

Гистологические и молекулярные особенности опухолевой пластичности рака желудка при сахарном диабете

С.И. Пацкань¹, Ю.И. Стрельченко², Е.В. Прокопенко², А.С. Гуденова²

¹Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия

²Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Опухолевая пластичность рака желудка является ключевым фактором, определяющим способность опухолевых клеток к метаболической адаптации, инвазии и формированию резистентности к противоопухолевой терапии. Ее реализация определяется координированной активацией сигнально-метаболических и микросредовых контуров, включающих различные факторы роста, ангиогенез и ремоделирование стромы. Существенное влияние на данные процессы оказывают как гистологический тип опухоли, так и сопутствующие заболевания, включая сахарный диабет, способные модифицировать опухолевый метаболизм и микроокружение.

Цель — оценить влияние гистологического типа и сахарного диабета на сигнально-метаболические и микросредовые механизмы опухолевой пластичности при раке желудка.

Материалы и методы. Обследованы 112 пациентов с аденокарциномой желудка, распределенных на четыре группы в зависимости от гистологического типа по Lauren (кишечный и диффузный) и наличия сахарного диабета. Иммуногистохимическим методом определяли экспрессию IGF-1R, тимидинфосфорилазы, TGF-β1, VEGF-A и маркера пролиферативной активности опухолевой клетки (Ki-67) с последующей количественной оценкой (H-score и доля положительных клеток). Статистический анализ проводили с учетом межгрупповых различий.

Результаты. У пациентов с сахарным диабетом выявлено достоверное повышение экспрессии IGF-1R, TGF-β1 и VEGF-A вне зависимости от гистологического типа, что свидетельствует об активации пролиферативных, ангиогенных и микросредовых сигнальных путей. Ki-67 не различался между группами. Диффузный тип рака желудка характеризовался более выраженной активацией ангиогенно-стромальных контуров по сравнению с кишечным типом.

Вывод. Сахарный диабет ассоциирован с усилением активации сигнально-метаболических и микросредовых механизмов опухолевой пластичности рака желудка, формируя адаптивно-инвазивный фенотип опухоли и ее пластичность. Полученные данные подчеркивают значимость изучения метаболического статуса пациента и гистологического типа опухоли при выборе терапевтической стратегии и прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: рак желудка, опухолевая пластичность, сигналинг IGF-1R, тимидинфосфорилаза, сахарный диабет

Как цитировать

Пацкань С.И., Стрельченко Ю.И., Прокопенко Е.В., Гуденова А.С. Гистологические и молекулярные особенности опухолевой пластичности рака желудка при сахарном диабете. *Педиатр*. 2026;17(2):38–44. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.34.20.004>.

Histological and molecular characteristics of tumor plasticity in gastric cancer with diabetes mellitus

Sergey I. Patskan¹, Yuri I. Strelchenko², Ekaterina V. Prokopenko², Anastasia S. Gudenova²

¹G.V. Bondar Republican Oncology Center, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

²Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Tumor plasticity in gastric cancer is a key determinant of the ability of tumor cells to undergo metabolic adaptation, invasion, and the development of resistance to anticancer therapy. Its implementation is driven by the coordinated activation of signaling–metabolic and microenvironmental networks, including various growth factors, angiogenesis, and stromal remodeling. These processes are significantly influenced by both the histological type of the tumor and comorbid conditions, including diabetes mellitus, which can modify tumor metabolism and the tumor microenvironment.

Aim. To assess the impact of histological type and diabetes mellitus on signaling–metabolic and microenvironmental mechanisms of tumor plasticity in gastric cancer.

Materials and methods. A total of 112 patients with gastric adenocarcinoma were examined and divided into four groups according to Lauren histological classification (intestinal and diffuse types) and the presence of diabetes mellitus. The expression of IGF-1R, thymidine phosphorylase (TP), TGF- β 1, VEGF-A, and Ki-67 was assessed by immunohistochemistry with subsequent quantitative evaluation (H-score and percentage of positive cells). Statistical analysis was performed with consideration of intergroup differences.

Results. Patients with diabetes mellitus demonstrated a significant increase in the expression of IGF-1R, TP, TGF- β 1, and VEGF-A regardless of histological type, indicating activation of proliferative, angiogenic, and microenvironmental signaling pathways. Ki-67 expression did not differ between the groups. The diffuse type of gastric cancer was characterized by a more pronounced activation of angiogenic-stromal interactions compared with the intestinal type.

Conclusions. Diabetes mellitus is associated with enhanced activation of signaling–metabolic and microenvironmental mechanisms underlying tumor plasticity in gastric cancer, contributing to the formation of an adaptive and invasive tumor phenotype. These findings highlight the importance of considering both the metabolic status of the patient and the histological type of the tumor when selecting therapeutic strategies and predicting disease outcomes.

Keywords: gastric cancer, tumor plasticity, IGF-1R signaling, thymidine phosphorylase, diabetes mellitus

To cite this article

Patskan S.I., Strelchenko Yu.I., Prokopenko E.V., Gudenova A.S. Histological and molecular characteristics of tumor plasticity in gastric cancer with diabetes mellitus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2026;17(2):38–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2026.34.20.004>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак желудка занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности в мире, что обусловлено его высокой биологической агрессивностью, склонностью к метастазированию и резистентностью к стандартной терапии [1, 2]. Гетерогенность опухоли и ее микроокружения являются ключевыми факторами, определяющими вариативность клинического течения, прогностическую неопределенность и формирование лекарственной устойчивости [3, 4]. Генетическая, гистологическая и фенотипическая неоднородность опухолевых клеток в сочетании с их взаимодействием с клетками микроокружения формирует основу опухолевой пластичности, инвазии и метастатического потенциала [5]. Современные исследования направлены на изучение сигнально-метаболических механизмов и межклеточных взаимодействий, что позволяет не только уточнить фундаментальные патофизиологические процессы, но и выявить новые биомаркеры инвазии и резистентности к терапии [6–8].

Тимидинфосфорилаза (ТФ, PD-ECGF) является ключевым ферментом нуклеотидного обмена, а также ангиогенным фактором, участвующим в опухолевой прогрессии [9, 10]. В ряде исследований ТФ рассматривается преимущественно как маркер опухолевой агрессивности, ассоциированный с неоангиогенезом, неблагоприятными морфологическими признаками и инвазивным ростом при многих злокачественных новообразованиях, включая рак желудка [11, 12].

Сахарный диабет, число пациентов с которым превышает 500 млн человек и продолжает увеличиваться, рассматривается в литературе как фактор риска или неблагоприятного прогноза [13, 14]. Однако его роль как системного метаболического модификатора течения онкологических заболеваний, включая сигнально-метаболические пути и микроокружение, остается недостаточно исследованной [15, 16]. В совокупности это определяет актуальность комплексного анализа взаимосвязей ТФ, опухолевого микроокружения и сахарного диабета (СД) при раке желудка [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Охарактеризовать патофизиологические механизмы опухолевой пластичности при раке желудка в зависимости от гистологического типа опухоли по Lauren на основе комплексного анализа иммуногистохимических показателей, а также оценить влияние сахарного диабета и гистологического варианта опухоли на параметры оси IGF-1R–ТФ, маркеры сигнальных путей пластичности, проангиогенного профиля и пролиферативной активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное обсервационное исследование с факторным дизайном 2×2 на базе ГБУ ДНР «Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря» и ФГБОУ ВО «Донецкий государственный

медицинский университет имени М. Горького». В исследование включены 112 пациентов с морфологически верифицированной аденокарциномой желудка, распределенных на четыре группы по 28 пациентов: 1) рак желудка кишечный + СД; 2) рак желудка кишечный без СД; 3) рак желудка диффузный + СД; 4) рак желудка диффузный без СД.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; впервые выявленный эпителиальный рак желудка (аденокарцинома) с морфологической верификацией; определенный тип по Lauren; установленный статус СД (по медицинской документации, терапии или лабораторным критериям); наличие диагностической биопсии опухоли до начала системной противоопухолевой терапии; информированное согласие пациента.

Критерии исключения: нейроэндокринные опухоли, лимфомы, гастроинтестинальные стромальные и другие неэпителиальные новообразования; невозможность определения типа по Lauren; неудовлетворительное качество материала для иммуногистохимического анализа.

Биопсийная ткань опухоли желудка получена до начала системной противоопухолевой терапии. Для оценки экспрессии ТФ и сигнальных маркеров проводилось иммуногистохимическое исследование: IGF-1R, ТФ, TGF-β1, VEGF-A, Ki-67 (Dako/Agilent, Дания). Результаты для IGF-1R, ТФ, TGF-β1, VEGF-A оценивались полуколичественным «балльником» H-score (0–300); Ki-67 — как доля позитивных опухолевых клеток (%).

Математические методы. Математическая обработка выполнялась в Microsoft Office Excel 2019 и StatTech 3.1.8 («Статтех», Россия¹). Применялись методы описательной статистики и дисперсионного анализа для оценки межгрупповых различий и ассоциаций между показателями.

Распределение данных проверялось стандартными методами. Основной анализ групповых различий проводился двухфакторным дисперсионным анализом (дизайн 2×2) с оценкой главных эффектов Lauren, СД и их взаимодействия (Lauren×СД).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были изучены иммуногистохимический профиль оси IGF-1R–ТФ–TGF-β1/VEGF-A (рис. 1–4) и пролиферация (Ki-67). Медиана показателей IGF-1R (полуколичественные баллы экспрессии H-score) при кишечном типе рака желудка составила 132 (100; 171) балла без СД и 194 (152; 235) балла при СД; изменение на 62 балла (47%), статистически значимо ($p < 0,01$). При диффузном типе: 131 (97; 167) балл без СД и 222 балла (171; 249) при СД; изменение на 91 балл (69,5%; $p < 0,001$). Межгрупповые различия между кишечным и диффузными типами в обеих группах отсутствовали ($p > 0,05$).

Выявленное повышение интегрального показателя экспрессии IGF-1R при СД отражает модифицирующее влияние метаболического фона на сигнально-метаболические контуры опухоли.

¹ Регистрация программы для ЭВМ № 2020615715 от 29.05.2020 г.

Медиана экспрессии ТФ (H-score) при кишечном типе составила 122 (92; 153) балла без СД и 171 (133; 202) балл при СД; увеличение на 49 баллов (40,2%; $p < 0,01$). При диффузном типе: 144 (113; 182) и 223 (187; 228) балла соответственно, с увеличением на 79 баллов (54,9%; $p < 0,001$). При межгрупповом сравнении выявлено, что при СД медиана экспрессии ТФ в диффузном типе превышает таковую в кишечном на 52 балла (30,4%; $p < 0,001$), что может отражать типоспецифическую конфигурацию сигнально-метаболических контуров опухолевой пластичности.

Медиана экспрессии TGF- β 1 (H-score) при кишечном типе составила 111 (87; 141) баллов без СД и 160 (127; 189) баллов при СД; увеличение на 49 баллов (44,1%; $p < 0,01$). При диффузном типе: 171 (139; 197) и 241 (198; 265) балл со-

ответственно с увеличением на 70 баллов (40,9%; $p < 0,001$). При межтиповом сравнении выявлены статистически значимые различия как без СД — на 60 баллов (54,1%; $p < 0,001$), так и при СД — на 81 балл (50,6%; $p < 0,001$).

Медиана экспрессии VEGF-A (H-score) при кишечном типе составила 132 (105; 166) балла без СД и 178 (142; 217) баллов при СД; увеличение на 46 баллов (34,8%; $p < 0,05$). При диффузном типе: 159 (123; 192) баллов без СД и 222 (181; 249) балла при СД с увеличением на 63 балла (39,6%; $p < 0,001$). При сравнении типов рака на фоне СД медиана VEGF-A при диффузном типе отличается от кишечного на 44 балла (24,7%; $p < 0,001$).

Медиана Ki-67 при кишечном типе рака составила 47% (33; 57) без СД и 54% (42; 63) при СД; изменение на 7%

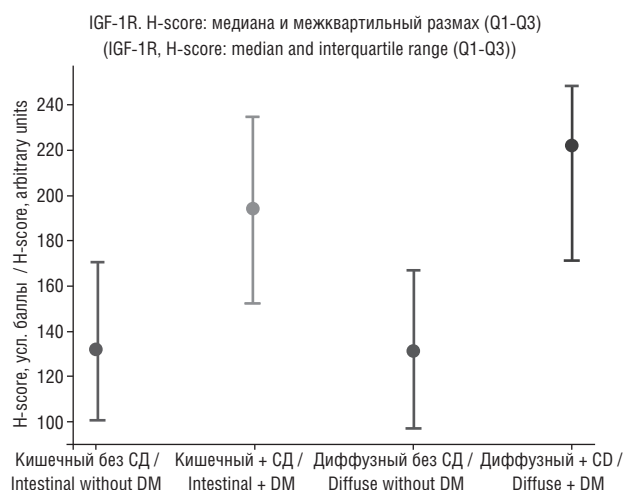


Рис. 1. Иммуногистохимический профиль экспрессии IGF-1R при раке желудка в зависимости от гистологического типа и наличия сахарного диабета (СД) (рисунок авторов данной статьи)

Fig. 1. Immunohistochemical expression profile of IGF-1R in gastric cancer depending on histological type and the presence of diabetes mellitus (DM) (figure by the authors of this article)

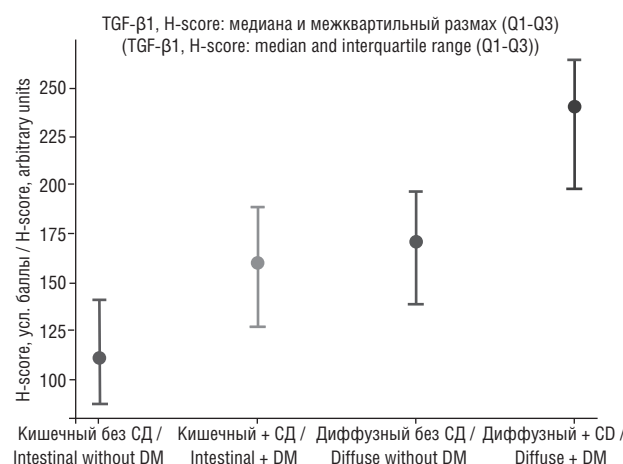


Рис. 3. Иммуногистохимический профиль экспрессии TGF- β 1 при раке желудка в зависимости от гистологического типа и наличия сахарного диабета (СД) (рисунок авторов данной статьи)

Fig. 3. Immunohistochemical expression profile of TGF- β 1 in gastric cancer depending on histological type and the presence of diabetes mellitus (DM) (figure by the authors of this article)

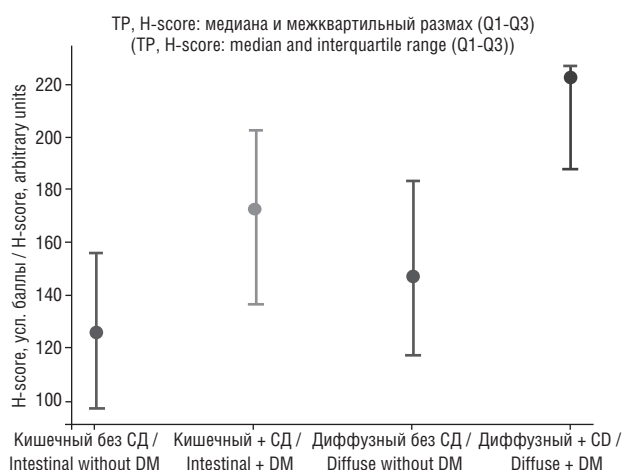


Рис. 2. Иммуногистохимический профиль экспрессии ТФ при раке желудка в зависимости от гистологического типа и наличия сахарного диабета (СД) (рисунок авторов данной статьи)

Fig. 2. Immunohistochemical expression profile of TP in gastric cancer depending on histological type and the presence of diabetes mellitus (DM) (figure by the authors of this article)

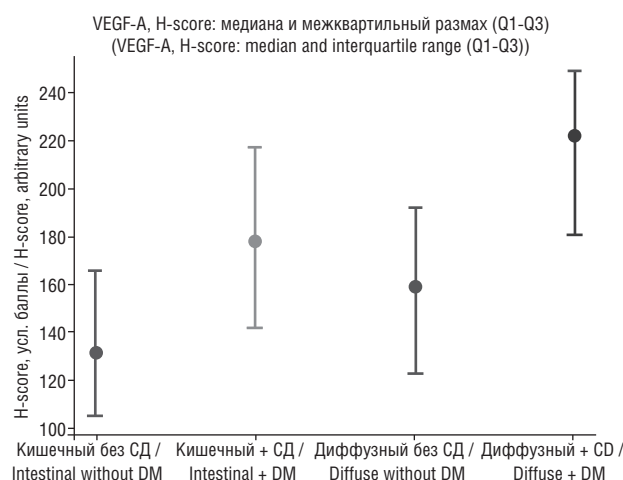


Рис. 4. Иммуногистохимический профиль экспрессии VEGF-A при раке желудка в зависимости от гистологического типа и наличия сахарного диабета (СД) (рисунок авторов данной статьи)

Fig. 4. Immunohistochemical expression profile of VEGF-A in gastric cancer depending on histological type and the presence of diabetes mellitus (DM) (figure by the authors of this article)

статистически незначимо ($p > 0,05$). При диффузном типе: 38% (27; 49) без СД и 44% (32; 54) при СД; изменение на 6%, статистически незначимо ($p > 0,05$). Медиана Ki-67 в диффузном типе рака желудка статистически значимо не отличается от кишечного типа в обеих группах ($p > 0,05$).

Таким образом, на фоне СД отмечается одновременное повышение экспрессии IGF-1R, ТФ, TGF- β 1 и VEGF-A, что указывает на повышение вероятности включения взаимосвязанных контуров: IGF-1R-сигналинга как регулятора внутриклеточных программ выживания и перераспределения метаболических ресурсов; ТФ как ферментативного и цитокиноподобного медиатора, сопрягающего метаболизм нуклеозидов с реакциями микросреды; ангиогенного контура VEGF-A и TGF- β 1-опосредованного контура стромального ремоделирования.

Отсутствие статистически значимых различий по Ki-67 внутри Lauren-типов при СД свидетельствует об отсутствии прямой линейной связи пролиферативной активности от данных сигнально-метаболических осей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях СД формируется гормонально-метаболический фон, характеризующийся гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью и повышением уровней факторов, функционально близких к IGF, что приводит к стойкой активации IGF-1R и его сигнальных каскадов PI3K/AKT/mTOR и MAPK/ERK. Это создает фон для перераспределения внутриклеточных ресурсов опухолевых клеток в сторону роста, метаболической адаптации и ремоделирования микросреды.

Полученное статистически значимое повышение экспрессии IGF-1R при СД как при кишечном, так и при диффузном типах рака желудка, и усиление его ассоциации с ТФ-активностью подтверждает модифицирующее влияние метаболических нарушений на сигнально-регуляторные контуры опухоли. Отсутствие межтиповых различий по уровню IGF-1R указывает на универсальность данного механизма, независимого от морфогенетического варианта опухоли, и свидетельствует о том, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность выступают системными драйверами опухолевой пластичности.

Параллельное увеличение экспрессии ТФ при СД, особенно выраженное при диффузном типе рака, подтверждает гипотезу о тесном сопряжении гормонально-метаболической регуляции с путями тимидинового обмена. В рамках данного исследования это указывает на «метаболическую настройку» опухоли за счет усиления сальваж-пути утилизации нуклеозидов. Активация данного механизма повышает доступность тимидиновых производных, что позволяет опухолевым клеткам эффективно адаптироваться к условиям гипоксии и оксидативного стресса, характерных для быстрорастущей опухолевой ткани. ТФ обладает также выраженной цитокиноподобной активностью и является одним из ключевых факторов ангиогенеза. Выявленное повышение экспрессии ТФ на фоне СД, особенно при диффуз-

ном типе опухоли, является важным звеном формирования проангиогенного микросредового фенотипа.

Дополнительным подтверждением системного характера изменений при СД является статистически значимое повышение экспрессии TGF- β 1, наиболее выраженное при диффузном типе. Активация TGF- β -сигналинга с патофизиологических позиций указывает на усиление стромогенного ответа опухоли, сопровождающегося функциональной перестройкой фибробластов и ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса. Эти процессы лежат в основе формирования плотной фиброзной стромы, изменения архитектоники микрососудистого русла, а также способны влиять на лекарственную доступность и гипоксический градиент — факторы, которые интерпретируются как компоненты опухолевой пластичности.

Ki-67 отражает долю клеток в активных фазах клеточного цикла и может меняться быстрее, чем реализуются микросредовые сдвиги (ангиогенез, стромальная перестройка) и метаболические адаптации. Кроме того, в гетерогенной опухоли Ki-67 зависит от зоны забора материала: инвазивный край, центральные зоны, участки некроза и гипоксии. Таким образом, отсутствие статистически значимых различий по Ki-67 при одновременном повышении экспрессии компонентов оси IGF-1R–ТФ–TGF- β 1/VEGF-A свидетельствует о том, что пролиферация не является прямым линейным «выходом» данных сигнально-метаболических контуров. В совокупности это ограничивает диагностическую чувствительность Ki-67 как интегрального маркера опухолевой пластичности.

С позиций патофизиологии опухолевая пластичность может рассматриваться как способность опухолевой системы переключать программы роста, инвазии и взаимодействия с микросредой под влиянием факторов, включая СД, гипоксию, лекарственное давление и медиаторы воспаления. В этом контексте ось IGF-1R–ТФ–VEGF-A может выступать в качестве маркера эпителиально-мезенхимальной трансформации и опухолевой пластичности: IGF-1R и ТФ отражают метаболическую и сигнальную готовность к перестройке, VEGF-A — способность обеспечивать ресурсное снабжение, TGF- β 1 — потенциал ремоделирования механических и диффузионных свойств ткани.

С точки зрения клональной эволюции устойчивое повышение ТФ-активности при СД может рассматриваться как селективное преимущество клонов, более эффективно использующих тимидиновый путь. Такие клоны обладают повышенной устойчивостью к метаболическим условиям и колебаниям доступности субстратов, а также способны быстрее восстанавливать пул нуклеотидов при репарации ДНК. Сопутствующая активация ангиогенеза и стромогенеза формирует микросреду, поддерживающую сосуществование различных субклонов, что указывает на наличие «метаболической селекции» при СД и смещение опухолевого метаболизма в сторону сопряженности IGF-1R–ТФ и микросредовых контуров.

ТФ может быть рассмотрена двояко: как компонент активации/инактивации 5-фторурацила через пути тимидинового обмена и как фактор микросреды, в частности фактор роста. Это позволяет концептуально разделить «терапевтический» эффект ТФ, связанный с чувствительностью к фторпиримидинам, и «биологический» эффект, ассоциированный с ангиогенезом, стромальной перестройкой и инвазивным ростом.

В целом полученные данные формируют патогенетическую модель, основанную на согласованных изменениях маркеров и их ассоциаций, в которой сахарный диабет выступает как системный модификатор, повышающий вероятность сопряженной активации метаболического (IGF-1R–ТФ) и микросредового (VEGF-A, TGF- β 1) контуров. Это расширяет спектр доступных опухоли траекторий поведения и способствует поддержанию клональной гетерогенности.

ВЫВОДЫ

1. У больных раком желудка выявлена гетерогенность экспрессии IGF-1R, ТФ, TGF- β 1 и VEGF-A, отражающая различия в регуляции опухолевой пластичности на доклиническом этапе. Значения IGF-1R и ТФ были статистически значимо выше на 69,5 и 54,9% у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД ($p < 0,05$), независимо от гистологического типа опухоли. Полученные данные свидетельствуют о метаболически опосредованной перестройке сигнальных каскадов, регулирующих рост и выживание опухолевых клеток. Это подтверждает патофизиологическую роль системных метаболических путей в формировании биологического поведения опухоли.

2. Пролиферативная активность опухоли, оцениваемая по Ki-67, статистически значимо не различалась ни между гистологическими типами рака желудка, ни между группами СД+/СД– ($p > 0,05$). Это свидетельствует о переключении биологического поведения опухоли от пролиферативного к инвазивно-адаптационному режиму с усилением фенотипической пластичности.

3. Пролиферативная активность опухоли, оцениваемая по индексу Ki-67, отражает темп клеточного обновления, од-

нако не является ключевым фактором инвазивного биологического поведения рака желудка. Снижение или умеренные значения Ki-67 на фоне повышенной экспрессии ТФ, TGF- β 1 и VEGF-A указывают на смещение опухолевого роста в сторону адаптивно-инвазивных механизмов.

4. Сахарный диабет выступает системным модифицирующим фактором в патогенезе рака желудка, усиливая сопряженность между сигнально-метаболическими, ангиогенными и стромальными механизмами опухолевой пластичности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee J.S. Evolving molecular subtypes of gastric cancer: from past classifications to present consensus and future directions for precision therapy. *J Gastric Cancer*. 2026;26(1):16–30. <https://doi.org/10.5230/jgc.2026.26.e12>.
2. Wu M., Yuan S., Liu K., Wang C., Wen F. Gastric cancer signaling pathways and therapeutic applications. *Technol Cancer Res Treat*. 2024;23:15330338241271935. <https://doi.org/10.1177/15330338241271935>.
3. Sexton R.E., Hallak M.N.A., Uddin M.H., Diab M., Azmi A.S. Gastric cancer heterogeneity and clinical outcomes. *Technol Cancer Res Treat*. 2020;19:1533033820935477. <https://doi.org/10.1177/1533033820935477>.
4. Bakir B., Chiarella A.M., Pitarresi J.R., Rustgi A.K. EMT, MET, plasticity, and tumor metastasis. *Trends Cell Biology*. 2020;30(10):764–776. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.07.003>.
5. Böger C., Behrens H.M., Röcken C. Ki67 an unsuitable marker of gastric cancer prognosis unmasks intratumoral heterogeneity. *J Surg Oncol*. 2016;113(1):46–54. <https://doi.org/10.1002/jso.24104>.
6. Bhat G.R., Sethi I., Sadida H.Q., Rah B., Mir R., Algehainy N. et al. Cancer cell plasticity: from cellular, molecular, and genetic mechanisms to tumor heterogeneity and drug resistance. *Cancer Metastasis Rev*. 2024;43(1):197–228. <https://doi.org/10.1007/s10555-024-10172-z>.

7. Pérez-González A., Bévant K., Blanpain C. Cancer cell plasticity during tumor progression, metastasis and response to therapy. *Nat Cancer*. 2023;4(8):1063–1082. <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00595-y>.
8. Gupta P.B., Pastushenko I., Skibinski A., Blanpain C., Kuperwasser C. Phenotypic plasticity: driver of cancer initiation, progression, and therapy resistance. *Cell Stem Cell*. 2019;24(1):65–78. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.11.011>.
9. Inoue S., Umekita N., Kitamura M. Thymidine phosphorylase activity for predicting prognosis in patients with gastric cancer. *Nihon Gekakei Rengo Gakkaishi*. 2004;29(1):13–17. https://doi.org/10.4030/jjcs1979.29.1_13.
10. Bijnsseldorp I., Capriotti F., Kruijff F. et al. Thymidine phosphorylase in cancer cells stimulates human endothelial cell migration and invasion by the secretion of angiogenic factors. *Br J Cancer*. 2011;104(7):1185–1192. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.74>.
11. Elamin Y.Y., Raftoy S., Osman N. et al. Thymidine phosphorylase in cancer: enemy or friend? *Cancer Microenviron*. 2016;9(1):33–43. <https://doi.org/10.1007/s12307-015-0173-y>.
12. Shimaoka S., Matsushita S., Nitanda T., Matsuda A., Nioh T., Suenaga T. et al. The role of thymidine phosphorylase expression in the invasiveness of gastric carcinoma. *Cancer*. 2000;88(10):2220–2227.
13. Cheung K.S., Chan E.W., Chen L., Seto W.K., Wong I.C.K., Leung W.K. Diabetes increases risk of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication: a territory-wide study with propensity score analysis. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1769–1775. <https://doi.org/10.2337/dc19-0437>.
14. Hu D., Peng F., Niu W. Risk of diabetes associated with cancer development. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):429. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6619>.
15. Wang L., Zhang Z. Diabetes mellitus and gastric cancer: correlation and potential mechanisms. *J Diabetes Res*. 2023;2023:4388437. <https://doi.org/10.1155/2023/4388437>.
16. Yen Y.H., Wei J.C.C., Yen F.S., Kao Y.S., Lin H.J., Cho D.Y. et al. Microvascular complications and cancer risk in type 2 diabetes: a population-based study. *Cancers*. 2025;17(11):1760. <https://doi.org/10.3390/cancers17111760>.
17. Zhang Y.Y., Li Y.J., Xue C.D., Li S., Gao Z.N., Qin K.R. Effects of T2DM on cancer progression: pivotal precipitating factors and underlying mechanisms. *Front Endocrinol*. 2024;15:1396022. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1396022>.

ОБ АВТОРАХ

Сергей Игоревич Пацкань, врач-онколог, Онкологическое хирургическое отделение № 10, Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия; ORCID: 0009-0004-4012-9500; eLibrary SPIN: 9042-0771; e-mail: sergeypatskan99@gmail.com

Юрий Игоревич Стрельченко, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии им. проф. Н.Н. Транквилиати, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия; ORCID: 0009-0009-3154-5509; eLibrary SPIN: 4891-6898; e-mail: strelchenkoiurii@gmail.com

***Екатерина Валерьевна Прокопенко**, студентка 5-го курса, лечебный факультет № 2, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; адрес: Россия, Донецкая Народная Республика, 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16; ORCID: 0009-0008-7730-501X; eLibrary SPIN: 4758-2123; e-mail: prokopenko.yekaterina03@mail.ru

Анастасия Сергеевна Гудёнова, студентка 6-го курса, педиатрический факультет, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия; ORCID: 0009-0008-8884-1969; eLibrary SPIN: 2353-6017; e-mail: anasteisha12082003@rambler.ru

AUTHORS' INFO

Sergey I. Patskan, Oncologist, Surgical Oncology Department No. 10, G.V. Bondar Republican Oncology Center, Donetsk People's Republic, Donetsk, Russia; ORCID: 0009-0004-4012-9500; eLibrary SPIN: 9042-0771; e-mail: sergeypatskan99@gmail.com

Yuri I. Strelchenko, MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology named after Prof. N.N. Tranquilitati, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk People's Republic, Donetsk, Russia; ORCID: 0009-0009-3154-5509; eLibrary SPIN: 4891-6898; e-mail: strelchenkoiurii@gmail.com

***Ekaterina V. Prokopenko**, 5-th year student, Medical Faculty No. 2, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; address: 16 Ilyicha ave., Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russia; ORCID: 0009-0008-7730-501X; eLibrary SPIN: 4758-2123; e-mail: prokopenko.yekaterina03@mail.ru

Anastasia S. Gudenova, 6-th year student, Pediatric Faculty, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia; ORCID: 0009-0008-8884-1969; eLibrary SPIN: 2353-6017; e-mail: anasteisha12082003@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author