулярно-генетические и гистопатологические аспекты анализа предрасположенности к развитию меланомы. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2024; 2(140), №1-7. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.35>. / Antonova E.I., Kunitsina A.V., Achilov A.B. Some Molecular Genetic and Histopathological Aspects of Melanoma Predisposition Analysis. *International Research Journal*. 2024; 2(140). (In Russian). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.35>.
2. Богатова Н.П., Ломакин А.И., Таскаева Ю.С. и др. Взаимосвязь между пролиферативной активностью, содержанием кровеносных и лимфатических сосудов в опухоли и метастазированием в регионарные лимфатические узлы при меланоме кожи. *Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям: Материалы XIV международной научно-практической конференции памяти академика Ю.И. Бородина*, Новосибирск, 26–27 марта 2021 года. Том 1. Новосибирск: Новосибирский государственный мед. 2021: 61-64. / Bogatova N.P., Lomakin A.I., Taskaeva Yu.S., et al. Relationship between proliferative activity, the content of blood and lymphatic vessels in the tumor, and metastasis to regional lymph nodes in skin melanoma. *Lymphology: From Fundamental Research to Medical Technologies: Proceedings of the 14th International Scientific and Practical Conference in Memory of Academician Yu.I. Borodin*, Novosibirsk, March 26–27, 2021: 1. Novosibirsk: Novosibirsk State Medical University, 2021: 61-64 (In Russian).
3. Богданова В.А., Спирина Л.В., Чижевская С.Ю. и др. Современные представления о клиникоэпидемиологических и молекулярно-генетических особенностях меланомы кожи и слизистых. *Успехи молекулярной онкологии*. 2024; 11(1): 22-30. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-22-30>. / Bogdanova V.A., Spirina L.V., Chizhevskaya S.YU contemporary views on the clinical, epidemiological and molecular genetic characteristics of melanoma of the skin and mucous membranes. *Advances in Molecular Oncology*. 2024. 11(1): 22-30 (In Russian). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-22-30>.
4. Титов К.С., Маркин А.А., Запиров Г.М. и др. Прогностическое значение стволовых опухолевых клеток и экспрессии ALK у пациентов с меланомой кожи I-II стадии. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2025.

T. 17, № 1. С. 67-77. <https://doi.org/10.17650/2219-4614>. / Titov K.S., Markin A.A., Zapiro G.M. et al. Prognostic significance of cancer stem cells and ALK expression in patients with stage I-II skin melanoma. *Bone and soft tissue sarcomas and skin tumors*. 2025; 17(1): 67-77 (In Russian). <https://doi.org/10.17650/2219-4614>.

5. Сорокина, Маргарита Викторовна Клинико-морфологические и биологические факторы прогрессии меланомы кожи I стадии: диссертация кандидата медицинских наук: 3.1.6. Москва 2025. / Sorokina, Margarita Viktorovna Clinical, morphological, and biological factors of stage I skin melanoma progression: dissertation of a Candidate of Medical Sciences: 3.1.6. Moscow, 2025.

6. Титов К.С., Маркин А.А., Шурыгина Е.И. и др. Морфологический и иммуногистохимический анализ опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов, M2-макрофагов, BCL6 и SOX10 в опухолевом микроокружении узловой меланомы кожи. *Опухоли головы и шеи*. 2023; 13 (1): 65-74. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-1-65-74>. / Titov K.S., Markin A.A., Schurygina E.I et al. Morphological and immunohistochemical analysis of tumor-infiltrating lymphocytes, M2 macrophages, BCL6, and SOX10 in the tumor microenvironment of nodular skin melanoma. *Head and Neck Tumors*. 2023; 13 (1):65-74 (In Russian). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-1-65-74>.

7. Gao J., Tan W., Yuan L. et al. Antitumour mechanisms of traditional Chinese medicine elicited by regulating tumour-associated macrophages in solid tumour microenvironments. *Heliyon*. 2024; 10 (5): e27220. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27220>

8. Park S.M., Chen C.-J.J., Verdon D.J. et al. Proliferating macrophages in human tumours show characteristics of monocytes responding to myelopoietic growth factors. *Frontiers in immunology*. 2024;15:1412076. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1412076>.

9. Tan Y., Wang M., Zhang Y. et al. Tumor-Associated Macrophages: A Potential Target for Cancer Therapy. *Frontiers in oncology*. 2021; 11: 693517. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.693517>

10. Thomas-Pfaab M., Annereau J.-P., Munsch C. et al. CD10 expression by melanoma cells is associated with aggressive behavior in vitro and predicts rapid metastatic progression in humans. *Journal of dermatological science*. 2013; 69 (2): 105-113. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2012.11.003>.

11. Seo J., Ha G., Lee G. et al. Modeling tumor-immune interactions using hybrid spheroids and microfluidic platforms for studying tumor-associated macrophage polarization in melanoma. *Acta biomaterialia*. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.10.036>.

12. Blanc F., Bertho N., Piton G. et al. Deciphering the immune reaction leading to spontaneous melanoma regression: initial role of MHCII(+) CD163(-) macrophages. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*. 2023; 72 (11): 3507-3521. <https://doi.org/10.1007/s00262-023-03503-6>.

13. Umiker B., Hashambhoy-Ramsay Y., Smith J. et al. Inhibition of LILRB2 by a Novel Blocking Antibody Designed to Reprogram Immunosuppressive Macrophages to Drive T-Cell Activation in Tumors. *Molecular cancer therapeutics*. 2023; 22 (4): 471-484. <https://doi.org/10.1158/1535-7163>.

14. Roh-Johnson M., Shah A.N., Stonick J.A. et al. Macrophage-Dependent Cytoplasmic Transfer during Melanoma Invasion In Vivo. *Developmental cell*. 2017; 43 (5): 549-562.e6. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.11.003>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Титов К.С. – разработка дизайна исследования; Маркин А.А. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Сведения об авторах. Титов Константин Сергеевич – д-р мед. наук, проф., проф. кафедры онкологии и рентгенодиагностики им.акад. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы», вед. науч. сотр. ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>, Маркин Александр Андреевич – соискатель кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. акад. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы», врач-онколог, «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», markinalexander1993@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9180-9264>.

Поступила: 14.01.2026 / Принята к публикации: 11.02.2026



DOI 10.25789/YMJ.2026.93.25

УДК 577.2:616.89

Ассоциация гена дофаминергической системы *ANKK1 (DRD2)* с уровнем тревоги и депрессии в изолированной якутской популяции

А.В. Крылов¹, Н.И. Павлова¹, А.А. Бочуров¹, М.В. Яковлева^{1,2}, С.К. Кононова¹

¹ ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», ул. Кулаковского, д.6, г. Якутск, 677000, Россия

² ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский психоневрологический диспансер», ул. Лермонтова, д. 178, г. Якутск, 677010, Россия

Аннотация. Ввиду противоречивости данных о роли вариации rs1800497 гена *ANKK1 (DRD2)* в развитии аффективных расстройств особый интерес представляет его изучение в изолированных популяциях. В настоящем исследовании впервые изучена ассоциация вариации rs1800497 (Taq1A) с уровнем тревоги и депрессии, оцененным по шкале HADS, в якутской популяции на выборке из 148 чел. Методом ПЦР-ПДРФ показано, что носительство минорного T-аллеля статистически значимо ассоциировано с повышенной вероятностью наличия тревожно-депрессивной симптоматики (OR = 2,07; 95% ДИ: 1,05–4,10). Полученные результаты свидетельствуют о потенциальном вкладе данного генетического варианта в патогенез аффективных расстройств в изучаемой популяции. Необходимы дальнейшие исследования на расширенных выборках для подтверждения выявленных ассоциаций

Ключевые слова: *ANKK1, DRD2, rs1800497, Taq1A, депрессия, тревога, HADS, якутская популяция, генетическая ассоциация*

Abstract. Given the contradictory data on the role of the *ANKK1 (DRD2)* gene rs1800497 variant in the development of affective disorders, its study in isolated populations is of particular interest. This study is the first to investigate the association of the rs1800497 (Taq1A) variant with the levels of anxiety and depression, assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), in the Yakut population on a sample of 148 individuals. Using the PCR-RFLP method, it was shown that carriage of the minor T-allele is statistically significantly associated with an increased likelihood of anxiety-depressive symptoms (OR = 2.07; 95% CI: 1.05–4.10). The obtained results indicate a potential contribution of this genetic variant to the pathogenesis of affective disorders in the studied population. Further studies on expanded samples are required to confirm the identified associations.

Keywords: *ANKK1, DRD2, rs1800497, Taq1A, depression, anxiety, HADS, Yakut population, genetic association*

Финансирование. Исследование выполнено в рамках НИР «Молекулярно-генетические особенности развития наследственно-обусловленной патологии, многофакторных заболеваний и коморбидных состояний в Северо-Восточном регионе России» с использованием УНУ «Геном Якутии» №USU_507512.

Для цитирования: Крылов А.В., Павлова Н.И., Бочуров А.А., Яковлева М.В., Кононова С.К. Ассоциация гена дофаминергической системы *ANKK1 (DRD2)* с уровнем тревоги и депрессии в изолированной якутской популяции. Якутский медицинский журнал. 2026. 93(1): 120-124. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2026.93.25>

Введение. Дофаминергическая система выступает ключевым регулятором эмоционального поведения, а нарушения в его работе лежат в основе ряда нейropsychиатрических расстройств [1]. Вариация rs1800497 (Taq1A), расположенная в гене *ANKK1* вблизи локуса рецептора дофамина D2, остается в центре внимания психиатрической генетики на протяжении десятилетий. Было

обнаружено, что нарушение регуляции дофаминергической функции и сигнализации участвует в нескольких психиатрических расстройствах как тревожное, депрессивное [2], синдром дефицита внимания и гиперактивности [3], алкогольная зависимость [4] и шизофрения [5]. Значимость вариации rs1800497 для аффективной сферы обусловлена ключевой ролью дофаминовых D2-рецепторов (кодируемых

геном *DRD2*) в регуляции эмоций и мотивации [6]. Эти рецепторы в высокой концентрации представлены в стриатуме, префронтальной коре и миндалине – структурах, образующих нейронные цепи вознаграждения, когнитивного контроля и обработки негативных стимулов [6, 7]. Ключевым аргументом в пользу функциональной роли данной вариации являются данные нейровизуализации, демонстриру-