

Кыргызстандын саламаттык сактоо
илимий-практикалык журналы
2025, № 3, б. 32-38

Здравоохранение Кыргызстана
научно-практический журнал
2025, №, 3 с. 32-38

Health care of Kyrgyzstan
scientific and practical journal
2025, No 3, pp. 32-38

УДК: 618.19-006:616-056.52-053.9

Сүт беши рагынын подтиптеринин гетерогендуулүгү жана алардын семирүү, курак менен байланышы: фактылар, механизмдер жана Кыргызстандын саламаттык сактоо системасы үчүн багыттар

Я. Б. Карабаева, Ч. С. Доолоталиева

Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигине караштуу Улуттук онкология жана гематология борбору, Бишкек, Кыргыз Республикасы

МАКАЛА ЖӨНҮНДӨ МААЛЫМАТ КОРУТУНДУ

Негизги сөздөр:

Эмчек безинин рагы
Молекулярдык подтиптер
семирүү
ДМИ
Пременопауза
Постменопауза
Эпидемиология
Кыргызстан

Киришүү. Эмчек безинин рагы (ЭБР) аялдардын арасында эң кеңири кездешкен онкологиялык оорулардан бири болуп саналат. Анын биологиялык гетерогендиги ар кандай молекулярдык подтиптердин болушуна байланыштуу, алар оору жүгүрүшүн, болжолун жана дарылоонун тандалышын аныктайт. Оорунун өнүгүшүнө жана ооруган аялдардын ден соолугуна олуттуу таасирин тийгизген факторлордун бири — семирүү, анын таасири менопауза статусуна жараша өзгөрөт. Кыргызстан сыяктуу өлкөлөрдө, мында эпидемиологиялык абал жана саламаттыкты сактоо мүмкүнчүлүктөрү өзгөчөлүктөргө ээ болгондуктан, ушул көйгөйдүн учурдагы абалын комплекстүү талдап, негизги көйгөйлөрдү аныктап, ракты алдын алуу, аны диагноздоо жана дарылоону өркүндөтүү багыттарын белгилөө зарыл.

Максат. Эмчек безинин рагынын (ЭБР) эпидемиологиясын, молекулярдык подтиптердин клиникалык маанисин жана семирүүнүн, жаш курактын таасирин (менопаузага чейинки жана кийин) бириктирген анализди сунуштоо.

Материалдар жана ыкмалар. 2013–2024-жылдар аралыгындагы рецензияланган журналдардагы макалалар жана эл аралык отчеттор (PubMed, Cochrane, ДССУ, SEER, GLOBOCAN) изилденди.

Жыйынтыктар. Люминалдык подтиптер үстөм, ал эми үч эсе терс подтип сейрек, бирок эрте рецидивдердин олуттуу үлүшүнө жооп берет. Дене массасынын индекси (ДМИ) менен тобокелдиктин байланышы менопаузальдык статуска көз каранды: пременопаузада жогору ДМИ — тобокелдиктин төмөндөшү, постменопаузада — жогорулашы. Кыргызстанда стандартташкан оорутуулук көрсөткүчү Азиянын орто деңгээлинен төмөн болгону менен өсүү тенденциясы байкалууда.

Жыйынтык. Кыргызстан үчүн артыкчылыктар: скринингдин камтуусун жогорулатуу, жашоо образына байланышкан факторлорду башкаруу, иммуногистохимия жана генетикалык тесттерге жеткиликтүүлүк -

Адрес для переписки:

Карабаева Яна Батыркуловна, 720020,
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева 92а
Национальный центр онкологии и гематологии (НЦОГ)
Тел.: +996 550 309 009
E-mail: karabaevayana@gmail.com

Contacts:

Karabaeva Yana Batyrculovna, 720020,
92 a, Akchunbaev str, Bishkek, Kyrgyz Republic
National Center of Oncology and Hematology (NCOG)
Phone: +996 550 309 009
E-mail: karabaevayana@gmail.com

Для цитирования:

Карабаева Я. Б., Доолоталиева Ч. С. Гетерогенность подтипов рака молочной железы и их связь с ожирением и возрастом: факты, механизмы и ориентиры для здравоохранения Кыргызстана. Научно-практический журнал «Здравоохранение Кыргызстана» 2025, № 3, с. 32-38. doi.10.51350/zdravkg2025.3.9.3.32.38

Citation:

Karabaeva Ya. B., Doolotalieva Ch.S. Heterogeneity of Breast Cancer Subtypes and Their Association with Obesity and Age: Facts, Mechanisms, and Public Health Implications for Kyrgyzstan. Scientific and practical journal "Health care of Kyrgyzstan" 2025, No.3, p. 32-38. doi.10.51350/zdravkg2025.3.9.3.32.38

© Карабаева Я. Б., Доолоталиева Ч. С., 2025

DOI: <https://dx.doi.org/10.51350/zdravkg2025.3.9.3.32.38>

ктү кеңейтүү, ошондой эле агрессивдүү подтипти бар бейтаптарды өз убагында адистештирилген борборлорго жеткирүү.

Гетерогенность подтипов рака молочной железы и их связь с ожирением и возрастом: факты, механизмы и ориентиры для здравоохранения Кыргызстана

Я. Б. Карабаева, Ч. С. Доолоталиева

Национальный центр онкологии и гематологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова:

Рак молочной железы
Молекулярные подтипы
Ожирение
Индекс массы тела
Пременопауза
Постменопауза
Эпидемиология
Кыргызстан

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин во всем мире. Его биологическая гетерогенность обусловлена наличием различных молекулярных подтипов, которые определяют клиническое течение болезни, прогноз и выбор терапии. Важным фактором риска, существенно влияющим на заболеваемость и исходы РМЖ, является ожирение, при этом его воздействие меняется в зависимости от менопаузального статуса. В условиях Кыргызстана, где эпидемиологическая ситуация и возможности здравоохранения имеют свои особенности, актуально провести комплексный анализ современного состояния проблемы, выявить ключевые вызовы и обозначить направления совершенствования профилактики, диагностики и лечения рака молочной железы.

Цель исследования. Представить целостный обзор эпидемиологии рака молочной железы (РМЖ), обосновать клиническую значимость молекулярных подтипов и проанализировать перекрестное влияние ожирения и возраста на риск и исходы заболевания, с акцентом на данные и практику Кыргызстана.

Материалы и методы. Проведен анализ публикаций рецензируемых журналов и отчетов профильных организаций (PubMed, Cochrane, ВОЗ, SEER, GLOBOCAN) с 2013 по 2024 гг. Использована аналитическая схема, объединяющая эпидемиологию, биологию подтипов, факторы риска и организацию помощи.

Результаты и обсуждение. В структуре РМЖ доминируют люминальные подтипы; тройной негативный подтип встречается реже, но определяет наибольшую долю ранних рецидивов. Связь ИМТ с риском зависит от менопаузального статуса: в пременопаузе более высокий ИМТ ассоциирован с меньшим риском, тогда как в постменопаузе – с его ростом. По оценкам GLOBOCAN, глобально в 2020-2022 гг. регистрировалось ~2,3 млн новых случаев РМЖ ежегодно; в Кыргызстане стандартизованный показатель заболеваемости остается ниже среднеазиатского уровня, но показывает тенденцию к росту.

Заключение. Биологическая неоднородность РМЖ и модифицируемые факторы риска требуют адресной профилактики и согласованных клинических маршрутов. Для Кыргызстана приоритетны: повышение охвата скринингом, контроль факторов образа жизни, доступ к иммуногистохимии/генетическому тестированию и маршрутизация пациентов с агрессивными подтипами.

Heterogeneity of Breast Cancer Subtypes and Their Association with Obesity and Age: Facts, Mechanisms, and Public Health Implications for Kyrgyzstan

Ya. B. Karabaeva, Ch. S. Doolotalieva

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Key words:

Breast cancer
Molecular subtypes
Obesity
Body mass index
Premenopause
Postmenopause
Epidemiology
Kyrgyzstan

Introduction. Breast cancer (BC) is one of the most common oncological diseases among women worldwide. Its biological heterogeneity is due to the presence of various molecular subtypes that determine the clinical course of the disease, prognosis, and treatment choices. An important risk factor that significantly influences the incidence and outcomes of BC is obesity, and its impact varies depending on menopausal status. In the context of Kyrgyzstan, where the epidemiological situation and healthcare opportunities have their own characteristics, it is relevant to conduct a comprehensive analysis of the current state of the issue, identify key challenges, and outline directions for improving the prevention, diagnosis, and treatment of breast cancer.

Aim. To present a comprehensive overview of breast cancer (BC) epidemiology, substantiate the clinical significance of molecular subtypes, and analyze the cross-influence of obesity and age on the risk and outcomes of the disease, with an emphasis on data and practices in Kyrgyzstan.

Methods. An analysis of publications from peer-reviewed journals and reports from relevant organizations (PubMed, Cochrane, WHO, SEER, GLOBOCAN) from 2013 to 2024 was conducted. An analytical framework combining epidemiology, biology of subtypes, risk factors, and healthcare organization was used.

Results. Luminal subtypes dominate in the structure of BC; the triple-negative subtype is less common but accounts for the largest share of early recurrences. The relationship between BMI and risk depends on menopausal status: in premenopause, a higher BMI is associated with a lower risk, whereas in postmenopause, it is associated with an increased risk. According to GLOBOCAN estimates, globally, approximately 2.3 million new cases of BC were registered annually in 2020–2022; in Kyrgyzstan, the standardized incidence rate remains lower than the Central Asian average but shows a trend toward growth.

Conclusions. The biological heterogeneity of BC and modifiable risk factors require targeted prevention and coordinated clinical pathways. For Kyrgyzstan, the priorities are: increasing screening coverage, controlling lifestyle factors, ensuring access to immunohistochemistry/genetic testing, and routing patients with aggressive subtypes.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – заболевание с высокой частотой встречаемости и выраженной биологической разнообразностью. За сухими цифрами глобальной статистики стоит практический вопрос: как совместить знание о молекулярных подтипах с реальными маршрутами пациентки – от скрининга до лечения и последующего наблюдения. Именно здесь пересекаются эпидемиология, морфология, иммуногистохимия, генетика и организация здравоохранения.

В мировой структуре онкологической заболеваемости РМЖ удерживает лидирующие позиции. По оценкам международных реестров, ежегодно выявляются миллионы новых случаев, а смертность снижается главным образом там, где существуют устойчивые программы раннего выявления и доступ к

современным методам терапии. Кыргызстан находится среди стран с относительно низкой стандартизированной заболеваемостью, однако этот низкий уровень частично объясняется недостаточной выявляемостью, что, в свою очередь, смещает акцент на задачи скрининга и диагностики. Отсюда следует ключевая идея этой статьи: сопоставить биологическую неоднородность РМЖ и модифицируемые факторы риска с контекстом Кыргызстана и предложить практико-ориентированные решения.

Цель исследования – обобщить данные о гетерогенности подтипов рака молочной железы (РМЖ), их взаимосвязи с ожирением и возрастом, а также обозначить клинические и организационные ориентиры для системы здравоохранения Кыргызстана.

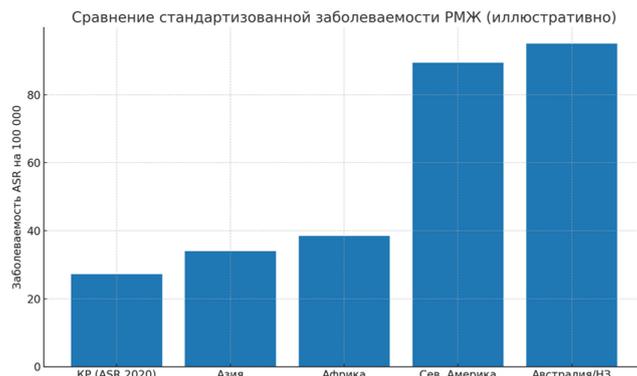


Рисунок 1. Сравнение стандартизированной заболеваемости РМЖ: Кыргызстан и регионы (по оценкам GLOBOCAN и открытых источников)

Figure 1. Comparison of age-standardized breast cancer incidence rates: Kyrgyzstan and regions (according to GLOBOCAN estimates and open sources)

Материалы и методы

Дизайн исследования – обзорная аналитическая работа.

Источники и поиск. Поиск публикаций осуществлялся в базах PubMed, Cochrane Library и международных отчетах (ВОЗ, SEER, GLOBOCAN) за 2013-2024 гг. без языковых ограничений. Ключевые слова сочетали дескрипторы: breast cancer, molecular subtypes, obesity, body mass index, premenopause, postmenopause, epidemiology, Kyrgyzstan.

Критерии включения. Рецензируемые исследования и обзоры с данными по эпидемиологии, подтипам, факторам риска (ожирение/возраст) и организационным аспектам.

Аналитическая схема. Данные синтезировались в четыре взаимосвязанных блока: (1) глобальная и региональная эпидемиология; (2) молекулярные подтипы и клиническая значимость; (3) влияние ожирения и возраста; (4) импликация для Кыргызстана – скрининг, маршрутизация, доступ к ИГХ/генетике.

Этические аспекты. Использованы агрегированные и опубликованные данные.

Эпидемиология: мир, регион и Кыргызстан

Глобальная нагрузка. На долю РМЖ приходится около четверти всех случаев злокачественных новообразований у женщин, а число новых диагнозов в 2020-2022 гг. оценивалось в ~2,3 млн ежегодно [1, 6, 12]. Смертность варьирует по регионам и снижается в системах с ранним выявлением и доступом к современным методам терапии [20, 25, 26].

Региональные различия. Наивысшие стандартизированные уровни заболеваемости фиксируют Австралия/Новая Зеландия и Северная Америка, умеренные – в странах Западной Европы, более низкие – в Азии и Африке; при этом качество выявления и структура подтипов заметно различаются [1, 12, 18].

Кыргызстан. Согласно международным оценкам, стандартизированный показатель заболеваемости РМЖ в КР ниже среднеазиатского уровня и существенно ниже показателей высокодоходных стран. Вместе с тем наблюдается умеренный рост и недоявление случаев, что подчеркивает необходимость системного расширения скрининга и диагностических возможностей [12, 14].

Практический вывод. Увеличение выявляемости ранних стадий и доступ к таргетной/адъювантной терапии напрямую связаны со снижением смертности – это подтверждается примерами стран с развернутыми программами скрининга [7, 20, 26].

Молекулярные подтипы: клиническая логика

Классическая иммуногистохимия дает практичный «компас» для маршрутизации пациенток: люминальные A/B (ER/PR+), HER2-позитивный и тройной негативный (ER-/PR-/HER2-) подтипы различаются скоростью прогрессии, вероятностью ранних рецидивов и чувствительностью к таргетным и цитотоксическим схемам [2, 3, 9]. Отсюда следует, что корректная ИГХ-панель на старте – не формальность, а инвестиция в прогноз.

Комментарий. TNBC задает темп: именно для него важна ранняя оценка ответа на неоадъювантную терапию; полный патоморфологический ответ коррелирует с долгосрочной выгодой [28].

Ожирение и возраст: где меняется знак риска

Связь индекса массы тела (ИМТ) с риском РМЖ нелинейна и зависит от менопаузального статуса. Исследования показывают: в пременопаузе более высокий ИМТ ассоциирован с более низким риском, в постменопаузе – наоборот, риск нарастает, что согласуется с ролью периферической ароматизации эстрогенов в жировой ткани [4, 5, 17, 18]. В клинике это означает необходимость адресной профилактики: контроль массы тела у женщин старшего возраста и поддержка здорового образа жизни на протяжении

Таблица 1. Подтипы рака молочной железы: характеристики и терапевтический подход
 Table 1. Breast Cancer Subtypes: Characteristics and Therapeutic Approach

Подтип	ИГХ-маркеры	Клинические особенности	Терапевтические акценты
Люминальный А	ER+, PR+, HER2-, низкий Ki-67	Медленнее прогрессия, лучший прогноз	Гормонотерапия ± CDK4/6
Люминальный В	ER+, PR±, HER2±, Ki-67↑	Риск рецидива выше, чем у А	Комбинации гормонов и химиотерапии; при HER2+ — анти-HER2
HER2-позитивный	HER2 3+ или ISH+, ER/PR ±	Исторически агрессивный, чувствителен к таргетам	Комбинации с трастузумабом и др. анти-HER2
Тройной негативный (TNBC)	ER-, PR-, HER2-	Ранние рецидивы, ЦНС/лёгкие	Неoadьювантные схемы; платины; при показаниях — иммунотерапия

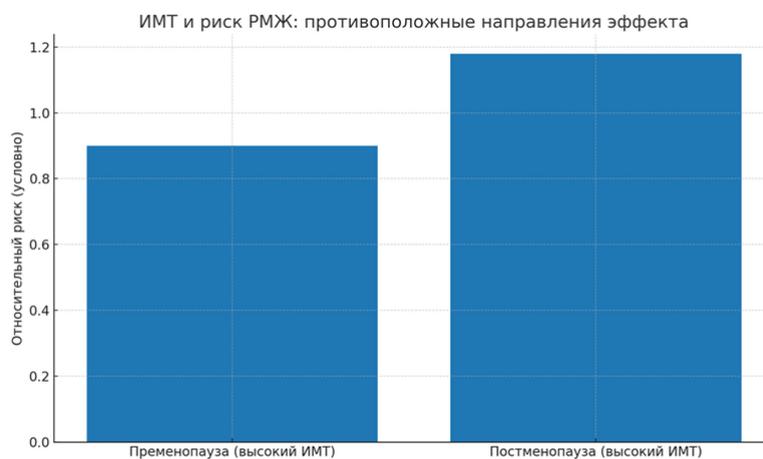


Рисунок 2. Иллюстрация разнонаправленного эффекта высокого ИМТ до и после менопаузы
 Figure 2. Illustration of the divergent effect of high BMI before and after menopause

Таблица 2. Противоположные эффекты ИМТ на риск рака молочной железы в разные периоды жизни
 Table 2. Opposing Effects of BMI on Breast Cancer Risk Across Different Life Periods

Период/статус	Направление эффекта	Ключевые механизмы
Юность/ранняя взрослость	Риск ниже при более высоком ИМТ	Ановуляторные циклы, профиль IGF-1
Пременопауза	Как правило, риск ниже	Влияние овариальной функции, прогестерона
Постменопауза	Риск выше	Ароматизация эстрогенов, воспаление, инсулинорезистентность

жении жизненного цикла).

Неравенство исходов: биология и доступ

Различия по расе и этничности сочетают биологические и социальные детерминанты: разную частоту подтипов, возраст постановки диагноза, коморбидность и доступ к диагностике/лечению. У групп с большей долей TNBC и поздней диагностикой исходы хуже, даже при сопоставимых схемах терапии [9-11]. Практический смысл для КР: региональные различия внутри страны – это про доступ к ИГХ, время ожидания исследований и скорость маршрутизации.

Практическая значимость для Кыргызстана

1) **Скрининг и раннее выявление.** Сдвиг в сторону I–II стадий дает максимальный вклад в снижение смертности. Развертывание организованных программ и повышение участия женщин 50–69 лет – в приоритете [7, 20].

2) **Диагностические стандарты.** Иммуногистохимическая панель (ER, PR, HER2, Ki-67) и контроль качества морфологической верификации должны быть доступны повсеместно.

3) **Маршрутизация TNBC и HER2+.** Быстрые линии в референсные центры с возможностью неоадьювантной терапии и оценки ответа.

4) **Управление факторами риска.** Межсекторальные меры по питанию и физической активности, профилактика ожирения у женщин старшего возраста; поддержка грудного вскармливания как защищающего фактора [6, 24].

5) **Реестр и аналитика.** Единые стандарты учета и периодический аудит качества данных для корректной оценки региональных различий и планирования ресурсов [14].

Определения и классификация

- Рак молочной железы – злокачественная эпителиальная опухоль молочной железы с морфологическим и молекулярным разнообразием.
- Подтипы (по ИГХ): люминальный A/B, HER2-по-

зитивный, тройной негативный, – рабочая клиническая классификация для принятия решений о терапии [2,3,9].

- Патоморфологический полный ответ (pCR): отсутствие инвазивной опухоли в молочной железе и лимфатических узлах после неоадьювантной терапии – маркер благоприятного долгосрочного исхода, особенно при TNBC/HER2+ [28].

- Стандартизованный показатель заболеваемости (ASR): показатель для корректного сравнения регионов с различной возрастной структурой населения.

Ограничения обзора

Опора на агрегированные международные оценки несет риск недоучета локальных особенностей регистрации случаев. Данные по Кыргызстану частично зависят от качества выявляемости и полноты охвата реестровыми системами. Тем не менее консенсусные тренды (рост выявляемости, роль скрининга, клиническая значимость подтипов) устойчивы и воспроизводимы в разных странах [1, 6, 12, 20].

Выводы

1) РМЖ – неоднородное заболевание; тактика должна опираться на подтип и стадию.

2) Связь ИМТ с риском меняет знак при переходе от пре- к постменопаузе; профилактика должна быть возраст-чувствительной.

3) В Кыргызстане ключ к снижению смертности – организованный скрининг, доступная ИГХ, маршрутизация TNBC/HER2+ и контроль факторов образа жизни.

4) Отсюда следует управленческий вектор: укрепление лабораторной базы, обучение кадров и развитие референсных центров с едиными протоколами.

Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. The authors declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249.
2. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747–752.
3. Yersal O., Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):412–424.
4. Munsell M.F., Sprague B.L., Berry D.A., et al. BMI and breast cancer risk by hormone receptor subtype. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5).
5. Chan D.S., Vieira A.R., Aune D., et al. BMI and breast cancer in pre-/postmenopause: dose–response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;110:571–580.
6. World Health Organization. *Breast cancer: prevention and control.* Geneva: WHO; 2020.
7. Cochrane Breast Cancer Group. Screening for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD001877.
8. National Cancer Institute. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2020.* Bethesda, MD.
9. Newman L.A. Breast cancer disparities: socioeconomic, race, and genetics. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(10):2837–2844.
10. Li C.I., Malone K.E., Daling J.R. Differences in receptor status by race/ethnicity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(7):601–607.
11. Zavala V.A., Bracci P.M., Carethers J.M., et al. Cancer health disparities in minorities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(1):3–10.

12. GLOBOCAN 2020. Breast cancer fact sheet. IARC.
13. DeSantis C.E., Ma J., Goding Sauer A., et al. Breast cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):439–448.
14. Министерство здравоохранения КР. Национальный онкорегистр. 2022.
15. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33.
16. Bleyer A., Welch H.G. Effect of mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* 2012;367:1998–2005.
17. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., et al. Body fatness and cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:794–798.
18. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. Global incidence and mortality trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16–27.
19. Allemani C., Weir H.K., Carreira H., et al. Global cancer survival. *Lancet.* 2015;385:977–1010.
20. Iyengar N.M., Gucaalp A., Dannenberg A.J., Hudis C.A. Obesity and cancer mechanisms. *J Clin Oncol.* 2016;34(35):4270–4276.
21. Park J., Morley T.S., Kim M., et al. Obesity and cancer: inflammation. *Cancer Lett.* 2014;345(2):167–173.
22. Goodwin P.J., Stambolic V. Obesity, insulin resistance and breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3577–3578.
23. Dalamaga M. Obesity, adipocytokines and breast cancer. *World J Exp Med.* 2013;3(3):34–42.
24. Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579–591.
25. WHO Cancer Mortality Data. Global Health Observatory.
26. American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2023.
27. SEER*Stat Database. National Cancer Institute.
28. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. pCR and long-term benefit in breast cancer. *Lancet.* 2014;384(9938):164–172.
29. Nelson H.D., Pappas M., Zakher B., et al. Genetic counseling/testing for BRCA-related cancer. *JAMA.* 2014;312(23):2589–2599.
30. NCCN Guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast/Ovarian

Авторы:

Карабаева Яна Батыркуловна, кандидат медицинским наук, врач отделения маммологии, Национального центра онкологии и гематологии, Бишкек, Кыргызская Республика

Доолоталиева Чолпон Сейитовна, заведующая отделением маммологии, Национального центра онкологии и гематологии, Бишкек, Кыргызская Республика

Поступила в редакцию 27.07.2025

Принята к печати 01.09.2025

Authors:

Karabaeva Yana Batyrkulovna, candidate of medical sciences, physician of the mammology department, National Center of Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyz Republic

Doolotalieva Cholpon Seyitovna, Head of the Mammology Department, since the opening of the Oncology and Hematology Center, Bishkek, Kyrgyz Republic

Received 27.07.2025

Accepted 01.09.2025