



ISSN: 2409-2231 (Print)
ISSN: 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 9

№ 1

2022

Москва



ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ФГБУ «НМИЦ РАДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ НА 2022 Г. (2 КВАРТАЛ)

МНИОИ им. П. А. Герцена		
Дата проведения	Наименование мероприятия	Место проведения, организация
12–13 мая	Школа онкологов и радиологов (г. Нижний Новгород)	Место проведения уточняется. г. Нижний Новгород МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва; ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», г. Нижний Новгород
17 июня	III Конференция онкологов Московской области	Место проведения уточняется. г. Нижний Новгород МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва; Кафедра урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва
Онкохирургия		
21–22 апреля		г. Черкесск РГБЛПУ «Карачаево-Черкесский онкологический диспансер имени С. П. Бутова», г. Черкесск; МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
26–27 мая	Региональный мастер-класс: малоинвазивные технологии в онкохирургии и вопросы лекарственной терапии	г. Ярославль ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», г. Ярославль; МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
09–10 июня		г. Киров КОГКБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии», г. Киров; МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
Анестезиология и реанимация		
Апрель, 1 день		г. Казань ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава России, г. Казань. Ответственный: Ассоциация специалистов в области фармакологии, биологии и медицины
Апрель, 1 день	Региональные научно-практические конференции: сложные и нерешённые проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии	г. Новосибирск ГБУЗ НСО «НОКОД», г. Новосибирск. Ответственный: Ассоциация специалистов в области фармакологии, биологии и медицины
Май, 1 день		г. Владикавказ ГБУЗ «РОД», г. Владикавказ. Ответственный: Ассоциация специалистов в области фармакологии, биологии и медицины
Июнь, 1 день		г. Екатеринбург ГБУЗ «СООД», г. Екатеринбург. Ответственный: Ассоциация специалистов в области фармакологии, биологии и медицины
МРНЦ им. А. Ф. Цыба		
Апрель, 1 день	I научно-практическая конференция	г. Обнинск МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск
7 апреля, 1 день	Форум «Фармэволюция»	г. Обнинск МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск
3-я декада апреля	VII студенческая научная конференция	г. Обнинск МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск
19–20 мая, 2 дня	IV научно-практическая конференция с международным участием	г. Обнинск МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск
23–27 мая, 5 дней	XXI международная молодежная научная школа им. А.С. Саенко «Современные проблемы радиобиологии»	с. Спас-Прогнанье База «Иволга», с. Спас-Прогнанье; МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск



ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ФГБУ «НМИЦ РАДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ НА 2022 Г. (3 КВАРТАЛ)

МНИОИ им. П. А. Герцена		
Дата проведения	Наименование мероприятия	Место проведения, организация
01 июля	Конференция: онкоурология	г. Москва МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
14–15 июля	III Поволжский онкологический форум	Место проведения уточняется. г. Уфа МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва; ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа; ГАУЗ РКОД Минздрава РБ, г. Уфа
29 июля	Конференция: меланома кожи. Реалии и перспективы	г. Москва ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва; МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
12 августа	Конференция: опухоли головы и шеи	г. Москва МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
19–23 сентября	V Юбилейный Международный Форум онкологии и радиологии	г. Москва ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск При участии: Ассоциация онкологов России; Российская Ассоциация терапевтических радиационных онкологов (РАТРО); Ассоциация организаторов здравоохранения в онкологии; Российская Фотодинамическая ассоциация;
Онкохирургия		
08–09 сентября	Региональный мастер-класс: малоинвазивные технологии в онкохирургии и вопросы лекарственной терапии	г. Липецк ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», г. Липецк; МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
Анестезиология и реанимация		
Сентябрь, 1 день	Региональные научно-практические конференции: сложные и нерешённые проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии	г. Владивосток ГБУЗ «ПКОД», г. Владивосток Ответственный: Ассоциация специалистов в области фармакологии, биологии и медицины
Сентябрь, 1 день	Региональные научно-практические конференции: сложные и нерешённые проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии	г. Рязань ГБУЗ «РОКОД», г. Рязань Ответственный: Ассоциация специалистов в области фармакологии, биологии и медицины
МРНЦ им. А. Ф. Цыба		
Сентябрь, 1 день	Юбилейная конференция, посвященная 60-летию МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России	г. Обнинск МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск
2-я половина сентября, 1 день	VI Международные чтения памяти академика А. Ф. Цыба	г. Обнинск МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

ISSN: 2409-2231 (Печ.)

ISSN: 2410-1893 (Сет.)

Исследования и практика в медицине (Issled. prakt. med.)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук. Входит в ядро РИНЦ, в Russian Science Citation Index на платформе Web of Science.

«Исследования и Практика в Медицине»:

рецензируемый научно-практический журнал, ежеквартальное профессиональное медицинское издание, в котором отражаются результаты новейших исследований в области медицинских и медико-биологических наук, организации здравоохранения, фундаментальных и прикладных исследований.

Цель:

публиковать современную информацию о научных достижениях в диагностике и лечении заболеваний онкологического, хирургического и урологического профиля.

Задачи:

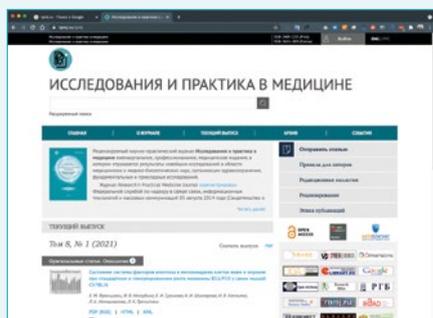
документирование информации о новейших клинических исследованиях и достижениях ведущих специалистов медицинской отрасли. Предоставление современной научной информации в открытом доступе для студентов медицинских ВУЗов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей общей практики и различных специальностей.

В журнале размещаются публикации различных рубрик:

обзоры литературы, мета-анализы, клинические исследования, наблюдения клинических случаев, обсуждения, анонсы и описания новых методов лечения

Журнал принимает к публикации:

оригинальные статьи, статьи по организации здравоохранения, лучевой диагностики, обмен опытом, обзоры, клинические наблюдения.



www.rpmj.ru

Журнал с открытым доступом

Научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым издание включено в Перечень рецензируемых научных изданий:

- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.13 Урология и андрология (медицинские науки)
- 3.2.3 Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины (медицинские науки)
- 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)
- 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)
- 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки)

Журнал «Исследования и практика в медицине» представлен в следующих базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, ВИНТИ, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Издатель: ООО «Квазар»

111401, Россия, Москва,
ул. 1-ая Владимирская, д. 31, стр. 2

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре
ПИ № ФС 77-58913 от 05.08.2014 – печатное издание.
Эл № ФС 77-58914 от 05.08.2014 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.
Подписка: подписка на журнал осуществляется через
систему электронной редакции на сайте.
Цена свободная.

Учредители:

Каприн А. Д.
Костин А. А.
Казьменко Е. В.

Адрес редакции

125284, Россия, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3
E-mail: info@rpmj.ru
Телефон: +7 (903) 547-04-62
Сайт: www.rpmj.ru

За достоверность сведений, указанных в рекламных
объявлениях, ответственность несут рекламодатели.
Точка зрения редакции может не совпадать с мнением
авторов.

Опубликовано 14.03.2022



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин Андрей Александрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Калпинский Алексей Сергеевич, к.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Кульченко Нина Геннадьевна, к.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Нюшко Кирилл Михайлович, к.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Петров Леонид Олегович, к.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Юрий Владимирович, к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

КОРРЕКТОР

Эливанова Любовь Владимировна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович, Типография П-Центр, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абрамов Алексей Юрьевич, д.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., доцент, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Балькова Лариса Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

Виксанович А. М., д.м.н., проф., Белградский университет, урологическая клиника, Белград, Сербия

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Глыбочко Петр Витальевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Гончаров Николай Гаврилович, д.м.н., проф., НИЦ «Курчатовский институт», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Дуданов Иван Петрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Иванов Сергей Анатольевич, проф. РАН, д.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Неухаус Йохен, д.б.н., проф., Лейпцигский университет, Лейпциг, Германия

Райенмюллер Райнер, д.м.н., Медицинский университет Грац, Грац, Австрия

Родин Сергей Алексеевич, к.б.н., отделение Химии I Каролинского Института, Стокгольм, Швеция

Ромих Виктория Валериевна, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сальникова Любовь Ефимовна, д.б.н., ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН», Москва, Россия

Сельцовский Андрей Петрович, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Тулина Инна Андреевна, к.м.н., доцент, ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Хе Чжи, д.м.н., Национальный онкологический центр, Пекин, Китай

Юматов Евгений Антонович, д.м.н., проф., академик Международной АН (IAS), член президиума российского отделения Международной АН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П. К. Анохина», Москва, Россия

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., доцент, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ISSN: 2409-2231 (Print)
ISSN: 2410-1893 (Online)
Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

The journal is included in the list of peer reviewed scientific journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for publishing the main scientific results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of Sciences. Is also included in the in the Russian Science Citation Index (RSCI) on the Web of Science platform.

"Research and Practical Medicine Journal":

a peer-reviewed scientific and practical journal, a quarterly professional medical publication that reflects the results of the latest researches in the field of medical and biomedical sciences, health organization, basic and applied research.

Purpose:

to publish up-to-date information about scientific achievements in the diagnosis and treatment of oncological, surgical and urological diseases.

Tasks:

document information about the latest clinical trials and achievements of leading specialists in the medical industry. Providing up-to-date scientific information in open access for medical students, clinical residents, postgraduates and general practitioners and various specialties.

The journal contains publications of various categories:

literature reviews, meta-analyses, clinical studies, observations of clinical cases, discussions, announcements and descriptions of new treatment methods.

The journal accepts for publication:

original articles, health organizations, radiation diagnostics, exchange of experience, reviews, clinical case reviews.



www.rpmj.ru

Open Access Journal



Scientific specialties and their corresponding branches of science, for which the publication is included in the list of peer-reviewed scientific publications:

- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (biological Sciences)
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (medical science)
- 3.1.25 Ray diagnostics (medical science)
- 3.1.9 Surgery (medical science)
- 3.1.13 Urology and andrology (medical science)
- 3.2.3 Public health and healthcare management, sociology and history of medicine (medical science)
- 3.3.6 Pharmacology, clinical pharmacology (biological Sciences)
- 14.01.13 Radiation diagnostics, radiation therapy (medical sciences)
- 14.02.03 Public health and healthcare (medical sciences)

The "Research and Practical Medicine Journal" is presented in the following databases and reference publications:

RSCI (Russian science citation index), Ulrich's Periodicals Directory, All-Russian Institute Of Scientific And Technical Information, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Publisher: «Quasar» LLC

31/2, 1st Vladimirskaya str.,
Moscow 111401, Russia

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications.

PI № FS 77-58913, 05.08.2014 print
EL № FS 77-58914, 05.08. 2014 online
Frequency: 4 issues per year.

Subscription: the magazine is subscribed to via the electronic editorial system on the website. The price is free.

Founders:

Andrey D. Kaprin
Andrey A. Kostin
Elena V. Kazmenko

Editorial office

3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russia
E-mail: info@rpmj.ru
Telephone: +7 (903) 547-04-62
www.rpmj.ru

Advertisers are responsible for the accuracy of the information provided in the advertisements. The editorial board's point of view may not coincide with the authors opinion.

Published 14.03.2022



EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Peoples' Friendship University of
Russia, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Peoples' Friendship University of Russia,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow, Russia

EDITOR

Aleksey S. Kalpinskiy,
Cand. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Nina G. Kulchenko,
Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship
University of Russia, Moscow, Russia

Kirill M. Nyushko,
Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Cand. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical
Radiological Research Center – Branch of
the National Medical Research Radiological
Center, Obninsk, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Yuriy V. Samsonov,
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples'
Friendship University of Russia,
P. A. Hertsen Moscow Oncology Research
Institute – Branch of the National Medical
Research Radiological Centre, Moscow,
Russia

PROOFREADER

Liubov V. Elivanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,
Printed by "P-Center", Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Larisa A. Balykova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev, Saransk, Russia

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Valkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Aleksandar M. Vuksanovic, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

Petr V. Glybochko, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Nikolay G. Goncharov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kurchatov Institute, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Med.), I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Ivan P. Dudanov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Sergei A. Ivanov, Prof. RAS, Dr. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing Professional Education on the basis of the N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Jochen Neuhaus, Dr. Sci. (Biol.), Prof., University of Leipzig, Leipzig, Germany

Rainer Rienmueller, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical University of Graz, Graz, Austria

Sergey A. Rodin, Cand. Sci. (Biol.), Department of Chemistry I Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Victoria V. Romikh, N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biol.), N. I. Vavilov Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences Moscow, Russia

Andrey P. Seltsovskiy, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Inna A. Tulina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Jie He, Dr. Sci. (Med.), National Cancer Center, Beijing, China

Evgeniy A. Yumatov, Dr. Sci. (Med.), Prof., academician of the International Academy of Sciences (IAS), member of the Presidium of the Russian Branch of the International Academy of Sciences, P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Original articles

Oncology

Changes in levels of urokinase receptor and other components of fibrinolytic system in brain tissues in urokinase gene-knockout mice with B16/F10 melanoma growing together with chronic neurogenic pain
E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, N. D. Cheryarina, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, Yu. A. Pogorelova, L. A. Nemashkalova 12

The impact of diabetes mellitus on levels of sex hormones and their receptors in tumor tissues in female rats with Guerin’s carcinoma
E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova, Yu. A. Pogorelova, N. D. Cheryarina, I. M. Kotieva, M. I. Morozova, A. I. Shikhlyarova 23

Inhibition of growth of colorectal cancer patient-derived subcutaneous xenografts using combined Wnt signaling pathway inhibitor and 5-fluorouracil
A. S. Goncharova, A. V. Galina, D. V. Khodakova, G. Yu. Egorov, A. Yu. Maksimov, E. N. Kolesnikov, E. F. Komarova, A. A. Kiblitckaya, E. V. Zaikina, L. Z. Kurbanova, M. V. Mindar 33

Cytopathological characteristics for provoked lesions of squamous epithelia of digestive system in animal models
V. G. Shestakova, L. I. Nigmatullina, I. B. Atadzhanov, S. A. Donskov, Yu. V. Kozlovskaya, I. S. Dolgoplov, M. Yu. Rykov 43

Analysis of Gene Expression Omnibus high-throughput sequencing data for the determination of microribonucleic acids in the blood plasma of patients with glioblastomas
A. A. Pushkin, D. Yu. Gvaldin, N. N. Timoshkina, E. E. Rostorguev, L. Yu. Vladimirova, E. A. Dzhenkova 54

Radiodiagnosis, radiotherapy

The role of multispiral computed tomography in detecting and the assessment of the degree of damage of esophago-gastric junction cancer
V. N. Diomidova, A. N. Dmitrieva 65

Surgery

Correction of thrombohemorrhagic syndrome in patients with advanced soft tissue phlegmon and sepsis
E. A. Tseimakh, V. Yu. Zinchenko, O. Yu. Lavrinenko, V. V. Chernenko, A. V. Kalashnikov, E. A. Shalabod, M. E. Tseimakh 77

Pharmacological support in the perioperative period of implantation of a polypropylene mesh prosthesis (experimental study)
E. E. Lukoyanychev, S. G. Izmajlov, A. E. Leontev, A. A. Mironov, V. O. Nikolskij, D. A. Evsjukov, V. A. Emelyanov 91

Review

Lung cancers biomarkers
D. A. Kharagezov, Yu. N. Lazutin, E. A. Mirzoyan, A. G. Milakin, O. N. Stateshny, I. A. Leiman, K. D. Iozefi 103

Оригинальные статьи

Онкология

Изменение содержания рецептора урокиназы и других компонентов фибринолитической системы в ткани мозга у мышей с нокаутом гена урокиназы при росте перевивной меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли
Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, Н. Д. Черярина, Е. И. Сурикова, И. В. Нескубина, Ю. А. Погорелова, Л. А. Немашкалова..... 12

Влияние сахарного диабета на содержание половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли при росте карциномы Герена у самок крыс
Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова, Ю. А. Погорелова, Н. Д. Черярина, И. М. Котиева, М. И. Морозова, А. И. Шихлярова..... 23

Ингибирование роста подкожных ксенотрансплататов, полученных от пациентов с колоректальным раком, при применении комбинации ингибитора сигнального пути Wnt и 5-фторурацила
А. С. Гончарова, А. В. Галина, Д. В. Ходакова, Г. Ю. Егоров, А. Ю. Максимов, Е. Н. Колесников, Е. Ф. Комарова, А. А. Киблицкая, Е. В. Заикина, Л. З. Курбанова, М. В. Миндари..... 33

Морфологическая характеристика изменений эпителия верхнего отдела пищеварительного тракта, возникающих у экспериментальных животных в условиях провоцированного канцерогенеза
В. Г. Шестакова, Л. И. Нигматуллина, И. Б. Атаджанов, С. А. Донсков, Ю. В. Козловская, И. С. Долгополов, М. Ю. Рыков..... 43

Анализ данных высокопроизводительного секвенирования базы Gene Expression Omnibus для идентификации микрорибонуклеиновых кислот в плазме крови пациентов с глиобластомой
А. А. Пушкин, Д. Ю. Гвалдин, Н. Н. Тимошкина, Э. Е. Росторгуев, Л. Ю. Владимирова, Е. А. Дженкова..... 54

Лучевая диагностика, лучевая терапия

Роль мультиспиральной компьютерной томографии в выявлении и оценке глубины инвазии рака пищеводно-желудочного перехода
В. Н. Диомидова, А. Н. Дмитриева..... 65

Хирургия

Коррекция тромбгеморрагического синдрома у больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом
Е. А. Цеймах, В. Ю. Зинченко, О. Ю. Лавриненко, В. В. Черненко, А. В. Калашников, Е. А. Шалабод, М. Е. Цеймах..... 77

Фармакологическое сопровождение периоперационного периода имплантации сетчатого полипропиленового протеза (экспериментальное исследование)
Е. Е. Лукоянычев, С. Г. Измайлов, А. Е. Леонтьев, А. А. Миронов, В. О. Никольский, Д. А. Евсюков, В. А. Емельянов..... 91

Обзор

Биомаркеры рака легкого
Д. А. Харагезов, Ю. Н. Лазутин, Э. А. Мирзоян, А. Г. Милакин, О. Н. Статешный, И. А. Лейман, К. Д. Иозефи..... 103

	Mast cell hyperactivity as a factor in the pathogenesis of male infertility <i>N. G. Kulchenko</i> 117	117
Clinical case report	Inflammatory myofibroblastic liver tumor <i>A. D. Kaprin, S. A. Ivanov, A. A. Nevolskikh, L. O. Petrov, A. G. Isaeva,</i> <i>R. F. Zibirov, A. A. Izmailov</i> 125	125
Health organization	Possibilities of using design thinking to improve the process of medical care <i>A. N. Popsuyko, Ya. V. Danilchenko, E. A. Batsina, D. V. Kilizhekova,</i> <i>D. V. Karas, G. V. Artamonova</i> 132	132

	Гиперактивность тучных клеток как фактор патогенеза мужского бесплодия <i>Н. Г. Кульченко</i>	117
Клиническое наблюдение	Воспалительная миофибробластическая опухоль печени <i>А. Д. Каприн, С. А. Иванов, А. А. Невольских, Л. О. Петров, А. Г. Исаева, Р. Ф. Зибиров, А. А. Измайлов</i>	125
Организация здравоохранения	Возможности использования дизайн-мышления для улучшения процесса оказания медицинской помощи <i>А. Н. Попсуйко, Я. В. Данильченко, Е. А. Бацина, Д. В. Килижекова, Д. В. Карась, Г. В. Артамонова</i>	132



ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ РЕЦЕПТОРА УРОКИНАЗЫ И ДРУГИХ КОМПОНЕНТОВ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ТКАНИ МОЗГА У МЫШЕЙ С НОКАУТОМ ГЕНА УРОКИНАЗЫ ПРИ РОСТЕ ПЕРЕВИВНОЙ МЕЛАНОМЫ В16/F10 НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, Н. Д. Черярина, Е. И. Сурикова✉, И. В. Нескубина, Ю. А. Погорелова, Л. А. Немашкалова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ sunsur2000@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить изменение содержания компонентов урокиназной системы в мозге у мышей с нокаутом урокиназы (uPA^{-/-}) в случае самостоятельного и сочетанного с хронической нейрогенной болью (ХНБ) роста перевивной меланомы В16/F10.

Материалы и методы. Работа выполнена на мышах обоего пола линии C57BL/6-Plautml.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu (uPA^{-/-}) ($n = 48$) и линии C57BL/6 (uPA^{+/+}) ($n = 80$), которым в самостоятельном или сочетанном с ХНБ вариантах перевивали меланому В16/F10. В мозге животных стандартным ИФА методом определяли содержание рецептора урокиназы (uPAR), плазмина (PAP) и активность и содержание ингибитора PAI-I.

Результаты. Только у интактных самцов uPA^{-/-} содержание uPAR, PAI-I и PAP в мозге отличалось – было выше, чем у uPA^{+/+} мышей в среднем в 1,6 раза ($p < 0,05$). При ХНБ у uPA^{-/-} самцов в ткани мозга возрастал уровень PAI-I в 1,3 раза ($p < 0,05$) и снижался PAP в 2,6 раза ($p < 0,05$), у uPA^{+/+} самцов изменения уровня PAI-I и PAP были противоположны; у uPA^{-/-} самок уровень всех показателей возрастал в 1,6–2,1 раза ($p < 0,05$), в отличие от uPA^{+/+} самок. При самостоятельном росте меланомы картина изменений уровня uPAR, PAI-I и PAP в ткани мозга uPA^{-/-} самцов была иной, чем в группе с ХНБ и у uPA^{+/+} самцов; у самок uPA^{+/+} возрастал уровень uPAR и PAP в 1,7 и в 3,0 раза ($p < 0,05$), а у uPA^{-/-} самок – только PAP в 3,2 раза ($p < 0,05$). Сочетанный с ХНБ рост меланомы у uPA^{-/-} мышей, не зависимо от пола, снижал содержание uPAR и PAI-I в среднем в 1,5 и в 2,0 раза, соответственно ($p < 0,05$) и увеличивал PAP в среднем в 2,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем у животных с ХНБ, при этом у uPA^{+/+} животных отмечено аналогичное снижение uPAR только у самцов в 3,7 раза ($p < 0,05$) и увеличение PAI-I в 2,0 раза ($p < 0,05$) у всех мышей.

Заключение. Изменение изученных показателей в ткани головного мозга животных с нокаутом в ответ на влияние стрессорных факторов указывает на роль урокиназной системы мозга в реакции как на ХНБ, так и на рост меланомы, а половые особенности этих изменений могут оказаться одним из факторов, обуславливающих гендерные различия риска возникновения и течения меланомы кожи.

Ключевые слова:

нокаут гена урокиназы, меланома В16/F10, хроническая нейрогенная боль, рецептор урокиназы, плазмин, ингибитор активатора плазминогена

Для корреспонденции:

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Черярина Н. Д., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Немашкалова Л. А. Изменение содержания рецептора урокиназы и других компонентов фибринолитической системы в ткани мозга у мышей с нокаутом гена урокиназы при росте перевивной меланомы В16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 12–22.

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-1>.

Статья поступила в редакцию 21.04.2021; одобрена после рецензирования 21.12.2021; принята к публикации 14.03.2022.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Черярина Н. Д., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Немашкалова Л. А., 2022

CHANGES IN LEVELS OF UROKINASE RECEPTOR AND OTHER COMPONENTS OF FIBRINOLYTIC SYSTEM IN BRAIN TISSUES IN UROKINASE GENE-KNOCKOUT MICE WITH B16/F10 MELANOMA GROWING TOGETHER WITH CHRONIC NEUROGENIC PAIN

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, N. D. Cheryarina, E. I. Surikova[✉], I. V. Neskubina, Yu. A. Pogorelova, L. A. Nemashkalova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ sunsur2000@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. An analysis of the changes in components of the urokinase system in the brain of urokinase gene-knockout mice (uPA^{-/-}) with B16/F10 melanoma growing alone and together with chronic neurogenic pain (CNP).

Materials and methods. The study included male and female C57BL/6-Plautml.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu mice (uPA^{-/-}) ($n = 48$) and C57BL/6 mice (uPA^{+/+}) ($n = 80$) with transplanted B16/F10 melanoma growing solitarily and together with CNP. Levels of the urokinase receptor (uPAR) and plasmin (PAP) and activity and levels of the PAI-I inhibitor were measured in the brain of animals by ELISA.

Results. Levels of uPAR, PAI-I and PAP in the brain differed only in intact uPA^{-/-} males, being on average 1.6 times higher ($p < 0.05$) than in uPA^{+/+} mice. Among animals with CNP, uPA^{-/-} males showed increased PAI-I by 1.3 times ($p < 0.05$) and decreased PAP by 2.6 times ($p < 0.05$), while in uPA^{+/+} males, changes in PAI-I and PAP were opposite; in uPA^{-/-} females, levels of all indicators increased by 1.6–2.1 times ($p < 0.05$), unlike uPA^{+/+} females. Among animals with melanoma only, changes in the levels of uPAR, PAI-I and PAP in the brain tissues in uPA^{-/-} males differed from the group with CNP and from uPA^{+/+} males; in uPA^{+/+} females, levels of uPAR and PAP increased by 1.7 and 3.0 times ($p < 0.05$), and only PAP increased in uPA^{-/-} females by 3.2 times ($p < 0.05$). Combination of CNP with melanoma in uPA^{-/-} mice, regardless of their gender, down-regulated levels of uPAR and PAI-I on the average by 1.5 and 2.0 times, respectively ($p < 0.05$), and up-regulated PAP on the average by 2.2 times ($p < 0.05$) compared to the levels in animals with CNP; in uPA^{+/+} animals, similar decline of uPAR by 3.7 times ($p < 0.05$) was registered only in males, and an increase of PAI-I by 2.0 times ($p < 0.05$) was noted in all mice.

Conclusion. Changes in the studied parameters in the brain tissue of urokinase gene-knockout animals in response to stress factors indicate the role of the brain urokinase system in the response to both CNP and melanoma growth, and the gender specificity of these changes may be another factor that conditions gender differences in the risk of occurrence and course of cutaneous melanoma.

Keywords:

urokinase gene knockout, B16/F10 melanoma, chronic neurogenic pain, urokinase receptor, plasmin, plasminogen activator inhibitor

For correspondence:

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Cheryarina N. D., Surikova E. I., Neskubina I. V., Pogorelova Yu. A., Nemashkalova L. A. Changes in levels of urokinase receptor and other components of fibrinolytic system in brain tissues in urokinase gene-knockout mice with B16/F10 melanoma growing together with chronic neurogenic pain. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2022; 9(1): 12-22. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-1>.

The article was submitted 21.04.2021; approved after reviewing 21.12.2021; accepted for publication 14.03.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Последние два десятилетия растет интерес к изучению роли uPA и uPAR в ткани мозга [1; 2]. Ранее фибринолитическую систему рассматривали как участника ремоделирования матрикса, деградации фибрина, активации превращения плазминогена в плазмин, а также как участника неангиогенеза. Недавние исследования показали ключевую роль фибринолитической системы во множестве плазминоген-зависимых и -независимых событий, затрагивающих нервную систему [1; 3], таких как миграция, рост и ремоделирование нейронов [4], синаптическая пластичность [5], обучение, стресс-индуцированная тревога, нейропротекция [2; 6], регуляция проницаемости гематоэнцефалического барьера и нейровоспаление, а также в патогенезе таких заболеваний как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, аутизм, эпилепсия [1].

Исследования, проведенные на геномодифицированных животных, показали, что нокаут гена урокиназного рецептора влечет за собой многочисленные нарушения как поведенческого так и физиологического характера, которые не выявляются у животных без нокаута гена урокиназы. Экстранейрональные аномалии фенотипов у мышей с дефицитом uPA незначительны: нарушена регенерация кожи, мышц, печени и сосудов; более высокая смертность от инфекционных агентов и снижение метастазирования рака. Тем не менее, они не связаны с повышенной восприимчивостью к судорогам, нарушениями тонкой двигательной активности и мышечной координации [7].

Урокиназа не является единственным лигандом для uPAR, ряд функций могут быть опосредованы или модулированы кининогеном или SRPX2 (белок-суперповтор, связанный с X), который также связывается с uPAR. Предполагают, что специфичность функций, опосредованных uPAR, зависит от лиганда, занимающего рецептор [1; 7].

Основываясь на исследованиях, проводимых в основном в области рака, установлено, что взаимодействие uPA – uPAR способствует адгезии, пролиферации, дифференцировке и миграции клеток, а также деградации матрикса, апоптозу и ангиогенезу [7–9]. Кроме того, экспрессия uPA и uPAR увеличивается во время фазы восстановления после ишемического инсульта, а связывание uPA с uPAR способствует процессам восстановления в ишемическом мозге [2; 6].

Использование различных экспериментальных опухолевых моделей позволяет глубже изучить механизмы злокачественного роста [10–12]. В предыдущих исследованиях было показано, что рост злокачественной опухоли, в том числе и перевивной меланомы B16/F10, а также хроническая нейрогенная боль в самостоятельном и сочетанном варианте оказывают не

только местное, но и системное воздействие на весь организм, приводя к изменению содержания биогенных аминов, нейротрофинов и нейростероидов в структурах центральной нервной системы [13; 14]. Кроме того, наблюдалась стимуляция хронической болью роста перевивной опухоли на модели мышей с нокаутом гена урокиназы, который сам по себе вызывает торможение роста и метастазирования опухоли [15; 16]. В связи с вышесказанным представляет интерес изучить, каким образом изменяется в мозге содержание uPAR, плазмина и PAI-I у мышей с нокаутным геном урокиназы при воздействии ХНБ, росте перевивной меланомы, а также сочетании этих двух факторов.

Цель исследования: изучить изменение содержания некоторых компонентов фибринолитической системы в мозге у мышей с нокаутом гена урокиназы в случае самостоятельного и сочетанного с хронической нейрогенной болью роста перевивной меланомы B16/F10.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использованы мыши 8-недельного возраста масса – 21–24 г обоего пола. Животные линии C57BL/6-Plautm1.1Bug-ThisPlau6Fdhu/GFDhu (uPA^{-/-}) ($n = 48$), полученные из питомника лабораторных животных «Пушино» Филиала Института биорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН (Московская область). Мыши линии C57BL/6-Plautm1.1BugThisPlauGFDhu/GFDhu: характеризуются черной окраской шерсти, целевой мутацией (нокаут) с получением белка (uPA), не способного связываться с рецептором активатора плазминогена урокиназного типа. Животные могут использоваться в исследованиях хронического воспаления ткани, механизмов фибринолиза, онкогенеза и роста сосудов в тканях.

Для сравнения использовали мышей 8-недельного возраста обоего пола линии C57BL/6 (uPA^{+/+}) ($n = 80$), полученных из филиала «Андреевка» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России. Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и Приказе Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования был одобрен биоэтическим комитетом по работе с животными ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, протокол № 2 от 29.05.2018 г.

Животные обоего пола каждой линии (uPA-/- и uPA+/+) были распределены методом случайной выборки на группы: интактные; контроль – животные с хронической нейрогенной болью, вызванной двусторонним лигированием седалищных нервов [17]; группа сравнения – животные через 21 день стандартного роста меланомы B16/F10, перевитой подкожно в правую подлопаточную область; основная группа – животные, перевивку меланомы которым производили через 2 недели после моделирования ХНБ (B16/F10 + ХНБ).

В работе использовали клеточную линию мышинной меланомы B16/F10, полученную из ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Материал для перевивки меланомы B16/F10 получали от мышей-доноров на 12–16 сутки развития опухолей. После декапитации животных мозг быстро извлекали, отмывали от крови, и на льду готовили 10 % гомогенат белого вещества на 0,1М калий-фосфатном буфере рН 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. Стандартными методами ИФА определяли: содержание рецептора урокиназы (uPAR), плазмину (PAP), активность и содержание PAI-I (Cusabio, Китай).

Статистическую обработку полученных результатов проводили программой Statistica 10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро-Уилка). Для показателей, распределение которых соответствовало нормальному распределению, мы использовали критерий Стьюдента, для показателей, распределение которых не соответствовало нормальному распределению – критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия между двумя выборками при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование компонентов фибринолитической системы в ткани мозга у самок мышей показало, что у интактных животных линии C57BL/6 по сравнению с животными, нокаутированными по гену урокиназы, содержание uPAR, плазмину, PAI-I и активность PAI-I не имели значимых отличий (табл. 1).

Хроническая нейрогенная боль (контрольная группа) вызывала повышение в ткани мозга uPA-/- самок содержания uPAR в 2 раза, PAI-I – в 1,5 раза и плазмину – в 2 раза, а также активности PAI-I в 1,4 раза ($p < 0,05$). В то же время у самок линии C57BL/6 uPA+/+ под действием ХНБ в ткани мозга повысился уровень только плазмину и uPAR в 1,8 раза и в 2,1 раза соответственно ($p < 0,05$).

Перевивка меланомы B16/F10 у самок uPA-/- не изменила содержание в ткани мозга uPAR и PAI-I, но повысила PAP в 3,3 раза, а активность PAI-I – в 1,4 раза, по сравнению с интактными самками-нокаутами ($p < 0,05$). У самок uPA+/+, через 21 день роста перевивной меланомы B16/F10 в ткани мозга повысился уровень uPAR в 1,7 раза, PAP в 3 раза и увеличилась активность PAI-I в 1,3 раза, однако его содержание не изменилось по сравнению с уровнем в интактной группе ($p < 0,05$).

Сочетанное с ХНБ развитие злокачественного процесса у самок uPA-/- сопровождалось снижением в ткани мозга уровня uPAR в 1,5 раза, активности PAI-I – в 1,4 раза и его содержания – в 2 раза, по сравнению с контролем нокаутов, но при этом в ткани мозга выросла концентрация плазмину в 2 раза ($p < 0,05$). Рост перевивной меланомы на фоне ХНБ у самок uPA+/+ привел к увеличению в ткани мозга активности и содержания PAI-I в 1,8 раза и в 2,2 раза соответственно ($p < 0,05$). Уровень uPAR и PAP не имел значимых отличий от показателей у самок мышей с ХНБ.

Результаты исследования показателей урокиназной системы в ткани мозга у мышей самцов представлены в таблице 2. Самцы мышей uPA-/- отличались от интактных животных uPA+/+ более высоким (в 1,7 раза выше) содержанием в ткани мозга uPAR, повышенным содержанием PAI-I (в 1,7 раза) и PAP в 1,5 раза ($p < 0,05$).

У самцов uPA-/- ХНБ вызвала повышение уровня uPAR и PAI-I в 1,3 раза, что сопровождалось снижением содержания PAP в 2,6 раза ($p < 0,05$). У самцов uPA+/+ при ХНБ в ткани мозга также повышался уровень uPAR в 1,7 раза, PAP в 1,8 раза, но снижалось содержание PAI-I в 1,4 раза, без изменения его активности ($p < 0,05$).

У самцов uPA-/- рост меланомы B16/F10 вызвал снижение в ткани мозга уровня uPAR в 2,3 раза, PAP в 1,6 раза и содержание PAI-I в 1,4 раза, без изменения активности последнего ($p < 0,05$). В то же время у самцов uPA+/+ через 21 день роста меланомы B16/F10 установлено повышение содержания uPAR и PAI-I в 1,5 раза без изменения уровня PAP и активности PAI-I в мозге ($p < 0,05$).

У самцов uPA-/- при росте меланомы на фоне ХНБ по сравнению с группой нокауты контроль снизился уровень uPAR в 1,5 раза и PAI-I в 1,4, но повысилось содержание PAP в 2,3 раза ($p < 0,05$).

У самцов uPA+/+ при росте меланомы на фоне ХНБ в ткани мозга снизилось содержание uPAR в 3,7 раза, повысился уровень и активность PAI-I в 1,8 раза и в 1,3 раза, соответственно, а содержание плазмину не изменилось ($p < 0,05$).

Кроме урокиназы существует еще ряд возможных лигандов для uPAR, в частности гипоталамический белок SRPX2, интегрины и ряд рецепторов факторов

роста, таких как EGFR, VEGFR и др, которые необходимы для протеолиза внеклеточного матрикса и ремоделирования тканей после повреждения головного мозга [18]. Благодаря возможности uPAR связываться с различными лигандами животные с дефицитом урокиназы являются жизнеспособными, но имеют особенности ответных реакций на различные стрессорные воздействия, в том числе и на рост злокачественных опухолей.

Животные с нокаутом гена урокиназы имели половые особенности содержания изученных компонентов урокиназной системы в мозге. У интактных самок мышей uPA^{-/-} в мозге не отмечено значимых различий в содержании uPAR, PAP и PAI-I по сравнению с интактными uPA^{+/+} животными. У самцов uPA^{-/-}, в отличие от uPA^{+/+} животных, в ткани мозга оказался выше уровень uPAR, плазмينا и содержание PAI-I, что, однако, не повлияло на активность последнего. Надо отметить, что в работе Semina E и соавт. также была отмечена более интенсивная экспрессия рецептора uPAR в эксплантатах ганглиев задних корешков самцов мышей с uPA-дефицитом [19]. Направленность изменений изученных нами показателей в ткани мозга под влиянием роста перевивной меланомы и ХНБ в самостоятельном и сочетанном вариантах также имела половые особенности. Так, ХНБ повы-

шала в ткани мозга содержание uPAR и PAI-I у uPA^{-/-} животных обоего пола, однако у самок росла также активность PAI-I и повышалась концентрация плазмينا, тогда как у самцов не установлено изменений активности PAI-I в ткани мозга, а уровень PAP снижался. Сравнение с показателями у uPA^{+/+} животных показало, что у самок вне зависимости от состояния гена урокиназы изменения содержания uPAR и PAP были однонаправленными. У самцов ХНБ однонаправленно влияла на уровень uPAR, но разнонаправлено на содержание в мозге PAI-I и PAP в зависимости от наличия или отсутствия нокаута. У uPA^{-/-} самцов повышалось содержание PAI-I, но снижался уровень PAP, тогда как у uPA^{+/+} самцов наоборот.

Известно, что различные патологические воздействия, в частности ишемия, вызванная травмами и инсультом, приводит к увеличению экспрессии uPAR до уровней, наблюдаемых во время развития, что, как предполагают, способствует функциональному восстановлению после острого ишемического инсульта [2; 9]. Ряд исследований подтверждает связь сверхэкспрессии uPAR и окислительного стресса, ангиогенеза, воспаления и нейродегенерации [20; 21]. С другой стороны, взаимодействия между рецептором урокиназного активатора плазминогена и его различными лигандами регулируют рост опухоли,

Таблица 1. Содержание рецептора урокиназы, плазмينا, PAI-I активности и антигена в мозге самок мышей
Table 1. The urokinase, plasmin receptors, as well as PAI-I activity and antigen maintenance in female mice brain samples

Группы / Groups	uPAR	PAI-I акт. / PAI-I act.	PAI-I сод. / PAI-I maint.	PAP
Самки C57Bl/6 / C57Bl/6 female				
Интактные / Intact	50,0 ± 4,8	2,0 ± 0,19	2,5 ± 0,21	18,37 ± 1,7
Контроль (ХНБ) / Control (CNP)	106,7 ± 9,7 ¹	1,9 ± 0,15 ³	2,6 ± 0,24	32,22 ± 3,1 ¹
B16/F10 / B16/F10	86,3 ± 7,5 ¹	2,6 ± 0,25 ¹	2,7 ± 0,27	54,43 ± 4,9 ¹
B16/F10 + ХНБ / B16/F10 + CNP	90,6 ± 8,8 ¹	3,4 ± 0,33 ^{1,2,3}	5,7 ± 0,55 ^{1,2,3}	33,18 ± 3,3 ^{1,3}
Самки нокауты PLAU uPA ^{-/-} / Knockout female mice PLAU uPA ^{-/-}				
Интактные / Intact	53,4 ± 5,1	2,1 ± 0,19	3,1 ± 0,27	14,8 ± 1,3
Контроль (ХНБ) / Control (CNP)	104,8 ± 9,7 ¹	2,9 ± 0,25 ^{1,4}	4,7 ± 0,46 ^{1,4}	29,5 ± 2,7 ¹
B16/F10	66,95 ± 6,5 ⁴	2,9 ± 0,27 ¹	2,9 ± 0,25	48,1 ± 4,6 ¹
B16/F10 + ХНБ / B16/F10 + CNP	70,6 ± 6,9 ^{1,2,4}	2,1 ± 0,18 ^{2,3,4}	2,35 ± 0,22 ^{1,2,4}	59,98 ± 5,7 ^{1,2,4}

Примечание: статистически значимо ¹ – по сравнению с уровнем у интактных животных; ² – по сравнению с соответствующим контролем (ХНБ); ³ – по сравнению с самостоятельным ростом меланомы; ⁴ – по сравнению с соответствующей группой у мышей uPA^{+/+} ($p < 0,05$).

Note: Statistically significant ¹ – in comparison with levels detected in intact animals; ² – in comparison with control groups (CNP); ³ – in comparison with solid melanoma growth; ⁴ – in comparison with PA^{+/+} mice ($p < 0.05$).

инвазию и метастазирование [22]. Существуют исследования, демонстрирующие сигнальные пути, посредством которых урокиназа может регулировать выживаемость опухоли, а также ее устойчивость к цитотоксическим агентам за счет связывания в ядре клеток с транскрипционными факторами – NOXA5, NHEX, Lhx-2 [23].

Проведенные ранее исследования показали, что рост перевивной меланомы B16/F10 у мышей обоего пола, но особенно у самок с uPA^{-/-}, тормозился по сравнению с животными uPA^{+/+} [15]. Изменения исследованных показателей в ответ на рост перевивной меланомы у самок uPA^{-/-} и uPA^{+/+} были одинаковым, тогда как у самцов с нокаутом по урокиназе и диким типом гена – разнонаправленными. У самцов uPA^{-/-} рост меланомы вызывал снижение в ткани мозга содержания uPAR, PAP и PAI-I, у самок – повышение uPAR, PAP и активности PAI-I. Полученные результаты свидетельствуют о существенной роли половой принадлежности индивидуума в развитии меланомы, что имеет подтверждение в клинической практике и экспериментальных работах.

Можно сказать, что направленность изменений изученных показателей системы активации плазминогена в ткани мозга при воздействии стрессорных агентов при самостоятельных вариантах ХНБ

и меланомы B16/F10 у самок мышей не зависела от состояния гена урокиназы, тогда как у самцов такая зависимость выявлялась.

Несмотря на то, что перевивка меланомы B16/F10, а также моделирование хронической нейрогенной боли путем лигирования седалищных нервов не оказывают прямого повреждающего воздействия на функциональное состояние головного мозга, как это происходит при черепно-мозговой травме или при инсульте, ряд исследований указывает на изменение нейромедиаторного и нейростероидного статуса в мозге, как при самостоятельном росте злокачественных опухолей, так и в сочетании с ХНБ [14].

Сочетанный с ХНБ рост перевивной меланомы у мышей с дефицитом урокиназы вне зависимости от пола животного снижал содержание uPAR и PAI-I, но повышал уровень PAP по сравнению с исходным контролем животными с ХНБ. При этом у самок uPA^{-/-} сочетанный с ХНБ рост меланомы B16/F10 резко менял направленность всех изменений по сравнению с uPA^{+/+} самками, тогда как у самцов uPA^{-/-} по своей направленности отличалось только изменение содержания PAI-I и PAP. Учитывая тот факт, что воздействие ХНБ на развитие перевивной меланомы у животных обоего пола с нокаутом отменяло генетически детерминированное торможение роста злокачественной

Таблица 2. Содержание рецептора урокиназы, плазмина, PAI-I активности и антигена в мозге самцов мышей
Table 2. The urokinase, plasmin receptors, as well as PAI-I activity and antigen maintenance in male mice brain samples

Группы / Groups	uPAR	PAI-I акт. / PAI-I act.	PAI-I сод. / PAI-I maint.	PAP
Самцы C57Bl/6 / Male C57Bl/6				
Интактные / Intact	51,16 ± 4,7	2,4 ± 0,21	2,3 ± 0,21	31,1 ± 2,7
Контроль (ХНБ) / Control (CNP)	88,0 ± 8,5 ¹	2,1 ± 0,18	1,7 ± 0,16 ¹	57,4 ± 5,3 ¹
B16/F10	78,2 ± 7,6 ¹	2,1 ± 0,19	3,4 ± 0,32 ¹	26,7 ± 2,4
B16/F10 + ХНБ / B16/F10 + CNP	24,0 ± 2,1 ^{1,2}	2,7 ± 0,25 ²	3,1 ± 0,27 ^{1,2}	53,6 ± 5,2 ¹
Самцы нокауты PLAU uPA ^{-/-} / Knockout female mice PLAU uPA ^{-/-}				
Интактные / Intact	85,7 ± 8,1 ⁴	2,4 ± 0,21	3,8 ± 0,34 ⁴	46,9 ± 4,4 ⁴
Контроль (ХНБ) / Control (CNP)	109,3 ± 9,5	2,98 ± 0,27	5,1 ± 0,48 ¹	18,23 ± 1,7 ¹
B16/F10	36,8 ± 3,4 ⁴	2,2 ± 0,19	2,8 ± 0,24 ¹	29,1 ± 2,5 ¹
B16/F10 + ХНБ / B16/F10 + CNP	74,6 ± 7,2 ^{2,4}	2,5 ± 0,24	3,7 ± 0,35 ²	41,3 ± 3,7 ²

Примечание: статистически значимо ¹ – по сравнению с уровнем у интактных животных; ² – по сравнению с соответствующим контролем (ХНБ); ³ – по сравнению с самостоятельным ростом меланомы; ⁴ – по сравнению с соответствующей группой у мышей uPA^{+/+} ($p < 0,05$).

Note: Statistically significant ¹ – in comparison with levels detected in intact animals; ² – in comparison with control groups (CNP); ³ – in comparison with solid melanoma growth; ⁴ – in comparison with PA^{+/+} mice ($p < 0.05$).

опухоли, изменение баланса изученных показателей урокиназной системы мозга может быть одним из механизмов данного эффекта.

Известно, что в мозге плазмин вырабатывается нейронами и эпителиальными клетками, и что он может выполнять дополнительные функции по сравнению с тромболизом как в развивающемся, так и в зрелом мозге [3]. Предполагают, что повышение уровня плазмина в мозге может быть связано с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, и имеет важное значение не только при различных черепно-мозговых травмах, но и при опухолевом росте [24]. У самок uPA-/- ХНБ и B16/F10 как в самостоятельном, так и в сочетании вариантов, вызывали повышение уровня PAR в ткани мозга, тогда как у uPA+/+ самок повышение PAR было выявлено только при самостоятельном варианте воздействия, рост меланомы на фоне ХНБ не изменил уровень PAR по отношению к изначально повышенному в контрольной группе. В то же время у самцов uPA-/- самостоятельное воздействие ХНБ и B16/F10 снижали уровень PAR в ткани мозга, и только сочетание этих факторов повышало его. У самцов uPA+/+ ХНБ в самостоятельном варианте вызывала повышение PAR, которое сохранялось и при росте меланомы на фоне ХНБ, тогда как при самостоятельном росте меланомы уровень плазмина в мозге значимо не изменялся. Однако в наших исследованиях мы не выявили связи данных нарушений с изменениями в ткани мозга содержания uPAR или PAI-I. Известно, что зависимые от плазмина пути, когда усиленная генерация *in situ* плазмина увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера, могут блокироваться антифибринолитическими агентами, включая аналоги лизина (транексамовая кислота) или прямыми ингибиторами плазмина (апротинин, антиплазмин), ингибиторами MMP, ингибиторами калликреина, антагонистами рецептора брадикинина B2 или антагонистами рецептора C3a [25].

У uPA-/- мышей обоего пола ХНБ повышала уровень PAI-I, тогда как у животных uPA+/+ содержание PAI-I либо снижалось (самцы), либо не изменялось (самки) под влиянием ХНБ. Опухолевый рост иначе воздействовал на PAI-I: у самцов с uPA-/- снижал содержание, не влияя на активность, у самок напротив, повышал активность без изменения содержания. У мышей uPA+/+ в мозге иначе проходили изменения содержания и активности PAI-I в ответ на самостоятельные воздействия ХНБ и роста опухоли. У самок uPA+/+ ХНБ не влияла на содержание и активность PAI-I, а рост меланомы повышал активность без изменения содержания. У самцов uPA+/+ напротив, ХНБ снижала содержание PAI-I в ткани мозга без изменения содержания, тогда как рост меланомы напротив, повышал содержание без изменения актив-

ности PAI-I. Некоторые исследования показали, что высокие уровни PAI-I в плазме являются одновременно фактором риска [26] и негативным предиктором выживаемости после ишемического инсульта и присутствуют у пациентов после травмы головы, тогда как генетический дефицит PAI-I снижает повреждение головного мозга после экспериментального ишемического инсульта [27].

Рост меланомы на фоне ХНБ у животных uPA-/- обоего пола вызывал снижение в ткани мозга уровня PAI-I без изменения активности у самцов и со снижением активности у самок. Следует отметить, что такие изменения происходили при отмене генетически детерминированного торможения роста опухоли. Известно, что сверхэкспрессия PAI-I может ингибировать подвижность опухолевых клеток и инвазию через компоненты внеклеточного матрикса, в частности при глиомах. Однако противоречивые результаты, полученные в научных исследованиях, свидетельствуют о более сложных биологических эффектах системы урокиназа/ PAI-I и ставят под сомнение упрощенное представление о PAI-I как ингибиторе инвазии опухоли головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом можно сказать, что исследование содержания uPAR, PAR и PAI в ткани мозга у животных с нокаутом гена урокиназы показали неоднозначность и половую специфичность влияния стрессорных факторов – рост перевивной меланомы и ХНБ в самостоятельном и сочетании вариантах. Несмотря на отсутствие значимых изменений исследованных показателей в ткани головного мозга у интактных uPA-дефицитных самок по сравнению с группой uPA+/+ животных ответная реакция на ХНБ оказалась более выраженной и затрагивала систему PAI-I, а реакция на рост меланомы менее выраженной. Рост меланомы на фоне ХНБ у самок uPA-/- менял направленность изменений изученных показателей, по сравнению с uPA+/+ животными. У интактных самцов обнаружено изначально различное содержание изученных компонентов uPA-системы в ткани головного мозга, при этом уровень плазмина и PAI-I как в самостоятельном варианте, так и при сочетании ХНБ и B16/F10 изменялся в зависимости от состояния гена урокиназы.

Таким образом, изменение изученных показателей в ткани головного мозга животных с нокаутом в ответ на влияние стрессорных факторов указывает на роль урокиназной системы мозга в реакции как на ХНБ, так и на рост меланомы, а половые особенности этих изменений могут оказаться еще одним фактором, обуславливающим гендерные различия риска возникновения и течения меланомы кожи.

Список источников

1. Yepes M. The Plasminogen Activation System Promotes Neurorepair in the Ischemic Brain. *Curr Drug Targets*. 2019;20(9):953–959. <https://doi.org/10.2174/1389450120666181211144550>
2. Merino P, Diaz A, Manrique LG, Cheng L, Yepes M. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) promotes ezrin-mediated reorganization of the synaptic cytoskeleton in the ischemic brain. *J Biol Chem*. 2018 Jun 15;293(24):9234–9247. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.002534>
3. Medcalf RL. Fibrinolysis: from blood to the brain. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2017 Nov;15(11):2089–2098. <https://doi.org/10.1111/jth.13849>
4. Lee SH, Ko HM, Kwon KJ, Lee J, Han SH, Han DW, et al. tPA regulates neurite outgrowth by phosphorylation of LRP5/6 in neural progenitor cells. *Mol Neurobiol*. 2014 Feb;49(1):199–215. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8511-x>
5. Kyyriäinen J, Bolkvadze T, Koivisto H, Lipponen A, Pérez LO, Ekolle N, Ekane X, et al. Deficiency of urokinase-type plasminogen activator and its receptor affects social behavior and increases seizure susceptibility. *Epilepsy Res*. 2019 Mar;151:67–74. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.02.009>
6. Merino P, Diaz A, Jeanneret V, Wu F, Torre E, Cheng L, Yepes M. Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) Binding to the uPA Receptor (uPAR) Promotes Axonal Regeneration in the Central Nervous System. *J Biol Chem*. 2017 Feb 17;292(7):2741–2753. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.761650>
7. Rantalaa J, Kemppainen S, Nnode-Ekane XE, Lahtinen L, Bolkvadze T, Gurevicius K, et al. Urokinase-type plasminogen activator deficiency has little effect on seizure susceptibility and acquired epilepsy phenotype but reduces spontaneous exploration in mice. *Epilepsy Behav*. 2015 Jan;42:117–128. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.001>
8. Wu F, Catano M, Echeverry R, Torre E, Haile WB, An J, et al. Urokinase-type plasminogen activator promotes dendritic spine recovery and improves neurological outcome following ischemic stroke. *J Neurosci*. 2014 Oct 22;34(43):14219–14232. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-13.2014>
9. Diaz A, Merino P, Manrique LG, Ospina JP, Cheng L, Wu F et al. Cross Talk between Neuronal Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) and Astrocytic uPA Receptor (uPAR) Promotes Astrocytic Activation and Synaptic Recovery in the Ischemic Brain. *J Neurosci*. 2017 Oct 25;37(43):10310–10322. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1630-17.2017>
10. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Евстратова О. Ф. Способ получения метастазов печени в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;157(6):745–747.
11. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(1):20–23.
12. Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Сагакянц А. Б., Протасова Т. П. О расширении вариантов использования мышей BALB/c nude для экспериментального изучения злокачественных опухолей человека in vivo. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020;1(2):28–35. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-4>
13. Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Котиева И. М., Трепитаки Л. К. и др. Влияние хронической нейрогенной боли на нейромедиаторные системы головного мозга у самцов мышей в динамике роста злокачественной меланомы *Вопросы онкологии*. 2019;65(6):920–924.
14. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Черярина Н. Д., Сурикова Е. И., Нескубина И. В. и др. Влияние злокачественного роста и хронической нейрогенной боли на уровень нейростероидов в мозге крыс. *Биомедицинская химия*. 2020;66(2):151–155. <https://doi.org/10.18097/PBMC20206602151>
15. Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Бандовкина В. А., Трепитаки Л. К. и др. Влияние нокаута по гену урокиназы на рост меланомы в эксперименте. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(4):62–70. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190408>
16. Almholt K, Lund LR, Rygaard J, Nielsen BS, Danø K, Rømer J, Johnsen M. Reduced metastasis of transgenic mammary cancer in urokinase-deficient mice. *Int J Cancer*. 2005;113(4):525–532. <https://doi.org/10.1002/ijc.20631>
17. Кит О. И., Франциянц Е. М., Котиева И. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А. и др. Некоторые механизмы повышения злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей. *Российский журнал боли*. 2017;2(53):14–20.
18. Anwer M, Bolkvadze T, Puhakka N, Nnode-Ekane XE, Pitkänen A. Genotype and Injury Effect on the Expression of a Novel Hypothalamic Protein Sushi Repeat-Containing Protein X-Linked 2 (SRPX2). *Neuroscience*. 2019 Sep 1;415:184–200. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.07.040>
19. Semina E, Rubina K, Sysoeva V, Rysenkova K, Klimovich P, Plekhanova O, Tkachuk V. Urokinase and urokinase receptor participate in regulation of neuronal migration, axon growth and branching. *Eur J Cell Biol*. 2016 Sep;95(9):295–310. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2016.05.003>
20. Aouiss A, Anka Idrissi D, Kabine M, Zaid Y. Update of inflammatory proliferative retinopathy: Ischemia, hypoxia and angiogenesis. *Curr Res Transl Med*. 2019 May;67(2):62–71. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2019.01.005>

21. Cammalleri M, Dal Monte M, Pavone V, De Rosa M, Rusciano D, Bagnoli P. The uPAR System as a Potential Therapeutic Target in the Diseased Eye. *Cells*. 2019 Aug 18;8(8):925. <https://doi.org/10.3390/cells8080925>
22. Hu J, Jo M, Eastman BM, Gilder AS, Bui JD, Gonias SL. uPAR induces expression of transforming growth factor β and interleukin-4 in cancer cells to promote tumor-permissive conditioning of macrophages. *Am J Pathol*. 2014 Dec;184(12):3384–3393. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.08.003>
23. Stepanova V, Lebedeva T, Kuo A, Yarovoi S, Tkachuk S, Zaitsev S et al. Nuclear translocation of urokinase-type plasminogen activator. *Blood*. 2008 Jul 1;112(1):100–110. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-104455>
24. Niego B, Medcalf RL. Plasmin-dependent modulation of the blood-brain barrier: a major consideration during tPA-induced thrombolysis? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Aug;34(8):1283–1296. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.99>
25. Marcos-Contreras OA, Martinez de Lizarrondo S, Bardou I, Orset C, Pruvost M, Anfray A, et al. Hyperfibrinolysis increases blood-brain barrier permeability by a plasmin- and bradykinin-dependent mechanism. *Blood*. 2016 Nov 17;128(20):2423–2434. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-705384>
26. Tuttolomondo A, Pinto A, Corrao S, Raimondo D Di, Fernandez P, Sciacca R Di, et al. Immuno-inflammatory and thrombotic/fibrinolytic variables associated with acute ischemic stroke diagnosis. *Atherosclerosis*. 2009;203:503–508. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.030>
27. Griemert EV, Schwarzmaier SM, Hummel R, Gözl C, Yang D, Neuhaus W, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 augments damage by impairing fibrinolysis after traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2019 May;85(5):667–680. <https://doi.org/10.1002/ana.25458>

References

1. Yepes M. The Plasminogen Activation System Promotes Neurorepair in the Ischemic Brain. *Curr Drug Targets*. 2019;20(9):953–959. <https://doi.org/10.2174/1389450120666181211144550>
2. Merino P, Diaz A, Manrique LG, Cheng L, Yepes M. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) promotes ezrin-mediated reorganization of the synaptic cytoskeleton in the ischemic brain. *J Biol Chem*. 2018 Jun 15;293(24):9234–9247. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.002534>
3. Medcalf RL. Fibrinolysis: from blood to the brain. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2017 Nov;15(11):2089–2098. <https://doi.org/10.1111/jth.13849>
4. Lee SH, Ko HM, Kwon KJ, Lee J, Han SH, Han DW, et al. tPA regulates neurite outgrowth by phosphorylation of LRP5/6 in neural progenitor cells. *Mol Neurobiol*. 2014 Feb;49(1):199–215. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8511-x>
5. Kyyriäinen J, Bolkvadze T, Koivisto H, Lipponen A, Pérez LO, Ekolle Ndode-Ekane X, et al. Deficiency of urokinase-type plasminogen activator and its receptor affects social behavior and increases seizure susceptibility. *Epilepsy Res*. 2019 Mar;151:67–74. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.02.009>
6. Merino P, Diaz A, Jeanneret V, Wu F, Torre E, Cheng L, Yepes M. Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) Binding to the uPA Receptor (uPAR) Promotes Axonal Regeneration in the Central Nervous System. *J Biol Chem*. 2017 Feb 17;292(7):2741–2753. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.761650>
7. Rantalaa J, Kempainen S, Ndode-Ekane XE, Lahtinen L, Bolkvadze T, Gurevicius K, et al. Urokinase-type plasminogen activator deficiency has little effect on seizure susceptibility and acquired epilepsy phenotype but reduces spontaneous exploration in mice. *Epilepsy Behav*. 2015 Jan;42:117–128. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.001>
8. Wu F, Catano M, Echeverry R, Torre E, Haile WB, An J, et al. Urokinase-type plasminogen activator promotes dendritic spine recovery and improves neurological outcome following ischemic stroke. *J Neurosci*. 2014 Oct 22;34(43):14219–14232. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-13.2014>
9. Diaz A, Merino P, Manrique LG, Ospina JP, Cheng L, Wu F et al. Cross Talk between Neuronal Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) and Astrocytic uPA Receptor (uPAR) Promotes Astrocytic Activation and Synaptic Recovery in the Ischemic Brain. *J Neurosci*. 2017 Oct 25;37(43):10310–10322. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1630-17.2017>
10. Kit OI, Franciyanc EM, Kaplieva IV, Tripitaki LK, Evstratova OF. A method for reproduction of metastases in the liver. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;157(6):745–747. (In Russ.).
11. Kit OI, Franciyanc EM, Dimitriadi SN, Shevchenko AN, Kaplieva IV, Tripitaki LK. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;(1):20–23. (In Russ.).
12. Zhukova GV, Shikhliarova AI, Sagakyants AB, Protasova TP. About expanding options for using BALB/C nude mice for experimental study of human malignant tumors in vivo. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(2):28–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-4>
13. Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Kotieva IM, Trepitaki LK, et al. Influence of chronic neurogenic pain on brain neurotransmitter systems of male mice in dynamics of melanoma growth. *Problems in Oncology*. 2019;65(6):920–924. (In Russ.).
14. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Cheryarina ND, Surikova EI, Neskubina IV, et al. Influence of malignant growth and

chronic neurogenic pain on neurosteroid levels in rat brain. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2020;66(2):151–155. (In Russ.).

<https://doi.org/10.18097/PBMC20206602151>

15. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Surikova EI, Bandovkina VA, Neskubina IV, Trepitaki LK, et al. Effect of urokinase gene-knockout on growth of melanoma in experiment. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(4):62–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190408>

16. Almholt K, Lund LR, Rygaard J, Nielsen BS, Danø K, Rømer J, Johnsen M. Reduced metastasis of transgenic mammary cancer in urokinase-deficient mice. *Int J Cancer*. 2005;113(4):525–532. <https://doi.org/10.1002/ijc.20631>

17. Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, Kaplieva IV1, Trepitaki LK1, Bandovkina VA, et al. Some mechanisms of increasing malignancy of B16/F10 melanoma in female mice with chronic pain. *Russian Journal of Pain*. 2017;2(53):14–20. (In Russ.).

18. Anwer M, Bolkvadze T, Puhakka N, Ndode-Ekane XE, Pitkänen A. Genotype and Injury Effect on the Expression of a Novel Hypothalamic Protein Sushi Repeat-Containing Protein X-Linked 2 (SRPX2). *Neuroscience*. 2019 Sep 1;415:184–200.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.07.040>

19. Semina E, Rubina K, Sysoeva V, Rysenkova K, Klimovich P, Plekhanova O, Tkachuk V. Urokinase and urokinase receptor participate in regulation of neuronal migration, axon growth and branching. *Eur J Cell Biol*. 2016 Sep;95(9):295–310.

<https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2016.05.003>

20. Aouiss A, Anka Idrissi D, Kabine M, Zaid Y. Update of inflammatory proliferative retinopathy: Ischemia, hypoxia and angiogenesis. *Curr Res Transl Med*. 2019 May;67(2):62–71. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2019.01.005>

21. Cammalleri M, Dal Monte M, Pavone V, De Rosa M, Rusciano D, Bagnoli P. The uPAR System as a Potential Therapeutic Target in the Diseased Eye. *Cells*. 2019 Aug 18;8(8):925. <https://doi.org/10.3390/cells8080925>

22. Hu J, Jo M, Eastman BM, Gilder AS, Bui JD, Gonias SL. uPAR induces expression of transforming growth factor β and interleukin-4 in cancer cells to promote tumor-permissive conditioning of macrophages. *Am J Pathol*. 2014 Dec;184(12):3384–3393.

<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.08.003>

23. Stepanova V, Lebedeva T, Kuo A, Yarovoi S, Tkachuk S, Zaitsev S et al. Nuclear translocation of urokinase-type plasminogen activator. *Blood*. 2008 Jul 1;112(1):100–110. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-104455>

24. Niego B, Medcalf RL. Plasmin-dependent modulation of the blood-brain barrier: a major consideration during tPA-induced thrombolysis? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Aug;34(8):1283–1296. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.99>

25. Marcos-Contreras OA, Martinez de Lizarrondo S, Bardou I, Orset C, Pruvost M, Anfray A, et al. Hyperfibrinolysis increases blood-brain barrier permeability by a plasmin- and bradykinin-dependent mechanism. *Blood*. 2016 Nov 17;128(20):2423–2434.

<https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-705384>

26. Tuttolomondo A, Pinto A, Corrao S, Raimondo D Di, Fernandez P, Sciacca R Di, et al. Immuno-inflammatory and thrombotic/fibrinolytic variables associated with acute ischemic stroke diagnosis. *Atherosclerosis*. 2009;203:503–508.

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.030>

27. Griemert EV, Schwarzmaier SM, Hummel R, Gölz C, Yang D, Neuhaus W, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 augments damage by impairing fibrinolysis after traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2019 May;85(5):667–680. <https://doi.org/10.1002/ana.25458>

Информация об авторах:

Франциянец Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Сурикова Екатерина Игоревна [✉] – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей», ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, Deputy General Director for Science National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Natalia D. Cheryarina – laboratory assistant at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400

Lyidmila A. Nemashkalova – research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – концепция эксперимента, анализ и интерпретация результатов;

Бандовкина В. А. – концепция и дизайн эксперимента, написание текста;

Каплиева И. В. – концепция и дизайн эксперимента, анализ и интерпретация результатов;

Черярина Н. Д. – выполнение ИФА-анализа;

Сурикова Е. И. – редактирование рукописи;

Нескубина И. В. – проведение эксперимента, сбор и анализ данных;

Погорелова Ю. А. – оформление библиографии, подготовка иллюстраций;

Немашкалова Л. А. – проведение эксперимента, ассистенция на операциях.

Authors contribution:

Frantsiyants E. M. – concept of the experiment, analysis and interpretation of results;

Bandovkina V. A. – concept and design of the experiment, writing the text;

Kaplieva I. V. – concept and design of the experiment, analysis and interpretation of results;

Cheryarina N. D. – performance of ELISA analysis;

Surikova E. I. – editing the manuscript;

Neskubina I. V. – conducting an experiment, collection and analysis of data;

Pogorelova Yu. A. – bibliography design, preparation of illustrations;

Nemashkalova L. A. – conducting an experiment, assistance in operations.



ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В ТКАНИ ОПУХОЛИ ПРИ РОСТЕ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА У САМОК КРЫС

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова[✉], Ю. А. Погорелова, Н. Д. Черярина, И. М. Котиева, М. И. Морозова, А. И. Шихлярова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ sunsur2000@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние сахарного диабета на содержание половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли и ее перифокальной зоне у самок нелинейных белых крыс.

Материалы и методы. Самки белых нелинейных крыс были разделены на 2 группы по 18 особей: контрольная группа – рост перевивной карциномы Герена, основная группа – рост перевивной карциномы Герена на фоне СД. Для воспроизведения сахарного диабета животным однократно внутрибрюшинно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса. Животных декапитировали через 10 дней роста опухоли. В опухоли и перифокальной зоне у животных контрольной и основной групп методом ИФА определяли содержание гормонов (эстрадиола (E2), тестостерона (T), прогестерона (P4), пролактина (ПРЛ)) и рецепторов половых гормонов (RE α , RE β , RA и RP4).

Результаты. У самок крыс основной группы выявлено увеличение глюкозы в ткани опухоли и ее перифокальной зоне в 1,8 раза ($p < 0,05$) и 7,6 раз соответственно относительно этих показателей в контрольной группе. Сравнение исследуемых показателей в тканях животных основной группы, по сравнению с контрольной выявило: увеличение в опухоли и перифокальной зоне содержания E2 в 2,4 и 9,5 раза; P4 – в 2,1 и 3,0 раза; ПРЛ – в 2,7 и 4,4 раза; увеличение T в ткани перифокальной зоны в 2,2 раза без изменения этого показателя в ткани опухоли; рост уровня RE α и RP4 в 3,9 раза и 3,0 раза соответственно только в ткани опухоли, а RA в 3,9 раза только в ткани перифокальной зоны. Также в основной группе, по сравнению с контрольной соотношение RE α /RE β было значимо выше в ткани опухоли в 3,2 раза; выявлено увеличение в ткани опухоли и ее перифокальной зоне E2/RE β в 2,0 раза и 9,6 раза соответственно. При этом T/RA снижалось в ткани опухоли и ее перифокальной зоне в 1,4 раза ($p < 0,05$) и 2,0 раза соответственно. Разнонаправленные изменения найдены в соотношениях E2/RE α и P4/RP4: снижение в 1,6 раза и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$) в ткани опухоли и увеличение в 9,8 раза и 2,5 раза соответственно в ткани перифокальной зоны у животных основной группы, по сравнению с контрольной.

Заключение. У самок крыс при росте карциномы Герена на фоне СД выявлена локальная гипергликемия, повышение содержания половых стероидов и нарушение соотношения их рецепторов в ткани опухоли и ее перифокальной зоне, что вызвало активное метастазирование и снижение средней продолжительности жизни животных.

Ключевые слова:

сахарный диабет, карцинома Герена, половые гормоны, рецепторы половых гормонов, крысы, самки

Для корреспонденции:

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Котиева И. М., Морозова М. И., Шихлярова А. И. Влияние сахарного диабета на содержание половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли при росте карциномы Герена у самок крыс. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 23-32. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-2>.

Статья поступила в редакцию 26.04.2021; одобрена после рецензирования 18.01.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Котиева И. М., Морозова М. И., Шихлярова А. И., 2022

THE IMPACT OF DIABETES MELLITUS ON LEVELS OF SEX HORMONES AND THEIR RECEPTORS IN TUMOR TISSUES IN FEMALE RATS WITH GUERIN'S CARCINOMA

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova✉, Yu. A. Pogorelova, N. D. Cheryarina, I. M. Kotieva, M. I. Morozova, A. I. Shikhlyarova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ sunsur2000@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Analysis of the effect of DM on levels of sex hormones and their receptors in tumor and perifocal tissues in outbred white female rats.

Materials and methods. Outbred white female rats were divided into 2 groups, 18 rats each: control group – with transplantable Guerin's carcinoma, main group – with transplantable Guerin's carcinoma growing in presence of DM. DM was reproduced in animals by the single intraperitoneal alloxan injection (150 mg/kg body weight). Animals were killed after 10 days of the tumor growth. Levels of hormones (estradiol, testosterone, progesterone and prolactin) and their receptors (RE α , RE β , RA and RP4) were measured by ELISA in tumor and perifocal tissues in animals of the control and main groups.

Results. Female rats with Guerin's carcinoma growing in presence of DM showed an increase in glucose in tumor and perifocal tissues by 1.8 times ($p < 0.05$) and 7.6 times, respectively, compared to the levels in the control group. Levels of E2 were increased, respectively, by 2.4 and 9.5 times; P4 – by 2.1 and 3.0 times; PRL – by 2.7 and 4.4 times. T was increased in perifocal tissues by 2.2 times and was unchanged in tumor tissues. RE α and RP4 were elevated by 3.9 and 3.0 times, respectively, only in tumor tissues, and RA by 3.9 times only in perifocal tissues. The RE α /RE β ratio was increased only in the tumor by 3.2 times. The E2/RE β ratio was increased in tumor and perifocal tissues by 2.0 and 9.6 times, respectively. The T/RA ratio was decreased in the tumor and its perifocal area by 1.4 ($p < 0.05$) and 2.0 times, respectively. The opposite changes were observed in the E2/RE α and P4/RP4 ratios: a decrease in the tumor by 1.6 and 1.4 times, respectively ($p < 0.05$), and an increase in the perifocal area by 9.8 and 2.5 times, respectively.

Conclusion. Female rats with Guerin's carcinoma growing in presence of DM demonstrated local hyperglycemia, changes in the levels of sex steroids and a misbalance in their receptors in tumor and perifocal tissues causing active metastasis and reduced average survival of animals.

Keywords:

diabetes mellitus, Guerin's carcinoma, sex hormones, sex hormone receptors, rats, females

For correspondence:

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Pogorelova Yu. A., Cheryarina N. D., Kotieva I. M., Morozova M. I., Shikhlyarova A. I. The impact of diabetes mellitus on levels of sex hormones and their receptors in tumor tissues in female rats with Guerin's carcinoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(1): 23-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-2>.

The article was submitted 26.04.2021; approved after reviewing 18.01.2022; accepted for publication 14.03.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире в 2018 г. на долю рака пришлось 18,1 миллиона новых случаев заболевания и 9,6 миллиона случаев смерти [1]. Заболеваемость раком с годами увеличивается, и ее тенденция к росту частично объясняется растущим распространением факторов риска, таких как диабет, ожирение и других факторов образа жизни [2]. Все больше исследований подтверждают, что диабет связан с повышенным риском рака и смертностью от рака [3]. Действительно, пациенты с диабетом имеют более высокую заболеваемость всеми типами рака с коэффициентом риска 1,23 для азиатских пациентов и 1,15 для неазиатских пациентов [4].

Стероидные гормоны, включая половые стероиды, необходимы для гомеостатического контроля жизненно важных систем, включая метаболизм, иммунную функцию, реакцию на стресс, баланс жидкости и многое другое. Андрогены, эстрогены и прогестины вместе составляют класс стероидных гормонов, известных как половые стероиды [5]. Нарушение канонической передачи сигналов гормонов приводит к широкому спектру болезненных состояний и может управлять фенотипами, связанными с раком, на клеточном уровне, включая пролиферацию, миграцию, инвазию и метастазы [6]. В последние годы становится все более очевидным, что передача сигналов стероидных гормонов имеет как прямое, так и косвенное влияние на стабильность генома и, следовательно, на возникновение и прогрессирование рака. Передача сигналов стероидных гормонов изменяет стабильность генома с помощью нескольких механизмов, включая усиление окислительного стресса [7], индукцию двухцепочечных разрывов ДНК, усиление образования аддуктов ДНК-белок и инициирование событий перестройки генов [8]. Чтобы противодействовать этим эффектам эндокринно-направленная терапия появилась в качестве химиопрофилактических и терапевтических средств для различных распространенных видов рака, особенно рака молочной железы и простаты [7]. Все чаще современные методы лечения, нацеленные на рецепторы гормонов, используются в сочетании с генотоксическими методами лечения рака, такими как лучевая терапия и химиотерапия, что подчеркивает важность понимания сложной взаимосвязи между активностью рецепторов гормонов и стабильностью генома [9–11].

В рамках трансляционной медицины именно экспериментальные модели позволяют понять патогенетические звенья развития болезни и определить тактику воздействия на них [12–14].

Цель исследования: изучение влияния сахарного диабета как сопутствующего злокачественному росту

заболевания на содержание половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли и ее перифокальной зоне у самок нелинейных белых крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены самки белых нелинейных крыс весом 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержащиеся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), с «Международными рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020 г., протокол этического комитета № 21/99.

Животные были разделены на 2 группы по 18 особей: контрольная группа – рост перевивной карциномы Герена, основная группа – рост перевивной карциномы Герена на фоне аллоксанового диабета. Для воспроизведения сахарного диабета животным однократно внутривенно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса. Далее в течение недели каждые два дня у них измеряли содержание глюкозы в крови. Высокое содержание глюкозы в крови, в пределах 15–30 ммоль/л свидетельствовало о развитии сахарного диабета. На момент перевивки карциномы Герена у животных основной группы средние показатели глюкозы в крови составили $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л, тогда как в контрольной группе животных $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л. Крысам контрольной и основной групп (спустя 1 неделю стойкой гипергликемией), подкожно, в поясничной области, вводили по 0,5 мл взвеси клеток опухоли Герена в физиологическом растворе в разведении 1:5. По 8 животных из каждой группы декапитировали через 10 дней роста опухоли для исследования образцов опухоли и их перифокальных зон, по 10 животных основной и контрольной группы выводились из эксперимента только при достижении предтерминальной стадии развития опухолевого процесса, с целью замера опухолевых узлов и определения продолжительности жизни. В опухоли и перифокальной зоне методом ИФА определяли содержание гормонов и их рецепторов: эстрадиола (E2), тестостерона (T), прогестерона (P4), пролактина (ПРЛ), рецепторов эстрогенов (RE α , RE β), рецепторов прогестерона (RP4) и рецепторов андрогенов (RA) (Casabio, Китай). Статистическую

обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента. Наличие корреляционных связей оценивали с помощью критерия Спирмена. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе самок крыс карцинома Герена начинала визуализироваться в те же сроки, что и в контрольной: у 30 % ($n = 3$) через 3 дня, у 100 % ($n = 10$) через 5 дней. Через 10 дней средние показатели объема опухоли в основной группе оказались в 1,5 раза ($p < 0,05$) меньше, чем в контрольной группе (13,5 см³, против 20,4 см³). Средняя продолжительность жизни в контрольной группе была выше в 1,7 раза ($p < 0,05$) (26,5 суток против 15,8 суток). У 80 % ($n = 8$) животных основной группы, выведенных из исследования в предтерминальном состоянии, при некропсии установлена генерализация злокачественного процесса карциномы Герена с метастатическим поражением яичников, почек, париетальной и висцеральной брюшины.

При росте карциномы Герена на фоне сахарного диабета в ткани опухоли у самок крыс увеличилось относительно показателя в ткани опухоли контрольной группы содержание глюкозы в 1,8 раза ($p < 0,05$), E2 в 2,4 раза, P4 в 2,1 раза, их рецепторов RE α – в 3,9 раза, и RP4 – в 3,0 раза, уровень ПРЛ в 2,7 раза. Не найдено изменений уровня T, RE β и RA (табл. 1).

Сравнение показателей в ткани перифокальной зоны основной группы, относительно перифокальной зоны в контрольной группе показало увеличение уровней всех изученных гормонов: E2 – в 9,5 раза, T – в 2,2 раза, P4 – в 3,0 раза, ПРЛ – в 4,4 раза, а также резкое повышение содержания глюкозы – в 7,6 раза. При этом увеличивалось только содержание RA в 3,9 раза, тогда как содержание обеих форм рецепторов эстрогенов и рецептора прогестерона не имели значимых отличий.

Так как нами были установлены статистически значимые различия в объемах опухоли, ее способности к метастазированию и продолжительности жизни у самок основной и контрольной групп, представляло интерес определить: опухоль или окружающая ее зона обладали большей насыщенностью гормонами и рецепторами при самостоятельном и сочетанном с сахарным диабетом росте карциномы Герена.

Было установлено, что в контрольной группе, при самостоятельном росте карциномы Герена, в ткани опухоли самок по сравнению с перифокальной зоной уровень всех изученных половых гормонов и глю-

Таблица 1. Содержание половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли и ее перифокальной зоны у самок крыс
Table 1. Sex hormones and the receptors content in female rats' neoplastic tissue and perifocal zone

Показатели / Indicators	Контрольная группа $n = 8$ / Control group $n = 8$		Основная группа $n = 8$ / Main group $n = 8$	
	Опухоль Герена / Guerin's carcinoma	Перифокальная зона / Perifocal zone	Опухоль Герена / Guerin's carcinoma	Перифокальная зона / Perifocal zone
Глюкоза (мМоль/г тк) / Glucose (mMol/g t)	2,1 \pm 0,2	0,5 \pm 0,04*	3,8 \pm 0,4**	3,8 \pm 0,3**
E2 (пг/г тк) / E2 (pg/g t)	6,8 \pm 0,5	4,6 \pm 0,5*	16,1 \pm 1,3**	43,8 \pm 4,6*,**
T (нг/г тк) / T (ng/g t)	0,8 \pm 0,07	0,6 \pm 0,05*	0,8 \pm 0,06	1,3 \pm 0,12*,**
P4 (нг/г тк) / P4 (ng/g t)	21,7 \pm 2,3	1,3 \pm 0,15*	45,1 \pm 4,2**	3,9 \pm 0,4*,**
ПРЛ (нг/г тк) / PRL (ng/g t)	2,4 \pm 0,2	2,5 \pm 0,3	6,4 \pm 0,4**	11,0 \pm 1,3*,**
RE α (нг/г тк) / RE α (ng/g t)	0,8 \pm 0,06	11,4 \pm 1,2*	3,1 \pm 0,3**	11,1 \pm 1,2*
RE β (нг/г тк) / RE β (ng/g t)	2,7 \pm 0,3	5,8 \pm 0,6*	3,2 \pm 0,4	5,7 \pm 0,6*
RA (нг/г тк) / RA (ng/g t)	0,3 \pm 0,04	1,3 \pm 0,14*	0,4 \pm 0,06	5,1 \pm 0,5*,**
RP4 (нг/г тк) / RP4 (ng/g t)	0,1 \pm 0,01	0,5 \pm 0,04*	0,3 \pm 0,03**	0,6 \pm 0,07*

Примечание: * – статистически значимо по отношению к показателю в ткани опухоли; ** – статистически значимо по отношению к показателю в контрольной группе ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant in relation to the indicator in the neoplastic tissue; ** – statistically significant in relation to the indicator in the control group ($p < 0.05$).

kozy был выше: E2 – в 1,5 раза ($p < 0,05$), T – в 1,3 раза ($p < 0,05$), P4 – в 16,7 раза, глюкозы в 4,2 раза, а уровень рецепторов, напротив, ниже: RE α – в 14,3 раза, RE β – 2,1 раза, RA – в 4,3 раза и RP4 – в 5,0 раз. Не найдено различий в исследованных образцах только в содержании ПРЛ (табл. 1).

В основной группе, при сочетанном с сахарным диабетом росте карциномы Герена, напротив, в ткани опухоли, по сравнению с перифокальной зоной уровни E2, T и ПРЛ оказались ниже в 2,7 раза, в 1,6 раза и в 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно, P4 выше в 11,6 раза, а содержание глюкозы не имело отличий. При этом уровень исследованных рецепторов в образцах опухоли оказался ниже, чем в перифокальной зоне: RE α – в 3,6 раза, RE β – 1,8 раза ($p < 0,05$), RA – в 12,8 раза и RP4 – в 2,0 раза.

Так как рецепторы гормонов, связываясь со своим лигандом, способствуют выживанию, пролиферации опухоли и влияют на стабильность генома [15], мы изучили соотношение гормонов и их рецепторов в исследуемых образцах тканей (табл. 2).

Соотношение RE α /RE β в карциноме у животных основной группы оказалось в 3,2 раза выше, чем в контрольной, при этом значимых отличий данного коэффициента в перифокальной зоне в изучаемых группах не выявлено. Установлено, что в опухолевой ткани самок основной группы соотношение E2/RE α оказалось ниже в 1,6 раза ($p < 0,05$), а E2/RE β напротив, выше в 2,0 раза, по сравнению с показателями контрольной группы. Также выявлено снижение в 1,4 раза P4/RP4 и T/RA ($p < 0,05$). Снижение уровня E2/RE α и P4/RP4 в опухоли у животных основной группы коррелировало с уменьшением размеров первичного опухолевого узла. Так, анализ направленности изменения соотношения половых гормонов и их рецепто-

ров в исследуемых нами образцах тканей опухоли при сахарном диабете выявил высокий уровень положительных корреляционных связей между E2/RE α , P4/RP4 и объемом опухоли для самок – $r = 0,86$, $p < 0,05$ и $r = 0,81$, $p < 0,05$ соответственно.

В перифокальной зоне у животных основной группы, по сравнению с контрольной отмечено повышение соотношения E2/RE α в 9,8 раза, E2/RE β – в 9,6 раза, P4/RP4 – в 2,5 раза, но снижение T/RA в 2,0 раза. То есть в перифокальной зоне опухоли у крыс с сахарным диабетом было отмечено преобладание содержания эстрогенов и прогестиннов над соответствующими рецепторами, но снижение уровня андрогенов к соответствующим рецепторам, по сравнению с показателями при развитии опухоли в самостоятельном варианте.

Сахарный диабет рассматривают как независимый фактор повышенной смертности от рака, однако не совсем понятно, ассоциируется ли эта смертность с более агрессивным течением злокачественного процесса или с повышенной смертностью больных диабетом [16]. Наше исследование демонстрирует один из возможных механизмов повышения агрессивности течения злокачественного заболевания. Известно, что стероидные гормоны и их рецепторы осуществляют регуляцию пролиферации и дифференцировки, вмешиваются в миграцию клеток и реорганизацию цитоскелета как нормальных, так и злокачественных клеток, стимулируют неоангиогенез, а также модулируют стабильность генома в сложных контекстно-зависимых сетях, которые, в свою очередь, играют фундаментальную роль в эндокринном развитии и прогрессировании рака [5; 17; 18].

Хотя механизмы процесса, который может связывать диабет с раком, еще полностью не изучены,

Таблица 2. Соотношение половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли и ее перифокальной зоны у самок крыс
Table 2. The ratio of sex hormones and their receptors in the tumor tissue and it's perifocal zone in female rats

Показатели / Indicators	Контрольная группа / Control group		Основная группа / Main group	
	Опухоль / Tumor	Перифокальная зона / Perifocal zone	Опухоль / Tumor	Перифокальная зона / Perifocal zone
RE α /RE β	0,3 ± 0,03	1,97 ± 0,18*	0,97 ± 0,08**	1,95 ± 0,17*
E2/RE α	8,5 ± 0,75	0,4 ± 0,03*	5,2 ± 0,45**	3,9 ± 0,35*,**
E2/RE β	2,5 ± 0,21	0,8 ± 0,07*	5,0 ± 0,5**	7,7 ± 0,75*,**
T/RA	2,7 ± 0,26	0,5 ± 0,05*	2,0 ± 0,19**	0,25 ± 0,02*,**
P4/RP4	217,0 ± 19,9	2,6 ± 0,25*	150,0 ± 12,9**	6,5 ± 0,54*,**

Примечание: * – статистически значимо по отношению к показателю в ткани опухоли; ** – статистически значимо по отношению к показателю в контрольной группе ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant in relation to the indicator in the neoplastic tissue; ** – statistically significant in relation to the indicator in the control group ($p < 0.05$).

среди основных факторов воздействия выделяют: гипергликемию, гиперинсулинемию, повышенную биоактивность инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), окислительный стресс, нарушение регуляции половых гормонов и хроническое воспаление [19; 20].

Гипергликемия, обнаруженная в настоящем исследовании как в опухоли, так и в окружающих ее тканях у самок основной группы, представляет собой, как известно, мощный источник энергии, необходимый для неопластической трансформации и прогрессирования рака [21]. Более того, гипергликемия ответственна за индукцию окислительного стресса и повреждения ДНК, что может запускать первые фазы онкогенеза [20].

Индуцированный сахарный диабет, на фоне которого происходил рост карциномы Герена, оказывал следующие воздействия на содержание гормонов и рецепторов в опухоли и ее перифокальной зоне:

- в ткани опухоли у животных основной группы, по сравнению с показателями в контрольной группе, увеличивалось содержание эстрадиола и прогестерона, их рецепторов – ER α и RP4, поддержанное повышенным уровнем гипофизарного гормона пролактина.

- в ткани перифокальной зоны у животных основной группы, по сравнению с контрольной группой повышался уровень эстрадиола, тестостерона, прогестерона и пролактина, а также RA.

- при росте опухоли на фоне сахарного диабета гормонально активной зоной выступала именно ткань, окружающая опухоль, а не сама опухоль, как это было в контрольной группе. Так, при самостоятельном росте карциномы Герена уровень эстрадиола, тестостерона и прогестерона в ткани опухоли превосходил значения в ткани перифокальной зоны, а в основной группе содержание эстрадиола, тестостерона и пролактина в ткани перифокальной зоны превосходило показатели в ткани самой опухоли.

Эстрогенам присуща высокая митогенная активность, они стимулируют пролиферацию клеток эстроген-зависимых тканей, влияют на распространение метастазов благодаря клеточной адгезии, участвуют в дифференцировке и апоптозе, в итоге, истинная роль в опухолевом процессе эстрогенов достаточно противоречива [22].

Выявленные в исследовании изменения свидетельствуют о модификации гормонального статуса, как самой опухоли, так и, что не менее важно, ее перифокальной зоны. Особенности роста карциномы Герена на фоне сахарного диабета у самок крыс заключались в том, что объемы первичного опухолевого узла оказались меньше, чем в контрольной группе в одинаковые сроки исследования, однако повышалась биологическая агрессивность, выражающаяся в активном метастазировании опухоли в яичники, почку, париетальную

и висцеральную брюшину. Возможно, повышенное по сравнению с показателями в контрольной группе содержание эстрадиола, прогестерона и пролактина, а также ER α и RP4 связано с высокой агрессивностью опухоли и ее быстрым и множественным метастазированием, а не с объемом первичной опухоли. Вторым моментом, определяющим агрессивное поведение опухоли в плане метастазирования, может быть повышенная относительно самой опухоли, гормональная активность окружающего ее региона.

Циркулирующие эстрогены, превращенные из андрогенов ароматазой, инициируют передачу сигналов рецептора эстрогена (ER) в тканях, вызывая различные клеточные процессы. Клинические и доклинические исследования выявили связь между уровнем эстрогенов в плазме крови и восприимчивостью к диабету. Известно, что самки мышей и крыс гораздо менее восприимчивы к индукции СД, но эта защита отменяется, когда эстрогены и передача сигналов ER подавляются [23], и самки животных с удаленными яичниками более восприимчивы к индукции как СД 1-ого и 2-ого типа [24]. Эти данные предполагают, что эстрогены, продуцируемые гонадами, и передача сигналов ER играют защитную роль при развитии СД.

Используемая нами модель опухолевого процесса, которая является карциномой матки, спонтанно возникающей у крыс, т.е. изначально является опухолью гормонозависимого органа и, очевидно, нуждается в регуляции половых стероидов посредством их связывания с соответствующими рецепторами.

Мы предполагаем, что изменение в балансе соотношения ER α /ER β в сторону превалирования ER α в опухоли, растущей на фоне сахарного диабета, явилось одной из причин изменения биологической агрессивности опухоли. Предполагают, что рецепторы эстрогенов (ER α и ER β) влияют на рост рака противоположным образом: ER α ассоциируется с пролиферативным действием, а ER β с противораковым эффектом [25]. Известно, что ER α кроме классического геномного ответа при связывании эстрогенов, также может активировать неядерную передачу сигналов, которую называют быстрой / негеномной / инициируемой стероидными сигналами в мембранах различных типов клеток [26]. В исследовании [27] была очевидна разница между эпителием, прилегающим к прогрессирующим агрессивным опухолям и к более вялотекущим опухолям. Так, ER α были экспрессированы на высоких уровнях в эпителии, прилегающем к опухолям, проявляющим агрессивное поведение, в то время как экспрессия ER β сильно варьировала [28].

Нами не выявлено повышение уровня тестостерона в опухоли у самок под влиянием сахарного диабета, увеличение его содержания было выявлено только в перифокальной зоне.

Следует отметить, что, когда речь идет о тестостероне и развитии сахарного диабета, существует явный половой диморфизм. Так, для всех исследований, которые показывают, что передача сигналов эстрогенов и ER обеспечивает системную защиту при развитии сахарного диабета у женщин, для тестостерона верно противоположное. Было обнаружено, что женщины с более высоким уровнем тестостерона в плазме подвергаются повышенному риску развития сахарного диабета, а более низкие уровни гормона коррелируют с более низким предполагаемым риском. Напротив, у мужчин более высокий уровень тестостерона связан с меньшим риском, тогда как гипоандрогения рассматривается как фактор риска [23]. Данные факты свидетельствуют о несомненной половой специфичности

влияния такой коморбидной патологии как сахарный диабет на развитие злокачественной патологии и требуют дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сахарный диабет у самок крыс вызвал локальную гипергликемию, а также повысил содержание и изменил соотношение половых стероидов и их рецепторов не только в ткани опухоли, но и в ее перифокальной зоне, в результате чего при значимо меньшем размере первичных опухолевых узлов, по сравнению с показателями в контрольной группе, карцинома Герена активно метастазировала, снижая продолжительность жизни животных.

Список источников

1. Wu T, Yang F, Chan WWL, Lam CLK, Wong CKH. Healthcare utilization and direct medical cost in the years during and after cancer diagnosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2020 Nov;11(6):1661–1672. <https://doi.org/10.1111/jdi.13308>
2. Park Y, Colditz GA. Diabetes and adiposity: a heavy load for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb;6(2):82–83. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30396-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30396-0)
3. Shlomai G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 10;34(35):4261–4269. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4044>
4. Noto H, Tsujimoto T, Noda M. Significantly increased risk of cancer in diabetes mellitus patients: A meta-analysis of epidemiological evidence in Asians and non-Asians. *J Diabetes Investig*. 2012 Feb 20;3(1):24–33. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00183.x>
5. Ganguly S, Naik D, Muskara A, Mian OY. The Nexus of Endocrine Signaling and Cancer: How Steroid Hormones Influence Genomic Stability. *Endocrinology*. 2021 Jan 1;162(1):bqaa177. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa177>
6. Yen PM. Classical nuclear hormone receptor activity as a mediator of complex biological responses: a look at health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;29(4):517–528. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.005>
7. Sastre-Serra J, Valle A, Company MM, Garau I, Oliver J, Roca P. Estrogen down-regulates uncoupling proteins and increases oxidative stress in breast cancer. *Free Radic Biol Med*. 2010 Feb 15;48(4):506–512. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.025>
8. Haffner MC, Aryee MJ, Toubaji A, Esopi DM, Albadine R, Gurel B, et al. Androgen-induced TOP2B-mediated double-strand breaks and prostate cancer gene rearrangements. *Nat Genet*. 2010 Aug;42(8):668–675. <https://doi.org/10.1038/ng.613>
9. Nichol AM, Chan EK, Lucas S, Smith SL, Gondara L, Speers C, et al. The Use of Hormone Therapy Alone Versus Hormone Therapy and Radiation Therapy for Breast Cancer in Elderly Women: A Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jul 15;98(4):829–839. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.094>
10. Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Sep 18;55(9):E602. <https://doi.org/10.3390/medicina55090602>
11. Michmerhuizen AR, Chandler B, Olsen E, Wilder-Romans K, Moubadder L, Liu M, et al. Seviteronel, a Novel CYP17 Lyase Inhibitor and Androgen Receptor Antagonist, Radiosensitizes AR-Positive Triple Negative Breast Cancer Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:35. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00035>
12. Патент № 2375758 С1 Российская Федерация. 10.12.2009. Заявка № 2008133091/14 от 11.08.2008. Сидоренко Ю. С., Франциянц Е. М., Комарова Е. Ф., Погорелова Ю. А., Шихлярова А. И. Способ получения экспериментальных злокачественных опухолей легких.
13. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Евстратова О. Ф. Способ получения метастазов печени в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;157(6):745–747.
14. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К. Экспрессия маркеров неоплазии и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(1):20–23.
15. Daniel AR, Hagan CR, Lange CA. Progesterone receptor action: defining a role in breast cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011 May 1;6(3):359–369. <https://doi.org/10.1586/eem.11.25>
16. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020 Jun 15;11(6):227–238. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>

17. Carnesecchi J, Malbouyres M, de Mets R, Balland M, Beauchef G, Vié K, et al. Estrogens induce rapid cytoskeleton re-organization in human dermal fibroblasts via the non-classical receptor GPR30. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120672>
18. Coricovac D, Dehelean C, Moaca E-A, Pinzaru I, Bratu T, Navolan D, et al. Cutaneous Melanoma-A Long Road from Experimental Models to Clinical Outcome: A Review. *Int J Mol Sci*. 2018 May 24;19(6):E1566. <https://doi.org/10.3390/ijms19061566>
19. Noto H. Unfolding link between diabetes and cancer. *J Diabetes Investig*. 2017 Aug 8;9(3):473–474. <https://doi.org/10.1111/jdi.12725>
20. Suh S, Kim KW. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. *Diabetes Metab J*. 2019 Dec;43(6):733–743. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0177>
21. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87(3):627–637. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.627>
22. Williamson TT, Ding B, Zhu X, Frisina RD. Hormone replacement therapy attenuates hearing loss: Mechanisms involving estrogen and the IGF-1 pathway. *Aging Cell*. 2019 Jun;18(3):e12939. <https://doi.org/10.1111/acer.12939>
23. Shepard BD. Sex differences in diabetes and kidney disease: mechanisms and consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Aug 1;317(2):F456–F462. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00249.2019>
24. Hong J, Stubbins RE, Smith RR, Harvey AE, Núñez NP. Differential susceptibility to obesity between male, female and ovariectomized female mice. *Nutr J*. 2009 Feb 17;8:11. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-8-11>
25. Renoir J-M, Marsaud V, Lazennec G. Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics. *Biochem Pharmacol*. 2013 Feb 15;85(4):449–465. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.10.018>
26. Arnal J-F, Lenfant F, Metivier R, Flouriot G, Henrion D, Adlanmerini M, et al. Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications. *Physiol Rev*. 2017 Jul 1;97(3):1045–1087. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2016>
27. Verma A, Schwartz N, Cohen DJ, Patel V, Nageris B, Bachar G, et al. Loss of Estrogen Receptors is Associated with Increased Tumor Aggression in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Sci Rep*. 2020 Mar 6;10(1):4227. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60675-2>
28. Roma A, Spagnuolo PA. Estrogen Receptors Alpha and Beta in Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 8;12(4):E907. <https://doi.org/10.3390/cancers12040907>

References

1. Wu T, Yang F, Chan WWL, Lam CLK, Wong CKH. Healthcare utilization and direct medical cost in the years during and after cancer diagnosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2020 Nov;11(6):1661–1672. <https://doi.org/10.1111/jdi.13308>
2. Park Y, Colditz GA. Diabetes and adiposity: a heavy load for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb;6(2):82–83. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30396-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30396-0)
3. Shlomai G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 10;34(35):4261–4269. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4044>
4. Noto H, Tsujimoto T, Noda M. Significantly increased risk of cancer in diabetes mellitus patients: A meta-analysis of epidemiological evidence in Asians and non-Asians. *J Diabetes Investig*. 2012 Feb 20;3(1):24–33. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00183.x>
5. Ganguly S, Naik D, Muskara A, Mian OY. The Nexus of Endocrine Signaling and Cancer: How Steroid Hormones Influence Genomic Stability. *Endocrinology*. 2021 Jan 1;162(1):bqaa177. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa177>
6. Yen PM. Classical nuclear hormone receptor activity as a mediator of complex biological responses: a look at health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;29(4):517–528. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.005>
7. Sastre-Serra J, Valle A, Company MM, Garau I, Oliver J, Roca P. Estrogen down-regulates uncoupling proteins and increases oxidative stress in breast cancer. *Free Radic Biol Med*. 2010 Feb 15;48(4):506–512. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.025>
8. Haffner MC, Aryee MJ, Toubaji A, Esopi DM, Albadine R, Gurel B, et al. Androgen-induced TOP2B-mediated double-strand breaks and prostate cancer gene rearrangements. *Nat Genet*. 2010 Aug;42(8):668–675. <https://doi.org/10.1038/ng.613>
9. Nichol AM, Chan EK, Lucas S, Smith SL, Gondara L, Speers C, et al. The Use of Hormone Therapy Alone Versus Hormone Therapy and Radiation Therapy for Breast Cancer in Elderly Women: A Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jul 15;98(4):829–839. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.094>
10. Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Sep 18;55(9):E602. <https://doi.org/10.3390/medicina55090602>
11. Michmerhuizen AR, Chandler B, Olsen E, Wilder-Romans K, Moubadder L, Liu M, et al. Seviteronel, a Novel CYP17 Lyase Inhibitor and Androgen Receptor Antagonist, Radiosensitizes AR-Positive Triple Negative Breast Cancer Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:35. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00035>
12. Patent No. 2375758 C1 Russian Federation. 10.12.2009. Application No. 2008133091/14 dated 11.08.2008. Sidorenko YuS, Frantsiyants EM, Komarova EF, Pogorelova YuA, Shikhlyarova AI. Method of obtaining experimental malignant lung tumors. (In Russ.).
13. Kit OI, Franciyanc EM, Kaplieva IV, Tripitaki LK, Evstratova OF. A method for reproduction of metastases in the liver. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;157(6):745–747. (In Russ.).

14. Kit OI, Franciyanc EM, Dimitriadi SN, Shevchenko AN, Kaplieva IV, Tripitaki LK. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;(1):20–23. (In Russ.).
15. Daniel AR, Hagan CR, Lange CA. Progesterone receptor action: defining a role in breast cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011 May 1;6(3):359–369. <https://doi.org/10.1586/eem.11.25>
16. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020 Jun 15;11(6):227–238. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>
17. Carnesecchi J, Malbouyres M, de Mets R, Balland M, Beauchef G, Vié K, et al. Estrogens induce rapid cytoskeleton re-organization in human dermal fibroblasts via the non-classical receptor GPR30. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120672>
18. Coricovac D, Dehelean C, Moaca E-A, Pinzaru I, Bratu T, Navolan D, et al. Cutaneous Melanoma-A Long Road from Experimental Models to Clinical Outcome: A Review. *Int J Mol Sci*. 2018 May 24;19(6):E1566. <https://doi.org/10.3390/ijms19061566>
19. Noto H. Unfolding link between diabetes and cancer. *J Diabetes Investig*. 2017 Aug 8;9(3):473–474. <https://doi.org/10.1111/jdi.12725>
20. Suh S, Kim KW. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. *Diabetes Metab J*. 2019 Dec;43(6):733–743. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0177>
21. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87(3):627–637. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.627>
22. Williamson TT, Ding B, Zhu X, Frisina RD. Hormone replacement therapy attenuates hearing loss: Mechanisms involving estrogen and the IGF-1 pathway. *Aging Cell*. 2019 Jun;18(3):e12939. <https://doi.org/10.1111/acer.12939>
23. Shepard BD. Sex differences in diabetes and kidney disease: mechanisms and consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Aug 1;317(2):F456–F462. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00249.2019>
24. Hong J, Stubbins RE, Smith RR, Harvey AE, Núñez NP. Differential susceptibility to obesity between male, female and ovariectomized female mice. *Nutr J*. 2009 Feb 17;8:11. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-8-11>
25. Renoir J-M, Marsaud V, Lazennec G. Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics. *Biochem Pharmacol*. 2013 Feb 15;85(4):449–465. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.10.018>
26. Arnal J-F, Lenfant F, Metivier R, Flouriot G, Henrion D, Adlanmerini M, et al. Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications. *Physiol Rev*. 2017 Jul 1;97(3):1045–1087. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2016>
27. Verma A, Schwartz N, Cohen DJ, Patel V, Nageris B, Bachar G, et al. Loss of Estrogen Receptors is Associated with Increased Tumor Aggression in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Sci Rep*. 2020 Mar 6;10(1):4227. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60675-2>
28. Roma A, Spagnuolo PA. Estrogen Receptors Alpha and Beta in Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 8;12(4):E907. <https://doi.org/10.3390/cancers12040907>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей», ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Котиева Инга Мовлиевна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>, SPIN: 3478-5811, AuthorID: 637665

Морозова Мария Игоревна – врач-педиатр ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>, SPIN: 6030-8108, AuthorID: 1116725

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, Deputy General Director for Science National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Ekaterina I. Surikova ✉ – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400

Natalia D. Cheryarina – laboratory assistant at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Inga M. Kotieva – Dr. Sci. (Med.), senior research fellow, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>, SPIN: 3478-5811, AuthorID: 637665

Maria I. Morozova – pediatrician, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>, SPIN: 6030-8108, AuthorID: 1116725

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biol.), Professor, senior researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – концепция эксперимента, анализ и интерпретация результатов;

Бандовкина В. А. – концепция и дизайн эксперимента, написание текста;

Каплиева И. В. – анализ и интерпретация результатов;

Сурикова Е. И. – научное редактирование;

Погорелова Ю. А. – проведение эксперимента, выполнение ИФА-анализа;

Черярина Н. Д. – редактирование рукописи, оформление библиографии;

Котиева И. М. – научное редактирование;

Морозова М. И. – анализ и интерпретация результатов;

Шихлярова А. И. – научное редактирование.

Authors contribution:

Frantsiyants E. M. – concept of the experiment, analysis and interpretation of results;

Bandovkina V. A. – concept and design of the experiment, writing the text;

Kaplieva I. V. – analysis and interpretation of results;

Surikova E. I. – scientific editing;

Pogorelova Yu. A. – conducting an experiment, performance of ELISA analysis;

Cheryarina N. D. – editing the manuscript, bibliography design;

Kotieva I. M. – scientific editing;

Morozova M. I. – analysis and interpretation of results;

Shikhlyarova A. I. – scientific editing.



ИНГИБИРОВАНИЕ РОСТА ПОДКОЖНЫХ КСЕНОТРАСПЛАНТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА СИГНАЛЬНОГО ПУТИ WNT И 5-ФТОРУРАЦИЛА

А. С. Гончарова^{1✉}, А. В. Галина¹, Д. В. Ходакова¹, Г. Ю. Егоров¹, А. Ю. Максимов¹,
Е. Н. Колесников¹, Е. Ф. Комарова^{1,2}, А. А. Киблицкая¹, Е. В. Заикина¹,
Л. З. Курбанова¹, М. В. Миндари¹

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ fateyeva_a_s@list.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить противоопухолевую эффективность ингибитора сигнального пути Wnt XAV-939 и его комбинации с 5-фторурацилом на модели подкожных ксенотрансплантатов, полученных от пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы. Исследование противоопухолевой эффективности препаратов и их комбинации выполняли на ксенотрансплантатах, полученных от пациентов с колоректальным раком, имплантированных подкожно иммунодефицитным мышам линии Balb/c Nude. Все животные-опухоленосители были распределены на 4 группы ($n = 5$): группе 1 получала 5-фторурацил в дозе 25 мг/кг, группа 2 – XAV-939 в дозе 25 мг/кг, группа 3 – комбинацию препаратов XAV-939 и 5-фторурацила в тех же дозах, что и в режиме монотерапии, группа 4 – контрольная. В качестве критерия эффективности тестируемых препаратов и их комбинации использовали индекс прироста опухоли и показатель торможения роста опухоли (ТРО %).

Результаты. Среднее значение объемов и индекс прироста опухоли ксенотрансплантатов в группе с воздействием комбинацией 5-фторурацила с XAV-939 составили $335,2 \pm 40,7$ мм³, что было меньше в 1,8 раз показателей контрольной группы – $609,3 \pm 69,5$ мм³ ($p < 0,05$). Среднее значение объемов ксенотрансплантатов в группе с воздействием 5-фторурацилом в режиме монотерапии составило $601,9 \pm 45,5$ мм³, в группе с воздействием ингибитором сигнального пути Wnt XAV-939 в режиме монотерапии – $527,9 \pm 258,6$ мм³. Наиболее высокое значение ТРО (44,99 %) было зафиксировано в группе с комбинированным воздействием 5-фторурацилом и XAV-939.

Заключение. По итогам данной работы была продемонстрирована способность ингибитора сигнального пути Wnt XAV-939 в комбинации с 5-фторурацилом подавлять рост подкожных ксенотрансплантатов, полученных от пациентов с колоректальным раком.

Ключевые слова:

колоректальный рак, ксенотрансплантат, мышинные модели, исследования *in vivo*, сигнальный путь Wnt, ингибитор Wnt

Для корреспонденции:

Гончарова Анна Сергеевна – к.б.н., заведующая Испытательным лабораторным центром ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: fateyeva_a_s@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424

Scopus Author ID: 56579049500

Финансирование: исследования *in vivo* проводили в рамках государственного задания № 121031100250-2 «Изучение закономерностей развития пациентоподобных ксенотрансплантатов опухолей органов желудочно-кишечного тракта».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: выражаем слова благодарности главному научному сотруднику лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, д.б.н., профессору Алле Ивановне Шихляровой – редактирование статьи, переводчику Олеся Андреевне Оссовской – перевод текста рукописи на английский язык.

Для цитирования:

Гончарова А. С., Галина А. В., Ходакова Д. В., Егоров Г. Ю., Максимов А. Ю., Колесников Е. Н., Комарова Е. Ф., Киблицкая А. А., Заикина Е. В., Курбанова Л. З., Миндари М. В. Ингибирование роста подкожных ксенотрансплантатов, полученных от пациентов с колоректальным раком, при применении комбинации ингибитора сигнального пути Wnt и 5-фторурацила. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 33–42.

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-3>.

Статья поступила в редакцию 20.08.2021; одобрена после рецензирования 27.01.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Гончарова А. С., Галина А. В., Ходакова Д. В., Егоров Г. Ю., Максимов А. Ю., Колесников Е. Н., Комарова Е. Ф., Киблицкая А. А., Заикина Е. В., Курбанова Л. З., Миндари М. В., 2022

INHIBITION OF GROWTH OF COLORECTAL CANCER PATIENT-DERIVED SUBCUTANEOUS XENOGRAPTS USING COMBINED WNT SIGNALING PATHWAY INHIBITOR AND 5-FLUOROURACIL

A. S. Goncharova¹✉, A. V. Galina¹, D. V. Khodakova¹, G. Yu. Egorov¹, A. Yu. Maksimov¹, E. N. Kolesnikov¹, E. F. Komarova^{1,2}, A. A. Kiblitckaya¹, E. V. Zaikina¹, L. Z. Kurbanova¹, M. V. Mindar¹

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russian Federation

✉ fateyeva_a_s@list.ru

Abstract

Purpose of the study. Was to analyze antitumor efficacy of the XAV-939 Wnt signaling pathway inhibitor and its combination with 5-fluorouracil in subcutaneous xenografts derived from patients with colorectal cancer.

Materials and methods. Antitumor efficacy of the agents and their combination was studied in xenografts derived from patients with colorectal cancer and subcutaneously implanted in immunodeficient Balb/c Nude mice. All animals with tumors were divided into 4 groups ($n = 5$): group 1 received 5-fluorouracil 25 mg/kg, group 2 – XAV-939 25 mg/kg, group 3 – 5-fluorouracil and XAV-939 combination at the same dosages, group 4 was control. Criteria for the efficacy of the tested agents and their combination included tumor growth rate and tumor growth inhibition rate (TGI %).

Results. The mean volumes of xenografts and tumor growth rate in the group receiving a combination of 5-fluorouracil and XAV-939 were $335.2 \pm 40.7 \text{ mm}^3$, being lower than the averages of xenografts in controls – $609.3 \pm 69.5 \text{ mm}^3$ ($p < 0.05$). The mean volumes of xenografts in the group receiving 5-fluorouracil monotherapy were $601.9 \pm 45.5 \text{ mm}^3$, in the group with the XAV-939 monotherapy – $527.9 \pm 258.6 \text{ mm}^3$. The highest TGI (44.99 %) was registered in the group receiving a combination of 5-fluorouracil and XAV-939.

Conclusion. The study revealed the ability of combined XAV-939 Wnt signaling pathway inhibitor and 5-fluorouracil to inhibit the growth of subcutaneous xenografts derived from patients with colorectal cancer.

Keywords:

colorectal cancer, xenograft, murine models, *in vivo* studies, Wnt signaling pathway, Wnt inhibitor

For correspondence:

Anna S. Goncharova – Cand. Sci. (Biol.), head of the Testing Laboratory Center of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: fateyeva_a_s@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424

Scopus Author ID: 56579049500

Funding: studies *in vivo* were performed as part of the State task No. 121031100250-2 "Studying patterns of development of patient-derived gastrointestinal tumor xenografts".

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

Acknowledgments: we would like to thank Alla I. Shikhlyarova, chief researcher of the Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, for the manuscript editing, and Olesya A. Ossovskaya, translator, for the help with the manuscript translation in English.

For citation:

Goncharova A. S., Galina A. V., Khodakova D. V., Egorov G. Yu., Maksimov A. Yu., Kolesnikov E. N., Komarova E. F., Kiblitckaya A. A., Zaikina E. V., Kurbanova L. Z., Mindar M. V. Inhibition of growth of colorectal cancer patient-derived subcutaneous xenografts using combined Wnt signaling pathway inhibitor and 5-fluorouracil. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(1): 33-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-3>.

The article was submitted 20.08.2021; approved after reviewing 27.01.2022; accepted for publication 14.03.2022.

ВВЕДЕНИЕ

В мировом масштабе колоректальный рак (КРР) занимает третье место по распространенности среди злокачественных заболеваний и четвертое место среди причин смерти от рака [1]. Основным методом лечения пациентов с КРР является выполнение хирургической операции с последующим применением адъювантной химио- и лучевой терапии [1; 2]. Однако, далеко не все пациенты положительно реагируют на такое лечение, демонстрируя случаи возникновения отдаленных метастазов и рецидивов [3]. С другой стороны, даже когда определенная терапевтическая схема изначально эффективна для отдельных больных, со временем развивается лекарственная устойчивость [3]. В ряде фундаментальных и клинических исследований, проведенных в последние десятилетия, было показано, что формирование резистентности к препаратам способно значительно ограничивать применение химиотерапии и препятствовать достижению ее долгосрочных эффектов [3–5].

Ключом к решению этих проблем могут стать работы по изучению механизмов лекарственной устойчивости как к традиционным химиотерапевтическим агентам, так и к относительно недавно разработанным таргетным препаратам на основе малых молекул и антител. Также одним из возможных способов повышения терапевтической эффективности при лечении КРР является применение комбинаций различных противоопухолевых средств, выбранных с учетом соответствующих патологических и молекулярных характеристик, таких как наличие или отсутствие генетических мутаций, микросателлитной нестабильности, гиперметилирования ДНК и активации/инактивации сигнальных путей, задействованных в колоректальном канцерогенезе [6; 7].

Учитывая эти факты, критично важным аспектом представляется изучение новых фармакологических субстанций, способных воздействовать на молекулярные механизмы патогенеза злокачественных опухолей. В частности, многообещающе выглядит стратегия, предполагающая подавление сигнального пути Wnt [8]. Wnt-сигналинг является одним из ключевых каскадов, играющих решающую роль в поддержании гомеостаза тканей за счет регуляции пролиферации, дифференцировки и других важных клеточных процессов [8–10]. В ряде работ было показано, что aberrantная активация передачи сигналов Wnt связана с процессами канцерогенеза человека, включая КРР, что позволяет считать молекулы-ингибиторы этого сигнального пути перспективными кандидатами для разработки новых противоопухолевых средств [6; 8; 10].

Тестирование на этапе *in vitro* новых фармакологических субстанций проводят на панелях линий

раковых клеток, а для этапа *in vivo*, как правило, используют ксеногенные опухолевые модели или, как их еще называют, CDX (cell line derived xenograft), полученные путем подкожной инъекции культуры клеток иммунодефицитным мышам [11; 12]. Хотя модель CDX на протяжении долгого времени считалась золотым стандартом, в первую очередь из-за простоты манипуляций и предсказуемой динамики роста, линии опухолевых клеток способны приобретать непредвиденные фенотипы в результате процесса адаптации к условиям культивирования *in vitro*, что может приводить к возникновению существенных различий между субклонами одних и тех же опухолевых линий, имеющих в различных лабораториях, а также к значительному расхождению их биологических свойств с первичными опухолями [13; 14]. Для преодоления этих недостатков, были разработаны ксенотрансплантаты, полученные от пациента или, так называемые, PDX (patient-derived xenograft), которые создают путем непосредственной трансплантации фрагментов опухолей, выделенных у онкологических больных, мышам с иммунодефицитом. PDX способны лучше отражать существующую молекулярную гетерогенность человеческих злокачественных новообразований, и, следовательно, считаются более подходящими моделями для проведения исследований эффективности препаратов [14; 15].

Цель исследования: изучить противоопухолевую эффективность ингибитора сигнального пути Wnt XAV-939 и его комбинации с 5-фторурацилом в отношении подкожных ксенотрансплантатов, полученных от пациентов с колоректальным раком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные животные и их содержание

Для выполнения исследования использовали иммунодефицитных мышей линии Balb/c Nude женского пола в возрасте 6–7 недель ($n = 20$), полученных из «SPF-вивария» ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). В течение эксперимента лабораторных животных содержали в SPF-блоке вивария Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в системе IVC для мышей Tecniplast в помещении с контролируемыми параметрами микроклимата (температура 22–27 °С, относительная влажность воздуха 50–70 %) и соблюдением светового режима день/ночь (12/12 часов). Животные получали полноценный гранулированный экструдированный корм производства ООО «SSNIFF R/M-H V1534-300» и чистую питьевую воду *ad libitum*. Все манипуляции были выполнены с соблюдением этических принципов, установленных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспери-

ментов или в иных научных целях (Европейская Конвенция Страсбург, 18.03.1986 г.). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Опухолевый материал

Для создания подкожных ксенотрансплантатов использовали полученный в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России перевиваемый штамм КРР человека. Первичный опухолевый материал был получен от пациента с диагнозом рак селезеночного угла ободочной кишки T₄N₁M₀ в результате резекции поперечно-ободочной кишки. От пациента было получено письменное согласие на передачу биологического материала.

Создание подкожной ксеногенной модели КРР человека

Исследование противоопухолевой эффективности препаратов выполняли на четвертой генерации подкожных ксенотрансплантатов КРР человека. Для создания четвертого поколения подкожных ксенотрансплантатов КРР была выполнена имплантация фрагментов опухолевого ксенотрансплантата третьей генерации размером 2 × 2 × 2 мм под кожу правого бедра иммунодефицитных мышей. Для этого при помощи ножниц выполняли разрез в области бедра животных-реципиентов, в созданный тупым методом препарирования карман закладывали фрагмент донорской опухоли. Завершали операцию наложением шва на кожу в месте разреза. В ходе работы применяли инъекционную анестезию для лабораторных грызунов, используя ветеринарные препараты «Ксила» в дозе 20 мг/кг и «Золелил-100» в дозе 50 мг/кг.

Исследуемые препараты, дозы, способы и режимы их введения, распределение животных по группам

Исследуемый препарат XAV939 (Sigma-Aldrich) вводили перорально в дозе 25 мг/кг, 5-фторурацил (ЛЭНС-Фарм) вводили внутривенно в дозе 25 мг/кг. Режим введения – 2 раза в неделю как при монотерапии, так и при использовании комбинации этих препаратов. Контрольной группе с той же кратностью вводили внутривенно 0,9 % раствор NaCl и перорально стерильную воду.

Животные-опухоленосители были поделены на 4 группы:

- группа 1 – 5-фторурацил ($n = 5$);
- группа 2 – XAV-939 ($n = 5$);
- группа 3 – XAV-939 + 5-фторурацил ($n = 5$);
- группа 4 – контроль ($n = 5$).

Критерием распределения животных по группам являлся размер опухолевого узла на момент начала введения препарата – 50 ± 20 % мм³. Распределение было выполнено так, чтобы разброс средних значений объема опухолевых узлов в группах был минимальным.

Анализ роста ксенотрансплантатов КРР человека

Замеры опухолевых узлов проводили дважды в неделю при помощи штангенциркуля, их размеры вычисляли по формуле Шрека для эллипсоида – $V = a \times b \times c \times \pi/6$, где V – объем опухоли (мм³), a , b , c – линейные замеры эллипсоида в трех плоскостях (мм).

Оценка противоопухолевой эффективности препаратов и их комбинации

В качестве критерия эффективности тестируемых препаратов и их комбинации использовали показатель торможения роста опухоли (ТРО, %), а также индекс прироста опухоли (I), которые вычисляли по формулам:

$$\text{ТРО (\%)} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \times 100,$$

где V_k и V_o – средний объем опухоли (мм³) в контрольной и опытных группах соответственно.

$$I_i = V_i / V_o,$$

где I – индекс прироста опухоли, i – сутки эксперимента, V_o – объем опухоли в день начала лечения.

Гистологическое исследование

Опухолевые фрагменты фиксировали в 10 % формалине в течение 24 ч, затем заключали в парафин. После этого готовили микросрезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Проводили гистологическое исследование образцов донорской и ксеногенных опухолей.

Молекулярно-генетическое исследование

ДНК из опухолевых образцов экстрагировали при помощи набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Германия), а также станции автоматического выделения нуклеиновых кислот QIAcube Connect (Qiagen, Германия). Мутации во 2-ом, 3-ем и 4-ом экзонах генов *KRAS* и *NRAS* и мутации в сайте V600 гена *BRAF* определяли методом прямого секвенирования по Сэнгеру (AB3500, LifeTechnologies, USA). Для определения микросателлитной нестабильности использовали метод фрагментарного анализа (AB3500, LifeTechnologies, USA) по локусам *Bat-25*, *Bat-26*, *NR21*, *NR24*, *NR27*.

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием пакета программ STATISTICA 8.0. Различия между группами оценивались при помощи t -критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выполнения исследования противоопухолевой эффективности ингибитора сигнального пути Wnt XAV-939, 5-фторурацила, и их комбинации в отношении роста подкожных ксенотрансплантатов КРР человека была осуществлена серийная имплантация

опухолевого фрагмента PDX KPP человека третьей генерации под кожу иммунодефицитным мышам линии Balb/c Nude для получения соответствующей PDX- модели четвертой генерации.

В рамках описания основных биологических свойств полученной PDX-модели было выполнено гистологическое и молекулярно-генетическое исследование. Результаты гистологического анализа продемонстрировали способность ксенотрансплантатов воспроизводить гистотип донорской опухоли. Препараты как донорской, так и ксеногенной опухоли были описаны как умеренно дифференцированная аденокарцинома (G2) (рис. 1).

Исследование клинически значимых для колоректального рака молекулярно-генетических показателей продемонстрировало наличие дикого типа генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*, а также наличие микросателлитной стабильности в как образцах PDX четвертой генерации, так и в образцах донорской опухоли.

В течение всего времени исследования проводили наблюдение за животными-опухоленосителями, выполняя еженедельный клинический осмотр и измерения линейных размеров подкожных ксенотрансплантатов.

По результатам последнего прижизненного измерения опухолевых узлов среднее значение объемов ксенотрансплантатов в группе с воздействием 5-фторурацилом составило $601,9 \pm 45,5 \text{ мм}^3$, в группе с воздействием ингибитора сигнального пути Wnt XAV-939 – $527,9 \pm 258,6 \text{ мм}^3$, что статистически не отличалось от среднего значения объемов ксенотрансплантатов контрольной группы, равного $609,3 \pm 69,5 \text{ мм}^3$. Результаты оценки динамики роста показали, что значения объемов подкожных опухолевых узлов и индекса прироста опухоли в группе с воздействием 5-фторурацилом и в группе с воздействием XAV-939 статистически не отличались от соответствующих показателей контрольной группы на протяжении всего срока эксперимента.

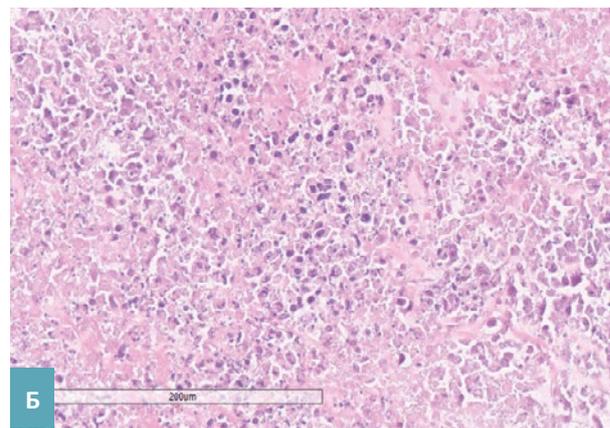
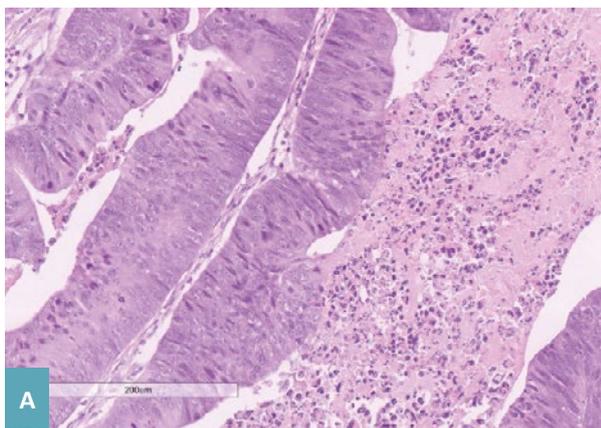


Рис. 1. Гистологические препараты опухоли пациента и соответствующего ей ксенотрансплантаты. А – опухоль пациента; Б – ксенотрансплантат 4-ой генерации; Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

Fig. 1. Morphology images of the patient's tumor and corresponding xenografts. A – patient's tumor; B – xenograft of the 4th generation; H&E staining. $\times 200$

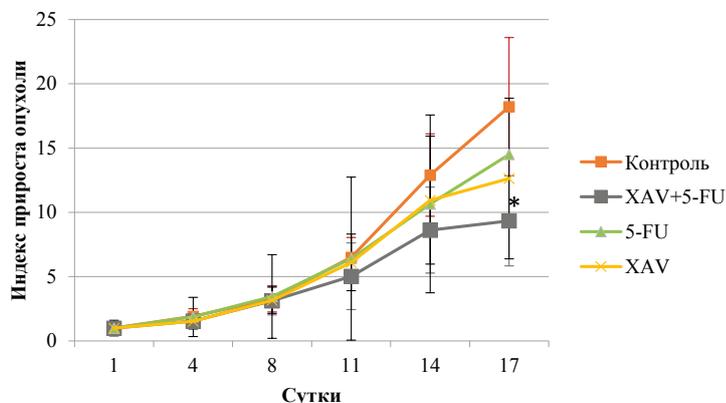


Рис. 2. Динамика индекса прироста опухоли в группах с воздействием 5-фторурацилом, XAV-939, комбинацией 5-фторурацила и XAV-939 и в контрольной группе. Примечание: * – статистически значимые различия между экспериментальными группами с воздействием 5-фторурацилом, XAV-939, комбинацией 5-фторурацила и XAV-939 и контрольной группой согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$); в виде планок погрешностей представлен 95 % доверительный интервал.

Fig. 2. Dynamics of the tumor growth index in groups with exposure to 5-fluorouracil, XAV939, a combination of 5-fluorouracil with XAV-939 and in the control group. Note: * – statistically significant differences between experimental groups exposed to 5-fluorouracil, XAV-939, a combination of 5-fluorouracil with XAV-939 and the control group according to the Student's t-test ($p < 0.05$); 95 % confidence interval is presented in the form of bias bars.

В группе с воздействием комбинацией 5-фторурацила и XAV-939 среднее значение объемов опухолевых узлов составило $335,2 \pm 40,7 \text{ мм}^3$, что было статистически значимо меньше среднего значения объемов ксенотрансплантатов контрольной группы ($p < 0,05$), соответственно, индекс прироста опухоли в группе с комбинированным воздействием 5-фторурацилом и XAV-939 был также статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (рис. 2).

По завершению эксперимента был вычислен показатель торможения роста опухоли (ТРО, %).

Наиболее высокое значение ТРО, составившее 44,99 %, было зафиксировано в группе с комбинированным воздействием 5-фторурацилом и XAV-939. Более низкие значения ТРО наблюдались в группе с воздействием 5-фторурацилом и группе с воздействием XAV-939, что составило 20,02 % и 17,46 % соответственно (рис. 3).

В качестве одного из вероятных механизмов реализации противоопухолевого эффекта при воздействии комбинации 5-фторурацила и XAV-939 можно рассматривать способность XAV-939 ингибировать канонический Wnt-сигналинг. Основная функция канонического Wnt пути заключается в стабилизации β -катенина и усилении его ядерной транслокации, где, в свою очередь, происходит активация генов-мишеней, отвечающих за дифференцировку, пролиферацию и другие клеточные процессы [8; 10]. В исследованиях на моделях рака у мышей было продемонстрировано, что накопление β -катенина в ядре коррелировало с повышенной миграцией клеток, проявлением стволовых свойств и формированием химиорезистентности [16; 17]. Показано, что при многих злокачественных новообразованиях наблюдается дисрегуляция сигнального пути Wnt, что позволяет представить его как перспективную мишень для таргетной терапии, но в настоящее время существует ограниченное количество соединений, которые могут на него воздействовать [8; 10]. Одним из таких соединений является малая молекула XAV-939, в ос-

нове её действия лежит селективное ингибирование β -катенин-опосредованной транскрипции. XAV-939 стимулирует деградацию β -катенина посредством стабилизации актина – белка, являющегося частью комплекса ответственного за процесс деградации β -катенина, – тем самым реализуя свое противоопухолевое действие [17].

Полученные в ходе нашей работы данные, демонстрирующие подавление роста ксеногенных опухолей при воздействии ингибиторами сигнального пути Wnt в комбинации с препаратами-цитостатиками, согласуются с результатами исследований ряда других авторов [17; 18].

В работе китайских исследователей, посвященной изучению преодоления лекарственной устойчивости, в частности, резистентности к 5-фторурацилу, было доказано, что комбинация ингибитора Wnt кардамона с препаратом 5-фторурацилом более эффективна нежели монотерапия 5-фторурацилом. Исследование *in vivo* было проведено на мышах линии Balb/c nude, которым было осуществлено подкожное введение резистентных к 5-фторурацилу клеток аденокарциномы желудка человека (BGC-823/5-FU). Как и в случае с XAV-939, кардамонин ингибирует канонический Wnt-сигналинг, связанный β -катенином, и благодаря этому делает опухолевые клетки более уязвимыми для лекарственного препарата 5-фторурацила [18].

В другой работе, было показано как на моделях *in vitro*, так и *in vivo* наличие выраженного противоопухолевого эффекта при применении XAV-939 в комбинации с цитостатическим препаратом паклитакселом. В своей работе авторы обращают особое внимание на то, что при применении препаратов в режиме монотерапии цитотоксическое действие паклитаксела было более очевидным, чем у XAV-939. Вместе с тем, по результатам МТТ-теста, проведенного на клеточных линиях рака молочной железы MDA-MB-231, MDA-MB-468, BT549, MCF-7 и T-47D было установлено, что цитотоксичный эффект комбинированного лечения с использованием низких доз паклитаксела

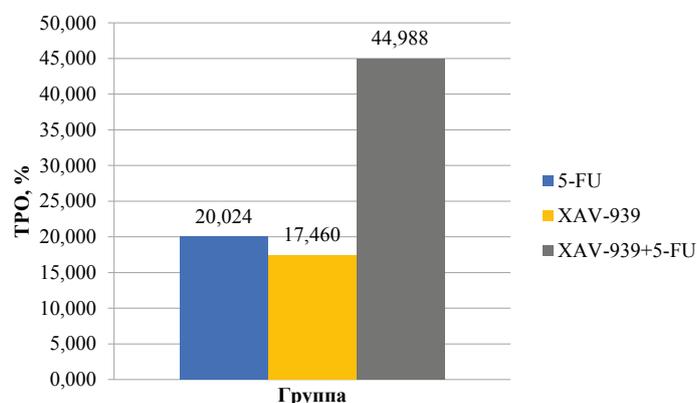


Рис. 3. Показатели ТРО для экспериментальных групп с воздействием 5-фторурацилом, XAV-939, комбинацией 5-фторурацила с XAV-939.

Fig. 3. TGI indicators for experimental groups exposed to 5-fluorouracil, XAV-939, a combination of 5-fluorouracil with XAV-939.

(20 нМ) и XAV-939 (10 М) был почти равен таковому для паклитаксела в высокой дозе (200 нМ). В рамках этой же работы на моделях *in vivo* было продемонстрировано, что комбинированное лечение паклитакселом с XAV-939 может эффективно подавлять рост ксенотрансплантатов молочной железы по сравнению с контролем и каждым из этих препаратов, примененных в режиме монотерапии [19]. Это согласуется с результатами нашего исследования, также продемонстрировавшего более выраженный противоопухолевый эффект относительно роста PDX KPP при воздействии комбинации 5-фторурацила и XAV-939, нежели применение этих препаратов по отдельности.

Однако, в исследовании, выполненном на ксенотрансплантатах клеточной линии рака мочевого пузыря T24 лечение как XAV-939, так и другой молекулой-ингибитором сигнального пути Wnt QCSL вызывало снижение объем опухоли по сравнению с контрольной группой [20]. Схожие результаты были получены в другом исследовании, где было показано, что внутриопухолевые инъекции XAV-939 или WXL-8 значительно подавляли рост подкожных ксенотрансплантатов рака печени HepG2 [21].

Таким образом, представленные в литературе результаты исследований являются подтверждением гипотезы о целесообразности применения молекул-ингибиторов сигнального пути Wnt в качестве новых противоопухолевых средств, особенно перспективной представляется стратегия с использованием комбинации ингибиторов Wnt с традиционными цитостатическими препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в ходе нашего исследования, продемонстрировали способность ингибитора сигнального пути Wnt малой молекулы XAV-939 в комбинации с 5-фторурацилом подавлять рост подкожных ксенотрансплантатов, полученных от пациентов с колоректальным раком. Тем не менее, отсутствие регрессии ксенотрансплантатов колоректального рака при применении XAV-939 в режиме монотерапии делают необходимым проведение дальнейших работ по изучению сигнального пути Wnt в качестве терапевтической мишени для различных типов и подтипов опухолей.

Список источников

1. Геворкян Ю. А., Колесников В. Е., Солдаткина Н. В., Харагезов Д. А., Дашков А. В., Каймакчи Д. О. и др. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении больных метастатическим колоректальным раком. Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer. 2020;1(2):22–27. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-3>
2. Каприн А. Д., Сулейманов Э. А., Калинин Е. В. Отдаленные результаты расширенных и комбинированных оперативных вмешательств у больных с местно-распространенными формами рака прямой кишки в зависимости от степени циторедукции. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2017;6(3):21–28. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176321-28>
3. Li W, Xu J, Zhao J, Zhang R. Oxaliplatin and Infliximab Combination Synergizes in Inducing Colon Cancer Regression. Med Sci Monit. 2017 Feb 12;23:780–789. <https://doi.org/10.12659/msm.901880>
4. Nikolaou M, Pavlopoulou A, Georgakilas AG, Kyrodimos E. The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview. Clin Exp Metastasis. 2018 Apr;35(4):309–318. <https://doi.org/10.1007/s10585-018-9903-0>
5. Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer. Nature. 2019 Nov;575(7782):299–309. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1>
6. Yu J, Liu D, Sun X, Yang K, Yao J, Cheng C, et al. CDX2 inhibits the proliferation and tumor formation of colon cancer cells by suppressing Wnt/ β -catenin signaling via transactivation of GSK-3 β and Axin2 expression. Cell Death Dis. 2019 Jan 10;10(1):26. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1263-9>
7. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. Gastroenterology Res. 2018 Aug;11(4):264–273. <https://doi.org/10.14740/gr1062w>
8. Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer. J Hematol Oncol. 2020 Dec 4;13(1):165. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00990-3>
9. Taciak B, Pruszyńska I, Kiraga L, Bialasek M, Krol M. Wnt signaling pathway in development and cancer. J Physiol Pharmacol. 2018 Apr;69(2). <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.2.07>
10. Cheng X, Xu X, Chen D, Zhao F, Wang W. Therapeutic potential of targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer. Biomed Pharmacother. 2019 Feb;110:473–481. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.082>
11. Кит О. И., Гончарова А. С., Лукбанова Е. А. Методы создания ортотопических моделей рака толстой кишки человека на иммунодефицитных животных. Вопросы онкологии. 2019;65(2):303–307. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-303-307>
12. Jung J, Seol HS, Chang S. The Generation and Application of Patient-Derived Xenograft Model for Cancer Research. Cancer Res Treat. 2018 Jan;50(1):1–10. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.307>

13. Xu C, Li X, Liu P, Li M, Luo F. Patient derived xenograft mouse models: A high fidelity tool for individualized medicine. *Oncology letters*. 2019; 17(1): 3–10. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9583>
14. Goto T. Patient-Derived Tumor Xenograft Models: Toward the Establishment of Precision Cancer Medicine. *J Pers Med*. 2020 Jul 18;10(3):64. <https://doi.org/10.3390/jpm10030064>
15. Ireson CR, Alavijeh MS, Palmer AM, Fowler ER, Jones HJ. The role of mouse tumour models in the discovery and development of anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2019 Jul;121(2):101–108. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0495-5>
16. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях; 18 марта 1986 г., Страсбург. Доступно по: <https://rm.coe.int/168007a6a8>. Дата обращения: 13.08.2021.
17. Xu J, Prospero JR, Choudhury N, Olopade OI, Goss KH. β -Catenin is required for the tumorigenic behavior of triple-negative breast cancer cells. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117097>
18. Shetti D, Zhang B, Fan C, Mo C, Lee BH, Wei K. Low Dose of Paclitaxel Combined with XAV939 Attenuates Metastasis, Angiogenesis and Growth in Breast Cancer by Suppressing Wnt Signaling. *Cells*. 2019 Aug 14;8(8):892. <https://doi.org/10.3390/cells8080892>
19. Hou G, Yuan X, Li Y, Hou G, Liu X. Cardamonin, a natural chalcone, reduces 5-fluorouracil resistance of gastric cancer cells through targeting Wnt/ β -catenin signal pathway. *Invest New Drugs*. 2020 Apr;38(2):329–339. <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00781-9>
20. Gong H, Chen W, Mi L, Wang D, Zhao Y, Yu C, et al. Qici Sanling decoction suppresses bladder cancer growth by inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway. *Pharm Biol*. 2019 Dec;57(1):507–513. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1626449>
21. Ma L, Wang X, Jia T, Wei W, Chua M-S, So S. Tankyrase inhibitors attenuate WNT/ β -catenin signaling and inhibit growth of hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget*. 2015 Sep 22;6(28):25390–25401. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4455>

References

1. Gevorkyan YuA, Kolesnikov VE, Soldatkina NV, Kharagezov DA, Dashkov AV, Kaymakchi DO, et al. Minimally invasive surgery in treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(2):22–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-3>
2. Kaprin A D, Suleimanov E A, Kalinin E V. Long-term results of extended and combined surgical interventions in patients with locally advanced rectal cancer in relation to the extent of cytoreduction. *P. A. Herzen Journal of Oncology*. 2017;6(3):21–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20176321-28>
3. Li W, Xu J, Zhao J, Zhang R. Oxaliplatin and Infliximab Combination Synergizes in Inducing Colon Cancer Regression. *Med Sci Monit*. 2017 Feb 12;23:780–789. <https://doi.org/10.12659/MSM.901880>
4. Nikolaou M, Pavlopoulou A, Georgakilas AG, Kyrodimos E. The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview. *Clin Exp Metastasis*. 2018 Apr;35(4):309–318. <https://doi.org/10.1007/s10585-018-9903-0>
5. Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer. *Nature*. 2019 Nov;575(7782):299–309. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1>
6. Yu J, Liu D, Sun X, Yang K, Yao J, Cheng C, et al. CDX2 inhibits the proliferation and tumor formation of colon cancer cells by suppressing Wnt/ β -catenin signaling via transactivation of GSK-3 β and Axin2 expression. *Cell Death Dis*. 2019 Jan 10;10(1):26. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1263-9>
7. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Res*. 2018 Aug;11(4):264–273. <https://doi.org/10.14740/gr1062w>
8. Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer. *J Hematol Oncol*. 2020 Dec 4;13(1):165. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00990-3>
9. Taciak B, Pruszyńska I, Kiraga L, Bialasek M, Krol M. Wnt signaling pathway in development and cancer. *J Physiol Pharmacol*. 2018 Apr;69(2). <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.2.07>
10. Cheng X, Xu X, Chen D, Zhao F, Wang W. Therapeutic potential of targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer. *Biomed Pharmacother*. 2019 Feb;110:473–481. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.082>
11. Kit O I, Goncharova A S, Lukbanova E A. Methods of creating orthotopic models of human colon cancer in immunodeficient animals. *Oncology Issues*. 2019;65(2):303–307. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-303-307>
12. Jung J, Seol HS, Chang S. The Generation and Application of Patient-Derived Xenograft Model for Cancer Research. *Cancer Res Treat*. 2018 Jan;50(1):1–10. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.307>
13. Xu C, Li X, Liu P, Li M, Luo F. Patient derived xenograft mouse models: A high fidelity tool for individualized medicine. *Oncology Letters*. 2019;17(1):3–10. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9583>
14. Goto T. Patient-Derived Tumor Xenograft Models: Toward the Establishment of Precision Cancer Medicine. *J Pers Med*. 2020 Jul 18;10(3):64. <https://doi.org/10.3390/jpm10030064>
15. Ireson CR, Alavijeh MS, Palmer AM, Fowler ER, Jones HJ. The role of mouse tumour models in the discovery and development of anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2019 Jul;121(2):101–108. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0495-5>

16. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes; March 18, 1986, Strasbourg. Available at: <https://rm.coe.int/168007a6a8>. Accessed: 13.08.2021. (In Russ.).
17. Xu J, Prospero JR, Choudhury N, Olopade OI, Goss KH. β -Catenin is required for the tumorigenic behavior of triple-negative breast cancer cells. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117097>
18. Shetti D, Zhang B, Fan C, Mo C, Lee BH, Wei K. Low Dose of Paclitaxel Combined with XAV939 Attenuates Metastasis, Angiogenesis and Growth in Breast Cancer by Suppressing Wnt Signaling. *Cells*. 2019 Aug 14;8(8):892. <https://doi.org/10.3390/cells8080892>
19. Hou G, Yuan X, Li Y, Hou G, Liu X. Cardamonin, a natural chalcone, reduces 5-fluorouracil resistance of gastric cancer cells through targeting Wnt/ β -catenin signal pathway. *Invest New Drugs*. 2020 Apr;38(2):329–339. <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00781-9>
20. Gong H, Chen W, Mi L, Wang D, Zhao Y, Yu C, et al. Qici Sanling decoction suppresses bladder cancer growth by inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway. *Pharm Biol*. 2019 Dec;57(1):507–513. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1626449>
21. Ma L, Wang X, Jia T, Wei W, Chua M-S, So S. Tankyrase inhibitors attenuate WNT/ β -catenin signaling and inhibit growth of hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget*. 2015 Sep 22;6(28):25390–25401. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4455>

Информация об авторах:

Гончарова Анна Сергеевна ✉ – к.б.н., заведующая Испытательным лабораторным центром ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 56579049500

Галина Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933

Ходакова Дарья Владиславовна – младший научный сотрудник Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414

Егоров Георгий Юрьевич – аспирант 2 года ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1413-6406>, SPIN: 5779-2753, AuthorID: 1083055

Максимов Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus Author ID: 56579049500

Колесников Евгений Николаевич – д.м.н., заведующий отделением абдоминальной онкологии №1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457

Комарова Екатерина Федоровна – д.б.н., профессор РАН, старший научный сотрудник Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; заведующая кафедрой биомедицины (и психофизиологии) ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709

Киблицкая Александра Андреевна – научный сотрудник Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-5535>, SPIN: 2437-4102, AuthorID: 610872

Заикина Екатерина Владиславовна – лаборант-исследователь Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258

Курбанова Луиза Зулкаидовна – младший научный сотрудник Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3436-1325>, SPIN: 9060-4853, AuthorID: 1020533

Миндаль Мария Вадимовна – младший научный сотрудник Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-9210>, SPIN: 5148-0830, AuthorID: 1032029

Information about authors:

Anna S. Goncharova ✉ – Cand. Sci. (Biol.), head of the Testing Laboratory Center of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus AuthorID: 56579049500

Anastasia V. Galina – junior researcher of the Testing Laboratory Center of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933

Daria V. Khodakova – junior researcher of the Testing Laboratory Center of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414

Georgy Yu. Egorov – graduate student 2 years of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1413-6406>, SPIN: 5779-2753, AuthorID: 1083055

Aleksey Yu. Maksimov – Dr. Sci. (Med.), professor, deputy general director for advanced research and development of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus AuthorID: 56579049500

Evgeniy N. Kolesnikov – Dr. Sci. (Med.), head of the department of abdominal oncology No. 1 with a group of X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457

Ekaterina F. Komarova – Dr. Sci. (Biol.), professor RAN, senior researcher of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; head of the Department of Biomedicine (and Psychophysiology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709

Alexandra A. Kiblicskaya – researcher at the Testing Laboratory Center of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-5535>, SPIN: 2437-4102, AuthorID: 610872

Ekaterina V. Zaikina – research assistant at the testing laboratory center of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AutorID: 1045258

Luiza Z. Kurbanova – junior researcher of the Testing Laboratory Center of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3436-1325>, SPIN: 9060-4853, AutorID: 1020533

Maria V. Mindar – junior researcher at the Testing Laboratory Center of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-9210>, SPIN: 5148-0830, AutorID: 1032029

Вклад авторов:

Гончарова А. С. – концепция и дизайн исследования, написание рукописи;

Галина А. В. – проведение эксперимента;

Ходакова Д. В. – проведение эксперимента;

Егоров Г. Ю. – работа с биологическим материалом;

Максимов А. Ю. – научное редактирование рукописи;

Колесников Е. Н. – написание рукописи;

Комарова Е. Ф. – проведение эксперимента, написание рукописи;

Киблицкая А. А. – статистический анализ данных;

Заикина Е. В. – проведение молекулярно-генетического анализа;

Курбанова Л. З. – оформление библиографии, техническое редактирование рукописи;

Миндарь М. В. – подготовка иллюстраций; техническое редактирование рукописи.

Authors contribution:

Goncharova A. S. – study concept and design; manuscript preparation;

Galina A. V. – experiment;

Khodakova D. V. – experiment;

Egorov G. Yu. – processing biological material;

Maksimov A. Yu. – scientific manuscript editing;

Kolesnikov E. N. – experiment;

Komarova E. F. – experiment, manuscript preparation;

Kiblitckaya A. A. – statistical analysis;

Zaikina E. V. – molecular research;

Kurbanova L. Z. – reference list preparation, technical manuscript editing;

Mindar M. V. – illustrations, technical manuscript editing.



МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЭПИТЕЛИЯ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА, ВОЗНИКАЮЩИХ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ПРОВОЦИРОВАННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

В. Г. Шестакова¹, Л. И. Нигматуллина^{1,2}, И. Б. Атаджанов¹, С. А. Донсков¹,
Ю. В. Козловская¹, И. С. Долгополов¹, М. Ю. Рыков^{1✉}

1. Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация

2. Медикал Геномикс, г. Москва, Российская Федерация

✉ wordex2006@rambler.ru

Резюме

Цель исследования. Исследование морфологических характеристик изменений эпителия верхнего отдела пищеварительной трубки, возникающих у экспериментальных животных в условиях провоцированного канцерогенеза.

Материалы и методы. Применен метод хронического эксперимента на животных: 40 самок нелинейных белых крыс, которые распределены на 4 равные группы ($n = 10$). Первая (I) и вторая (II) контрольная группы животных были подвержены механической травматизации слизистой оболочки полости рта с дополнительным аппликационным нанесением 0,9 % раствора NaCl и 1 % водного раствора диметилсульфоксида (DMSO) с частотой 2 раза в неделю. Третья группа животных – основная группа (4-NQO) – была подвержена механической травматизации слизистой оболочки полости рта с дополнительным аппликационным нанесением 1 % водного раствора DMSO, содержащий 0,1 мг/мл 4-нитрохинолин-N-оксид, с частотой 2 раза в неделю. Четвертая группа животных была интактной. На 1, 7, 10, 14 суток от начала эксперимента, а затем каждые 14 суток брали цитологический материал со слизистой полости рта и окрашивали по Папаниколау. Для сопоставления возникающих изменений изучали гистологическую картину органов верхнего отдела пищеварительной трубки.

Результаты. Животные из основной группы (4-NQO) демонстрировали отставание в наборе массы тела более стандартной дисперсии в контрольных (I и II) и интактной группе. Атипичные клетки неопределенной значимости появлялись в мазках начиная с 42 суток эксперимента. Начиная с 56 суток эксперимента в мазках, полученных от основной группы животных (4-NQO), обнаружены атипичные клетки (1–2 в поле зрения), описываемые в терминах Bethesda как внутриэпителиальные поражения низкой степени. Диагностически значимыми признавались парабазальные клетки плоского эпителия с атипичными крупными (более чем в 3 раза по сравнению с эталонными) ядрами, анизонуклеозом, с изменчивыми контурами ядерной мембраны в пределах одной клетки, грубодисперсным хроматином.

Заключение. Выраженность морфологических изменений в эпителии верхнего отдела пищеварительного тракта в направлении предракового состояния достоверно выше в основной группе при длительном воздействии канцерогенного фактора, по сравнению с контрольными и интактной группами ($p < 0,05$). Таким образом, была изучена и доказана эффективность моделирования условий провокации канцерогенеза эпителия верхнего отдела пищеварительной трубки у экспериментальных животных с помощью механической травматизации слизистой оболочки полости рта с дополнительным аппликационным нанесением канцерогена (4-NQO). Данная модель провокации канцерогенеза будет использована в следующем исследовании неопластических процессов женской репродуктивной системы.

Ключевые слова:

злокачественные новообразования, пищеварительная система, цитология, эпителий, плоскоклеточная дисплазия, экспериментальная модель

Для корреспонденции:

Рыков Максим Юрьевич – д.м.н., доцент, проректор по научной работе и инновационной деятельности, заведующий кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования, директор Института персонализированной онкологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация.

Адрес: 170100, Российская Федерация, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

E-mail: wordex2006@rambler.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128

ResearcherID: R-9768-2016

Scopus Authors ID: 57190262153

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Шестакова В. Г., Нигматуллина Л. И., Атаджанов И. Б., Донсков С. А., Козловская Ю. В., Долгополов И. С., Рыков М. Ю. Морфологическая характеристика изменений эпителия верхнего отдела пищеварительного тракта, возникающих у экспериментальных животных в условиях провоцированного канцерогенеза. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 43-53. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-4>.

Статья поступила в редакцию 27.09.2021; одобрена после рецензирования 27.01.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Шестакова В. Г., Нигматуллина Л. И., Атаджанов И. Б., Донсков С. А., Козловская Ю. В., Долгополов И. С., Рыков М. Ю., 2022

CYTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS FOR PROVOKED LESIONS OF SQUAMOUS EPITHELIA OF DIGESTIVE SYSTEM IN ANIMAL MODELS

V. G. Shestakova¹, L. I. Nigmatullina^{1,2}, I. B. Atadzhanov¹, S. A. Donskov¹, Yu. V. Kozlovskaya¹,
I. S. Dolgoplov¹, M. Yu. Rykov¹✉

1. Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

2. Medical Genomics, Moscow, Russian Federation

✉ wordex2006@rambler.ru

Abstract

Purpose of the study. Investigation of morphological characteristics of changes in the epithelium of foregut in experimental animals put under conditions of provoked carcinogenesis.

Materials and methods. The method of chronic experiment on animals is applied: 40 female non-linear white rats, which are divided into 4 equal groups ($n = 10$). The first (I) and second (II) control groups of animals were exposed to mechanical trauma of the oral mucosa with additional application of 0.9 % NaCl solution and 1 % aqueous dimethyl sulfoxide (DMSO) solution with a frequency of 2 times a week. The third group of animals, i.e. the main group (4-NQO), was subjected to mechanical traumatization of the oral mucosa with additional application of 1 % DMSO aqueous solution containing 0.1 mg/ml of 4-nitroquinoline-N-oxide, with a frequency of 2 times a week. The fourth group of animals was intact. On the 1st, 7th, 10th, 14th day from the beginning of the experiment, and then every 14 days, cytological material was taken from the oral mucosa and stained with Papanicolaou stain. To compare the emerging changes, the histological picture of the organs of the foregut was studied.

Results. Animals from the main group (4-NQO) showed a lag in body weight gain over the standard variance in the control (I and II) and intact groups. Atypical cells of indeterminate significance appeared in smears starting from 42 days of the experiment. Starting from the 56th day of the experiment, atypical cells (1–2 in the field of view), described in Bethesda terms as low-grade intraepithelial lesions, were detected in smears obtained from the main group of animals (4-NQO). Parabasal cells of the squamous epithelium with atypical large (more than 3 times compared to the reference) nuclei, anisonucleosis, with variable contours of the nuclear membrane within one cell, coarse chromatin were recognized as diagnostically significant.

Conclusion. The severity of morphological changes in foregut epithelium in the direction of the precancerous state is significantly higher in the main group with prolonged exposure to carcinogenic factor, compared with the control and intact groups ($p < 0.05$). Thus, the effectiveness of modeling the conditions of provocation of carcinogenesis of the epithelium of the upper digestive tube in experimental animals was studied and proved by mechanical traumatization of the oral mucosa with additional application of carcinogen (4-NQO). This model of provocation of carcinogenesis will be used in the next study of neoplastic processes of the female reproductive system.

Keywords:

malignant tumors, cytology, intraepithelial lesions, squamous dysplasia, digestive system, animal models

For correspondence:

Maksim Yu. Rykov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Oncology Department of the Faculty of Additional Professional Education, Director of the Institute of Personalized Oncology Tver State Medical University, Tver, Russian Federation.

Address: 4 Sovetskaya str., Tver 170100, Russian Federation

E-mail: wordex2006@rambler.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128

ResearcherID: R-9768-2016

Scopus Authors ID: 57190262153

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Shestakova V. G., Nigmatullina L. I., Atadzhanov I. B., Donskov S. A., Kozlovskaya Yu. V., Dolgoplov I. S., Rykov M. Yu. Cytopathological characteristics for provoked lesions of squamous epithelia of digestive system in animal models. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(1): 43-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-4>.

The article was submitted 27.09.2021; approved after reviewing 27.01.2022; accepted for publication 14.03.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные плоскоклеточные новообразования полости рта и глотки встречаются в 0,7 % случаев среди мужчин и 0,09 % среди женщин [1]. В России количество больных злокачественными новообразованиями орофациальной области составляет около 2 % от общего количества больных злокачественными новообразованиями [2].

Частой формой злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта, глотки и пищевода является плоскоклеточная карцинома. Поиск и изучение общих морфологических и иммунологических маркеров малигнизации, диагностических предвестников инвазии и метастазирования неотъемлемо связан с разработкой надежных диагностических протоколов для ранней диагностики опухолевых заболеваний слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительной трубки [3].

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике рака слизистой оболочки полости рта, пациенты с подозрением на неопластические изменения направляются профильными специалистами первичного звена на дополнительные консультации [4; 5]. Несмотря на рекомендации по взятию первичного диагностического материала во время первого визита пациента, отсутствуют единые подходы к подготовке материала, его транспортировке и преаналитической обработке. В то же время цитологический материал может предоставлять диагностически значимые морфологические данные. Наиболее простые методы подготовки материала к исследованию, такие как окраска по Романовскому-Гимзе, Паппенгейму, Папаниколу и другие, потенциально доступны всем лабораториям патологоанатомических отделений [6]. Цитологический материал также может быть пригоден для ультраструктурного анализа, изучения иммунологического профиля [7]. В пилотных исследованиях показано, что для рака полости рта могут быть использованы диагностические критерии Bethesda – универсальной системы интерпретации и оценки результатов цитологических исследований [8]. Однако, отсутствие единой системы классификации изменений, обнаруживаемых врачом в цитологических мазках, существенно ограничивает возможности ранней диагностики с использованием малоинвазивных методов. Рядом отечественных авторов отмечены важные детали цитопатологической картины, связанной с метаплазией плоского эпителия пищевода [7]. Дальнейшие исследования в этой области позволят создать представление об общих свойствах измененных клеток плоских эпителиев.

Цель исследования: исследование морфологической характеристики изменений эпителия верхнего

отдела пищеварительной трубки, возникающих у крыс в условиях провоцированного канцерогенеза при воздействии субстанций с доказанной канцерогенной активностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проведены с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986 г.), в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011 г.), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ Минздрава России № 267 от 19.06.2003 г.), в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (Межгосударственный стандарт, 2016 г.). Ведение первичной документации осуществлялось в соответствии с принципами Надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044-2014, Россия). На проведение исследования получено разрешение локального Этического комитета Тверского ГМУ (от 11.05.2018 г.).

Материалом для исследования послужили 40 самок нелинейных белых крыс в возрасте 6 недель к началу эксперимента. Перед началом эксперимента животные выдерживались в 14-дневном карантине. Крысы были распределены на 4 равные группы ($n = 10$). Первой контрольной группе ингаляционно проводили эфирную седацию и механическую скарификационную микротравматизацию слизистой полости рта, а затем аппликационно наносили 0,9 % раствор NaCl с частотой 2 раза в неделю. Второй контрольной группе аналогично после седации травмировали слизистую полости рта и аппликационно наносили 1 % водный раствор диметилсульфоксида (DMSO) с той же частотой. Крысам основной (третьей) группы после седации и травмирования слизистой полости рта аппликационно наносили 1 % водный раствор DMSO, содержащий 0,1 мг/мл 4-нитрохинолин-N-оксида (4-NQO) с частотой 2 раза в неделю. Четвертая группа крыс была интактной и принималась за эталон для данного исследования. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Кормление осуществлялось комбикормом для лабораторных животных. Для питья использовалась вода питьевая по СанПиН 2.1.3684-21.

На 1, 7, 10, 14 сутки от начала эксперимента, а затем каждые 14 суток методом мацерации зондом-цитощеткой типа D1 брали материал для цитологического исследования. Влажные мазки-отпечатки эпителия полости рта фиксировали в абсолютном

спирте, гидратировали в спиртах нисходящей концентрации и дистиллированной воде, окрашивали по Папаниколау (гематоксилином Гилла, цитоплазматическими красителями OG6 и EA50), дегидратировали в спиртах восходящей концентрации и просветляли в двух сменах ксилола.

Животных выводили из эксперимента при снижении массы тела более чем на 1/3 или отставании в наборе веса более чем на 1/3 по сравнению с интактной группой. Вне указанных критериев эквивалентное число животных из контрольных и интактной групп также выводили из эксперимента на 42 и 70 сутки соответственно основной группе. Эвтаназию животных осуществляли в следующей последовательности: эфирная седация, подкожное введение Золетила-100 и Ксиланита в дозах 8 мг/кг и 4 мг/кг соответственно, обеспечение сосудистого доступа (пункцией дорзальной хвостовой вены) и введение Лидокаина в дозировке 100 мг/кг. После трехкратного определения остановки кровообращения приступали к аутопсии. Предельным временем от момента клинической смерти до начала фиксации гистологического материала считали 30 мин. [9].

Полученный аутопсийный материал фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине, дегидратировали в 8 сменах изопропанола, начиная с 50 % водного раствора изопропанола, заливали в парафиновую среду Гистомикс с использованием заливочного модуля ESD-2800. Тонкие парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм, полученные на полуавтоматическом ротационном микротоме, окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое изучение полученного экспериментального материала проводили с помощью микроскопа на малом ($\times 10$), большом ($\times 40$) увеличениях и в масляной иммерсии ($\times 100$). Микрофотографии получали цифровой фотокамерой, компьютерная обработка полученных снимков осуществлялась в ПО MCview.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 13 (TIBCO Software Inc.). Расчет средней, медианы, стандартных ошибок и доверительных интервалов проводили с использованием описательных статистик программы. Для оценки нормальности распределения анализируемых количественных показателей использовали тест Шапиро-Уилка ($n < 50$). Совокупности учитываемых переменных согласно тесту, не подчинялись закону нормального распределения, поэтому для их дальнейшего анализа использовали непараметрические тесты. Изменение средней по группам массы тела животных и ее доверительный интервал определяли при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. При сравнении частот встречаемости цитопатологических изменений в экспериментальных группах использовали H-критерий Краскелла-Уоллиса.

При уровне значимости $p < 0,05$ различия в сравниваемых группах рассматривались как статистически значимые. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось попарное сравнение при помощи точного теста Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты измерения массы тела животных приведены на рисунке 1. Статистически значимые ($p < 0,05$) различия в массах тела животных между экспериментальными группами получены на 28 сутки эксперимента. Животные из основной группы (4-NQO) демонстрировали отставание в наборе массы тела более стандартной дисперсии в контрольных и интактной группе. К 42 суткам одно животное из основной группы «4-NQO» было выведено из эксперимента и подвергнуто эвтаназии в связи с отстава-

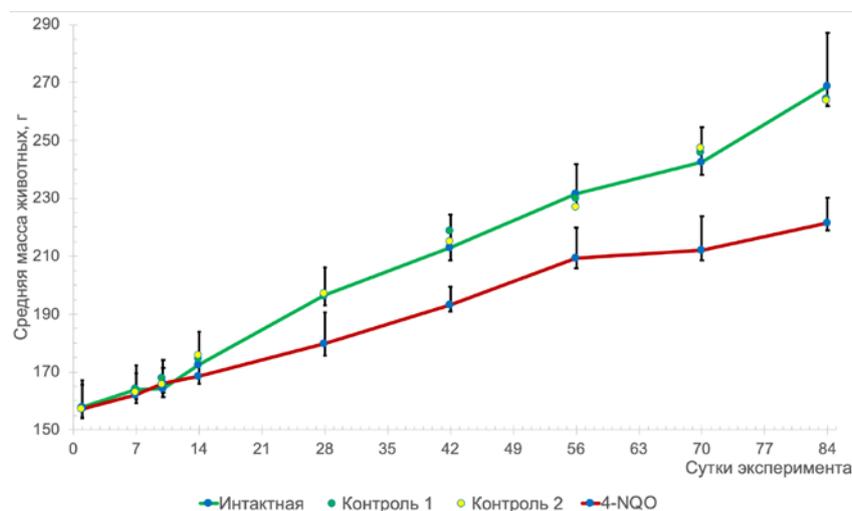


Рис. 1. Изменение средней по группам массы тела животных в течение эксперимента. Для интактной группы и основной группы «4-NQO» приведены доверительные интервалы при уровне статистической значимости 95 %. Статистически значимые различия между указанными группами наблюдались начиная с 28 суток эксперимента.

Fig. 1. Change in the average body weight of animals for groups during the experiment. For the intact group and the "4-NQO" main group, confidence intervals are given at a statistical significance level of 95 %. Statistically significant differences between the indicated groups were observed starting from the 28th day of the experiment.

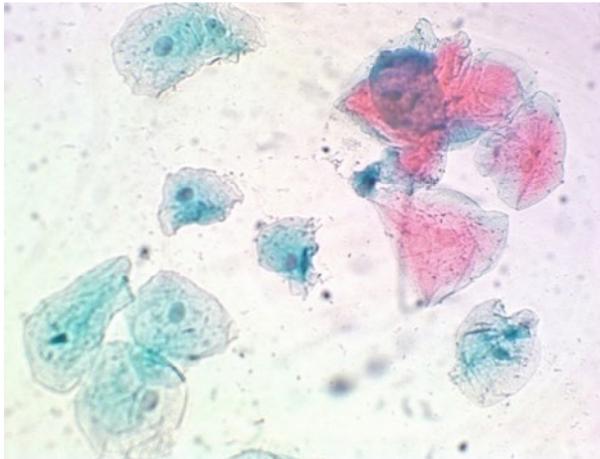


Рис. 2. Мазок эпителия полости рта крыс интактной группы на 10 сутки эксперимента. Традиционный препарат. Окраска по Папаниколу. Увеличение: × 980. Заключение по Bethesda: интраэпителиальные поражения отсутствуют.

Fig. 2. Smear of the oral cavity epithelium of intact rats on the 10th day of the experiment. Pap test. Magnification: × 980. Bethesda Conclusion: No intraepithelial lesions.

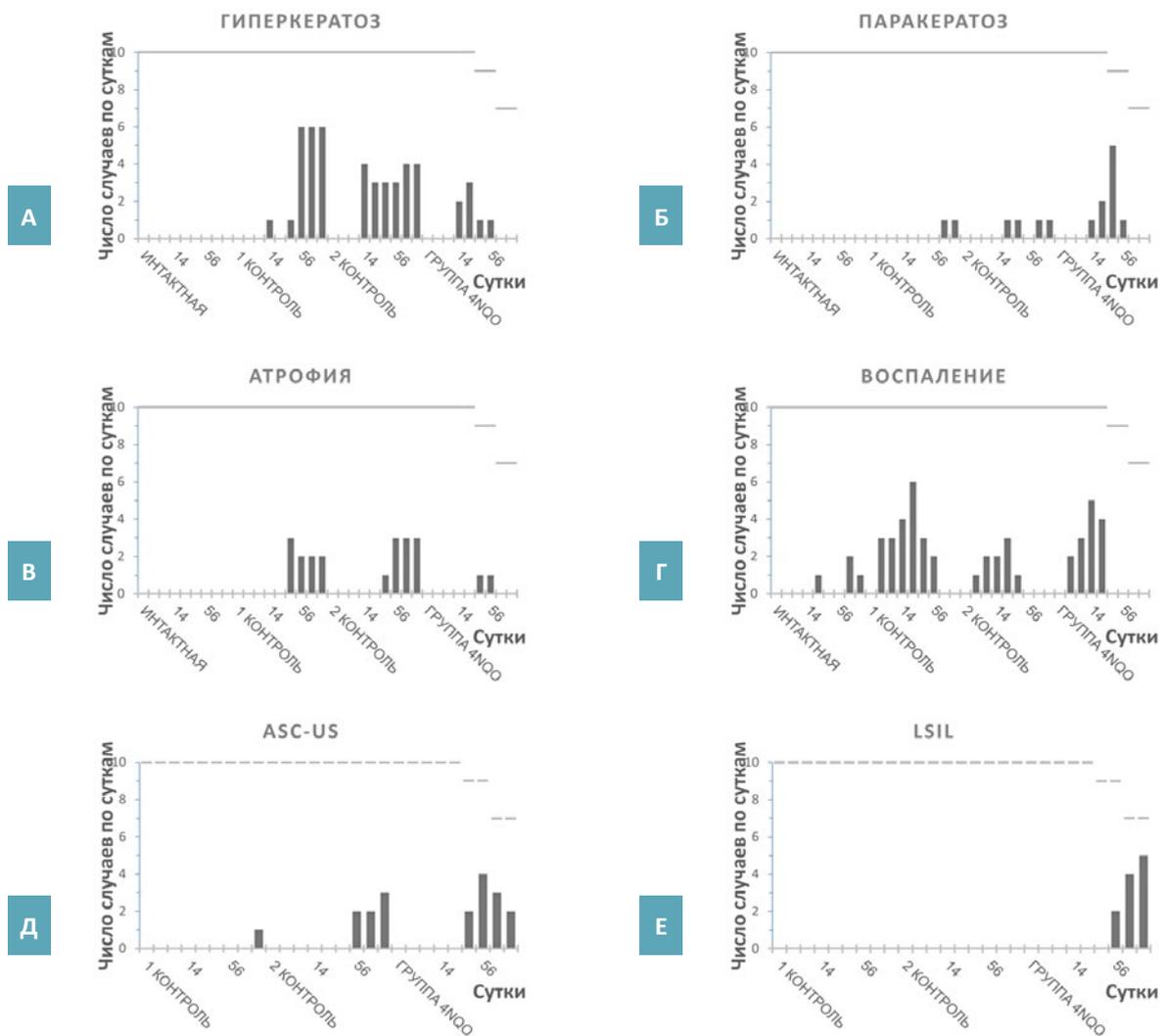


Рис. 3. Абсолютные частоты встречаемости цитопатологических изменений по экспериментальным группам. а – Гиперкератоз, б – Паракератоз, в – Атрофия, г – Воспаление, д – ASC-US – атипичные клетки плоского эпителия неопределенной значимости, е – LSIL – внутриэпителиальные поражения низкой степени. Пунктирной линией указано общее число животных на сутки эксперимента.

Fig. 3. The absolute frequency of occurrence of cytopathological changes in the experimental groups. a – Hyperkeratosis, b – Parakeratosis, c – Atrophy, d – Inflammation, e – ASC-US – atypical squamous epithelial cells of undetermined significance, f – LSIL – low-grade intraepithelial lesions. The dotted line indicates the total number of animals on the day of the experiment.

нием в наборе массы тела более чем на 1/3 среднего значения для интактной группы. К 70 суткам по тем же критериям были выведены из эксперимента еще двое животных из основной группы «4-NQO». При попарном сравнении средних масс тела животных методом Фишера выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия между основной группой «4-NQO» и остальными группами к концу эксперимента.

При анализе и интерпретации результатов цитологических исследований использовались диагностические и классификационные критерии системы Bethesda в части, применимой в отношении многослойных плоских эпителиев [10]. Помимо этого, для составления общего представления о цитологической картине, анализировалась картина условной нормы, характерной для интактной группы. Типичная для данного вида животных нормальная цитологическая картина представлена на рисунке 2. В мазках

обнаруживались парабазальные и промежуточные клетки плоского эпителия. Клетки округлой или полигональной формы, напластывались на стекло вследствие чего их цитоплазма выглядела складчатой. Ядра имели ровные контуры, примерно одинаковые размеры, хроматин равномерно дисперсный, в некоторых ядрах обнаруживались ядрышки. В цитоплазме отдельных промежуточных клеток обнаруживались включения гликогена. На рисунке 2 и на других микрофотографиях цитологических препаратов на фоне присутствуют неспецифические артефакты преаналитического этапа: слизь, флора и фрагменты растительных пищевых волокон. Они игнорировались, пока не препятствовали адекватной оценке препарата.

Характер и частота встречаемости цитопатологических изменений, выявляемых в мазках эпителия, суммированы на рисунке 3. Статистически значимые (H-критерий Краскелла-Уоллиса) различия по



Рис. 4. Мазок эпителия полости рта крыс III группы на 42 сутки эксперимента. Традиционный препарат. Окраска по Папаниколау. Увеличение: $\times 2450$. Заключение по Bethesda: атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения (ASC-US), атипичный паракератоз.

Fig. 4. Smear of the oral cavity epithelium of rats of group III on the 42nd day of the experiment. Traditional drug. Pap test. Magnification: $\times 2450$. Bethesda Conclusion: Undefined atypical squamous epithelial cells (ASC-US), atypical parakeratosis.

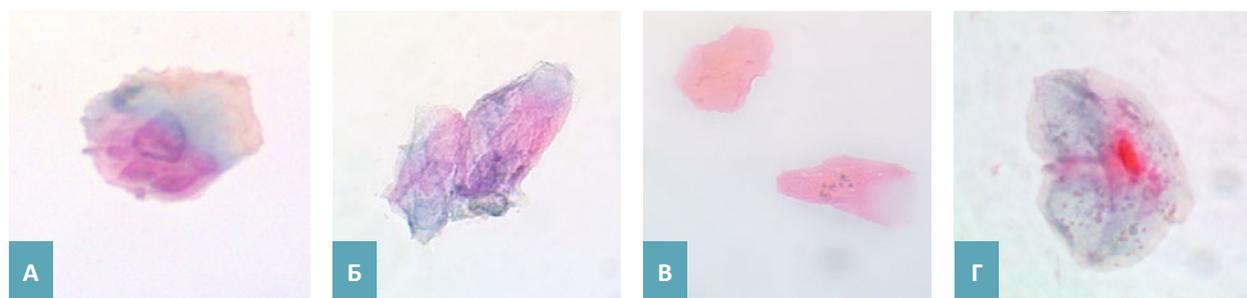


Рис. 5. Мазок эпителия полости рта крыс III группы на 56 сутки эксперимента. Традиционный препарат. Окраска по Папаниколау. Увеличение: а, б, г – $\times 2450$, в – $\times 980$. Заключение по Bethesda: плоскоклеточное эпителиальное поражение низкой степени (LSIL).

Fig. 5. Smear of the oral cavity epithelium of rats of group III on the 56th day of the experiment. Traditional drug. Pap test. Magnification: а, б, d – $\times 2450$, с – $\times 980$. Bethesda Conclusion: Low Grade Squamous Epithelial Injury (LSIL).

абсолютным частотам встречаемости изменений выявлены между основной группой «4-NQO» и контрольными ($p = 0,031$ для I контрольной и $p = 0,027$ для II контрольной), а также интактной ($p = 0,005$) группами. Методом Фишера установлено, что значимым можно считать различия в частотах встречаемости атипичии плоского эпителия между основной группой «4-NQO» и другими экспериментальными группами на 42 сутки эксперимента. Кератотические и воспалительные изменения являлись неспецифическими для основной группы «4-NQO» и встречались во всех экспериментальных группах, в которых производилась механическая травматизация слизистой полости рта. Различия в частоте встречаемости цитопатологических изменений, классифицируемых как атипичия плоского эпителия неопределенной значимости, в группах основной «4-NQO» и II контрольной статистически значимы при анализе с применением точного теста Фишера ($p = 0,015$).

Атипичия плоского эпителия, выявленная при исследовании цитологического материала, представлена на рисунках 4 и 5. Атипичные клетки неопределенной значимости появлялись в мазках начиная с 42 суток эксперимента (рис. 4). Согласно критериям Bethesda, такими клетками признавались зрелые клетки плоского эпителия с гиперхромными пикнотическими ядрами с неровными контурами (рис. 4а), хроматин

имел грубую структуру, в отдельных клетках наблюдалась дистрофическая вакуолизация (рис. 4в). Ядра парабазальных клеток были крупнее эталонных более чем в 2 раза, с неровными контурами, изрезанной ядерной мембраной, создающей ощущение складчатости ядра (рис. 4б). Парабазальные и зрелые клетки плоского эпителия образовывали пласты. В дальнейшем были отмечены качественные изменения в мазках от тех же животных, интерпретированные нами как прогрессирование процессов.

Начиная с 56 суток эксперимента в мазках, полученных от животных основной группы «4-NQO», обнаружены атипичные клетки, описываемые в терминах Bethesda как внутриэпителиальные поражения низкой степени. Диагностически значимыми признавались парабазальные клетки плоского эпителия с атипичными крупными (более чем в 3 раза по сравнению с эталонными) ядрами, анизонуклеозом, с изменчивыми контурами ядерной мембраны в пределах одной клетки, грубодисперсным хроматином (рис. 5а). Цитоплазма парабазальных клеток с оранжевофильными участками отражала кератинизацию (рис. 5б, г). В зрелых клетках обнаруживались признаки атипичного паракератоза и дистрофической вакуолизации (рис. 5в).

Результаты гистологической верификации предполагаемых изменений приведены на рисунке 6.

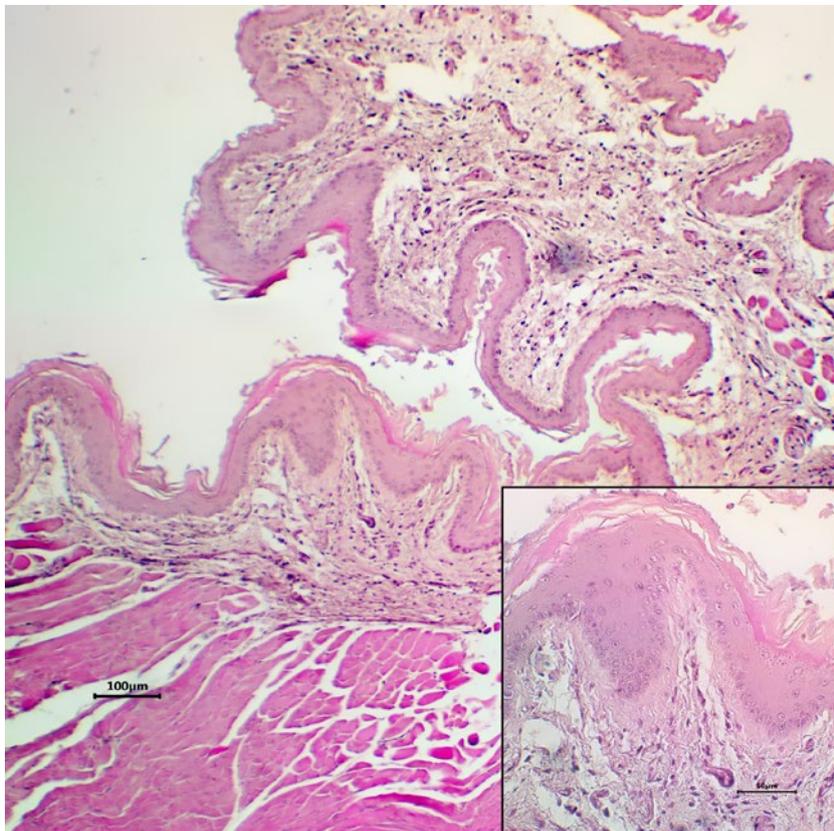


Рис. 6. Умеренные (grade 2) диспластические изменения многослойного плоского эпителия пищеварительного тракта. Тонкий срез средней трети пищевода. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 245$, в выделенном окне – $\times 980$.

Fig. 6. Moderate (grade 2) dysplastic changes in the squamous epithelium of the digestive tract. Thin section of the middle third of the esophagus. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 245$, in the selected window – $\times 980$.

В средней трети пищевода выявлена дезорганизация плоского эпителия, включающая нарушения гистоархитектоники, полярности клеток, ядерный полиморфизм, местами паракератоз. Стромальные реакции включали умеренную лимфо-гистиоцитарную инфильтрацию и мукоидное набухание. Контрольная гистологическая картина показана на рисунке 7. Эпителий без признаков диспластических изменений. Реакция стромы отсутствует. Патологических изменений не выявлено. Отделение эпителиального пласта с подслизистой основой от мышечной оболочки обусловлено сокращением последней вследствие наступившего трупного окоченения (артефакт фиксации).

Таким образом, возникновение диспластических изменений плоского эпителия верхнего отдела пищеварительной трубки у крыс группы с экспозицией 4-нитрохинолин-N-оксида происходит в среднем к 70 суткам эксперимента. Цитологические изменения, соответствующие внутриэпителиальным поражениям низкой степени, коррелируют с гистологической картиной умеренных диспластических изменений эпителиев верхнего отдела пищеварительной трубки.

ОБСУЖДЕНИЕ

4-NQO – гидрофильное производное нитрохинолина, применяемое в экспериментальной практике в качестве мутагена, формирующего ДНК-аддукты (нековалентно связанные супермолекулярные ассоциаты) и вызывающего хромосомные aberrации. В частности, 4-NQO используют для экспериментального моделирования рака языка на крысах [10]. Существуют данные о его токсическом действии. Минимальной токсической дозой при аппликационном пути введения через слизистую полости рта исследователи называют 20 мг/кг для крыс [11; 12].

DMSO, известный под торговым наименованием «Димексид», является амфифильным апротонным растворителем, смешивающимся с водой в любых соотношениях. В медицине его применяют как противовоспалительное, обезболивающее средство, транспортную систему для доставки лекарств. В медико-биологических и медико-токсикологических исследованиях используется свойство DMSO усиливать проницаемость биологических барьеров для ксенобиотиков. Токсическими дозами, оказывающими системное действие, считаются очень высокие концентрации DMSO; в исследованиях показаны эффекты при дозах порядка 10^3 – 10^5 мг/кг [6].

Установлено, что в эксперименте возникновение диспластических изменений плоского эпителия верхнего отдела пищеварительной трубки происходит в среднем к 70 суткам эксперимента. Достаточным для интерпретации патологических изменений как ранней дисплазии мы считаем цитопатологическое заключение LSIL в терминах Bethesda. Морфологическими критериями отнесения выявленных патологических изменений к интраэпителиальным поражениям и дисплазии низкой степени являются: изменение размеров, формы, контуров ядер, ядерно-цитоплазматического соотношения; нарушения созревания и дифференцировки клеток, нерегулярность морфологии базального слоя, нарушения гистоархитектоники клеток [13]. Кроме того, указанные критерии могут выступать и в качестве прогностических маркеров для стадирования патологического процесса в ходе серийных исследований, определения вероятной инвазии и метастазирования. В связи с этим мы исходим из положения, что для верификации цитопатологических заключений необходимо использовать маркеры клеточных взаимодействий, клеточной адгезии и миграции. Для дальнейшего

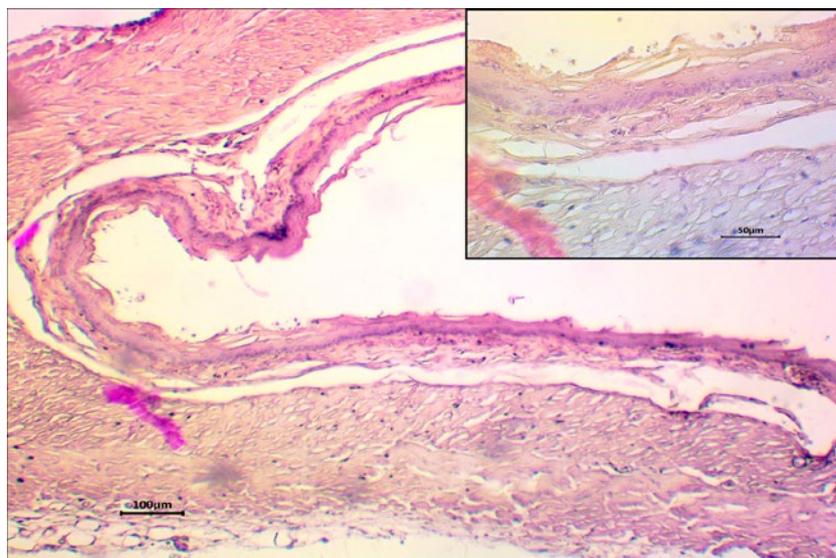


Рис. 7. Контрольный аутопсийный материал. Тонкий срез средней трети пищевода. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 245$, в выделенном окне – $\times 980$.

Fig. 7. Control autopsy material. Thin section of the middle third of the esophagus. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 245$, in the selected window – $\times 980$.

изучения патоморфологической картины диспластических изменений необходимо применение методов иммуноцитологического и гистохимического исследования. Мы полагаем, что перспективными в этом отношении иммуноцитохимическими маркерами являются цитокератины и гликопротеины семейства CD44.

Показано, что экспрессия белков плотных контактов, коннексинов, клаудинов, E-кадгерина изменяется при эндометриозе и опухолевых заболеваниях эндометрия [14]. Нами исследуется возможность использования соответствующих иммунохимических маркеров для ранней диагностики внутриэпителиальных неоплазий верхнего отдела пищеварительной трубки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитологическая картина при воздействии «4-NQO» характеризуется воспалением, гипер- и паракератозом

и четко коррелирует с гистологической картиной формирования диспластических изменений эпителия, подвергшегося топическому воздействию канцерогена. Выраженность морфологических изменений в плоском эпителии верхнего отдела пищеварительного тракта в направлении предракового состояния достоверно выше в основной группе при длительном воздействии канцерогенного фактора, по сравнению с контрольными и интактными группами ($p < 0,05$). Таким образом, была изучена и доказана эффективность моделирования условий провокации канцерогенеза эпителия верхнего отдела пищеварительной трубки у экспериментальных животных с помощью механической травматизации слизистой оболочки полости рта с дополнительным аппликационным нанесением канцерогена (4-NQO). Данная модель провокации канцерогенеза будет использована в следующем исследовании неопластических процессов женской репродуктивной системы.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А.О., 2020, 252 с.
2. Храмов Д. А., Хвостовой Д. В., Рыжаев В. А. Распространенность злокачественных новообразований структур полости рта. *Авиценна*. 2021;(78):37–38.
3. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*. 2020 Mar;42(3):539–555. <https://doi.org/10.1002/hed.26006>
4. Злокачественные новообразования полости рта: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/164>. Дата обращения: 12.08.2021.
5. Иконникова А. В., Джураева Ш. Ф. Онконастороженность врачей-стоматологов: вопросы первичной диагностики рака языка. *Современная стоматология*. 2019;(2(75)):46–48.
6. Shulyak AV, Gusakovskiy SS, Grygorenko VN, Goydyk VS, Mytsik YO, Badiuk NS. Modern aspects of the use of Dimethyl sulfoxide (DMSO). *PharmacologyOnline*. 2021;1:82–89.
7. Шапиро Н. А., Шибанова А. И., Елеубаева Ж. Б. Цитологическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и кишки: цветной атлас. М., Алматы: Репроцентр-М; 2011, 234.
8. Найяр Риту, Уилбур Дэвид. Цервикальная цитология по системе Бетесда. Терминология, критерии и пояснения. Перевод с англ. под ред. Н. Ю. Полонской. М.: Практическая медицина, 2017, 304 с.
9. Беляева Е. В., Рыбакова А. В., Гушин Я. А., Ваганова Д. С., Коптяева К. Е., Мужикян А. А. и др. Патоморфологическая диагностика легких при различных методах эвтаназии лабораторных животных. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018;3. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-03-05>
10. Шестакова В. Г., Козловская Ю. В., Нигматуллина Л. И. Молекулярные и субклеточные связывающие компоненты эндометрия в норме и при патологии. *Тверской медицинский журнал*. 2021;(2):90–101.
11. 4-Nitroquinoline N-oxide: Compound Summary. PubChem: NCBI, 2022. Доступно по: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5955>. Дата обращения: 12.08.2021.
12. Chen Y-F, Chang K-W, Yang I-T, Tu H-F, Lin S-C. Establishment of syngeneic murine model for oral cancer therapy. *Oral Oncol*. 2019 Aug;95:194–201. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.06.026>
13. Antal C, Teletin M, Wendling O, Dgheem M, Auwerx J, Mark M. Tissue collection for systematic phenotyping in the mouse. *Curr Protoc Mol Biol*. 2007;80(1):29A.4.1-29A.4.23. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb29a04s80>
14. Sekine J, Nakatani E, Hideshima K, Iwahashi T, Sasaki H. Diagnostic accuracy of oral cancer cytology in a pilot study. *Diagn Pathol*. 2017 Mar 16;12(1):27. <https://doi.org/10.1186/s13000-017-0618-3>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, 2019, 252 p. (In Russ.).
2. Hramtsov DA, Tail DV, Ryzhaev VA. Prevalence of malignant new forms of oral cavity structures. *Avicenna*. 2021;(78):37–38. (In Russ.).
3. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*. 2020 Mar;42(3):539–555. <https://doi.org/10.1002/hed.26006>
4. Malignant neoplasms of the oral cavity: clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation: official website. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/164>. Accessed: 12.08.2021. (In Russ.).
5. Ikonnikova AV, Juraeva ShF. Onconsistence of dentists: issues of primary diagnosis of cancer of the tongue. *Modern Dentistry*. 2019;(2(75)):46–48. (In Russ.).
6. Shulyak AV, Gusakovskiy SS, Grygorenko VN, Goydyk VS, Mytsik YO, Badiuk NS. Modern aspects of the use of Dimethyl sulfoxide (DMSO). *PharmacologyOnline*. 2021;1:82–89.
7. Shapiro NA, Shebanova AI, Eleubaeva ZhB. Cytological diagnostics of diseases of the esophagus, stomach and intestines: color atlas. Moscow, Almaty: Reprocenter-M; 2011, 234. (In Russ.).
8. Nayar Ritu, Wilbur David. Cervical cytology according to the Bethesda system. Terminology, criteria and explanations. Translated from English. edited by N. Yu. Polonskaya. Moscow: Practical Medicine, 2017, 304 p. (In Russ.).
9. Belyaeva EV, Rybakova AV, Gushchin YaA, Vaganova DS, Koptyaeva KE, Muzhikyan AA, et al. Pathomorphological diagnostics of lungs at various methods of euthanasia of laboratory animals. *Laboratory Animals for Science*. 2018;3. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-03-05>
10. Shestakova VG, Kozlovskaya YuV, Nigmatullina LI. Molecular and subcellular binding components endometry in normal and in pathology. *Tver Medical Journal*. 2021;(2):90–101. (In Russ.).
11. 4-Nitroquinoline N-oxide: Compound Summary. PubChem: NCBI, 2022. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5955>. Accessed: 12.08.2021.
12. Chen Y-F, Chang K-W, Yang I-T, Tu H-F, Lin S-C. Establishment of syngeneic murine model for oral cancer therapy. *Oral Oncol*. 2019 Aug;95:194–201. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.06.026>
13. Antal C, Teletin M, Wendling O, Dgheem M, Auwerx J, Mark M. Tissue collection for systematic phenotyping in the mouse. *Curr Protoc Mol Biol*. 2007;80(1):29A.4.1-29A.4.23. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb29a04s80>
14. Sekine J, Nakatani E, Hideshima K, Iwahashi T, Sasaki H. Diagnostic accuracy of oral cancer cytology in a pilot study. *Diagn Pathol*. 2017 Mar 16;12(1):27. <https://doi.org/10.1186/s13000-017-0618-3>

Информация об авторах:

Шестакова Валерия Геннадьевна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8097-4427>, SPIN: 4541-8220, AuthorID: 480836

Нигматуллина Лейла Ильдаровна – аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация; врач-генетик лаборатории ОО «Медикал Геномикс», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-9638>, SPIN: 8215-5551, AuthorID: 1125603

Атаджанов Ильяс Борисович – студент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1995-2661>

Донсков Сергей Александрович – доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3780-5534>, SPIN: 1026-7460, AuthorID: 192967

Козловская Юлия Владимировна – к.б.н., доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8036-8790>, SPIN: 9338-9631, AuthorID: 511371

Долгоплов Игорь Станиславович – д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация. SPIN: 4312-9786, AuthorID: 129840

Рыков Максим Юрьевич – д.м.н., доцент, проректор по научной работе и инновационной деятельности, заведующий кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования, директор Института персонализированной онкологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, ResearcherID: R-9768-2016, Scopus Authors ID: 57190262153

Information about authors:

Valeria G. Shestakova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology Tver State Medical University, Tver, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8097-4427>, SPIN: 4541-8220, AuthorID: 480836

Leila I. Nigmatullina – Postgraduate student of the Department of Histology, Embryology and Cytology Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia; geneticist of the laboratory Medical Genomics, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-9638>, SPIN: 8215-5551, AuthorID: 1125603

Ilyas B. Atadzhanov – Student of the Department of Histology, Embryology and Cytology Tver State Medical University, Tver, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1995-2661>

Sergei A. Donskov – Associate Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology Tver State Medical University, Tver, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3780-5534>, SPIN: 1026-7460, AuthorID: 192967

Yulia V. Kozlovskaya – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology Tver State Medical University, Tver, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8036-8790>, SPIN: 9338-9631, AuthorID: 511371

Igor S. Dolgoplov – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation. SPIN: 4312-9786, AuthorID: 129840

Maksim Yu. Rykov [✉] – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Oncology Department of the Faculty of Additional Professional Education, Director of the Institute of Personalized Oncology Tver State Medical University, Tver, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, ResearcherID: R-9768-2016, Scopus Authors ID: 57190262153

Вклад авторов:

Шестакова В. Г. – написание текста, разработка концепции научной работы, статистическая обработка, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Нигматуллина Л. И. – написание текста, планирование и анализ научной работы, разработка концепции научной работы, сбор данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи;

Атаджанов И. Б. – написание текста, планирование и анализ научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи;

Донсков С. А. – написание текста, сбор и анализ данных, статистическая обработка;

Козловская Ю. В. – написание текста, сбор и анализ данных, составление черновика рукописи;

Долгополов И. С. – написание текста, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Рыков М. Ю. – написание текста, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Authors contribution:

Shetakova V. G. – writing the text, developing the concept for scientific work, statistical processing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

Nigmatullina L. I. – writing the text, planning and analyzing scientific work, developing the concept of scientific work, collecting data, statistical processing, drafting the manuscript;

Atadzhanov I. B. – text writing, planning and analysis of scientific work, statistical processing, drafting the manuscript;

Donskov S. A. – text writing, data collection and analysis, statistical processing;

Kozlovskaya Yu. V. – writing text, collecting and analyzing data, drafting a manuscript;

Dolgoplov I. S. – text writing, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript;

Rykov M. Yu. – text writing, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.



АНАЛИЗ ДАННЫХ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ БАЗЫ GENE EXPRESSION OMNIBUS ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ МИКРОРИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМОЙ

А. А. Пушкин[✉], Д. Ю. Гвалдин, Н. Н. Тимошкина, Э. Е. Росторгуев,
Л. Ю. Владимирова, Е. А. Дженкова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ anton.a.pushkin@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Данная работа посвящена исследованию паттернов экспрессии микроРНК в плазме крови пациентов с глиобластомой (ГБ) с использованием данных высокопроизводительного секвенирования базы Gene Expression Omnibus и поиску кандидатных микроРНК-молекул для разработки малоинвазивной диагностической панели.

Материалы и методы. На основании открытого набора данных Gene Expression Omnibus NCBI GSE150956 были сформированы группы образцов пациентов с диагнозом глиобластома и условно-здоровых доноров. Для каждого образца была извлечена информация об уровнях экспрессии микроРНК. Определение наиболее значимых микроРНК выполнено с использованием алгоритмов машинного обучения и программной среды R 4.0.4. Для значимых микроРНК были определены гены-мишени, выполнен анализ обогащения по функциональной принадлежности и интерактомный анализ генов-мишеней микроРНК.

Результаты. В исследовании проанализированы данные 131 образца, из них 35 образцов пациентов с глиобластомой, а 96 образцов получено от условно-здоровой группы добровольцев. Данные о дифференциальной экспрессии были получены для 945 микроРНК. Методами машинного обучения сформированы две панели, содержащие общие микроРНК – hsa-miR-3180, hsa-miR-3180-3p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-182-5p, hsa-miR-133b и hsa-miR-670-3p. Для значимых микроРНК получена информация об экспериментально подтвержденных генах-мишенях, генная онтология которых демонстрирует их участие в связывании ферментов, расположение в ядерной оболочке, участие в регуляции первичных клеточных метаболических процессов, развитии глиобластом и опухолевых заболеваний в целом.

Заключение. В результате послонной фильтрации данных и применения алгоритмов машинного обучения были выявлены значимые микроРНК, которые являются кандидатами для разработки диагностической панели малоинвазивного выявления глиальных опухолей высокой степени злокачественности.

Ключевые слова:

глиобластома, циркулирующая микроРНК, плазма крови, секвенирование следующего поколения, сетевой анализ, биомаркер

Для корреспонденции:

Пушкин Антон Андреевич – научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: anton.a.pushkin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-6285>

SPIN: 9223-1871, AuthorID: 975797

ResearcherID: AAA-8887-2020

Scopus Author ID: 57200548010

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Пушкин А. А., Гвалдин Д. Ю., Тимошкина Н. Н., Росторгуев Э. Е., Владимирова Л. Ю., Дженкова Е. А. Анализ данных высокопроизводительного секвенирования базы Gene Expression Omnibus для идентификации микроРНК в плазме крови пациентов с глиобластомой. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 54–64. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-5>.

Статья поступила в редакцию 13.01.2022; одобрена после рецензирования 02.02.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Пушкин А. А., Гвалдин Д. Ю., Тимошкина Н. Н., Росторгуев Э. Е., Владимирова Л. Ю., Дженкова Е. А., 2022

ANALYSIS OF GENE EXPRESSION OMNIBUS HIGH-THROUGHPUT SEQUENCING DATA FOR THE DETERMINATION OF MICRORIBONUCLEIC ACIDS IN THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH GLIOBLASTOMAS

A. A. Pushkin✉, D. Yu. Gvaldin, N. N. Timoshkina, E. E. Rostorguev, L. Yu. Vladimirova, E. A. Dzhenkova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ anton.a.pushkin@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. This work is devoted to the study of blood plasma miRNA patterns in blood plasma using high-throughput sequencing of the Omnibus Gene Expression base and the search for candidate miRNA molecules for the development of a minimally invasive diagnostic panel.

Materials and methods. Basing on the open dataset of Omnibus Expression of the NCBI GSE150956 Gene, groups of samples with glioblastoma and conventionally healthy donors were formed. For each sample, information on the levels of miRNA expression was extracted. Determination of significant miRNAs using machine learning algorithms of the R 4.0.4 project. For significant miRNAs, target genes have been performed, an analysis of the improvement of functional characteristics and interactome analysis of target genes of miRNA were performed.

Results. The study analyzed the data of 131 samples, where 35 samples with glioblastoma and 96 samples of the conditionally healthy group. Differential expression data were obtained for 945 miRNA. Two panels were obtained using machine learning methods, common miRNA – hsa-miR-3180, hsa-miR-3180-3p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-182-5p, hsa-miR-133b and hsa-miR-670-3p. For significant miRNAs, information was obtained on experimentally confirmed target genes, a gene ontology demonstrating their participation in enzyme binding, participation in the regulation of primary cellular metabolic processes, and the development of glioblastomas and cancer in general.

Conclusion. As a result of layer-by-layer filtering and application of machine learning algorithms, significant miRNAs were identified that are candidates for a diagnostic panel of a minimally invasive method of high-grade glial tumors.

Keywords:

glioblastoma, circulating miRNA, blood plasma, next-generation sequencing, network analysis, biomarker

For correspondence:

Anton A. Pushkin – Researcher, Laboratory of Molecular Oncology National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: anton.a.pushkin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-6285>

SPIN: 9223-1871, AuthorID: 975797

ResearcherID: AAA-8887-2020

Scopus Author ID: 57200548010

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Pushkin A. A., Gvaldin D. Yu., Timoshkina N. N., Rostorguev E. E., Vladimirova L. Yu., Dzhenkova E. A. Analysis of Gene Expression Omnibus high-throughput sequencing data for the determination of microribonucleic acids in the blood plasma of patients with glioblastomas. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2022; 9(1): 54-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-5>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Глиомы – инвазивные опухоли мозга, демонстрирующие высокие уровни рецидивирования и смертности. Глиобластома, характеризующаяся практически 100 %-ным рецидивированием и неблагоприятным прогнозом для пациентов, относится к наиболее опасным видам глиом [1]. Несмотря на прогресс, достигнутый в области нейрохирургии, радиотерапии и химиотерапии, продолжительность жизни пациентов с глиобластомой практически не изменилась и составляет около 18 месяцев после верификации новообразования [2].

На данный момент отсутствуют решения проблемы ранней диагностики глиальных опухолей высокой степени злокачественности. Существует потребность в новых диагностических и прогностических маркерах, как и в новых терапевтических мишенях при этом заболевании [3]. На основании aberrантных профилей экспрессии микроРНК, ассоциированных с онкозаболеваниями, а также характеристик микроРНК, таких как специфичность, чувствительность и стабильность как в парафиновых срезах, так и в жидкостях организма, микроРНК демонстрируют большой потенциал в качестве нового класса биомаркеров [4].

МикроРНК представляют собой эндогенно экспрессируемые некодирующие РНК длиной 21–25 нуклеотидов. Эти молекулы посттранскрипционно подавляют экспрессию белок-кодирующих генов путем связывания 3' нетранслируемой области мРНК гена-мишени. Большое количество накопленных данных отмечает взаимодействие микроРНК с мРНК различных генов, что обеспечивает их участие в регуляции многих биологических процессов, таких как клеточный метаболизм, дифференцировка, пролиферация, гемопоэз, формирование паттернов в нервной системе [5].

Многие микроРНК демонстрируют тканеспецифичные паттерны экспрессии и дерегулированы при различных онкозаболеваниях, где они могут выступать как онкогенные молекулы, так и онкосупрессорные. Данная классификация усложняется тем, что из-за широкого спектра генов-мишеней, одна и та же микроРНК может играть противоположные роли в разных процессах [6]. Опухолевые микроРНК секретируются в мембранных везикулах (экзосомах) или в комплексе с липопротеинами низкой плотности, что демонстрирует их потенциальную роль в межклеточном взаимодействии и коммуникации. Циркулирующие микроРНК, обнаруженные в плазме крови человека, могут представлять стабильные биологические маркеры, так как они не доступны РНКазам [7].

Ряд исследований оценивают диагностический потенциал микроРНК при глиальных опухолях [8].

Панель из семи микроРНК, включая hsa-miR-15b, hsa-miR-23a, hsa-miR-150, hsa-miR-197, и hsa-miR-548b-5p, демонстрируют высокий потенциал дифференцировки злокачественных астроцитов от здоровой группы [9]. Мета-анализ Qu S. et al. указывает, что панели, включающие hsa-miR-21 являются более специфичными для глиальных опухолей [10]. Roth P. et al. идентифицировали сигнатуру микроРНК клеток крови пациентов с глиобластомой, демонстрирующую повышение экспрессии hsa-miR-128 и hsa-miR-194 и понижение hsa-miR-342-3p и hsa-miR-628-3p [11]. Несмотря на проводимые исследования, до сих пор отсутствует единая диагностическая панель циркулирующих микроРНК, что актуализирует необходимость развития данного направления.

Технология секвенирования нового поколения может использоваться для глобального профилирования микроРНК в плазме крови пациентов с целью выявления значимых дифференциально-экспрессируемых микроРНК. В нашей работе проведен анализ данных секвенирования нового поколения с целью выявления значимых дифференциально-экспрессируемых микроРНК в плазме крови пациентов, страдающих глиобластомой. С использованием алгоритмов машинного обучения выявлены наиболее значимые микроРНК-кандидаты для валидации методом ПЦР-РВ (ПЦР – полимеразная цепная реакция) с целью разработки диагностической тест-системы. В исследовании проведена идентификация генов-мишеней, их генная ассоциация с сигнальными путями. Обнаружение и анализ значимых дифференциально-экспрессированных микроРНК в образцах плазмы может расширить понимание патогенеза глиобластомы и выявить диагностические и прогностические маркеры.

Цель исследования: данная работа посвящена исследованию паттернов экспрессии микроРНК в плазме крови пациентов с глиобластомой с использованием данных высокопроизводительного секвенирования базы Gene Expression Omnibus и поиску кандидатных микроРНК-молекул для разработки малоинвазивной диагностической панели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор и анализ данных.

На основании открытого набора данных Gene Expression Omnibus NCBI GSE150956 была сформирована группа образцов плазмы пациентов с установленным диагнозом глиобластома, подвернутых секвенированию микроРНК ($n = 35$). В качестве группы сравнения использовали образцы условно-здоровых доноров ($n = 96$). Сбор и обработку данных проводили с использованием инструмента sRNAde набора sRNAtoolbox. Для анализа дифференциальной экс-

прессии микроРНК использовали пакет «DESeq2». Точками отсечения служили $\text{padj} < 0,05$ и $|\log\text{FC}| > 1$ (FC – fold change) [12].

Идентификация значимых микроРНК методом машинного обучения.

Разработка моделей машинного обучения проводилась с использованием пакета «caret» в программной вычислительной среде R версии 4.0.4. Для оценки качества полученных моделей выполняли ROC-анализ с применением пакета «pROC» [13]. После стандартизации данных относительной экспрессии микроРНК были отобраны микроРНК с низкой дисперсией. Среди оставшихся был выбран топ-400, который в дальнейшем использовался для обучения моделей методом случайного леса (random forest) и ближайших соседей (k-nearest neighbor). Для каждой модели в процессе подбора гиперпараметров были выбраны микроРНК, имеющие наибольшую значимость в классификации образцов. Отобранные микроРНК были использованы для обучения финальных моделей. Проверка моделей осуществлялась с использованием алгоритма 10-кратной кросс-валидации [14].

Анализ сигнальных путей, включающих гены-мишени микроРНК.

Гены-мишени значимых микроРНК были отобраны с использованием пакета «multiMIR» с учетом параметра «validated» [15]. Сеть взаимодействий микроРНК-ген была построена с использованием

утилиты «miRTargetLink 2.0» [16]. Анализ онтологии генов выполнен с использованием функции «gost» пакета «gprofiler2» [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия микроРНК в плазме крови пациентов с глиобластомой и условно-здоровой группы.

Данные о дифференциальной экспрессии были получены для 945 микроРНК, среди них демонстрировали статистическую значимость с поправкой на множественные сравнения 502 микроРНК ($\text{padj} < 0,01$). Среди них значения кратного изменения $|\log\text{FC}| > 1$ были характерны для 85 микроРНК с повышенным уровнем и 16 микроРНК с пониженным уровнем в плазме крови пациентов с глиобластомой относительно условно-здоровой группы. Наиболее высокие уровни дифференциальной экспрессии демонстрировала микроРНК hsa-miR-5010-3p ($\log_2\text{FC} = 3,75$, $\text{padj} = 3e-36$), но нормализованные средние показатели чтений на миллион (read per million, RPM) в плазме крови исследуемых групп демонстрировали низкие значения для данной микроРНК – 1,44 RPM среди условно-здоровой группы и 19,5 RPM для группы пациентов с глиобластомой. hsa-miR-26b-5p демонстрирует высокий показатель кратного изменения ($\log_2\text{FC} = 2,95$, $p = 1e-19$), и высокие уровни в плазме

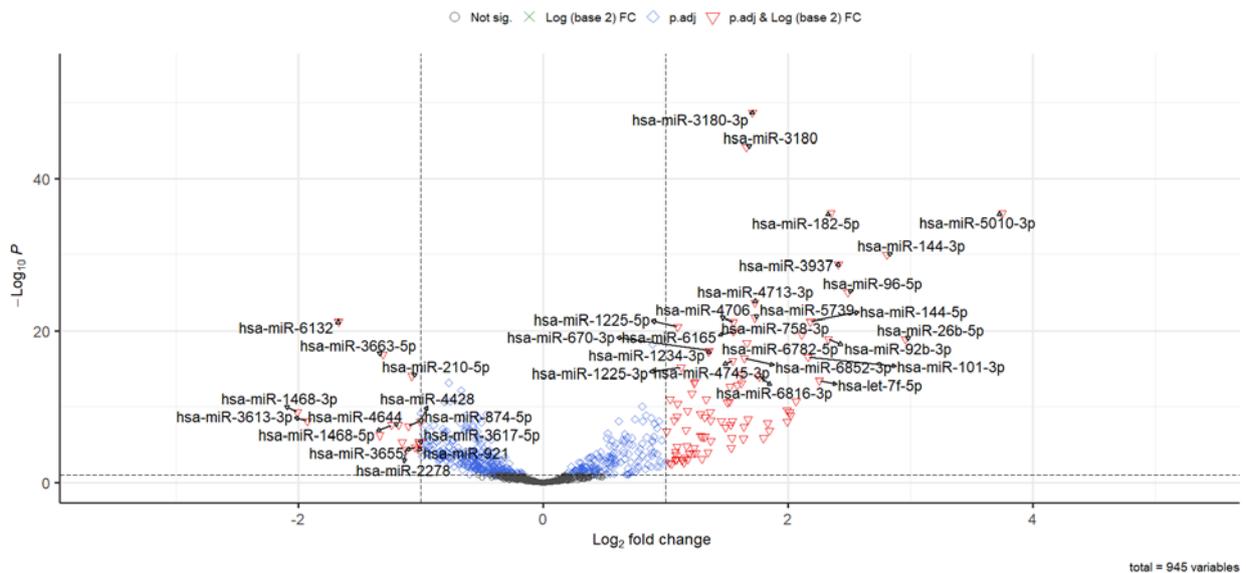


Рис. 1. График рассеивания, показывающий \log_2 -кратное изменение нормализованных количеств в функции средних значений (\log_2 fold change) экспрессии микроРНК в образцах плазмы пациентов с глиобластомой в сравнении с условно-здоровой группой. Подписанные точки обозначают наиболее интересные микроРНК с большими значениями кратного изменения (ось x) и высокую статистическую значимость ($-\log_{10}$ значения padj , ось y). Пунктирная серая линия показывает, где $\text{padj} = 0,05$ и $\log_2\text{FC} = 1$.

Fig. 1. A scatter plot showing a \log_2 fold change in normalized amounts as a function of the mean values (\log_2 fold change) of miRNA expression in plasma samples of patients with glioblastoma compared with a conditionally healthy group. The signed dots indicate the most interesting miRNAs with large values of multiple variation (x-axis) and high statistical significance ($-\log_{10}$ padj values, y-axis). The dotted gray line shows where $\text{padj} = 0.05$ and $\log_2\text{FC} = 1$.

крови исследуемых групп – 294,89 RPM и 2285,7 RPM. Сниженные уровни относительно условно-здоровой группы характерны для микроРНК 1468-3p (log2FC = -2,01, padj = 5,4e-10), демонстрирующей показатели в группах – 169,34 RPM и 42,16 RPM для исследуемой и контрольной групп. Распределение дифференциальной экспрессии микроРНК показано на рисунке 1.

Идентификация наиболее значимых микроРНК методом машинного обучения.

После стандартизации данных относительной экспрессии микроРНК, были отфильтрованы мишени с низкой дисперсией. Среди оставшихся был выбран топ-400, который в дальнейшем использовался для тренировки моделей алгоритмами машинного обучения. В результате поиска оптимальных параметров алгоритмом k-nearest neighbors (knn) был получен набор значимых микроРНК, включающий hsa-miR-3180, hsa-miR-3180-5p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-182-5p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-1225-3p, hsa-miR-92b-3p, hsa-miR-133b, hsa-miR-6852-3p, hsa-miR-6870-5p, hsa-miR-670-3p, hsa-miR-6720-5p, hsa-miR-3663-5p, hsa-miR-654-5p (табл. 1). На основании оптимального набора 14 микроРНК был построен классификатор, эффективность которого была оценена на обучающей и тестовой выборках. Критерии качества были следующие:

95 % CI – 0,9289-1 и 0,7513–0,9987, p-value – 8,882e-16 и 0,0001114, положительная прогностическая ценность – 1 и 0,9, отрицательная прогностическая ценность – 1 и 1. Кривые AUC показали значения обучающего и проверочного набора были > 0,9.

В результате поиска оптимальных параметров алгоритма random forest (rf) был получен набор значимых микроРНК, включающий hsa-miR-5010-5p, hsa-miR-182-5p, hsa-miR-758-3p, hsa-miR-96-5p, hsa-miR-133a-5p, hsa-miR-3180, hsa-miR-3180-3p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-1304-5p, hsa-miR-3937, hsa-miR-100-5p, hsa-miR-1182-3p, hsa-miR-113b, hsa-miR-670-3p, hsa-miR-4701-5p. На основании оптимального набора 14 микроРНК был построен классификатор, эффективность которого оценена на обучающей и тестовой выборках. Критерии качества были следующими: 95 % ДИ: 0,9289-1 и 0,8316-1, p-value – 8,882e-16 и 9,537e-07, положительная прогностическая ценность – 1 и 1, отрицательная прогностическая ценность – 1 и 1. Кривые AUC обучающего набора и проверочного набора также демонстрировали значения > 0,9.

Полученные панели содержат общие микроРНК (табл. 1) – hsa-miR-3180 (log2FC = 1,66, padj = 6,200862e-45), hsa-miR-3180-3p (log2FC = 1,71, padj

Таблица 1. Наиболее значимые микроРНК, отобранные алгоритмами knn и rf с указанием диагностической значимости
Table 1. The most significant miRNAs selected by knn and rf algorithms with indication of diagnostic significance

K-nearest neighbors		Random forest	
МикроРНК / miRNA	Значимость / Significance	МикроРНК / miRNA	Значимость / Significance
hsa-miR-3180	100	hsa-miR-5010-3p	100
hsa-miR-3180-3p	99	hsa-miR-182-5p	79
hsa-miR-6782-5p	97	hsa-miR-758-3p	62
hsa-miR-182-5p	92	hsa-miR-96-5p	60
hsa-miR-3184-3p	91	hsa-miR-133a-3p	56
hsa-miR-1225-3p	89	hsa-miR-3180	49
hsa-miR-92b-3p	89	hsa-miR-3180-5p	38
hsa-miR-133b	87	hsa-miR-6782-5p	36
hsa-miR-6852-3p	86	hsa-miR-1304-5p	35
hsa-miR-6870-5p	84	hsa-miR-3937	35
hsa-miR-670-3p	83	hsa-miR-100-5p	34
hsa-miR-6720-5p	83	hsa-miR-1180-3p	30
hsa-miR-3663-5p	82	hsa-miR-133b	28
hsa-miR-654-5p	81	hsa-miR-670-3p	26

Примечание: отдельно цветом выделены микроРНК, общие для обеих панелей.
 Note: the microRNAs common to both panels are highlighted separately in color.

= 1,985913e-49), hsa-miR-6782-5p (log2FC = 1,66, padj = 7,181097e-21), hsa-miR-182-5p (log2FC = 2,35, padj = 1,47799e-38), hsa-miR-133b (log2FC = 2,02, padj = 1,330257e-09) и hsa-miR-670-3p (log2FC = 1,35, padj = 4,204896e-18), которые могут быть перспективными маркерами для разработки диагностической панели на основе ПЦР в реальном времени и требуют дальнейшей валидации.

Анализ мишеней значимых микроРНК.

Точное определение мишеней микроРНК имеет решающее значение для оценки функций дифференци-

ально-экспрессируемых микроРНК. Данные о том, что одна микроРНК взаимодействует с множеством мРНК и трансляция одной мРНК регулируется несколькими микроРНК делают необходимостью сетевой анализ функций микроРНК. В результате такого анализа была построена сеть микроРНК-мРНК и белок-белковых взаимодействий (рис. 2), которая показала, что hsa-miR-670-3p имеет наибольшее количество взаимодействий (198), далее следует hsa-miR-182-5p (179) и hsa-miR-3180-5p (143), что демонстрирует их важное значение в регуляции множества генов.



Рис. 2. Сеть микроРНК-мРНК и белок-белковых взаимодействий целевых генов. Квадратами отмечены микроРНК, размеры пропорциональны количеству взаимодействий. Точками отмечены гены-мишени, интенсивность окрашивания пропорциональна количеству взаимодействий.

Fig. 2. A network of miRNA-mRNA and protein-protein interactions of target genes. The miRNA are marked with squares, the sizes are proportional to the number of interactions. Target genes are marked with dots, the intensity of staining is proportional to the number of interactions.

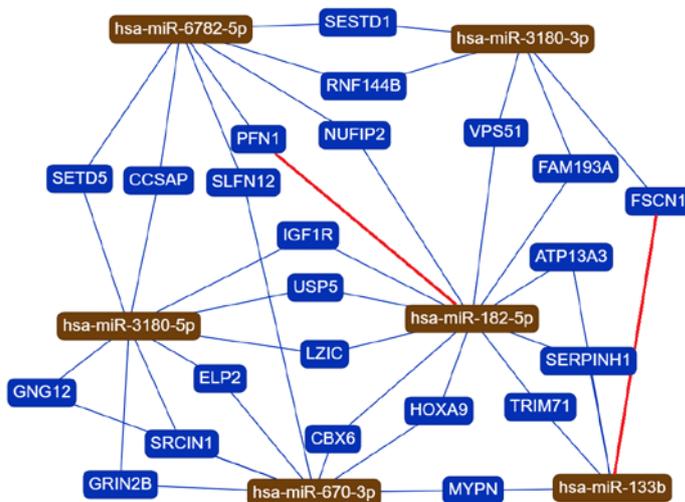


Рис. 3. Сеть значимых микроРНК и их мишеней с экспериментальным подтверждением. Цветовой код: синие линии – слабые условия подтверждения, красные линии – строгие условия подтверждения взаимодействий.

Fig. 3. A network of significant miRNAs and their targets with experimental confirmation. Color code: blue lines – weak confirmation conditions, red lines – strict conditions for confirming interactions.

Дополнительно была сконструирована базовая сеть микроРНК–мРНК взаимодействий для значимых микроРНК. Согласно инструменту «miRTargetLink 2.0», среди исследуемых микроРНК, только две имеют мишени в условиях строгой валидации – hsa-miR-133b (мишень *FSCN1*) и hsa-miR-182-5p (мишень *PFN1*) (рис. 3). Fascin-1 (ген *FSCN1*) это белок, организующий цитоскелет, с относительной молекулярной массой 55 кДа, может вызывать структурные изменения в клеточных мембранах и влиять на целостность межклеточных взаимодействий, способствуя инвазии опухолевых клеток [18]. Profilin 1 (ген *PFN1*) известен как участник ангиогенеза при развитии глиобластом [19].

Сигнальные пути с анализом генной онтологии мишеней значимых микроРНК.

Для определения патофизиологической роли значимых микроРНК в развитии глиом высокой степени злокачественности и для оценки функций их генов-мишеней был проведен анализ генной онтологии. Всего выявлено 1459 аннотаций с различными базами данных (рис. 4).

Результаты анализа генной онтологии предполагают, что циркулирующие в плазме микроРНК не

высвобождаются из клеток случайным образом, поскольку многие из генов-мишеней участвуют в критически важных путях и биологических процессах, способствующих онкогенезу. В множестве ассоциаций стоит выделить связывание ферментов, расположение в ядерной оболочке, участие в регуляции первичных клеточных метаболических процессов. Отдельно выделяются сигнальные пути развития глиобластом и опухолевых заболеваний в целом (рис. 4).

Для разработки диагностической панели на основе микроРНК, необходимо выявить небольшой пул, что позволит проводить тестирование более доступным и рутинным методом – ПЦР в реальном времени. С целью выявления наиболее значимых микроРНК, нами было проведено машинное обучение с использованием двух алгоритмов – random forest и k-nearest neighbors. В результате анализа были получены две панели микроРНК (табл. 1). В обеих панелях присутствуют смежные микроРНК – hsa-miR-3180, hsa-miR-3180-3p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-182-5p, hsa-miR-133b и hsa-miR-670-3p. Все эти микроРНК активно исследуются при онкологических заболеваниях. Экзосомальная hsa-miR-3180-3p демонстрирует антипро-

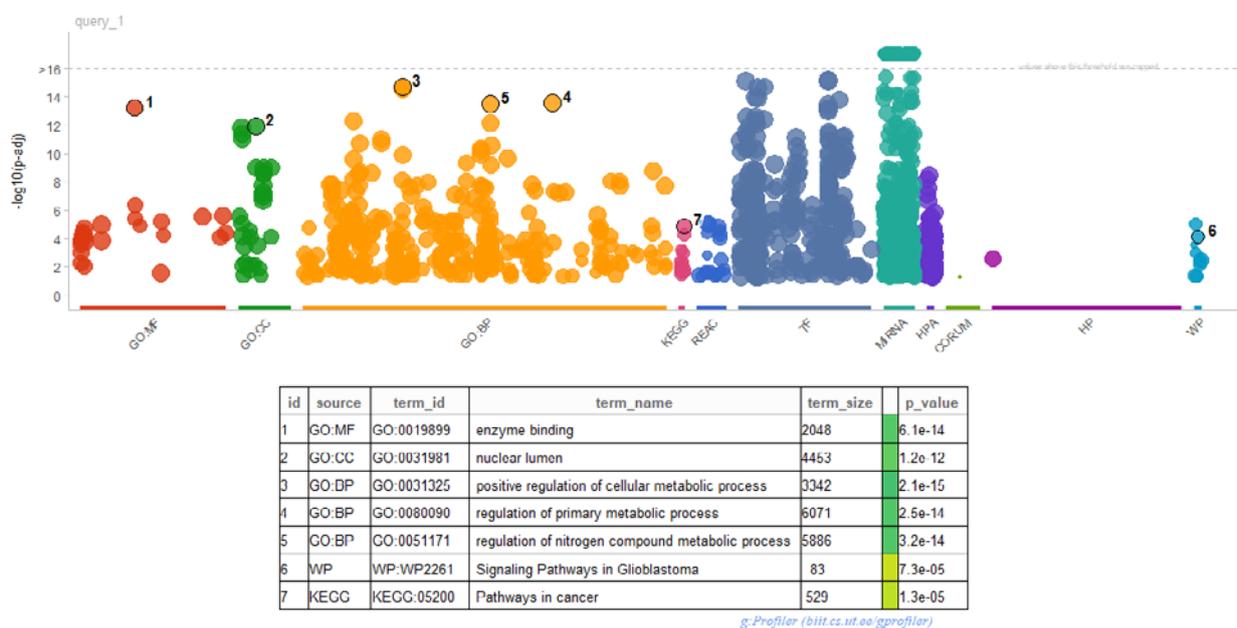


Рис. 4. Манхэттэнский график генной онтологии. Ось x представляет функциональные аннотации, которые сгруппированы и окрашены в соответствии с источниками: GO:MF – генная онтология по молекулярным функциям; GO:CC – по клеточному компоненту; GO:BP – по биологическим процессам; KEGG – киотская энциклопедия генов и геномов; REAC – база Reactome; TF – база TRANSFAC; MIRNA – база miRTarBase; HPA – база Human Protein Atlas; база данных CORUM; HP – база Human Phenotype Ontology и WP – база WikiPathways. Ось Y показывает скорректированные значения *p* в отрицательной шкале log 10. Каждый круг состоит из одной аннотации и имеет размер в соответствии с количеством генов-участников.

Fig. 4. Manhattan plot of gene ontology. The x axis represents functional annotations that are grouped and colored according to the sources: GO:MF – gene ontology by molecular functions, GO:CC – by cellular component, GO:BP – by biological processes, KEGG – Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, REAC – Reactome database, TF – TRANSFAC database, MIRNA – miRTarBase database, HPA – Human Protein Atlas database, CORUM database, HP – Human Phenotype database Ontology and the WP – base of the WikiPathways. The y-axis shows the adjusted *p* values in the negative log 10 scale. Each circle consists of one annotation and is sized according to the number of participating genes.

лиферативную и антиметастатическую активность при немелкоклеточном раке легкого [20]. А при раке желудка была выявлена корреляция повышенной активности hsa-miR-3180-3p и резистентности к цисплатину и стадией TNM [21]. Hsa-miR-6782-5p была успешно валидирована при анализе NGS-данных исследования циркулирующих микроРНК плазмы крови пациентов с семенной яичка, и где демонстрировала снижение в исследуемой группе относительно контрольной [22]. Повышенный уровень hsa-miR-182-5p ассоциирован с немелкоклеточным раком легких [23]. Для hsa-miR-133b исследовательские группы часто демонстрируют снижение экспрессии при раке легких, колоректальном раке, плоскоклеточной карциноме и раке желудка, есть данные о повышенной активности при раке шейки матки [24].

Вклад данных микроРНК в канцерогенез дополнительно подтверждает функциональное значение 760 генов, которые они таргетируют (рис. 2). Гены-мишени представляют множество ассоциаций с сигнальными

путями, биологическими процессами и молекулярными функциями, такими как связывание ферментов, участие в регуляции первичных клеточных метаболических процессов и высокий уровень ассоциаций с сигналингом развития глиобластом и рака в целом (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании проведен анализ данных высокопроизводительного секвенирования циркулирующих микроРНК в образцах плазмы крови пациентов с глиобластомой в сравнении с условно-здоровой группой пациентов. В результате послышной фильтрации данных и применения алгоритмов машинного обучения были выявлены значимые микроРНК, которые могут играть важную патофизиологическую роль в онкогенезе и являются кандидатами для разработки диагностической панели малоинвазивного выявления глиальных опухолей высокой степени злокачественности.

Список источников

1. Кит, О. И., Водолажский, Д. И., Росторгуев, Э. Е., Поркшеян, Д. Х., Панина, С. Б. Роль микро-РНК в регуляции сигнальных путей при глиомах. *Биомедицинская химия*. 2017;63(6):481–498. <https://doi.org/10.18097/PBMC20176306481>
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М., 2019. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>. Дата обращения: 28.12.2021.
3. Аллилуев И. А., Пушкин А. А., Кузнецова Н. С., Кавицкий С. Э., Росторгуев Э. Е. Оценка диагностической значимости циркулирующих микроРНК в плазме крови пациентов с глиомами высокой степени злокачественности. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(6):135–135. <https://doi.org/10.17513/spno.30309>
4. Шкурят, Т. П., Пушкин, А. А., Козлова, М. Ю., Колина, Е. А., Покудина, И. О. Биоинформационное исследование микроРНК-регуляторов генов-супрессоров опухолей. *Материалы VI конференции Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины*. Ростов-на-Дону, 2015, 64-65 с. Доступно по: <https://hub.sfedu.ru/repository/material/800820188/>. Дата обращения: 28.12.2021.
5. Gvaldin D Y, Pushkin A A, Timoshkina N N, Rostorguev E E, Nalgiev A M, Kit O I. Integrative analysis of mRNA and miRNA sequencing data for gliomas of various grades. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2020;21(1):1–17. <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00119-8>
6. Кит О. И., Водолажский Д. И., Росторгуев Э. Е., Франциянц Е. М., Панина С. Б. Молекулярно-генетические маркеры глиом. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2017;35(4):132–140. <https://doi.org/10.18821/0208-0613-2017-35-4-132-140>
7. Xu S, Wang J, Ding N, Hu W, Zhang X, Wang B, et al. Exosome-mediated microRNA transfer plays a role in radiation-induced bystander effect. *RNA Biol*. 2015;12(12):1355–1363. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1100795>
8. Кит О. И., Росторгуев Э. Е., Тимошкина Н. Н., Пушкин А. А., Аллилуев И. А., Кузнецова Н. С. и др. Способ диагностики глиальных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности. Патент RU 2742413 C1. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2742413C1_20210205.pdf. Дата обращения: 01.02.2022.
9. Yang C, Wang C, Chen X, Chen S, Zhang Y, Zhi F, et al. Identification of seven serum microRNAs from a genome-wide serum microRNA expression profile as potential noninvasive biomarkers for malignant astrocytomas. *Int J Cancer*. 2013 Jan 1;132(1):116–127. <https://doi.org/10.1002/ijc.27657>
10. Qu S, Guan J, Liu Y. Identification of microRNAs as novel biomarkers for glioma detection: a meta-analysis based on 11 articles. *J Neurol Sci*. 2015 Jan 15;348(1–2):181–187. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.11.036>
11. Roth P, Wischhusen J, Happold C, Chandran PA, Hofer S, Eisele G, et al. A specific miRNA signature in the peripheral blood of glioblastoma patients. *J Neurochem*. 2011 Aug;118(3):449–457. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07307.x>
12. Aparicio-Puerta E, Lebrón R, Rueda A, Gómez-Martín C, Giannoukakos S, Jaspez D, et al. sRNAbench and sRNAtoolbox 2019: intuitive fast small RNA profiling and differential expression. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jul 2;47(W1):W530–W535. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz415>
13. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011 Mar 17;12:77. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>

14. Kuhn M. A Short Introduction to the caret Package. *R Found Stat Comput*, 2015, 1–10 p.
15. Ru Y, Kechris KJ, Tabakoff B, Hoffman P, Radcliffe RA, Bowler R, et al. The multiMiR R package and database: integration of microRNA-target interactions along with their disease and drug associations. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(17):e133. <https://doi.org/10.1093/nar/gku631>
16. Hamberg M, Backes C, Fehlmann T, Hart M, Meder B, Meese E, et al. MiRTargetLink–miRNAs, Genes and Interaction Networks. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 14;17(4):564. <https://doi.org/10.3390/ijms17040564>
17. Kolberg L, Raudvere U, Kuzmin I, Vilo J, Peterson H. gprofiler2 -- an R package for gene list functional enrichment analysis and namespace conversion toolset g:Profiler. *F1000Res*. 2020;9:ELIXIR-709. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24956.2>
18. Zhang H, Cong Q-X, Zhang S-G, Zhai X-W, Li H-F, Li S-Q. High Expression Levels of Fascin-1 Protein in Human Gliomas and its Clinical Relevance. *Open Med (Wars)*. 2018;13:544–550. <https://doi.org/10.1515/med-2018-0080>
19. Fan Y, Potdar AA, Gong Y, Eswarappa SM, Donnola S, Lathia JD, et al. Profilin-1 phosphorylation directs angiocrine expression and glioblastoma progression through HIF-1 α accumulation. *Nat Cell Biol*. 2014 May;16(5):445–456. <https://doi.org/10.1038/ncb2954>
20. Chen T, Liu Y, Chen J, Zheng H, Chen Q, Zhao J. Exosomal miR-3180-3p inhibits proliferation and metastasis of non-small cell lung cancer by downregulating FOXP4. *Thorac Cancer*. 2021 Feb;12(3):372–381. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13759>
21. Jin L, Zhang Z. Serum miR-3180-3p and miR-124-3p may Function as Noninvasive Biomarkers of Cisplatin Resistance in Gastric Cancer. *Clin Lab*. 2020 Dec 1;66(12). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200302>
22. Mørup N, Stakaitis R, Golubickaite I, Riera M, Dalgaard MD, Schierup MH, et al. Small RNAs in Seminal Plasma as Novel Biomarkers for Germ Cell Tumors. *Cancers (Basel)*. 2021 May 13;13(10):2346. <https://doi.org/10.3390/cancers13102346>
23. Gao L, Yan S-B, Yang J, Kong J-L, Shi K, Ma F-C, et al. MiR-182-5p and its target HOXA9 in non-small cell lung cancer: a clinical and in-silico exploration with the combination of RT-qPCR, miRNA-seq and miRNA-chip. *BMC Med Genomics*. 2020 Jan 6;13(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0648-7>
24. Wen D, Li S, Ji F, Cao H, Jiang W, Zhu J, et al. miR-133b acts as a tumor suppressor and negatively regulates FGFR1 in gastric cancer. *Tumour Biol*. 2013 Apr;34(2):793–803. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0609-7>

References

1. Kit O I, Vodolazhsky D I, Rostorguev E E, Porksheyev D H, Panina S B. The role of micro-RNA in the regulation of signal pathways in gliomas. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2017;63(6):481–498. (In Russ.). <https://doi.org/10.18097/PBMC20176306481>
2. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprina AD, Starinskogo VV, Petrova GV. Moscow, 2019. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>. Accessed: 28.12.2021. (In Russ.).
3. Alliluyev I A, Pushkin A A, Kuznetsova N S, Kavitsky S E, Rostorguev E E. Estimation of the diagnostic significance of circulating microRNAs in blood plasma of patients with high grade gliomas. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(6):135–135. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.30309>
4. Shkurat T P, Pushkin A A, Kozlova M Yu, Kalina E A, Prokudina I O. Bioinformatic research of miRNA regulators of tumor suppressor genes. Materials of the VI conference Actual problems of biology, nanotechnology and medicine. Rostov-on-Don, 2015, 64–65 p. Available at: <https://hub.sfedu.ru/repository/material/800820188/>. Accessed: 28.12.2021. (In Russ.).
5. Gvaldin D Y, Pushkin A A, Timoshkina N N, Rostorguev E E, Nalgiev A M, Kit O I. Integrative analysis of mRNA and miRNA sequencing data for gliomas of various grades. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2020;21(1):1–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00119-8>
6. Kit O I, Vodolazhsky D I, Rostorguev E E, Frantsyants E M, Panina S B. Molecular genetic markers of gliomas. *Molecular genetics, microbiology and virology*. 2017;35(4):132–140. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0208-0613-2017-35-4-132-140>
7. Xu S, Wang J, Ding N, Hu W, Zhang X, Wang B, et al. Exosome-mediated microRNA transfer plays a role in radiation-induced bystander effect. *RNA Biol*. 2015;12(12):1355–1363. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1100795>
8. Kit O I, Rostorguev E E, Timoshkina N N, Pushkin A A, Alliluyev I A, Kuznetsova N S, etc. A method for diagnosing glial brain tumors of a high degree of malignancy. Patent RU 2742413 C1. Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2742413C1_20210205.pdf. Accessed: 01.02.2022. (In Russ.).
9. Yang C, Wang C, Chen X, Chen S, Zhang Y, Zhi F, et al. Identification of seven serum microRNAs from a genome-wide serum microRNA expression profile as potential noninvasive biomarkers for malignant astrocytomas. *Int J Cancer*. 2013 Jan 1;132(1):116–127. <https://doi.org/10.1002/ijc.27657>
10. Qu S, Guan J, Liu Y. Identification of microRNAs as novel biomarkers for glioma detection: a meta-analysis based on 11 articles. *J Neurol Sci*. 2015 Jan 15;348(1–2):181–187. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.11.036>
11. Roth P, Wischhusen J, Happold C, Chandran PA, Hofer S, Eisele G, et al. A specific miRNA signature in the peripheral blood of glioblastoma patients. *J Neurochem*. 2011 Aug;118(3):449–457. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07307.x>
12. Aparicio-Puerta E, Lebrón R, Rueda A, Gómez-Martín C, Giannoukakos S, Jaspez D, et al. sRNAbench and sRNAtoolbox 2019: intuitive fast small RNA profiling and differential expression. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jul 2;47(W1):W530–W535. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz415>

13. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011 Mar 17;12:77. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>
14. Kuhn M. A Short Introduction to the caret Package. *R Found Stat Comput*, 2015, 1–10 p.
15. Ru Y, Kechris KJ, Tabakoff B, Hoffman P, Radcliffe RA, Bowler R, et al. The multiMiR R package and database: integration of microRNA-target interactions along with their disease and drug associations. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(17):e133. <https://doi.org/10.1093/nar/gku631>
16. Hamberg M, Backes C, Fehlmann T, Hart M, Meder B, Meese E, et al. MiRTargetLink—miRNAs, Genes and Interaction Networks. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 14;17(4):564. <https://doi.org/10.3390/ijms17040564>
17. Kolberg L, Raudvere U, Kuzmin I, Vilo J, Peterson H. gprofiler2 -- an R package for gene list functional enrichment analysis and namespace conversion toolset g:Profiler. *F1000Res*. 2020;9:ELIXIR-709. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24956.2>
18. Zhang H, Cong Q-X, Zhang S-G, Zhai X-W, Li H-F, Li S-Q. High Expression Levels of Fascin-1 Protein in Human Gliomas and its Clinical Relevance. *Open Med (Wars)*. 2018;13:544–550. <https://doi.org/10.1515/med-2018-0080>
19. Fan Y, Potdar AA, Gong Y, Eswarappa SM, Donnola S, Lathia JD, et al. Profilin-1 phosphorylation directs angiocrine expression and glioblastoma progression through HIF-1 α accumulation. *Nat Cell Biol*. 2014 May;16(5):445–456. <https://doi.org/10.1038/ncb2954>
20. Chen T, Liu Y, Chen J, Zheng H, Chen Q, Zhao J. Exosomal miR-3180-3p inhibits proliferation and metastasis of non-small cell lung cancer by downregulating FDX1. *Thorac Cancer*. 2021 Feb;12(3):372–381. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13759>
21. Jin L, Zhang Z. Serum miR-3180-3p and miR-124-3p may Function as Noninvasive Biomarkers of Cisplatin Resistance in Gastric Cancer. *Clin Lab*. 2020 Dec 1;66(12). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200302>
22. Mørup N, Stakaitis R, Golubickaite I, Riera M, Dalgaard MD, Schierup MH, et al. Small RNAs in Seminal Plasma as Novel Biomarkers for Germ Cell Tumors. *Cancers (Basel)*. 2021 May 13;13(10):2346. <https://doi.org/10.3390/cancers13102346>
23. Gao L, Yan S-B, Yang J, Kong J-L, Shi K, Ma F-C, et al. MiR-182-5p and its target HOXA9 in non-small cell lung cancer: a clinical and in-silico exploration with the combination of RT-qPCR, miRNA-seq and miRNA-chip. *BMC Med Genomics*. 2020 Jan 6;13(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0648-7>
24. Wen D, Li S, Ji F, Cao H, Jiang W, Zhu J, et al. miR-133b acts as a tumor suppressor and negatively regulates FGFR1 in gastric cancer. *Tumour Biol*. 2013 Apr;34(2):793–803. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0609-7>

Информация об авторах:

Пушкин Антон Андреевич [✉] – научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-6285>, SPIN: 9223-1871, AuthorID: 975797, ResearcherID: AAA-8887-2020, Scopus Author ID: 57200548010

Гвалдин Дмитрий Юрьевич – к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8633-2660>, SPIN: 8426-9283, AuthorID: 1010353, ResearcherID: AAA-9894-2020, Scopus Author ID: 57195716861

Тимошкина Наталья Николаевна – к.б.н., руководитель лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>, SPIN: 9483-4330, AuthorID: 633651, ResearcherID: D-3876-2018, Scopus Author ID: 24077206000

Росторгуев Эдуард Евгеньевич – д.м.н., заведующий отделением нейроонкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, SPIN: 8487-9157, AuthorID: 794808, ResearcherID: AAK-6852-2020, Scopus Author ID: 57196005138

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>, SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, ResearcherID: U-8132-2019, Scopus Author ID: 7004401163

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745

Information about authors:

Anton A. Pushkin [✉] – Researcher, Laboratory of Molecular Oncology National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-6285>, SPIN: 9223-1871, AuthorID: 975797, ResearcherID: AAA-8887-2020, Scopus Author ID: 57200548010

Dmitry Yu. Gvaldin – Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Molecular Oncology National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8633-2660>, SPIN: 8426-9283, AuthorID: 1010353, ResearcherID: AAA-9894-2020, Scopus Author ID: 57195716861

Natalya N. Timoshkina – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory Molecular Oncology National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>, SPIN: 9483-4330, AuthorID: 633651, ResearcherID: D-3876-2018, Scopus Author ID: 24077206000

Eduard E. Rostorguev – Dr. Sci. (Med.), head of Neurooncology Department, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, SPIN: 8487-9157, Author ID: 794808, Researcher ID: AAK-6852-2020, Scopus Author ID: 57196005138

Lubov Yu. Vladimirova – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of antitumor Drug Therapy No. 1, Head of Tumor drug Therapy Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>, SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, ResearcherID: U-8132-2019, Scopus Author ID: 7004401163

Elena A. Dzhenkova – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, academic secretary National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745

Вклад авторов:

Пушкин А. А. – концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы, доработка текста;

Гвалдин Д. Ю. – развитие методологии, доработка текста;

Тимошкина Н. Н. – научное руководство;

Росторгуев Э. Е. – научное руководство, доработка текста;

Владимирова Л. Ю. – научное руководство;

Дженкова Е. А. – научное руководство, доработка текста.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contribution:

Pushkin A. A. – research concept, writing the draft, final conclusions, follow on a revision of the text;

Gvaldin D. Yu. – methodology development, follow on a revision of the text;

Timoshkina N. N. – scientific management;

Rostorguev E. E. – scientific management, follow on a revision of the text;

Vladimirova L. Yu. – scientific management;

Dzhenkova E. A. – scientific management, follow on a revision of the text.

The authors contributed equally to this article.



РОЛЬ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ВЫЯВЛЕНИИ И ОЦЕНКЕ ГЛУБИНЫ ИНВАЗИИ РАКА ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

В. Н. Диомидова^{1✉}, А. Н. Дмитриева^{1,2}

1. Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, г. Чебоксары, Российская Федерация

2. Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Чебоксары, Российская Федерация

✉ diomidovavn@rambler.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить возможности мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием в выявлении и предоперационном стадировании рака пищеводно-желудочного перехода с целью улучшения дооперационной диагностики данной патологии.

Материалы и методы. Проанализированы результаты мультиспиральной компьютерной томографии пациентов с раком пищеводно-желудочного перехода ($n1 = 76$), эзофагитом ($n2 = 27$) и контрольной группы ($n3 = 30$). Всем пациентам была проведена МСКТ на аппаратах Light Speed VEX Plus и Light Speed RT 16 («GE», США). Результаты МСКТ сопоставлены с морфологическими данными, полученными после гистоморфологического исследования послеоперационного и эндоскопического материалов.

Результаты. Выявлены характерные МСКТ-признаки стенки пищеводно-желудочного перехода у здоровых лиц, при эзофагите и раке. Толщина стенки пищеводно-желудочного перехода в норме, при эзофагите и раке составила: $5,4 \pm 1,01$ мм, $10,36 \pm 1,85$ мм, $22,53 \pm 8,19$ мм ($p < 0,001$). Наружный диаметр абдоминального отдела пищевода в норме $14,2 \pm 1,68$ мм, при эзофагите $17,96 \pm 3,7$ мм, при раке $27,9 \pm 9,48$ мм ($p < 0,001$). Основными статистически значимыми ($p < 0,001$) качественными признаками рака пищеводно-желудочного перехода были: отсутствие визуализации нормальной структуры слизистой в зоне поражения (96,8 %), бугристые проксимальные и дистальные границы утолщенной стенки (75,2 %), асимметричное утолщение стенки (70,4 %), неровный наружный контур стенки (58,4 %), наличие чашеобразного супрастенотического расширения просвета пищевода (45,6 %). Чувствительность МСКТ зависела от глубины инвазии опухоли и составила при стадиях T1 – 66,7 %, T2 – 76,5 %, T3 – 77,8 %, T4a – 86,2 %, T4b – 100,0 %; в целом диагностическая точность метода в T-стадировании рака пищеводно-желудочного перехода (РПЖП) составила 81,6 %.

Заключение. Результаты работы показали, что включение МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием в алгоритм исследования пациентов с подозрением на опухолевую патологию пищеводно-желудочного перехода позволит улучшить диагностику РПЖП.

Ключевые слова:

рак, желудок, пищеводно-желудочный переход, МСКТ, стадирование, болюсное контрастирование

Для корреспонденции:

Диомидова Валентина Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова» г. Чебоксары, Российская Федерация.

Адрес: 428015, Российская Федерация, г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15

E-mail: diomidovavn@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>

SPIN: 7628-8435, AuthorID: 512571

ResearcherID: E-4076-2018

Scopus Author ID: 56195523600

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Диомидова В. Н., Дмитриева А. Н. Роль мультиспиральной компьютерной томографии в выявлении и оценке глубины инвазии рака пищеводно-желудочного перехода. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 65-76. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-6>.

Статья поступила в редакцию 06.09.2021; одобрена после рецензирования 28.12.2021; принята к публикации 14.03.2022.

© Диомидова В. Н., Дмитриева А. Н., 2022

THE ROLE OF MULTISPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY IN DETECTING AND THE ASSESSMENT OF THE DEGREE OF DAMAGE OF ESOPHAGO-GASTRIC JUNCTION CANCER

V. N. Diomidova^{1✉}, A. N. Dmitrieva^{1,2}

1. Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation

2. Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russian Federation

✉ diomidovavn@rambler.ru

Abstract

Purpose of the study. To find out the abilities of multispiral computed tomography (MSCT) using intravenous bolus injection in detecting and preoperative esophago-gastric junction cancer staging in order to improve preoperative diagnosis of this pathological condition.

Materials and methods. The patients, diagnosed esophago-gastric junction cancer ($n_1 = 76$), esophagus ($n_2 = 27$) and medically fit people's ($n_3 = 30$) findings of investigating have been analyzed. All patients went through computed tomography on Light Speed VEX Plus and Light Speed RT 16 ("GE", The USA). The findings of MSCT have been compared with anatomical data, which were got after histomorphologic study of post-operation and endoscopic recruitment material.

Results. Characteristic MSCT signs of the wall of the esophageal-gastric junction (EGJ) were revealed in healthy individuals, with esophagitis and cancer. The thickness of esophagus paries in normal conditions and in case of esophagitis and EGJ cancer is: 5.4 ± 1.01 mm, 10.36 ± 1.85 mm, 22.53 ± 8.19 mm ($p < 0.001$). The external diameter of the abdominal part of esophagus in the normal condition is 14.2 ± 1.68 mm, in case of esophagitis is 17.96 ± 3.7 mm, EGJ cancer is 27.9 ± 9.48 mm ($p < 0.001$). The main statistically significant ($p < 0.001$) qualitative character of esophago-gastric junction cancer were: non-visualization of mucin in afflicted areas (96.8 %), bosselated upper and lower contours of narrowing (75.2 %), dissymmetric parries pachymenia (70.4 %), blunt-edged outer contours (58.4 %), cotyloid suprastenotic esophageal distensibility (45.6 %). The delicacy depended on the degree of damage delicacy and was at the stage T1 – 66.7 %, T2 – 76.5 %, T3 – 77.8 %, T4a – 86.2 %, T4b – 100.0 %, in general, diagnostic accuracy of the method in EGJ cancer T-staging was 81.6 %.

Conclusion. The results of the work showed that the inclusion of MSCT with intravenous bolus contrast in the algorithm of the study of patients with suspected tumor pathology of the EGJ will improve the diagnosis of cancer of the EGJ.

Keywords:

cancer, stomach, esophago-gastric junction, MSCT, staging, bolus injection

For correspondence:

Valentina N. Diomidova – Dr. Sci. (Med.), professor, head of internal medicine department with a course of radiation diagnostics Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation.

Address: 15 Moskovsky Ave., Cheboksary 428015, Russian Federation

E-mail: diomidovavn@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>

SPIN: 7628-8435, AuthorID: 512571

ResearcherID: E-4076-2018

Scopus Author ID: 56195523600

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Diomidova V. N., Dmitrieva A. N. The role of multispiral computed tomography in detecting and the assessment of the degree of damage of esophago-gastric junction cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(1): 65-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-6>.

The article was submitted 06.09.2021; approved after reviewing 28.12.2021; accepted for publication 14.03.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак желудка (РЖ) является одной из самых распространенных и агрессивных злокачественных опухолей человека. РЖ стабильно удерживает лидирующие позиции в мире и России как в структуре заболеваемости, так и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО). Согласно данным международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer), в 2018 г. РЖ занимал 5 место (5,7 %) среди всех ЗНО в мире, при этом новых случаев РЖ было зарегистрировано около 1,03 млн. [1]. В 2019 г. в России РЖ у мужчин занял 4-ое место (7,1 %) в структуре заболеваемости ЗНО и 2-ое место (10,1 %) – в структуре смертности, а у женщин – 7-ое (4,4 %) и 3-е место (8,3 %) соответственно [2; 3]. Установлено, что в случае диагностики РЖ на IV стадии пятилетняя выживаемость составляет лишь 3 %, а при установлении диагноза на I стадии опухолевого процесса доходит до 85–90 % [4–6]. В странах Западной Европы так же наблюдается увеличение частоты аденокарциномы (АК) дистальной трети пищевода и зоны кардии [7].

В виду роста частоты встречаемости рака пищеводно-желудочного перехода (РПЖП), в последние годы ему уделяется широкое клиническое внимание. Происходит отделение раковой опухоли пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) от рака пищевода и желудка с выделением в отдельный тип опухоли, требующий другой тактики диагностики и лечения [8–10].

Несмотря на то, что количество научно-практических работ, посвященных данной теме, растет из года в год, тема лучевой диагностики РПЖП остается не до конца исследованной и сохраняет свою значимость на сегодняшний день [11; 12]. Ввиду частого подслизистого роста РПЖП, с помощью традиционной рентгенографии пищевода и желудка невозможно оценить глубину опухолевой инвазии [13]. Несомненно, что эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта является предпочтительным методом и для обнаружения рака желудка (РЖ), и для получения гистологического материала из подозрительных участков. Но до 6,7 % ранних раков желудка могут быть пропущены при выполнении только эндоскопии. Присоединение стеноза просвета пищевода препятствует эндоскопической диагностике РПЖП и определению протяженности опухолевого процесса вдоль стенки [14].

Сохраняет свою актуальность предоперационное стадирование РПЖП в соответствии с TNM-классификацией (8-е издание, 2017) [15–17]. Изучение роли МСКТ (мультиспиральная компьютерная томография) в диагностике рака пищеводно-желудочного перехода может значительно улучшить своевременность выявления болезни [18–20].

Цель исследования: изучить возможности МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием в выявлении и предоперационном стадировании рака пищеводно-желудочного перехода с целью улучшения дооперационной диагностики данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Произведен анализ данных 133 человек, прошедших обследование в Акционерном учреждении Чувашии «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики в 2015–2019 гг.

Основная группа исследования включала пациентов с РПЖП ($n_1 = 76$). Возраст исследованных в n_1 составил: медиана 61,5, min – 38 и max – 83,5 г. (2,5–97,5 перцентиля, 95 % доверительный интервал). Мужчин в n_1 было 44 человека (57,9 %), женщин меньше – 33 (43,4 %). Достоверность результатов предоперационного МСКТ-стадирования обосновывалась на данных протокола операции и гистоморфологического исследования препарата, удаленного при радикальном оперативном вмешательстве у всех пациентов. Критериями включения в основную группу исследования были: верифицированная аденокарцинома зоны ПЖП, проведение МСКТ не более чем за 1 месяц до оперативного вмешательства, отсутствие любых инвазивных диагностических и оперативных вмешательств до проведения МСКТ-исследования, отсутствие противопоказаний к МСКТ-исследованию, наличие информированного согласия пациента. Критерии исключения: распространенный рак желудка и пищевода с переходом на кардию, наличие стентов, назогастральных зондов в просвете пищевода.

Вторая группа включала пациентов с хроническим эзофагитом ($n_2 = 27$), возраст исследованных: медиана – 56 лет, min – 34 и max – 70 лет (2,5–97,5 перцентиля, 95 %-ный ДИ), было примерно равное количество мужчин 14 (51,85 %) и женщин 13 (48,15 %).

Третья контрольная группа ($n_3 = 30$) включала здоровых лиц, не предъявлявших каких-либо жалоб на дисфункцию органов пищеварения (по анамнестическим и клинико-лабораторным данным у них была исключена патология желудочно-кишечного тракта), добровольно согласившихся на исследование. Возраст исследованных составил: медиана – 55 лет, min – 30 и max – 75 лет (2,5–97,5 перцентиля, 95 %-ный доверительный интервал), мужчин 13 (43,33 %), женщин 17 (56,67 %).

Мультиспиральная компьютерная томография проводилась на томографах 4-срезом Light Speed VEX Plus и 16-срезом Light Speed RT 16 («GE», США). Методика проведения МСКТ пациентам с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта и спо-

соб определения анатомической границы ПЖП (Z-линии) на МСКТ изображениях была отражена в ранее опубликованной нами работе [15]. Всем пациентом выполнялось исследование с тугим наполнением просвета желудка водой (МСКТ-гидрография). При проведении нативного исследования использовалась методика исследования «на глотке» с целью максимального расправления просвета пищевода. В отсроченную фазу применялась методика полипозиционного исследования с предпочтительным положением пациента в левой боковой проекции и на животе. Вертикальную протяженность опухоли оценивали по сагиттальной реконструкции, коронарная реконструкция использовалась для оценки положения опухоли относительно ПЖП и для оценки распространения заболевания выше и ниже диафрагмального кольца.

Последовательный анализ МСКТ-изображений включал оценку количественных и качественных МСКТ-характеристик зоны ПЖП.

В начале исследования в нативную фазу производился анализ стенки пищевода, ПЖП, желудка. Среди количественных МСКТ-признаков были оценены: максимальная толщина стенки ПЖП, наружный диаметр абдоминального сегмента пищевода и плотностные характеристики стенки на нативном изображении. Среди качественных признаков оценивались симметричность утолщения стенок, контуры утолщенной стенки (верхний, нижний и наружный), наличие и характер супрастенотического расширения пищевода (чашеобразный или конусовидный). Далее, после болюсного контрастирования, были оценены количественные (плотностные характеристики стенки пищевода и ПЖП во все фазы контрастного исследования) и качественные МСКТ-признаки (однородность накопления контрастного препарата и визуализация слизистой в зоне поражения). После всего этого производился дифференциальный анализ МСКТ-стадий (по категории T) РПЖП.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», компьютерной программы для статистической обработки данных SPSS Statistics 17.0. Использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Были определены среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me), для качественных признаков – частоты (%). Для оценки различий значений параметрических количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента. Для нахождения различий между качественными показателями для таблиц 2 × 2 при небольшом количестве объектов (до 40–50) применяли критерий χ^2 (хи-квадрат) с поправкой

Йетса. Различия считались статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$. Доверительный интервал представлен с надежностью в 95 %. Производился корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (R) для параметрических показателей с нормальным распределением.

Был использован ROC (receiver operation curve) анализ для определения пороговых значений изучаемых переменных с наибольшей чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp). Качество модели оценивалось по площади под кривой – AUC (area under ROC curve). Отметим, что при этом считается, чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает модель. Были определены точки отсечения: максимальная суммарная чувствительность и специфичность модели ($\max(Se + Sp)$) и баланс между чувствительностью и специфичностью, т.е. $Se \approx Sp$ ($\min(Se - Sp)$), определялся относительный риск (relative risk, RR) развития заболевания с определением 95 % ДИ [21].

В соответствии с требованиями Федерального закона от 21.11.2013 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» учтены принципы добровольности и конфиденциальности при выполнении исследования. Соблюдены нормы «Положения о Локальном этическом комитете по экспертизе биомедицинских исследований ФГОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», Чебоксары, 2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате анализа изображений ПЖП в нативную фазу МСКТ были выявлены статистические различия для следующих МСКТ-признаков ($p < 0,001$): в норме толщина стенок адекватно растянутого желудка в зоне ПЖП составила в среднем $5,4 \pm 1,01$ мм, при эзофагите $10,36 \pm 1,85$ мм, при РПЖП $22,53 \pm 8,19$ мм. Наружный диаметр абдоминального отдела пищевода в норме составил $14,2 \pm 1,68$ мм, при эзофагите $17,96 \pm 3,7$ мм, при РПЖП $27,9 \pm 9,48$ мм. Денситометрическая плотность стенки в норме составила $32,86 \pm 5,47$ ед.Н., при эзофагите $29,88 \pm 7,96$ ед.Н. и при РПЖП $38,48 \pm 6,3$ ед.Н.

При РПЖП тип накопления контрастного препарата не отличался от контрольной группы ($n3$), но отличался от группы пациентов с эзофагитом ($n2$). Но количественные показатели плотности стенки ПЖП во все фазы контрастирования статистически значимо отличались в группах исследования $n1$ и $n3$ ($p < 0,001$). Плотность стенки ПЖП при РПЖП составила в артериальную фазу – $67,16 \pm 14,6$ (от 38 до 123) ед.Н, венозную – $81,17 \pm 13,51$ (от 55 до 143) ед.Н, отсроченную – $72,87 \pm 11,23$ (от 50 до 110) ед.Н, что в контрольной группе было меньше (соответственно) – $49,78 \pm 10,56$ (от 30 до

82) ед.Н, $65,33 \pm 11,28$ (от 40 до 93) ед.Н. и $41,44 \pm 7,17$ (от 33 до 62) ед.Н. В группе пациентов с эзофагитом отмечен другой тип контрастирования – с постепенным накоплением контрастного препарата до максималь-

ных цифр в отсроченную фазу ($66,23 \pm 6,59$ (от 50 до 75) ед.Н), по сравнению с артериальной ($43,38 \pm 9,11$ (от 25 до 57) ед.Н) и венозной ($51,73 \pm 5,96$ (от 39 до 65) ед.Н) фазами контрастирования ($p < 0,001$).

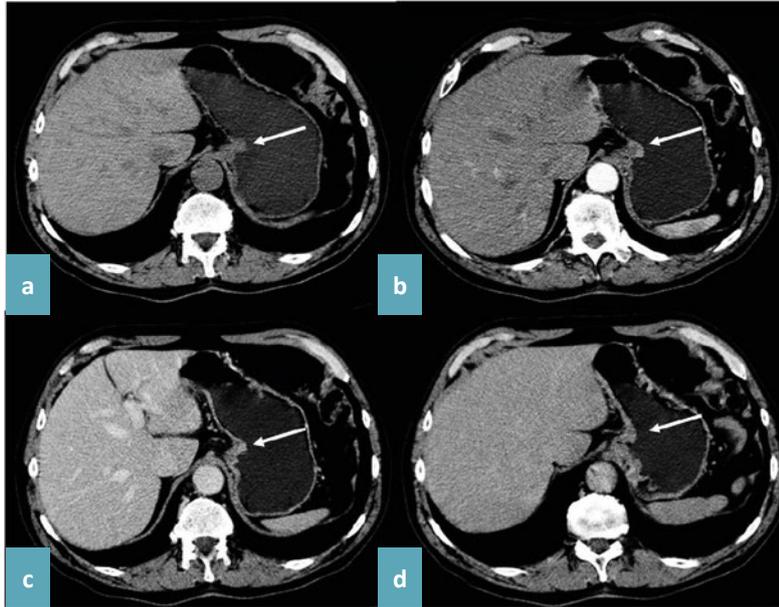


Рис. 1. Пациент Р., 60 лет, РПЖП, КТ с в/в контрастированием. КТ-стадия Т1. а – нативная фаза, b – артериальная фаза, с – венозная фаза, d – отсроченная фаза. Полиповидная опухоль кардиального отдела желудка с распространением на ПЖП (стрелка). ПГИ: аденокарцинома (8140) высокой степени дифференцировки (Grade 1), опухоль с прорастанием в собственную пластинку слизистой оболочки, стадия pT1a.

Fig. 1. Patient R., 60 years old, EGJ cancer, CT with intravenous contrast. CT – stage T1. a – native phase, b – arterial phase, c – venous phase, d – delayed phase. A polypoid tumor of the cardiac part of the stomach with a spread to the pancreas (arrow). PI: adenocarcinoma (8140) of a high degree of differentiation (Grade 1), a tumor with germination into its own plate of the mucous membrane, stage pT1a.

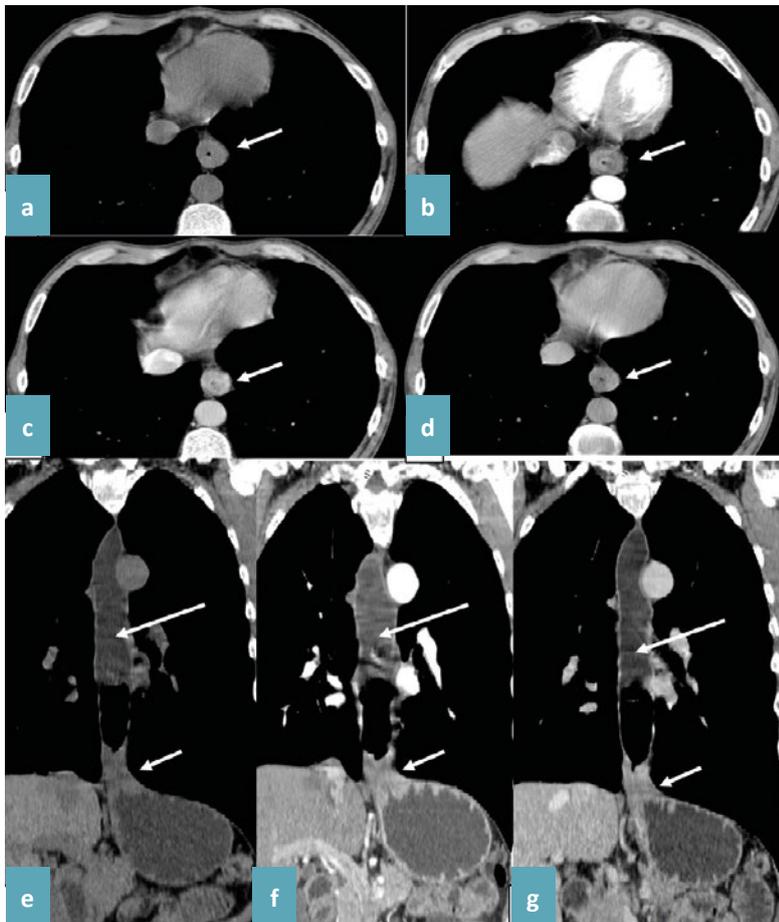


Рис. 2. Пациент С., 47 лет. РПЖП. КТ с в/в контрастированием. КТ-стадия Т3. а – нативная фаза, b – артериальная фаза, с – венозная фаза, d – отсроченная фаза. Асимметрично утолщенные стенки (короткая стрелка), суживающие просвет нижней трети пищевода; e, f, g – корональная реконструкция в нативную, артериальную и венозную фазы контрастирования, стенозированный просвет пищевода с асимметрично утолщенной стенкой в нижней трети (короткая стрелка), асимметричное чашеобразное расширение пищевода со стазом воды и газа в просвете пищевода (длинная стрелка). ПГИ: аденокарцинома (8140) низкой степени дифференцировки (Grade 3), опухоль с изъязвлением и выраженным воспалением в строме, прорастанием всех слоев стенки, переходом на жировую ткань на максимальную глубину до 3 мм, стадия pT3.

Fig. 2. Patient S., 47 years old. EGJ cancer. CT with intravenous contrast. CT – stage T3. a – native phase, b – arterial phase, c – venous phase, d – delayed phase. Asymmetrically thickened walls (short arrow) narrowing the lumen of the lower third of the esophagus; e, f, g – coronal reconstruction in the native, arterial and venous phases of contrast, stenosed lumen of the esophagus with an asymmetrically thickened wall in the lower third (short arrow), asymmetric cup-shaped expansion of the esophagus with stasis of water and gas in the lumen of the esophagus (long arrow). PI: adenocarcinoma (8140) of a low degree of differentiation (Grade 3), a tumor with ulceration and pronounced inflammation in the stroma, germination of all layers of the wall, transition to adipose tissue to a maximum depth of 3 mm, stage pT3.

Основными статистически значимыми качественными признаками РПЖП были: отсутствие визуализации нормальной структуры слизистой в зоне поражения (96,8 %), бугристые проксимальные и дистальные границы утолщенной стенки (75,2 %), асимметричное утолщение стенки (70,4 %), неровный наружный контур стенки (58,4 %), наличие чашеобразного супрастенотического расширения просвета пищевода (45,6 %), ($p < 0,001$). Для эзофагита статистически значимыми МСКТ-признаками пораженной стенки были: плавные проксимальные и дистальные границы утолщенной стенки (100 %), ровный и четкий наружный контур (100 %), симметричное утолщение стенки ПЖП (96,3 %), однородное накопление контрастного препарата (96,3 %), визуализация слизистой в зоне поражения (92,59 %), наличие конусовидного супрастенотического расширения просвета пищевода (62,96 %) ($p < 0,001$).

Оценка категории Т опухоли производилась в соответствии с Международной классификацией злокачественных новообразований TNM (8-я редакция, 2017 г.).

На основе знания о многослойном строении стенки желудка, были выделены следующие МСКТ-стадии

с наиболее статистически значимыми характеристиками для каждой из них ($p < 0,001$). МСКТ-стадия Т1 ($n = 6$) характеризовалась фокальным или диффузным утолщением стенки (гиперденсивной при контрастировании в пределах первого и второго МСКТ-слоев), непрерывностью наружного «мышечно-серозного» слоя (100 %), ровным и четким наружным контуром (100 %) и интактной жировой клетчаткой вокруг опухоли (100 %).

МСКТ-стадия Т2 ($n = 17$) так же во всех случаях характеризовалась ровным и четким наружным контуром и интактной жировой клетчаткой вокруг опухоли (100 %), фокальным или утолщением стенки (гиперденсивной при контрастировании в пределах второго и третьего МСКТ-слоев), с непрерывностью наружного «мышечно-серозного» слоя (94,12 %).

При МСКТ-стадии Т3 ($n = 18$) у большинства (13 пациентов – 72,22 %) было выявлено диффузное утолщение стенки, гиперденсивной при контрастировании и трансмуральным распространением опухоли на всю толщю третьего МСКТ-слоя. При этом была минимальная тяжесть в прилегающей жировой клетчатке и/



Рис. 3. Пациент К., 68 лет. РПЖП. КТ с в/в контрастированием. КТ-стадия Т4б. а, б, с, d – аксиальная плоскость, венозная фаза контрастирования, е – корональная реконструкция артериальная фаза контрастирования. Асимметричное утолщение стенки ПЖП с распространением на всю толщю стенки с выходом на серозную оболочку, инвазией в забрюшинное пространство (черная стрелка), в левую долю печени и в левую печеночную вену (короткая красная стрелка), диафрагму (белая стрелка), селезенку и селезеночные сосуды с опухолевыми тромбами в селезеночной вене (длинная красная стрелка). ПГИ: аденокарцинома (8140) низкой степени дифференцировки (Grade 3), опухоль с изъязвлением, с прорастанием всей стенки и распространением на печень, забрюшинное пространства, селезенку, диафрагму, стадия рТ4б.

Fig. 3. Patient K., 68 years old. EGJ cancer. CT with intravenous contrast. CT-stage T4b. a, b, c, d – axial plane, venous phase of contrast, e – coronal reconstruction arterial phase of contrast. Asymmetric thickening of the EGJ wall with spreading to the entire wall thickness with access to the serous membrane, invasion into the retroperitoneal space (black arrow), into the left lobe of the liver and into the left hepatic vein (short red arrow), diaphragm (white arrow), spleen and splenic vessels with tumor thrombi in the splenic vein (long red arrow). PI: adenocarcinoma (8140) of a low degree of differentiation (Grade 3), a tumor with ulceration, with germination of the entire wall and spread to the liver, retroperitoneal space, spleen, diaphragm, stage rT4b.

или в проекции связочного аппарата, четкий и ровный наружный контур зоны ПЖП.

МСКТ-стадия T4a ($n = 29$) имела следующие признаки: нечеткий и неровный наружный контур (89,66 %), перигастральные тяжистые уплотнения клетчатки и/или в проекции связочного аппарата, наличие одного или более лимфатических узлов в парагастральной клетчатке по наружному контуру ПЖП в зоне опухолевого поражения (86,21 %), гиперденсивный при контрастировании серозный слой (86,21 %). При МСКТ-стадии T4b выявлены нечеткая или неровная граница, или прямая инфильтрация опухоли в прилежащие органы и структуры с потерей их нормальной анатомии (83,33 %).

Клинические примеры РПЖП с различной глубиной инвазии стенки (МСКТ – T стадия) представлены ниже (рис. 1–3).

По результатам ROC анализа была получена отличная модель для толщины стенки ПЖП: площадь под

кривой AUC составила $0,988 \pm 0,06$, а толщина 11,5 мм явилась критическим значением для РПЖП с показателями чувствительности (Se) 96,74 % и специфичности (Sp) 94,67 %. При толщине стенки выше данного значения вероятность РПЖП возрастала. Относительный риск (RR) составил 21,7733; 95 % ДИ (от 8,37 до 56,86).

Также получена отличная модель для наружного диаметра абдоминального отдела пищевода: AUC – $0,917 \pm 0,022$, с критическим значением диаметра 18,5 мм (Se – 86,96 % и Sp – 86,67 %), RR 5,695; 95 % ДИ (от 3,488 до 9,3).

Сравнительный анализ основных МСКТ-характеристик стенки ПЖП при РПЖП показал следующее:

- хорошие модели – для плотностных характеристик стенки в нативе (площадь под ROC кривой AUC – $0,767 \pm 0,034$, с критическим значением 36,5 ед.Н (Se – 66,29 %, Sp – 79,37 %), RR – 2,079; 95 % ДИ (1,585–2,726);

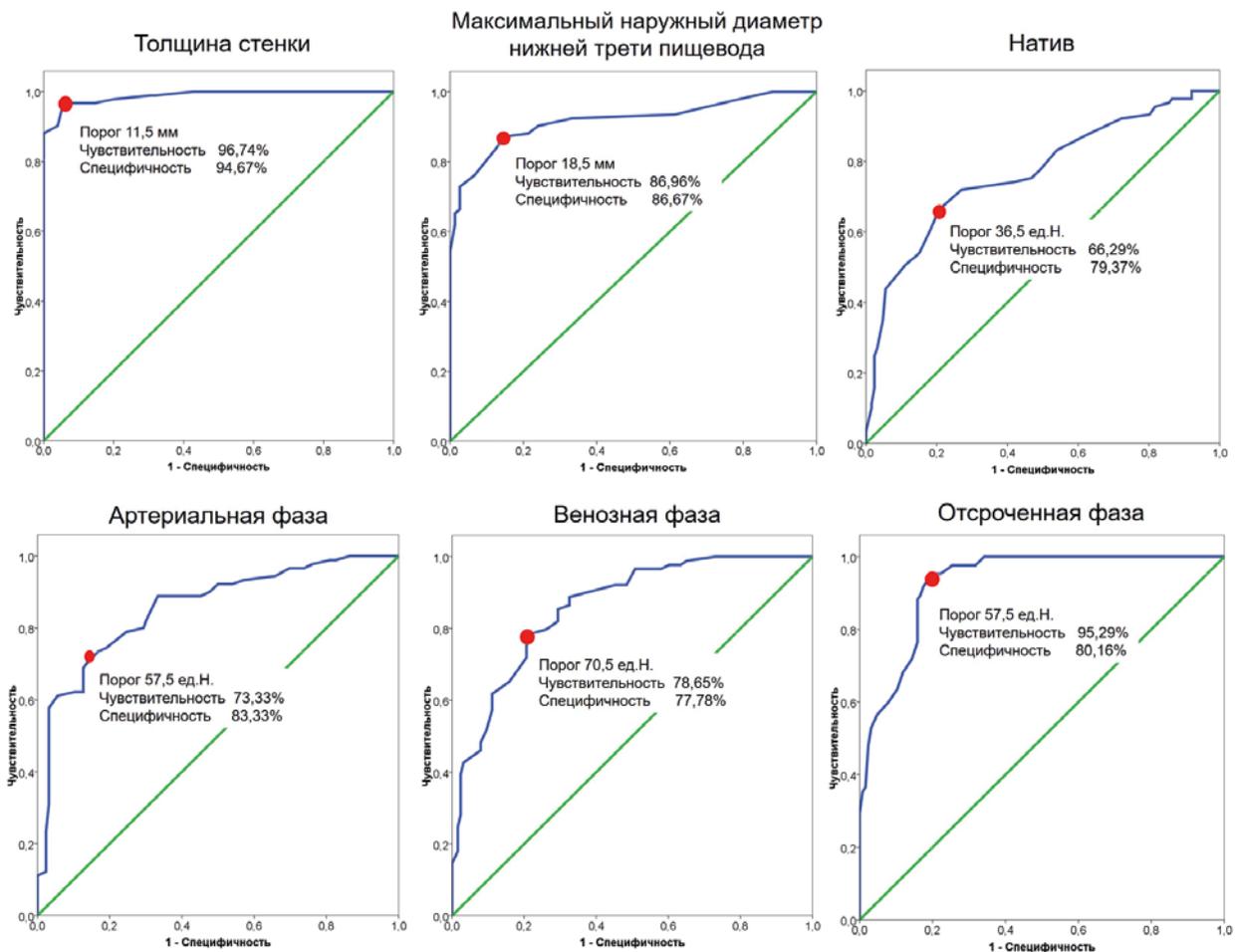


Рис. 4. ROC кривые, полученные для основных МСКТ-характеристик стенки ПЖП при раке в сравнении с нормой и эзофагитом в нативе и при болюсном контрастировании.

Fig. 4. ROC curves obtained for the main MSCT characteristics of the wall in cancer in comparison with the norm and esophagitis in the native and bolus contrast.

- очень хорошая модель для плотности стенки в артериальную фазу (AUC $0,856 \pm 0,026$, с критическим значением 57,5 ед.Н (Se – 73,33 %, Sp – 83,33 %), RR 2,806; 95 % ДИ (от 2,049 до 3,843) и для плотности в венозную фазу (AUC – $0,859 \pm 0,025$, с критическим значением 70,5 ед.Н (Se – 78,65 %, Sp – 77,78 %), RR 2,825; 95 % ДИ (2,003–3,986);
- отличная модель для плотности стенки в отсроченную фазу: AUC – $0,930 \pm 0,018$, с критическим значением 57,5 ед.Н (Se – 95,29 %, Sp – 80,16 %), RR 7,151; 95 % ДИ (3,975–12,863) (рис. 4).

Показатели чувствительности, специфичности и точности нативного МСКТ исследования в первичном выявлении РПЖП составили 86,4 %, 86 % и 86,3 %. Дополнение нативного исследования внутривенным болюсным контрастным усилением и применение методики полипозиционного исследования позволило улучшить диагностику РПЖП и получить более высокие показатели чувствительности (90,4 %), специфичности (91,2 %) и точности (90,7 %).

МСКТ показала достаточно высокие результаты в определении категории Т: число истинно положительных случаев в категории Т1 было у 4 из 6 (66,7 %), Т2–13 из 17 (76,5 %), Т3–14 из 18 (77,8 %), Т4а – 25 из 29 (86,2 %), Т4б – 6 из 6 (100 %) исследованных. В целом число истинно положительных случаев в определении категории Т составило 62 (81,6 %). У 8 (10,5 %) пациентов по данным МСКТ была гипердиагностика глубины инвазии и у 6 (7,9 %) – гиподиагностика. Общая точность МСКТ в определении глубины инвазии (Т-стадии) составила 81,6 %.

МСКТ показала высокую специфичность (98,6 %) в определении ранней стадии (Т1) РПЖП с высокими показателями точности (96,1 %), но с невысокими показателями чувствительности (66,7 %). С увеличением

стадии РПЖП (Т-категория) показатели чувствительности МСКТ становились выше, а специфичности и точности то же оставались достаточно высокими (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Также, как и большинство отечественных и зарубежных исследователей, мы столкнулись со сложностями в выявлении ранних (Т1) стадий РПЖП ввиду малого объема поражения органа [19; 22; 23]. Установлено, что почти треть (73,4 %) больных РПЖП выявляются в запущенной стадии, в связи с чем отмечены крайне высокие показатели летальности пациентов с РПЖП на первом году с момента установки диагноза [24].

Наибольшее число ложноотрицательных и ложноположительных результатов в нашем исследовании было при разграничении категорий Т2 и Т3, Т3 и Т4а, что согласуется с данными других исследований [25-28].

Гипердиагностика стадии рТ2 в сторону МСКТ-Т3 стадии была выявлена у двух пациентов, что по результатам патогистологического исследования (ПГИ) было в случаях сочетания реактивных воспалительных изменений стенки ПЖП в зоне расположения раковой опухоли. Гипердиагностика стадии рТ3 в сторону МСКТ-Т4а стадии была обусловлена наличием перигастрита и склероза окружающей клетчатки в одном случае. А в других двух случаях это было связано с инвазией жировой клетчатки вдоль субсерозного слоя малого сальника без выхода процесса на серозную оболочку (что создавало картину выраженной тяжести перигастрального жира по МСКТ).

Мы согласны с авторами, что ошибки в оценке распространенности опухоли на соседние анатомические структуры (стадия Т4) чаще всего объясняются

Таблица 1. Диагностическая информативность МСКТ при определении глубины инвазии РПЖП (n = 76)
Table 1. Diagnostic informativeness of MSCT in determining the depth of EGJC invasion (n = 76)

Показатели диагностической информативности, % / Indicators of diagnostic informativeness, %	МСКТ – стадия / MSCT based stages				
	T1	T2	T3	T4a	T4b
Чувствительность (ДИ 95 %) / Sensitivity (CI 95%)	66,7 (22,3–95,7)	76,5 (50,1–93,2)	77,8 (52,4–93,6)	86,2 (68,3–96,1)	100,0 (54,1–100)
Специфичность (ДИ 95 %) / Specificity (CI 95%)	98,6 (92,3–100)	98,1 (89,9–100)	91,4 (81–97,1)	93,6 (82,5–98,7)	97,1 (90,1–99,7)
Точность / Accuracy	96,1	92,9	88,2	90,8	97,4
Прогностичность положительного результата / Positive Predictive Value	80	92,9	73,7	89,3	75
Прогностичность отрицательного результата / Negative Predictive Value	97,2	92,9	93	91,7	100,0

отсутствием или слабой выраженностью жировой клетчатки у пациентов с РЖ и РПЖП ввиду кахексии пациентов [12; 28]. Нами в 2-х случаях отмечена гиподиагностика pT4a стадии в сторону МСКТ-Т3. В обоих случаях имелась микроинвазия опухоли в серозную оболочку малого сальника по результатам ПГИ. Во всех случаях по данным МСКТ выявляли четкий и ровный наружный контур утолщенной стенки, лишь в одном случае – наличие минимальной тяжести в перигастральной жировой клетчатке.

Показатели диагностической информативности МСКТ при Т-стадировании РПЖП, полученные нами, в целом согласовываются с данными литературы, где точность МСКТ для общей стадии Т варьируется от 77 % до 89 %. К примеру, в работе Kim H. J. с соавт. на результатах исследования 106 пациентов установлено, что при МСКТ точность определения стадии Т увеличивается до 84 % при построении мультипланарной реконструкции (MPR) [29]. В публикациях отмечено, что объединение методик виртуальной гастроскопии и MPR способствует увеличению общей точности МСКТ [30]. Согласно объединенному метаанализу, чувствительность МСКТ в выявлении раковой инвазии в серозную оболочку (T4) по данным разных авторов доходит от 82,8 % до 100 %, а специфичность – от 80 %

до 96,8 % [25-29]. По данным другого крупного метаанализа по информативности МСКТ и ЭУЗИ (эндоскопического ультразвукового исследования) в диагностике РЖ в 12 исследованиях (общее число обследованных 2047), показатели чувствительности и специфичности МСКТ в определении Т-стадий составили: Т1 – 71 % и 94 %; Т2 – 59 % и 80 %, Т3 – 63 % и 81 %, Т4 – 66 % и 96 % соответственно [31]. В нашем исследовании была отмечена более высокая диагностическая информативность МСКТ в разграничении стадий ПЖП по категории Т.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют утверждать, что МСКТ можно назвать высокоинформативным методом для определения стадии РПЖП с возможностью неинвазивно оценивать локальное распространение опухоли. Информативность МСКТ можно объяснить так же возможностью быстрого получения многофазных изображений с однократным введением внутривенного контрастного вещества. Болюсное контрастное усиление в протоколе МСКТ является обоснованным, так как позволяет повысить в целом диагностическую информативность метода в диагностике РПЖП.

Список источников

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А.О., 2019, 252 с.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А.О., 2020, 236 с.
4. Kim JH, Eun HW, Goo DE, Shim CS, Auh YH. Imaging of various gastric lesions with 2D MPR and CT gastrography performed with multidetector CT. *Radiographics.* 2006 Aug;26(4):1101–1116. <https://doi.org/10.1148/rg.264055089>
5. Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M, Pokieser P, Teleky B, Lechner G. Dedicated multidetector CT of the stomach: spectrum of diseases. *Radiographics.* 2003 Jun;23(3):625–644. <https://doi.org/10.1148/rg.233025127>
6. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun;17(6):1471–1474. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4>
7. Dikken JL, Lemmens VE, Wouters MWJM, Wijnhoven BP, Siersema PD, Nieuwenhuijzen GA, et al. Increased incidence and survival for oesophageal cancer but not for gastric cardia cancer in the Netherlands. *Eur J Cancer.* 2012 Jul;48(11):1624–1632. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.009>
8. Hasegawa S, Yoshikawa T. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: incidence, characteristics, and treatment strategies. *Gastric Cancer.* 2010 Jun;13(2):63–73. <https://doi.org/10.1007/s10120-010-0555-2>
9. Морозов А. А., Бурмистров М. В. Аденокарцинома пищевода. Обзор литературы. Состояние проблемы к началу XXI века: определение, классификация, эпидемиология, этиология, патогенез. *Поволжский онкологический вестник.* 2020;11(4):63–74.
10. Brown LM, Devesa SS, Chow W-H. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Aug 20;100(16):1184–1187. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn211>
11. Афанасьева Н. И., Кулагин А. Л., Сологубова Г. Ф., Юдин А. Л., Юматова Е. А. Мультипланарная и трехмерная обработка данных мультidetекторной компьютерной томографии в оценке протяженности кардиоэзофагеального рака. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.* 2013;(13–1):10.
12. Юдин А. Л., Афанасьева Н. И., Проскурина М. Ф., Алсагаева А. Г., Курусин О. В. Роль компьютерной томографии в диагностике и определении стадии кардиоэзофагеальных раков. *Медицинская визуализация.* 2007;(6):77–85.

13. Raftopoulos SC, Segarajasingam DS, Burke V, Ee HC, Yusoff IF. A cohort study of missed and new cancers after esophagogastroduodenoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jun;105(6):1292–1297. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.736>
14. Классификация опухолей TNM. 8-я редакция. Руководство и атлас / пер. с англ. под ред. И. В. Поддубной, А. Д. Каприна, В. К. Лядова. Т. 1: Опухоли торако-абдоминальной локализации. М.: Практическая медицина, 2019, 424 с.
15. Дмитриева А. Н. Алгоритм исследования пациентов с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта с помощью мультиспиральной компьютерной томографии [Электронный ресурс]. *Acta Medica Eurasica*. 2021;1:18–32. <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-1-18-32>
16. Диомидова В. Н., Дмитриева А. Н. Частота и характер поражения желудка в структуре гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Практическая медицина*. 2020;18(4):69–74. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-4-69-74>
17. Григорьев С. Г., Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В. Роль и место логистической регрессии и гис-анализа в решении медицинских диагностических задач. *Журнал инфектологии*. 2016;8(4):36–45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>
18. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998 Nov;85(11):1457–1459. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x>
19. Tang L, Li J. Radiological evaluation on invasive extent of adenocarcinoma of esophagogastric junction. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2019 Feb 25;22(2):119–125.
20. Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д. Рак проксимального отдела желудка: современная классификация, тактика хирургического лечения, факторы прогноза. *РМЖ*. 2008;16(13):914–920.
21. Yan C, Zhu Z-G, Yan M, Zhang H, Pan Z-L, Chen J, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol*. 2009 Sep 1;100(3):205–214. <https://doi.org/10.1002/jso.21316>
22. Rosa F, Costamagna G, Doglietto GB, Alfieri S. Classification of nodal stations in gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:2. <https://doi.org/10.21037/tgh.2016.12.03>
23. Xie Z-Y, Chai R-M, Ding G-C, Liu Y, Ren K. T and N Staging of Gastric Cancer Using Dual-Source Computed Tomography. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:5015202. <https://doi.org/10.1155/2018/5015202>
24. Atici AE, Cakir T, Reyhan E, Duman M, Ozer I, Ulas M, et al. Preoperative Use of PET/CT in Patients with Colorectal and Gastric Cancer and Its Impact on Treatment Decision Making. *International Surgery*. 2016;101(7–8):318–327. <https://doi.org/10.9738/int Surg-d-16-00006.1>
25. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol*. 2000;10(12):1877–1885. <https://doi.org/10.1007/s0033000000537>
26. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2107–2116. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.5224>
27. Kim HJ, Kim AY, Oh ST, Kim J-S, Kim KW, Kim PN, et al. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology*. 2005 Sep;236(3):879–885. <https://doi.org/10.1148/radiol.2363041101>
28. Агабабян Т. А., Силантьева Н. К., Скоропад В. Ю. Диагностика внеорганного распространения рака желудка методом мультиспиральной компьютерной томографии. *Медицинская визуализация*. 2011;(6):21–29.
29. Chen C-Y, Hsu J-S, Wu D-C, Kang W-Y, Hsieh J-S, Jaw T-S, et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT—correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology*. 2007 Feb;242(2):472–482. <https://doi.org/10.1148/radiol.2422051557>
30. Ungureanu BS, Sacerdotianu VM, Turcu-Stiolica A, Cazacu IM, Saftoiu A. Endoscopic Ultrasound vs. Computed Tomography for Gastric Cancer Staging: A Network Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan 16;11(1):134. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010134>

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, 2019, 252 p. (In Russ.).
3. The state of oncological care to the population of Russia in 2019. Ed. by Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, 2020, 236 p. (In Russ.).
4. Kim JH, Eun HW, Goo DE, Shim CS, Auh YH. Imaging of various gastric lesions with 2D MPR and CT gastrography performed with multidetector CT. *Radiographics*. 2006 Aug;26(4):1101–1116. <https://doi.org/10.1148/rg.264055089>
5. Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M, Pokieser P, Teleky B, Lechner G. Dedicated multidetector CT of the stomach: spectrum of diseases. *Radiographics*. 2003 Jun;23(3):625–644. <https://doi.org/10.1148/rg.233025127>
6. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471–1474. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4>
7. Dikken JL, Lemmens VE, Wouters MWJM, Wijnhoven BP, Siersema PD, Nieuwenhuijzen GA, et al. Increased incidence and survival for oesophageal cancer but not for gastric cardia cancer in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48(11):1624–1632. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.009>

8. Hasegawa S, Yoshikawa T. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: incidence, characteristics, and treatment strategies. *Gastric Cancer*. 2010 Jun;13(2):63–73. <https://doi.org/10.1007/s10120-010-0555-2>
9. Moroshek AA, Burmistrov MV. Esophageal adenocarcinoma. literature review. state of the problem to the beginning of the XXI century: prevention and prognosis. *Volga Oncological Bulletin*. 2020;11(4):63–74. (In Russ.).
10. Brown LM, Devesa SS, Chow W-H. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Aug 20;100(16):1184–1187. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn211>
11. Afanaseva NI, Kulagin AL, Sologubova GF, Yudin AL, Yumatova EA. Multidetector computed tomography multiplanar and three-dimensional data processing in the evaluation of the extension of cardioesophageal cancer. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology*. 2013;(13-1):10. (In Russ.).
12. Yudin AL, Afanaseva NI, Proskurina MF, Alsagaeva AG, Kurusin OV. Role of computed tomography in diagnosis and preoperative staging of the gastroesophageal junction carcinoma. *Medical imaging*. 2007;(6):77–85. (In Russ.).
13. Raftopoulos SC, Segarajasingam DS, Burke V, Ee HC, Yusoff IF. A cohort study of missed and new cancers after esophagogastroduodenoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jun;105(6):1292–1297. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.736>
14. Classification of TNM tumors. 8th edition. Manual and Atlas / translated from English. edited by I. V. Poddubnaya, A. D. Kaprin, V. K. Lyadova. Vol. 1: Tumors of thoraco-abdominal localization. Moscow: Practical Medicine, 2019, 424 p. (In Russ.).
15. Dmitrieva AN. Algorithm for Examining Patients with Pathology of the Upper Gastrointestinal Tract using Multispiral Computed Tomography [Electronic resource]. *Acta Medica Eurasica*. 2021;1:18–32. <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-1-18-32>
16. Diomidova VN, Dmitrieva AN. Incidence and character of gastric lesions in the structure of gastrointestinal stromal tumors. *Practical Medicine*. 2020;18(4):69–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-4-69-74>
17. Grigoryev SG, Lobzin YuV, Skripchenko NV. The role and place of logistic regression and roc analysis in solving medical diagnostic task. *Journal Infectology*. 2016;8(4):36–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>
18. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998 Nov;85(11):1457–1459. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x>
19. Tang L, Li J. Radiological evaluation on invasive extent of adenocarcinoma of esophagogastric junction. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2019 Feb 25;22(2):119–125.
20. Davydov MI, Ter-Avanesov MD. Cancer of the proximal stomach: modern classification, tactics of surgical treatment, prognostic factors. *Russian Medical Journal*. 2008;16(13):914–920. (In Russ.).
21. Yan C, Zhu Z-G, Yan M, Zhang H, Pan Z-L, Chen J, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol*. 2009 Sep 1;100(3):205–214. <https://doi.org/10.1002/jso.21316>
22. Rosa F, Costamagna G, Doglietto GB, Alfieri S. Classification of nodal stations in gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:2. <https://doi.org/10.21037/tgh.2016.12.03>
23. Xie Z-Y, Chai R-M, Ding G-C, Liu Y, Ren K. T and N Staging of Gastric Cancer Using Dual-Source Computed Tomography. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:5015202. <https://doi.org/10.1155/2018/5015202>
24. Atici AE, Cakir T, Reyhan E, Duman M, Ozer I, Ulas M, et al. Preoperative Use of PET/CT in Patients with Colorectal and Gastric Cancer and Its Impact on Treatment Decision Making. *International Surgery*. 2016;101(7–8):318–327. <https://doi.org/10.9738/int Surg-d-16-00006.1>
25. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol*. 2000;10(12):1877–1885. <https://doi.org/10.1007/s003300000537>
26. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2107–2116. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.5224>
27. Kim HJ, Kim AY, Oh ST, Kim J-S, Kim KW, Kim PN, et al. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology*. 2005 Sep;236(3):879–885. <https://doi.org/10.1148/radiol.2363041101>
28. Agababyan TA, Silantyeva NK, Skoropad VYu. Evaluation of local spread of gastric cancer with multidetector computed tomography. *Medical Imaging*. 2011;(6):21–29. (In Russ.).
29. Chen C-Y, Hsu J-S, Wu D-C, Kang W-Y, Hsieh J-S, Jaw T-S, et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT—correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology*. 2007 Feb;242(2):472–482. <https://doi.org/10.1148/radiol.2422051557>
30. Ungureanu BS, Sacerdotianu VM, Turcu-Stiolica A, Cazacu IM, Saftoiu A. Endoscopic Ultrasound vs. Computed Tomography for Gastric Cancer Staging: A Network Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan 16;11(1):134. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010134>

Информация об авторах:

Диомидова Валентина Николаевна ✉ – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», г. Чебоксары, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>, SPIN: 7628-8435, AuthorID: 512571, ResearcherID: E-4076-2018, Scopus Author ID: 56195523600

Дмитриева Анастасия Николаевна – врач рентгенолог отделения рентгенодиагностики АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары, Российская Федерация; аспирантка кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», г. Чебоксары, Российская Федерация. SPIN: 3470-8585, AuthorID: 1072559

Information about authors:

Valentina N. Diomidova ✉ – Dr. Sci. (Med.), professor, head of internal medicine department with a course of radiation diagnostics Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>, SPIN: 7628-8435, AuthorID: 512571, ResearcherID: E-4076-2018, Scopus Author ID: 56195523600

Anastasia N. Dmitrieva – radiologist at the x-ray diagnostics Department, Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russian Federation; PhD student of the Department of obstetrics and gynecology, Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation. SPIN: 3470-8585, AuthorID: 1072559

Вклад авторов:

Диомидова В. Н. – концепция и дизайн исследования, развитие методологии, доработка текста, научное редактирование;

Дмитриева А. Н. – сбор, анализ и интерпретация данных, обзор литературы, подготовка статьи, написание текста, итоговые выводы.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contribution:

Diomidova V. N. – research concept and design, methodology development, follow on revision of the text, scientific editing;

Dmitrieva A. N. – data collection, analysis and interpretation, bibliography design, text writing, article preparation, final conclusion.

The authors contributed equally to this article.



КОРРЕКЦИЯ ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЁННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И СЕПСИСОМ

Е. А. Цеймах^{1✉}, В. Ю. Зинченко^{1,2}, О. Ю. Лавриненко², В. В. Черненко^{1,2},
А. В. Калашников², Е. А. Шалабод², М. Е. Цеймах¹

1. Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Российская Федерация

2. Городская больница № 8, г. Барнаул, Российская Федерация

✉ yea220257@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Анализ эффективности использования криоплазменно-антиферментной терапии в составе комплексного лечения, для коррекции тромбогеморрагического синдрома, у больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом.

Пациенты и методы. Для достижения намеченной цели выполнено исследование результатов лечения 92 больных с диагнозом распространённая флегмона мягких тканей и сепсис. Всем больным выполнено комплексное диагностическое исследование с углубленным изучением показателей системы гемостаза. Для сравнительной оценки выделено 2 группы больных: 1 группа (46 (50 %) больных – основная) получала криоплазменно-антиферментную терапию в составе комплексного лечения, 2 группа (46 (50 %) больных – группа сравнения) получала только общепринятое базисное лечение.

Результаты. Углубленное изучение системы гемостаза у больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом указывало на развитие тромбогеморрагического синдрома, который проявлялся истощением как свертывающей, так и противосвертывающей систем крови, падением АТ III, нарастанием тромбинемии и депрессии фибринолиза. С целью коррекции тромбогеморрагического синдрома, в состав комплексного лечения больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом, был включен криоплазменно-антиферментный комплекс, направленный на деблокирование микроциркуляции в воспалительных очагах и паренхиматозных органах, для улучшения проникновения антибактериальных препаратов и других лекарственных средств в эти очаги, тем самым купируя воспаление и профилаксируя нарастание полиорганной недостаточности. Эффективность применения криоплазменно-антиферментного комплекса оценивалась по клиническим данным течения гнойно-воспалительного процесса и результатам показателей системы гемокоагуляции и фибринолиза на 8–10 день от начала терапии.

Заключение. Применение криоплазменно-антиферментного комплекса, который включает свежемороженой плазмы (СЗП), гепарин, ингибиторы протеиназ, у больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом эффективно устраняет тромбогеморрагический синдром, что улучшает микроциркуляцию в гнойно-воспалительных очагах и пораженных паренхиматозных органов, улучшая поступление в эти очаги антибактериальных препаратов. При этом наблюдается улучшение течения раневого процесса: так раны быстрее очищаются от некротических масс и заполняются здоровой грануляционной тканью, что позволяет выполнить пластическое закрытие раневого дефекта в 1,6 раза быстрее. Сокращается летальность в 2,2 раза, и снижается в структуре летальных исходов количество тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова:

криоплазменно-антиферментный комплекс, флегмона, сепсис, тромбогеморрагический синдром

Для корреспонденции:

Цеймах Евгений Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Российская Федерация.

Адрес: 656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40

E-mail: yea220257@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-8688>

SPIN: 1135-6485, AuthorID: 469383

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Цеймах Е. А., Зинченко В. Ю., Лавриненко О. Ю., Черненко В. В., Калашников А. В., Шалабод Е. А., Цеймах М. Е. Коррекция тромбогеморрагического синдрома у больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 77–90.

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-7>.

Статья поступила в редакцию 20.05.2021; одобрена после рецензирования 21.12.2021; принята к публикации 14.03.2022.

© Цеймах Е. А., Зинченко В. Ю., Лавриненко О. Ю., Черненко В. В., Калашников А. В., Шалабод Е. А., Цеймах М. Е., 2022

CORRECTION OF THROMBOHEMORRHAGIC SYNDROME IN PATIENTS WITH ADVANCED SOFT TISSUE PHLEGMON AND SEPSIS

E. A. Tseimakh¹✉, V. Yu. Zinchenko^{1,2}, O. Yu. Lavrinenko², V. V. Chernenko^{1,2}, A. V. Kalashnikov², E. A. Shalabod², M. E. Tseimakh¹

1. Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

2. City hospital No. 8, Barnaul, Russian Federation

✉ yea220257@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Analysis of the effectiveness of cryoprecipitate – antienzymatic with common soft tissue phlegmon and sepsis.

Patients and methods. To achieve the intended goal, a study of the results of treatment of 92 patients with a diagnosis of advanced soft tissue phlegmon and sepsis was performed. All patients underwent a comprehensive diagnostic study with an in-depth study of the indicators of the hemostasis system. For a comparative assessment, 2 groups of patients were identified. Group 1 (46 (50 %) patients – the main one) – received cryoprecipitate-antienzymatic therapy as part of complex treatment, group 2 (46 (50 %) patients – comparisons) – received only the generally accepted basic treatment.

Results. An in-depth study of the hemostasis system in patients with widespread soft tissue phlegmon and sepsis indicated the development of thrombohemorrhagic syndrome, which was manifested by depletion of both the coagulation and anticoagulation systems of the blood, a drop in AT III, an increase in thrombinemia and fibrinolysis depression. In order to correct thrombohemorrhagic syndrome, a cryoprecipitate-antienzymatic complex was included in the complex treatment of patients with widespread soft tissue phlegmons and sepsis, aimed at unblocking microcirculation in inflammatory foci and parenchymal organs, to improve the penetration of antibacterial drugs and other drugs into these foci, thereby stopping inflammation and preventing the increase of multiple organ failure. The effectiveness of the cryoprecipitate-antienzymatic complex was evaluated based on clinical data of the course of the purulent – inflammatory process and the results of indicators of the hemocoagulation and fibrinolysis system on 8–10 days from the start of therapy.

Conclusion. The use of cryoprecipitate-antienzymatic complex, which includes freshly frozen plasma (FFP), heparin, proteinase inhibitors, in patients with widespread soft tissue phlegmon and sepsis effectively eliminates thrombohemorrhagic syndrome, which improves microcirculation in purulent – inflammatory foci and affected parenchymal organs, improving the flow of antibacterial drugs into these foci. At the same time, there is an improvement in the course of the wound process, so the wounds are cleaned faster from necrotic masses and filled with healthy granulation tissue, which makes it possible to perform plastic closure of the wound defect 1.6 times faster. Mortality is reduced by 2.2 times and the number of thrombotic and thromboembolic complications in the structure of deaths is reduced.

Keywords:

cryoplasma-antienzymatic complex, phlegmon, sepsis, thrombohemorrhagic syndrome

For correspondence:

Evgene A. Tseimakh – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy of the Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Address: 40 Lenin Avenue, Barnaul, Altai Krai, 656038, Russian Federation

E-mail: yea220257@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-8688>

SPIN: 1135-6485, AuthorID: 469383

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Tseimakh E. A., Zinchenko V. Yu., Lavrinenko O. Yu., Chernenko V. V., Kalashnikov A. V., Shalabod E. A., Tseimakh M. E. Correction of thrombohemorrhagic syndrome in patients with widespread soft tissue phlegmon and sepsis. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2022; 9(1): 77-90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-7>.

The article was submitted 20.05.2021; approved after reviewing 21.12.2021; accepted for publication 14.03.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей в структуре хирургических заболеваний занимают третье место [1]. Лечение этой категории больных остается актуальной проблемой. Широкое использование в лечении антибактериальных препаратов, зачастую не обоснованное, приводит к развитию резистентности микрофлоры к антибиотикам, что серьезно затрудняет лечение данной категории больных [1; 2]. Частота сепсиса, как наиболее грозного осложнения гнойных процессов мягких тканей, достигает по данным различных исследователей 64 % среди осложненной хирургической инфекции [1; 3]. Отмечается высокая летальность при сепсисе, которая варьируется по данным различных авторов от 47 до 60 % [4; 5]. При распространенных гнойно-воспалительных процессах нарушается микроциркуляция в пораженной области, а при возникновении сепсиса нарушается микроциркуляция и в паренхиматозных органах, что служит началом развития полиорганной недостаточности. При взаимодействии микробов с организмом человека происходит каскад реакций, приводящий к высвобождению медиаторов воспаления – цитокинов, которые в свою очередь приводят к вазодилатации и как следствие гиповолемии и ишемии тканей, вызывая при этом нарушение перфузии органов и тканей [6]. В результате этого накапливаются продукты обмена, которые нарушают микроциркуляцию как в гнойно-воспалительных очагах, так и пораженных паренхиматозных органах, значительную роль в развитие этого процесса играет развивающийся тромбогеморрагический синдром [7; 8].

Цель исследования: анализ эффективности использования криоплазменно-антиферментной терапии в составе комплексного лечения, для коррекции тромбогеморрагического синдрома, у больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом.



Рис. 1. Распределению по полу больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом.

Fig. 1. Gender distribution of patients with advanced soft tissue phlegmons and sepsis.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для достижения намеченной цели выполнен анализ результатов лечения 92 больных с распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом, проходивших лечение в отделении гнойной хирургии КГБУЗ «Городская больница № 8», г. Барнаул, Россия.

Средний показатель возраста $54 \pm 1,65$ года. По полу преобладали мужчины (рис. 1).

У всех больных флегмоны занимали 2 и более анатомических областей и характеризовались различными клинико-морфологическими характеристиками и распространённостью (рис. 2).

Всем больным выполнено комплексное исследование – клиническое, лабораторное, инструментальное, гистологическое, бактериологическое (раневого экссудата и периферической крови для определения вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам) (рис. 3, 4).

Наиболее часто выделялись факультативные анаэробы. Так в раневом экссудате их доля составила 31 (29,5 %) случай, а в периферической крови они были получены у 26 (28,3 %) больных. Увеличение выявления этого возбудителя отмечают и другие исследователи [9].

Наблюдаемые осложнения у исследуемых больных были разнообразными и подразделялись на системные и локальные (табл. 1, 2).

Всем больным выполнены различные оперативные вмешательства. Всего выполнено 268 операций (рис. 5).

Анализируемые больные были сопоставимы по клиническим и морфологическим характеристикам, имеющимся осложнениям и выполненным операциям.

Всем больным выполнено комплексное диагностическое исследование (клиническое, лабораторное и инструментальное) с углубленным изучением показателей системы гемостаза, а именно тромбоцитарного звена, общих коагуляционных тестов (АЧТВ, ПТВ, АКТ), конечного этапа свёртывания (фибриноген,

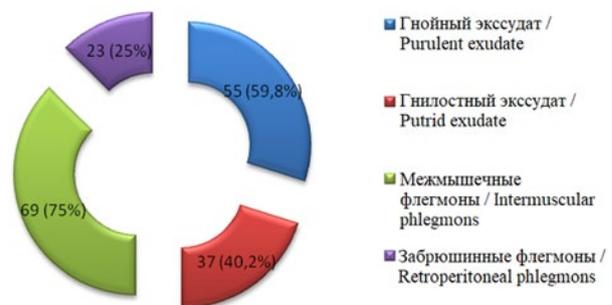


Рис. 2. Патоморфологическая характеристика флегмон мягких тканей.

Fig. 2. Pathological morphology characteristics of soft tissue phlegmons.

ТВ), показателей тромбинемии (О-ФТ) и фибринолиза (ХIIа-ЗФ), физиологических антикоагулянтов (АТ-III, ИПР). Для оценки изменений показателей гемостаза исследована группа контроля из 44 здоровых людей без признаков каких – либо заболеваний.

Для сравнительной оценки выделено 2 группы больных. 1 группа (46 (50 %) больных (основная) получала криоплазменно-антиферментную терапию в составе комплексного лечения, 2 группа (46 (50 %) больных, группа сравнения) получала только общепринятое базисное лечение (табл. 4).

Достоверность и различия статистических данных оценивались программой Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируемые показатели системы гемостаза у больных распространенными флегмонами мягких тканей и сепсисом указывали на развитие у этих больных тромбогеморрагического синдрома. Это проявлялось изменениями показателей общих коагуляционных тестов и конечного этапа свертывания, падением уровня физиологических антикоагулянтов, выраженной тромбинемией и депрессией фибринолиза. Так по данным общих коагуляционных тестов наблюдалось выраженное угнетение тромбоцитарного звена, так

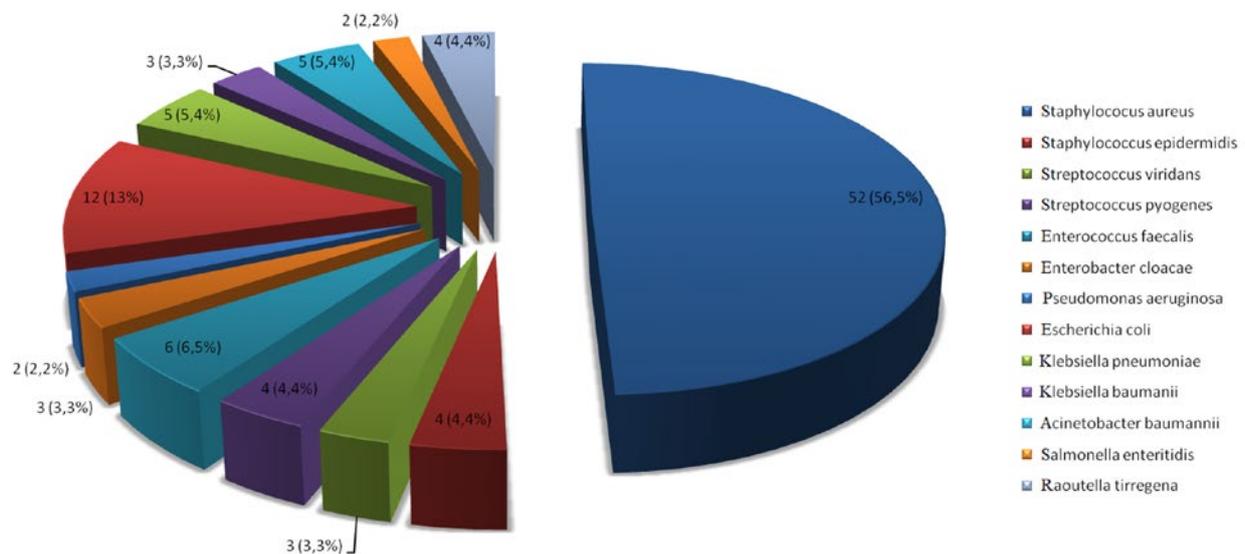


Рис. 3. Характер выделенной микрофлоры из раневого экссудата у больных распространенными флегмонами мягких тканей и сепсисом.

Fig. 3. The nature of the isolated microflora from wound exudate in patients with widespread soft tissue phlegmons and sepsis.

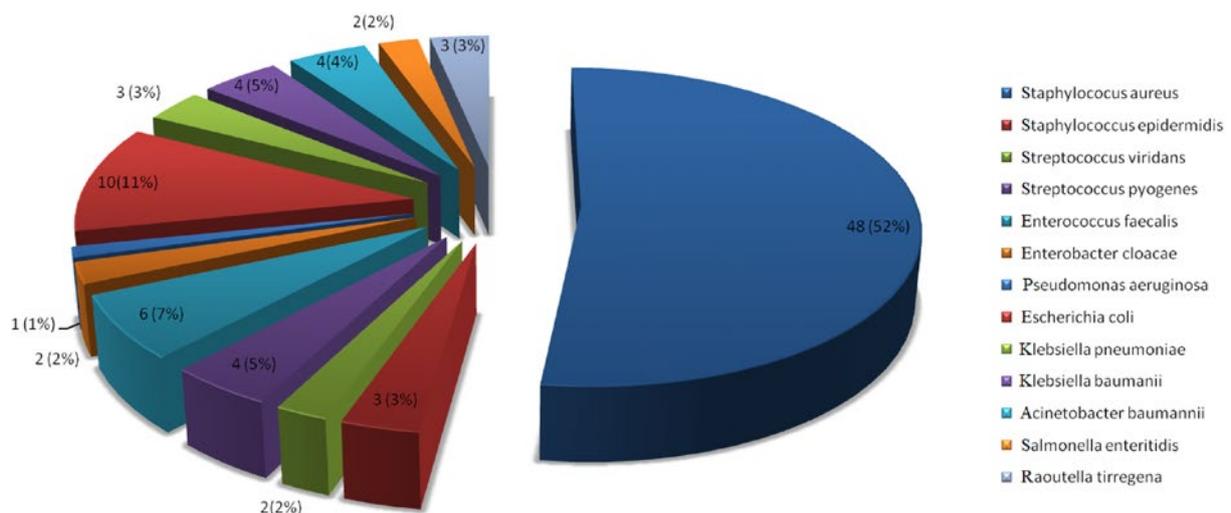


Рис. 4. Характер выделенной микрофлоры из периферической крови у больных распространенными флегмонами мягких тканей и сепсисом.

Fig. 4. The nature of the isolated microflora from the peripheral blood in patients with widespread soft tissue phlegmons and sepsis.

количество тромбоцитов снижено в 3,2 раза по сравнению с показателем группы контроля (рис. 6).

По данным конечного этапа свертывания наблюдалась гиперфибриногенемия (рис. 7).

При этом у ряда пациентов отмечена гипофибриногенемия, что характерно для гипокоагуляции при остром ДВС-синдроме [7].

Отмечено выраженное снижение физиологических антикоагулянтов. Антитромбин III был снижен в 2,2 раза, индекс резерва плазминогена – в 2,4 раза в сравнении с контрольными данными (рис. 8).

Так же отмечена значительная тромбинемия и выраженная депрессия фибринолиза, так ОФТ-тест был повышен в 4,8 раз, XIIa-3Ф – в 8,6 раз в сравнении

Таблица 1. Локальные осложнения у больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом
Table 1. Local complications in patients with advanced soft tissue phlegmons and sepsis

Локальные осложнения / Local complications	Число больных, абс., % / Number of patients, abs., %
Медиастинит / Mediastinitis	10 (10,9)
Передний / Anterior	7 (7,6)
Задний / Posterior	3 (3,3)
Микробная гангрена конечностей / Microbial gangrene of the extremities	21 (22,8)
Верхних / Upper	3 (3,3)
Нижних / Lower	18 (19,6)
Гангрена пальцев / Gangrene of the fingers	12 (13,0)
Аррозивное кровотечение из крупных сосудов конечностей / Arrosive bleeding from large vessels of the extremities	8 (8,7)
Нейропатия / Neuropathy	4 (4,4)
Всего / Total	55

Таблица 2. Системные осложнения у больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом
Table 2. Systemic complications in patients with advanced soft tissue phlegmon and sepsis

Системные осложнения / Systemic complications	Число больных, абс., % / Number of patients, abs., %
Полиорганная недостаточность / Multiple organ failure	92 (100)
Гематогенный остеомиелит / Hematogenous osteomyelitis	21 (22,8)
Метастатические абсцессы подкожно-жировой клетчатки / Metastatic abscesses of subcutaneous fat	22 (23,9)
Метастатические абсцессы печени / Metastatic liver abscesses	4 (4,4)
Метастатические абсцессы почки / Metastatic kidney abscesses	3 (3,3)
Метастатические абсцессы головного мозга / Metastatic brain abscesses	3 (3,3)
Бактериальный эндокардит / Bacterial endocarditis	13 (14,1)
Стафилококковая деструкция легких и плевры / Staphylococcal destruction of the lungs and pleura	35 (38,0)
Острые язвы желудочно-кишечного тракта с кровотечением / Acute ulcers of the gastrointestinal tract with bleeding	21 (22,8)
Острая почечная недостаточность / Acute renal failure	2 (2,2)
Мезентериальный тромбоз / Mesenteric thrombosis	1 (1,1)
Острый инфаркт миокарда / Acute myocardial infarction	7 (7,6)
Инсульт / Stroke	1 (1,1)
Тромбоэмболия легочной артерии / Pulmonary embolism	4 (4,4)
Всего / Total	229

с показателями контрольной группы (рис. 9).

Развернутое исследование системы гемокоагуляции и фибринолиза у больных распространенными флегмонами мягких тканей и сепсисом подтверждало развитие тромбогеморрагического синдрома, который проявлялся истощением как свертывающей, так и противосвертывающей систем крови, падением АТ III, выраженной тромбинемией и депрессией фибрино-

лиза. Это способствовало нарушению микроциркуляции и усугублению протеолиза в очагах воспаления.

С целью коррекции ДВС-синдрома, в состав комплексного лечения больных распространенными флегмонами мягких тканей и сепсисом, был включен криоплазменно-антиферментный комплекс, направленный на деблокирование микроциркуляции в воспалительных очагах и паренхиматозных органах, для

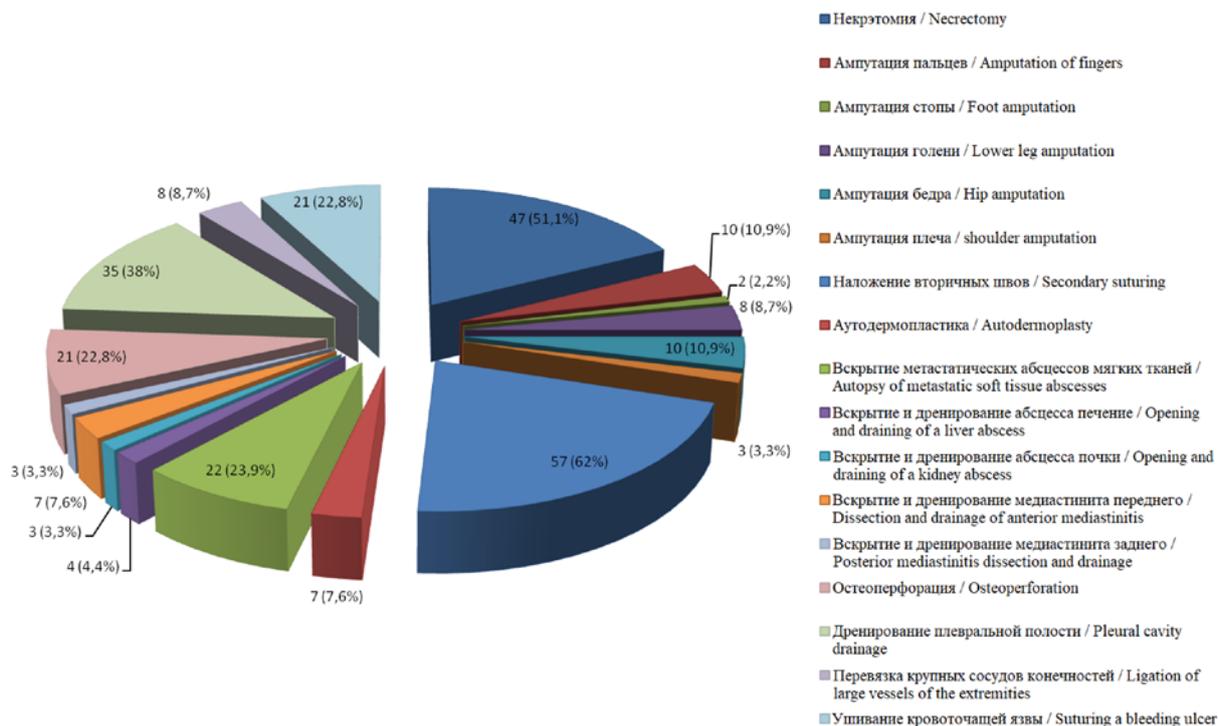


Рис. 5. Характер оперативных вмешательств у больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом.

Fig. 5. The nature of surgical interventions in patients with advanced soft tissue phlegmon and sepsis.

Таблица 4. Лечение больных сепсисом и распространёнными флегмонами мягких тканей
Table 4. Treatment of patients with sepsis and common soft tissue phlegmons

Комплексное базисное лечение / Comprehensive basic treatment	Криоплазменно-антиферментный комплекс (КАК) / Cryoprecipitate-antienzyme complex
<p>Обширное адекватное вскрытие, удаление некротически измененных тканей и дренирование гнойных очагов, антибактериальная и дезинтоксикационная терапия / Extensive adequate autopsy, removal of necrotically altered tissues and drainage of purulent foci, antibacterial and detoxification therapy.</p> <p>Коррекция волевических и водно-электролитных нарушений / Correction of volemic and water-electrolyte disorders.</p> <p>Адекватное обезболивание / Adequate anesthesia.</p> <p>Физиотерапевтическое лечение по показаниям гемодиализ, препараты для блокады протонной помпы и деконтаминации кишечника, нутритивная поддержка / Physiotherapy treatment according to indications hemodialysis, drugs for proton pump blockade and intestinal decontamination, nutritional support.</p>	<p>Свежезамороженная плазма (СЗП) в больших дозировках (700–900 мл) с гепарином 2,5 тыс. ед. на 200 мл СЗП / Fresh frozen plasma (FFP) in large dosages (700-900 ml) with heparin 2.5 thousand units per 200 ml of FFP.</p> <p>Ингибиторы протеолиза в больших дозировках: контрикал или гордокс по 200000 АтрЕ или 1000000 КИЕ соответственно в первые сутки, затем 100000 АТрЕ или 600000 КИЕ 5–6 дней соответственно / Proteolysis inhibitors in large dosages: kontrikal or gordox 200000 AtrE or 1000000 KYE, respectively, on the first day, then 100000 AtrE or 600000 CY 5–6 days, respectively.</p> <p>Гепарин в малых дозах (2,5 тыс. ед. 2 раза в день) подкожно в параумбиликальную область / Heparin in small doses (2.5 thousand units 2 times a day) subcutaneously in the paraumbilical region.</p>

улучшения проникновения антибактериальных препаратов и других лекарственных средств в эти очаги, тем самым купируя воспаление и профилируя нарастание полиорганной недостаточности.

Эффективность применения криоплазменно-антиферментного комплекса оценивалась по клиническим данным течения гнойно-воспалительного процесса и результатам показателей системы гемо-

коагуляции и фибринолиза на 8–10 день от начала терапии (таб. 5).

Для иллюстрации представляем следующее наблюдение.

Больная, 30 лет, госпитализирована 13.11.2019 г. Жалобы на боли умеренной интенсивности в правой паховой области, области правого бедра, по правому фланку живота, усиливающиеся при движении правой

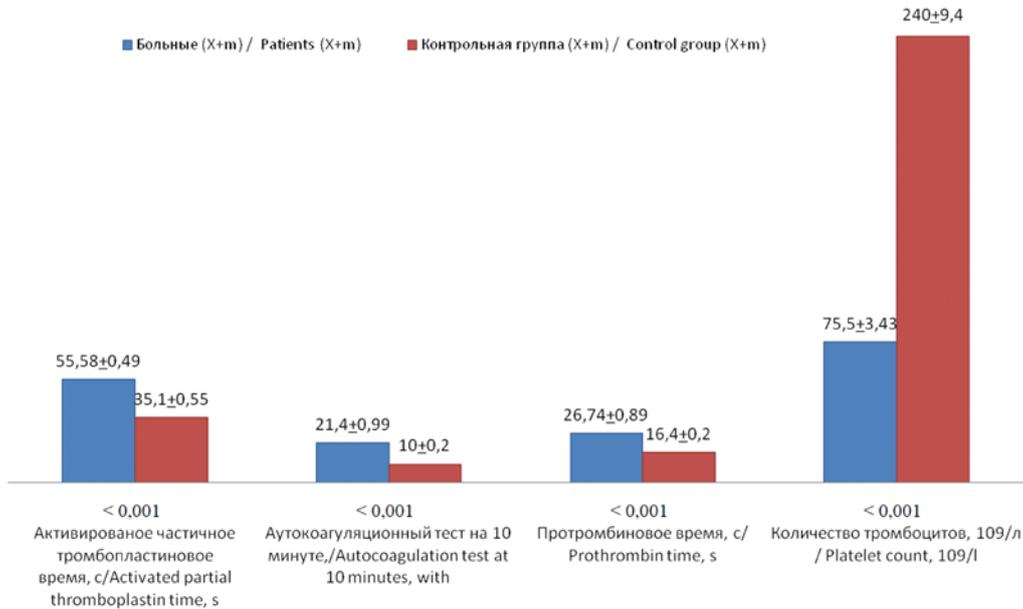


Рис. 6. Показатели общих коагуляционных тестов и тромбоцитов у больных с распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом.

Fig. 6. Indicators of general coagulation tests in patients with advanced soft tissue phlegmons and sepsis.

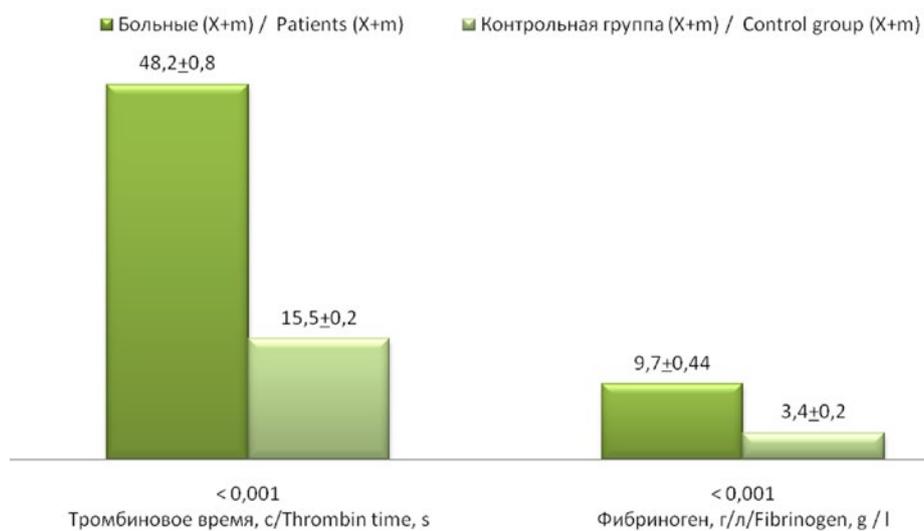


Рис. 7. Показатели конечного этапа свертывания у больных с распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом.

Fig. 7. Indicators of the final stage of clotting in patients with advanced soft tissue phlegmons and sepsis.

ногой и в положении лежа, отек и гиперемия в паховой области и области бедра справа, повышение температуры тела по вечерам, выраженную слабость. Больна около 3-х недель, когда появились боли в правой подвздошной области, без видимой причины. Боли постепенно усиливались, ухудшение состояние произошло за последние 3 дня, когда полностью пропала двигательная активность правой нижней конечности.

Состояние больной тяжелое, заторможена, кожные покровы бледные, отмечается тахикардия (104 ударов в мин), гипотония (80/55 мм. рт. ст.). При пальпации

сомнительные симптомы раздражения брюшины по правому боковому фланку, в остальных отделах живот мягкий безболезненный. Диурез 350 мл в сутки. Локальный статус: отмечается отек, гиперемия правой подвздошной и паховой областей, бедра и ягодичной области справа. В паховой области, по передней поверхности бедра в верхней трети – участки синюшности кожных покровов. В паховой области справа пальпируется воспалительный инфильтрат 10,0 × 10,0 см, в области правого бедра справа – воспалительный инфильтрат 17,0 × 10,0 см, в области ягодицы

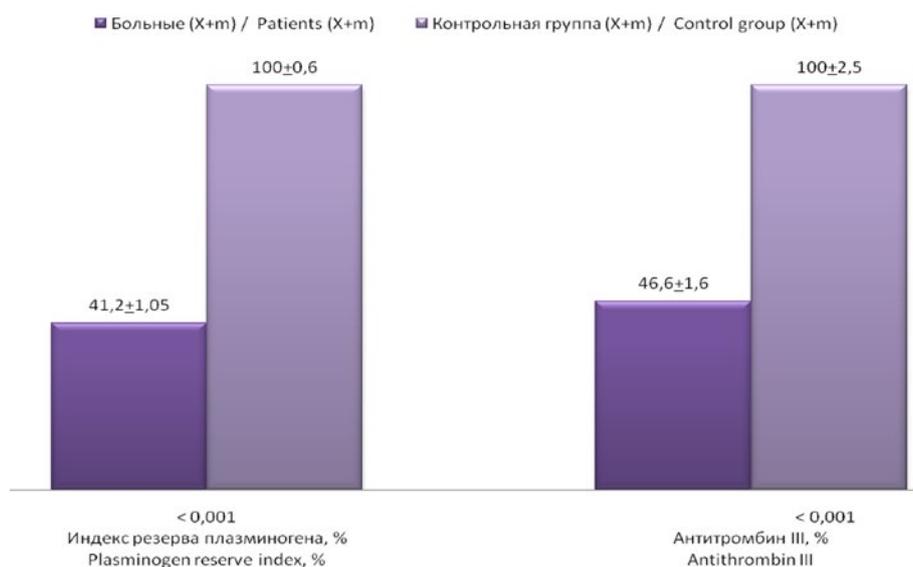


Рис. 8. Показатели физиологических антикоагулянтов у больных с распространенными флегмона мягких тканей и сепсисом.

Fig. 8. Indicators of physiological anticoagulants in patients with advanced soft tissue phlegmons and sepsis.

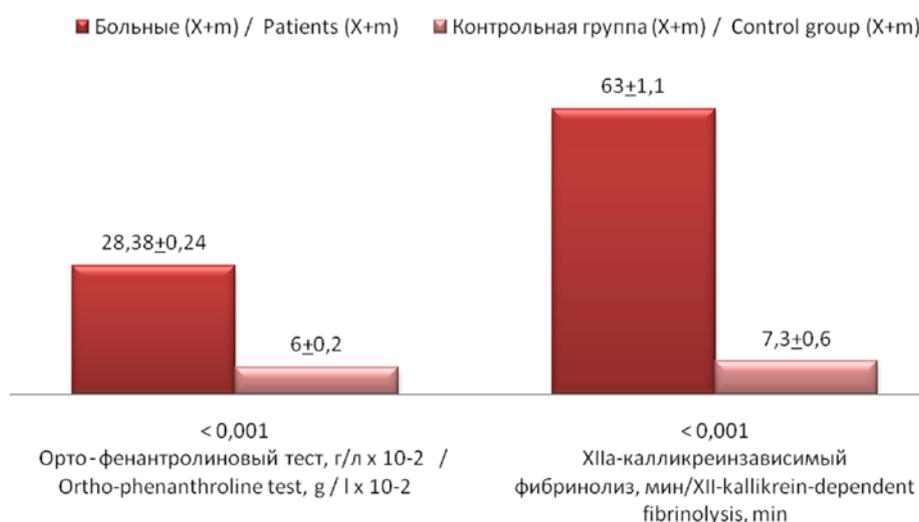


Рис. 9. Показатели тромбинемии и фибринолиза у больных с распространенными флегмона мягких тканей и сепсисом.

Fig. 9. Indicators of thrombinemia and fibrinolysis in patients with advanced soft tissue phlegmons and sepsis.

справа – воспалительный инфильтрат 10,0 × 10,0 см. Пальпация данных областей выражено болезненна, с повышенной местной температурой, определяются положительные симптомы размягчения и флюктуации, паховые лимфоузлы справа увеличены до 2,0 см в диаметре, плотные, болезненные при пальпации, подвижные. Анализ крови: лейкоциты: $28,8 \times 10^9/\text{л}$ (ю – 3, п – 16, с – 79, л – 25, м – 8), гемоглобин – 104 г/л, тромбоциты – $103 \times 10^9/\text{л}$. Изменения в биохимическом анализе – мочевины: 11,0 мм/л, креатинин: 155,6 мкм/л, АЛТ: 80 Е/л, АСТ: 85 Е/л, К: 2,8 мм/л, Na: 122,7 мм/л, остальные показатели были в пределах нормы. Анализ мочи: показатели в пределах нормы. УЗИ забрюшинного пространства, мягких тканей бедра и ягодицы: в подвздошной области справа лоцируется объемное образование с четкими контурами, вытянутой формы, однородной структуры, повышенной эхогенности, с подвижным содержимым, без убедительного кровотока при ЦДК. Ближе к лону определяется образование пониженной эхогенности неоднородной структуры, без кровотока при ЦДК, с формированием свищевого хода. В области бедра и ягодицы справа подкожно-жировая клетчатка утолщена, за счет участков сниженной эхогенности, при ЦДК без кровотока. Обнаружены признаки флегмоны подвздошной области справа, признаки флегмоны бедра и ягодицы.

Больной выставлен диагноз: распространенная гнойно-некротическая межмышечная флегмона бедра, ягодичной, паховой области и забрюшинного пространства справа. Сепсис. Полиорганная (печечно-почечная) недостаточность.

По экстренным показаниям сделана операция: вскрытие и дренирование флегмоны забрюшинного пространства, паховой области, ягодицы и бедра справа. В забрюшинном пространстве около 400 мл желтого гноя. В области бедра, паховой области и ягодицы получено около 300 мл гноя желтого цвета. Портняжная мышца бедра, прямая мышца бедра с некрозами, местами пропитаны гноем. Некротически измененные участки мышц иссечены. Поверхностная фасция передней брюшной стенки и паховой области с некрозами серого цвета. Поверхностные фасции паховой и подвздошной областей частично иссечены. Выполнено дренирование ран марлевыми тампонами с раствором хлоргексидина. При бактериологическом исследовании раневого экссудата идентифицирована *Klebsiella pneumoniae* (10^5 – КОЕ), чувствительная к ряду препаратов – цефтазидим, цефатоксим, карбапенемы, клиндамицин, левофлоксацин, амикацин. Бактериологическое исследование крови: *staphylococcus aureus* (10^5 – КОЕ), чувствительный к пенициллину (кроме оксациллина), цефалоспорином 1–4 поколений, карбапенемам, клиндами-

Таблица 5. Динамика показателей системы гемостаза и фибринолиза на 8–10 день у больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом
Table 5. Dynamics of indicators of the blood coagulation and fibrinolysis system on day 8–10 in patients with advanced soft tissue phlegmons and sepsis

Тесты / Tests	1 группа (n = 46) / Group 1 (n = 46)		2 группа (n = 46) / Group 2 (n = 46)		p
	X	± m	X	± m	
Активированное частичное тромбопластиновое время, с / Activated partial thromboplastin time, s	36,5	0,93	41,4	2,21	< 0,05
Аутокоагуляционный тест на 10 мин., с / Auto-coagulation test at 10 min., s	13,1	1,21	18,5	1,31	< 0,001
Протромбиновое время, с / Prothrombin time, s	17,1	0,59	19,3	1,01	< 0,05
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ / Platelets, $\cdot 10^9/\text{л}$	266,1	31,0	118,6	9,15	< 0,001
Тромбиновое время, с / Thrombin time, s	28,1	0,73	36,4	3,2	< 0,05
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	3,48	0,25	5,9	0,12	< 0,001
Антитромбин III, % / Antithrombin III, %	69,2	1,27	49,8	3,49	< 0,001
Индекс резерва плазминогена, % / Plasminogen reserve index, %	69,9	2,1	59,8	1,35	< 0,001
Орто-фенантролиновый тест, г/л $\cdot 10^{-2}$ / Ortho-phenanthroline test, g/l $\cdot 10^{-2}$	13,6	0,71	19,6	0,89	< 0,001
XIIa-калликреинзависимый фибринолиз, мин. / XIIa-kallikrein-dependent fibrinolysis, min.	32,2	2,52	43,2	5,16	< 0,05

цину, левофлоксацину, моксифлоксацину, амикацину. В связи с тяжестью состояния больная переведена в отделение анестезиологии-реанимации.

Больная получала антибактериальную терапию (ципрофлоксацин, цефтриаксон внутривенно), инфузионную терапию (раствор Рингера и хлорида натрия 0,9 %, глюкозу 5 % и реополиглюкин), кеторол внутримышечно.

Состояние тяжелое. В сознании, дезориентирована, заторможена. Сохранился болевой синдром, высокий фебрилитет до 38,8 °С. Снижение АД до 85/60 мм.рт.ст. и повышение пульса до 100 в минуту. Диурез снижен до 400 мл. Анализ крови: лейкоциты: $26,0 \times 10^9/\text{л}$ (ю – 2, п – 15, с – 80, л – 30, м – 9), гемоглобин-105 г/л, мочевины 12,1 мм/л, креатинин –

125,7 мкм/л, АЛТ – 76 Е/л, АСТ – 78 Е/л, К – 3,3 мм/л, Na – 126,3 мм/л.

При исследовании системы гемостаза определялись признаки ДВС-синдрома: тромбинемия (РФМК $28 \text{ г/л} \times 10^{-2}$), значительное снижение уровня АТ-III и индекса резерва плазминогена (50,7 % и 57 % соответственно), гипофибриногемия (фибриноген 1,5 г/л), депрессия фибринолиза (ХПа-3Ф – 60,1 мин).

В связи с тяжестью течения воспалительного процесса, подключен криоплазменно-антиферментный комплекс – инфузии СЗП (всего перелито 6400 мл плазмы за 8 дней), подкожные введения гепарина по 5000 ЕД 2 раза в сутки на протяжении 9 дней, гордокс (всего введено 4 000 000 КИЕ за 6 дней).

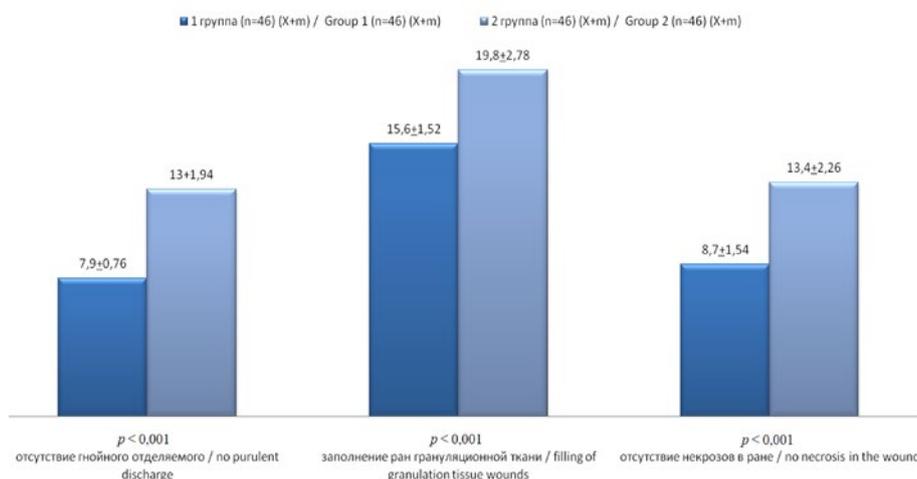


Рис. 10. Динамика течения раневого процесса у больных распространенными флегмонами мягких тканей и сепсисом.

Fig. 10. Dynamics of the course of the wound process in patients with advanced soft tissue phlegmons and sepsis.

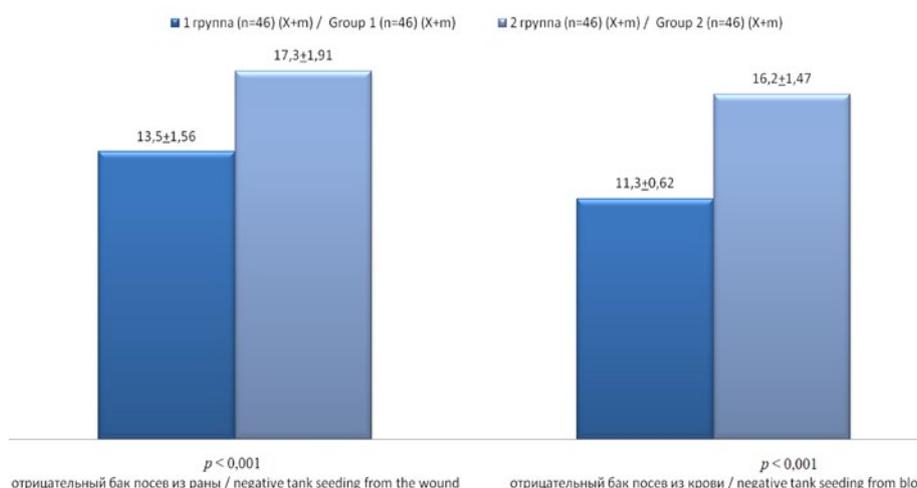


Рис. 11. Динамика бактериологических исследований раневого экссудата и периферической крови у больных распространенными флегмонами мягких тканей и сепсисом.

Fig. 11. Dynamics of bacteriological studies of wound exudate and peripheral blood in patients with advanced soft tissue phlegmons and sepsis.

На 3-е сутки больная переведена из отделения реанимации в отделение гнойной хирургии. Показатели гемодинамики улучшились (давление 90/60 мм.рт.ст., пульс 99 в минуту). Диурез снижен до 500 мл.

На 6-е сутки после начала применения криоплазменно-антиферментного комплекса состояние больной улучшилось, средней степени тяжести. Больная контактна, ориентирована в пространстве и времени, адекватна. Кожные покровы телесного цвета. Уменьшился болевой синдром, нормализовалась температура тела. Показатели гемодинамики нормализовались. Локальный статус: купировались отек и гиперемия подвздошной, паховой и ягодичной областей, области бедра справа. В подвздошной

области с переходом на паховую область справа рана размером 15,0 × 6,0 см, в области правого бедра имелись три раны: по передней поверхности размером 17,0 × 7,0 см, по задней поверхности размером 10,0 × 5,0 см, по медиальной поверхности размером 7,0 × 4,0 см, в области ягодицы справа рана – 10,0 × 5,0 см. В ранах фибрин, участки подкожно-жировой клетчатки серого цвета, формируются участки грануляционной ткани, отделяемое серозно-гнойное. Местное лечение антисептиками дополнено борной кислотой и йодопионом. К антибактериальной терапии добавлен амикацин.

На 10-е сутки состояние больной удовлетворительное. Гемодинамика стабильная. Диурез в норме. Локальный статус: отека, гиперемии подвздош-

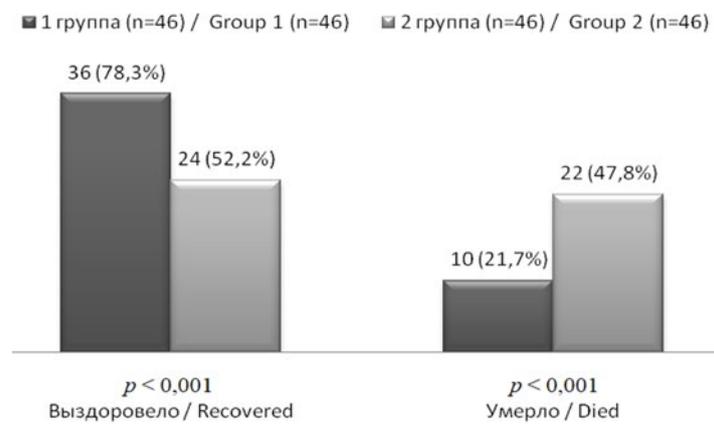


Рис. 12. Исходы лечения у больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом.

Fig. 12. Treatment outcomes in patients with advanced soft tissue phlegmons and sepsis.

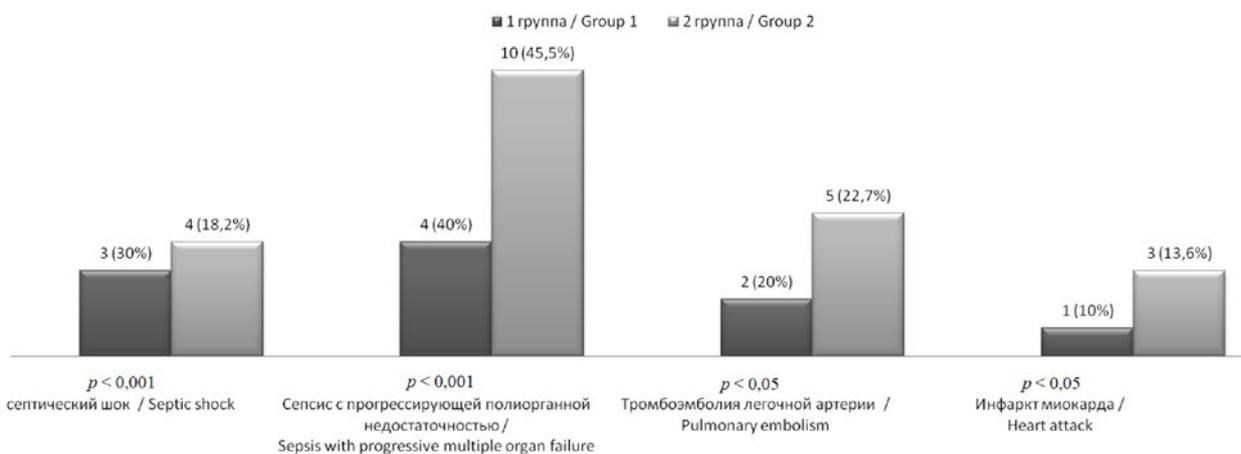


Рис. 13. Непосредственные причины смерти у больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом.

Fig. 13. Direct causes of death in patients with advanced soft tissue phlegmons and sepsis.

ной, паховой и ягодичной областей, на бедре нет. В подвздошной области с переходом на паховую область справа рана размером 15,0 × 6,0 см, в области правого бедра раны по передней поверхности бедра размером 17,0 × 7,0 см, по задней поверхности размером 10,0 × 5,0 см, по медиальной поверхности размером 7,0 × 4,0 см, в области ягодицы справа рана – 10,0 × 5,0 см. В ранах по краям скудные наложения фибрина, подкожно-жировая клетчатка, мышцы и фасции жизнеспособны, раны заполняются грануляционной тканью, отделяемое серозное светло-желтого цвета. При бактериологическом исследовании раневого экссудата и крови роста микрофлоры нет.

На 20-е сутки состояние больной удовлетворительное. Гемодинамика стабильная. Диурез в норме. Локальный статус: отека, гиперемии подвздошной, паховой и ягодичной областей, области бедра нет. В подвздошной области с переходом на паховую область справа рана размером 15,0 × 6,0 см, в области правого бедра раны по передней поверхности бедра размером 17,0 × 7,0 см, по задней поверхности размером 10,0 × 5,0 см, по медиальной поверхности размером 7,0 × 4,0 см, в области ягодицы справа рана – 10,0 × 5,0 см. Поверхность ран выполнена здоровой грануляционной тканью, отделяемое отсутствует. Выполнена вторичная хирургическая обработка ран с наложением швов. По правому фланку и в паховой области установлен трубчатый дренаж для проточно-промывного дренирования. Анализ крови от 03.12.19: Нв-91 г/л, лейкоциты: $5,9 \times 10^9$ /л. Тромбоциты: 357×10^9 /л. Показатели биохимического анализа крови в пределах нормы. При исследовании системы гемостаза определялись нормализация показателей гемокоагуляции и фибринолиза: РФМК – 4,7 г/л $\times 10^{-2}$, АЧТВ – 36,4 сек, ПТВ – 18,8 сек, ТВ – 20,0 сек, фибриноген – 3,7 г/л, АТ-III – 80,9 %, ИРП – 82,4 %, XIIa-3Ф – 7,4 мин. УЗИ брюшинного пространства, мягких тканей паховой области, бедра и ягодицы: неравномерное утолщение и понижение эхогенности подкожно-жировой клетчатки, незначительное количество межтканевого выпота в виде тонких гипозоногенных участков, затеков, карманов, инфильтратов, свободной жидкости не лоцируется. Сохраняются признаки незначительного лимфостаза.

05.12.2019 г. больная выписана из клиники под наблюдением амбулаторного хирурга в удовлетворительном состоянии. Контрольный осмотр через 5 месяцев – больная здорова.

Можно сделать вывод, что у больной с сепсисом и полиорганной недостаточностью в усугублении течения воспалительного процесса определенную роль играли нарушения гемостаза, которые выража-

лись в уменьшении уровней АТ-III и ИРП, депрессии фибринолиза, выраженном истощении противосвертывающих факторов. Добавление в комплексное лечение КАК повысило эффективность антибактериальной терапии, способствовало купированию сепсиса и полиорганной дисфункции и позволило достигнуть выздоровления больной.

При анализе течения раневого процесса отмечалось снижение сроков очищения ран от некротических масс. Так некротически измененные ткани отсутствовали в ране в первой группе на 4,7 дней раньше, чем во второй ($< 0,001$). Заполнение ран грануляционной тканью в первой группе происходило на 4,2 дня раньше, чем во второй ($< 0,001$) (рис. 10). По результатам бактериологического исследования раневого экссудата и периферической крови отмечено отсутствие микроорганизмов в исследуемом материале раньше в основной группе на 5,8 и 4,9 дней соответственно (рис. 11).

Использование в составе комплексного лечения у больных распространенными флегмонами мягких тканей и сепсисом криоплазменно-антиферментного комплекса позволило снизить количество летальных исходов с 47,8 % до 21,7 % (рис. 12).

Анализ непосредственных причин смерти больных распространенными флегмонами мягких тканей и сепсисом показал, что основными причинами были септический шок и нарастающая полиорганная недостаточность. Так же, у пациентов первой группы, которые в комплексном лечении получали криоплазменно-антиферментную терапию количество тромботических тромбоэмболических осложнений было ниже в 2,7 раз ($< 0,05$) (рис. 13).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение криоплазменно-антиферментного комплекса, который включает СЗП, гепарин, ингибиторы протеиназ, у больных распространенными флегмонами мягких тканей и сепсисом эффективно устраняет тромбогеморрагический синдром, что улучшает микроциркуляцию в гнойно-воспалительных очагах и пораженных паренхиматозных органов, улучшая поступление в эти очаги антибактериальных препаратов. При этом наблюдается улучшение течения раневого процесса, так раны быстрее очищаются от некротических масс и заполняются здоровой грануляционной тканью, что позволяет выполнить пластическое закрытие раневого дефекта в 1,6 раз быстрее. Сокращается летальность в 2,2 раза и снижается в структуре летальных исходов количество тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Список источников

1. Гельфанд Б. Р. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е издание. М., 2015.
2. Гусаров В. Г., Карпов О. Э., Замятин М. Н. Антибиотикорезистентность хирургических инфекций: современное состояние проблемы. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2017;12(2):95–102.
3. Венгеров Ю. Я., Нагибина М. В., Угриновава А. П., Сафонова А. П., Матосова С. В., Свистунова Т. С. и др. Сепсис. Анализ современных концепций. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016;(1(14)):119–127.
4. Хацко В. В., Потапов В. В., Зенин О. К. Этиология, патогенез и диагностика сепсиса (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017;(3(43)):139–150. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2017-3-15>
5. Гоманова Л. И., Фокина М. А. Современные представления о патогенетических механизмах септического шока. Электронное научное издание Альманах Пространство и Время. 2018;16(3-4):120–131. <https://doi.org/10.24411/2227-9490-2018-12072>
6. Литвицкий П. Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1(73)):82–92.
7. Морозов В. Н., Гладких П. Г., Хадарцева К. А. Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное Издание. 2016;(1):241–252. <https://doi.org/10.12737/18605>
8. Кемеров С. В. Диагностика и лечение при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Казанский медицинский журнал. 2012;93(2):364–366. <https://doi.org/10.17816/KMJ2337>
9. Дюсупов К. Б., Кенбаев В. О. Бактериальная микрофлора и свойства микрофлоры при абсцессах и флегмонах челюстно-лицевой области. Вестник КазНМУ. 2013;(4(1)):225–227.

References

1. Gelfand B R. Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. 2nd edition. Moscow, 2015. (In Russ.).
2. Gusarov V G, Karpov O E, Zamyatin M N. Antibiotic resistance of surgical infections: the current state of the problem. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov. 2017;12(2):95–102. (In Russ.).
3. Vengerov Yu Ya, Nagibina M V, Ugrinovava A P, Safonova A P, Matosova S V, Svistunova T S, et al. Sepsis. Analysis of modern concepts. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2016;(1(14)):119–127. (In Russ.).
4. Khatsko V V, Potapov V V, Zenin O K. Etiology, pathogenesis and diagnosis of sepsis (a review of literature). News of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences. 2017;(3(43)):139–150. (In Russ.). <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2017-3-15>
5. Gomanova L I, Fokina M A. Modern ideas about the pathogenetic mechanisms of septic shock. Electronic Scientific Edition Almanac Space and Time. 2018;16(3-4):120–131. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2227-9490-2018-12072>
6. Litvitsky P F. Violations of regional blood flow and microcirculation. Regional blood flow and microcirculation disorders. 2020;19(1(73)):82–92. (In Russ.).
7. Morozov V N, Gladkikh P G, Khadartseva K A. Disseminated intravascular coagulation (literature review). Bulletin of New Medical Technologies. Electronic Edition. 2016;(1):241–252. (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/18605>
8. Kemerov S V. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation syndrome. Kazan Medical Journal. 2012;93(2):364–366. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/KMJ2337>
9. Dyusupov K B, Kenbaev V O. Bacterial microflora and microflora properties in abscesses and phlegmon of the maxillofacial region. Bulletin of KazNMU. 2013;(4(1)):225–227. (In Russ.).

Информация об авторах:

Цеймах Евгений Александрович ✉ – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-8688>, SPIN: 1135-6485, AuthorID: 469383

Зинченко Виктор Юрьевич – ассистент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Российская Федерация; врач-хирург отделения гнойной хирургии КГБУЗ «Городская больница № 8», г. Барнаул, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9475-2809>, SPIN: 6499-4011, AuthorID: 1061877

Лавриненко Ольга Юрьевна – главный врач КГБУЗ «Городская больница № 8», г. Барнаул, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2022-5402>

Черненко Владимир Викторович – к.м.н., доцент, заведующий отделением гнойной хирургии КГБУЗ «Городская больница № 8», г. Барнаул, Российская Федерация; доцент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0532-8067>

Калашников Александр Викторович – врач-хирург отделения гнойной хирургии КГБУЗ «Городская больница № 8», г. Барнаул, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5239-7327>

Шалабод Елена Алексеевна – заведующая отделением лаборатории КГБУЗ «Городская больница № 8», г. Барнаул, Российская Федерация.

Цеймах Михаил Евгеньевич – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7442-9729>, SPIN: 9171-9381, AuthorID: 1040351

Information about authors:

Evgeny A. Tseimakh ✉ – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy of the Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-8688>, SPIN: 1135-6485, AuthorID: 469383

Viktor Yu. Zinchenko – Assistant of the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy of the Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; doctor–surgeon of the Department of Purulent Surgery of the City Hospital No. 8, Barnaul, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9475-2809>, SPIN: 6499-4011, AuthorID: 1061877

Olga Yu. Lavrinenko – Chief physician of City Hospital No. 8, Barnaul, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2022-5402>

Vladimir V. Chernenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department. department of Purulent Surgery of the City Hospital No. 8, Barnaul, Russian Federation; Associate Professor of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy of the Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0532-8067>

Alexander V. Kalashnikov – surgeon of the Department of Purulent Surgery of the City Hospital No. 8, Barnaul, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5239-7327>

Elena A. Shalabod – Head of the Department. department of the laboratory of the City Hospital No. 8, Barnaul, Russian Federation.

Mikhail E. Tseimakh – 5th year student of the Faculty of Medicine of the Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7442-9729>, SPIN: 9171-9381, AuthorID: 1040351

Вклад авторов:

Цеймах Е. А., Черненко В. В., Зинченко В. Ю. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала;

Цеймах Е. А., Черненко В. В. – научное редактирование;

Зинченко В. Ю., Калашников А. В., Лавриненко О. Ю., Цеймах М. Е. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;

Зинченко В. Ю., Калашников А. В., Шалабод Е. А. – сбор, анализ и интерпретация данных, ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Authors contribution:

Tseimakh E. A., Chernenko V. V., Zinchenko V. Yu. – the concept and design of the study, writing the text, processing the material;

Tseimakh E. A., Chernenko V. V. – scientific editing;

Zinchenko V. Yu., Kalashnikov A. V., Lavrinenko O. Yu., Tseimakh M. E. – technical editing, bibliography design, preparation of illustrations;

Zinchenko V. Yu., Kalashnikov A. V., Shalabod E. A. – data collection, analysis and interpretation, operation assistance, article preparation.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ИМПЛАНТАЦИИ СЕТЧАТОГО ПОЛИПРОПИЛЕНОВОГО ПРОТЕЗА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Е. Е. Лукоянычев^{1✉}, С. Г. Измайлов¹, А. Е. Леонтьев¹, А. А. Миронов^{2,3}, В. О. Никольский¹, Д. А. Евсюков¹, В. А. Емельянов¹

1. Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Березова, г. Нижний Новгород, Российская Федерация
 2. Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Российская Федерация
 3. ННГУ им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Российская Федерация
- ✉ egor-lukoianychev@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Совершенствование технологии протезирующей пластики передней брюшной стенки при грыжах посредством фармакологической регуляции местного и системного воспалительного ответа, стимулирования репаративной регенерации.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 52 крысах чистой линии в равных условиях вивария. Всем животным выполняли имплантацию сетчатого полипропиленового протеза по типу on-lay I группа получала исключительно 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, то есть специфического фармакологического лечения не получала; II группа – ксимедон, III группа – калия оротат, IV группа – метилурацил.

Результаты. Все исследуемые препараты пиримидинового ряда (ксимедон, оротат калия, метилурацил) оказывают значимое влияние на локальный и системный воспалительный процесс. Рост ИЛ-10 и ФНО-а ассоциированы с увеличением площади жидкостных включений. Применение оротата калия и метилурацила в послеоперационном периоде нецелесообразно, так как ассоциировано с повышенным риском кровоизлияний и острых парапротезных жидкостных скоплений. Приём ксимедона после операции ассоциирован с ускоренным ростом сосудов и грануляционной ткани, уменьшением жидкостных включений, однако сопряжён с незначимым увеличением риска тканевых кровоизлияний.

Заключение. Фармакологическая регуляция воспалительных и регенераторных процессов препаратом ксимедон в периоперационном периоде протезирующей пластики можно рассматривать как один из новых перспективных способов улучшения результатов хирургического лечения пациентов с грыжами живота, что требует дальнейшего клинического изучения.

Ключевые слова:

грыжа, герниопластика, передняя брюшная стенка, пиримидиновые производные, ксимедон

Для корреспонденции:

Лукоянычев Егор Евгеньевич – к.м.н., доцент, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

Адрес: 603011, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, ул. Октябрьской революции, д. 66а

E-mail: egor-lukoianychev@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>

SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Лукоянычев Е. Е., Измайлов С. Г., Леонтьев А. Е., Миронов А. А., Никольский В. О., Евсюков Д. А., Емельянов В. А. Фармакологическое сопровождение периоперационного периода имплантации сетчатого полипропиленового протеза (экспериментальное исследование). Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 91-102. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-8>.

Статья поступила в редакцию 10.06.2021; одобрена после рецензирования 27.01.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Лукоянычев Е. Е., Измайлов С. Г., Леонтьев А. Е., Миронов А. А., Никольский В. О., Евсюков Д. А., Емельянов В. А., 2022

PHARMACOLOGICAL SUPPORT IN THE PERIOPERATIVE PERIOD OF IMPLANTATION OF A POLYPROPYLENE MESH PROSTHESIS (EXPERIMENTAL STUDY)

E. E. Lukoyanychev^{1✉}, S. G. Izmajlov¹, A. E. Leontev¹, A. A. Mironov^{2,3}, V. O. Nikolskij¹, D. A. Evsjukov¹, V. A. Emelyanov¹

1. City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russian Federation

2. Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

3. Lobachevsky University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

✉ egor-lukoyanychev@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. was to improve the technology of prosthetic repair of the anterior abdominal wall patients with hernias by means of pharmacological regulation of the local and systemic inflammatory response and stimulation of reparative regeneration.

Materials and methods. The study was carried out on 52 pure line rats in vivarium. All animals have on-lay implantation of a polypropylene mesh implantant. Group I have no specific pharmacological treatment receive (0.9 % sodium chloride solution); group II – receive solution of xymedon, group III – potassium orotate, group IV – methyluracil.

Results. Identified that all investigated drugs of the pyrimidine series (xymedon, potassium orotate, methyluracil) have a significant effect on the local and systemic inflammatory process. The growth of IL-10 and TNF- α are associated with an increase in the area of liquid inclusions. The use of potassium orotate and methyluracil in the postoperative period is inappropriate, as it is associated with an increased risk of hemorrhage and acute paraprosthesis fluid accumulations. Taking xymedon after surgery is associated with an accelerated growth of blood vessels and granulation tissue, a decrease in fluid inclusions, but is associated with an insignificant increase in the risk of tissue hemorrhage.

Conclusion. Pharmacological regulation of inflammatory and regenerative processes with xymedon in the perioperative period of prosthetic repair could guide the development of surgical treatment of patients with abdominal hernias, which requires further clinical study.

Keywords:

hernia, hernioplasty, anterior abdominal wall, pyrimidine series, xymedon

For correspondence:

Egor E. Lukoyanychev – Cand. Sci. (Med.), associate professor, consultant City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Address: 66a Oktyabrskaya revolyutsii str., Nizhny Novgorod 603011, Russian Federation

E-mail: egor-lukoyanychev@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>

SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Lukoyanychev E. E., Izmajlov S. G., Leontev A. E., Mironov A. A., Nikolskij V. O., Evsjukov D. A., Emelyanov V. A. Pharmacological support in the perioperative period of implantation of a polypropylene mesh prosthesis (experimental study). Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(1): 91-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-8>.

The article was submitted 10.06.2021; approved after reviewing 27.01.2022; accepted for publication 14.03.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на достигнутые успехи абдоминальной хирургии проблема грыж передней брюшной стенки остаётся актуальной.

Грыжи передней брюшной стенки занимают более 95 % всех грыж живота: передовой вклад в их структуру вносят паховые – до 40 %, и послеоперационные – 20–26 % [1–3].

Частота осложнений после открытых операций по поводу паховой грыжи варьируется от 15 % до 28 %: наряду задержкой мочеиспускания и ранней болью, гематомы и серомы составляют 8–22 %. Несмотря на ширящееся распространение [4] лапароскопического способа лечения грыж, обеспечивающего снижение длительности госпитального этапа, быстрый и комфортный реабилитационный период [5] встречаемость серомы области имплантации оценивается в 7–12 % [6]. Рецидивы после традиционных способов герниопластики составляют 2–20 %, а повторные – у 35–40 % пациентов [7–8].

Встречаемость рецидива при инцизионных грыжах в течении 23,8 месяцев после операции составляет от 12,8 % [9] до 69 % у пациентов высокого риска [10]. Даже техника *sublay* – признанный «золотой стандарт», ассоциирована с 2–14,9 % рецидивов [11–15].

Особую актуальность придаёт тот факт, что 47–80 % пациентов с паховыми и послеоперационными грыжами находятся в трудоспособном возрасте 21–60 лет [16–18]. Решение проблем лечения и предупреждения грыж передней брюшной стенки имеет значительный потенциал повышения трудоспособности населения и снижения финансовых затрат на здравоохранение [19], улучшения качества жизни пациента и косметического эффекта [15].

Кроме того, наблюдается отчётливая тенденция к росту встречаемости грыж передней брюшной

стенки, что заставляет разрабатывать новые меры по предупреждению и лечению общих и местных осложнений после хирургических вмешательств на органах брюшной полости, прибегать к превентивной протезирующей пластике у пациентов высокого риска.

В резолюции XII научной конференции «Актуальные вопросы герниологии» 2015 г. указывается, что на современном этапе развития герниологии протезирующие методы пластики сохраняют приоритет при лечении пациентов с дефектами брюшной стенки, а в резолюции X конференции – перспективным направлением на ближайшую перспективу признана активизация исследований в области морфологии и биомеханики брюшной стенки, изучение технологий для её регенерации, а также расширение экспериментальных исследований по изучению новых материалов и технологий.

Внедрение новых способов сепарационной герниопластики, основанных на неконтролируемом разделении анатомических структур брюшной стенки, предъявляет особые требования к хирургической технологии: пластическому материалу, инструментально-техническому обеспечению, способу закрытия раны и фармакологическому сопровождению, особенно в условиях повышенного внутрибрюшного давления и натяжения тканей.

В связи с многофакторным благоприятным воздействием на локальный раневой процесс и организм в целом, внимание привлёк препарат пиримидинового ряда – ксимедон. Ранее уже были выявлены его мембраностабилизирующее, цитопротекторное, регенераторное, бактериостатическое, иммуностимулирующее и радиопротекторное действия [20–24].

Одним из ключевых моментов патогенеза послеоперационных осложнений, у 31–69 % пациентов, является снижение локальной резистентности тканей к инфекции после хирургической агрессии и/



Рис. 1. Этапы имплантации сетчатого протеза.

Fig 1. Mesh implantation stages.

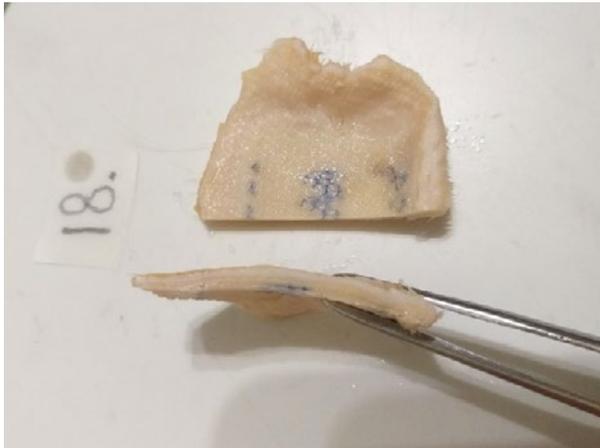


Рис. 2. Подготовка препарата из забранного лоскута.

Fig. 2. Preparing the implant from flap taken earlier.

или ассоциированная воспалительная реакция парапротезных и паравульварных тканей, особенно при запланированном оставлении инородного тела (шовный материал, имплантат, аппарат) [25–27]. Анализ литературы показывает, что дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами не только отражает, но и влияет на интенсивность и длительность реакции организма в области оперативного вмешательства при протезирующей пластике [28–30]. Однако, возможности коррекции цитокинового профиля в герниологии изучены недостаточно.

Таким образом, применение ксимедона в периоперационном периоде может обеспечить поливалентное фармакологическое сопровождение, что особенно важно в случаях дисбаланса воспалительных и противовоспалительных систем при использовании имплантатов и аппаратного способа закрытия лапаротомных ран.

В результате литературного поиска нами сформулирована гипотеза о том, что применение ксимедона

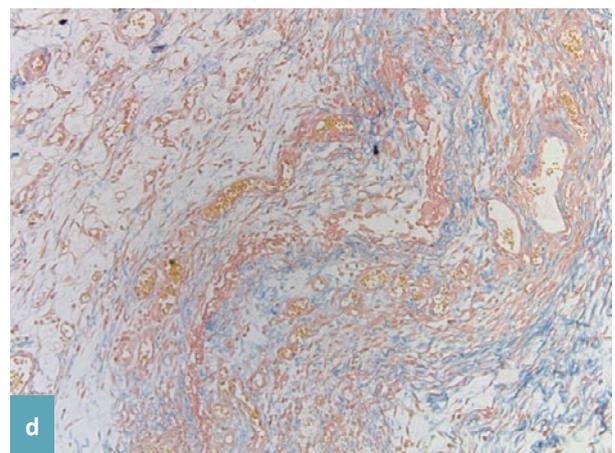
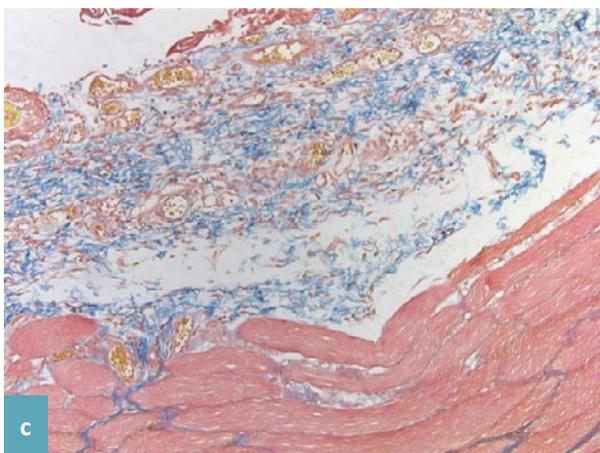
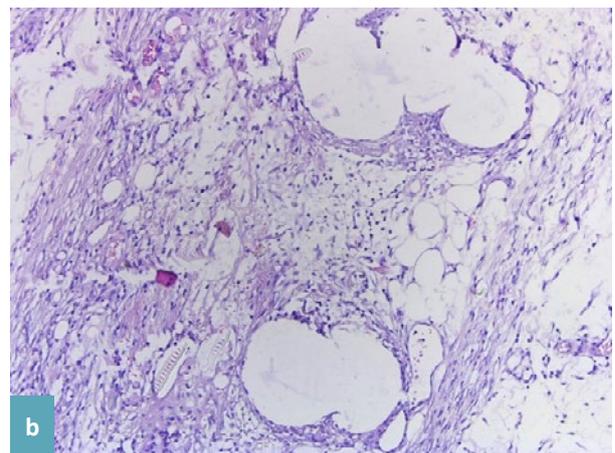
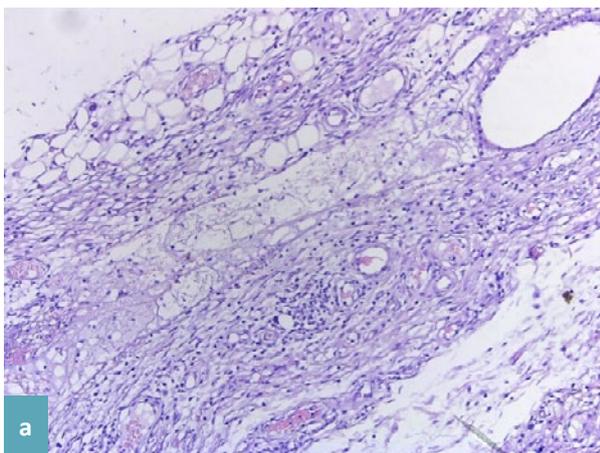


Рис. 3. Микрофото вертикального среза области имплантации «стандартного» полипропиленового протеза на 5 сутки после операции у крысы при применении 0,9 % раствора натрия хлорида. Окраска гематоксилином-эозином (а, б) и по Маллори (с, д). Увеличение: × 400.

Fig. 3. Micrograph of a vertical section of the implantation area of a "standard" polypropylene prosthesis on the 5th day after surgery in a rat when supplying 0.9 % sodium chloride solution. Staining with H&E (a, b) and Mallory (c, d). Magnification: × 400.

регулирует воспалительный ответ на хирургическую агрессию и инородное тело: угнетает экссудативные процессы, стимулирует пролиферацию и приживление сетчатого протеза.

Цель исследования: совершенствование технологии протезирующей пластики передней брюшной стенки при грыжах посредством фармакологической регуляции местного и системного воспалительного ответа, стимулирования репаративной регенерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 52 разнополых крысах чистой линии массой 417 ± 35 г (подобный размер животного позволяет, выполнить имплантацию сетки и получить достаточное количество материала) в условиях SPF-вивария. Исследование проводилось на базе лаборатории центра генетических коллекций лабораторных животных Федерального государствен-

ного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского» (ННГУ).

При работе руководствовались законодательными актами и документами: Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»; руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, 2005 г.; документы OECD по гармонизированным принципам Надежной лабораторной практики («Principles of Good Laboratory Practice») с внесенными изменениями от 1997 г., инкорпорированные в Директиву ЕС 2004/10/ЕС; кодекс федеральных регламентов FDA (Code of Federal Regulations, CFR), 1979 г.

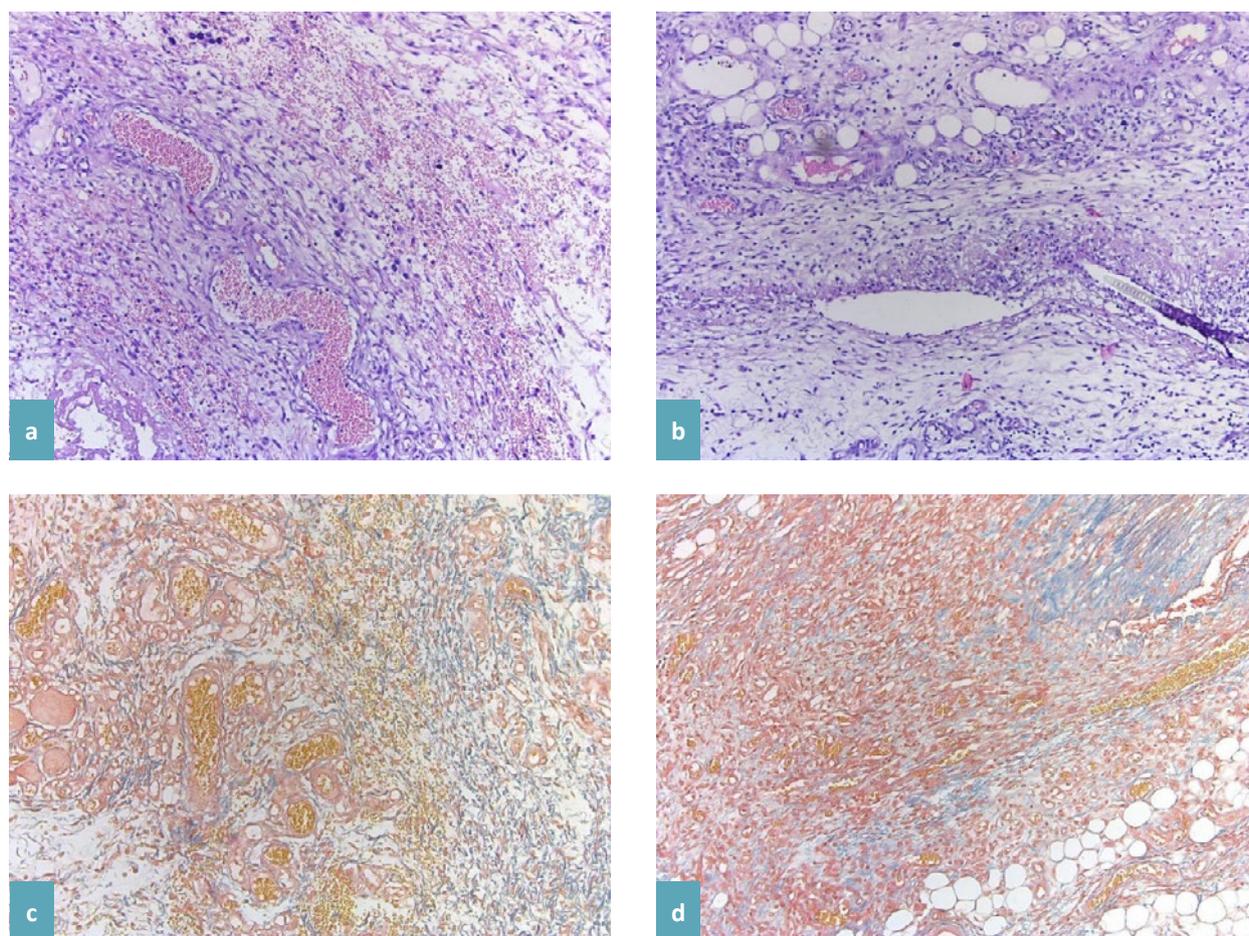


Рис. 4. Микрофото вертикального среза области имплантации «стандартного» полипропиленового протеза на 5 сутки после операции у крысы при применении ксимедона. Окраска гематоксилином-эозином (а, б) и по Маллори (с, д). Увеличение: $\times 400$.

Fig. 4. Micrograph of a vertical section of the implantation area of a "standard" polypropylene prosthesis on the 5th day after surgery in a rat using xymedon. Staining H&E (a, b) and Mallory (c, d). Magnification: $\times 400$.

Расчёт дозы выполняли на среднюю массу крысы в исследовании (417 г) от рекомендуемой суточной максимальной дозы на 1 человека весом 70 кг, согласно актуальной официальной инструкции к препарату. При перерасчёте дозировки лекарственных препаратов на животное коэффициент метаболизма (5,89–5,89 для крысы) в расчёт не применяли по причине того, что различные вещества имеют различный коэффициент метаболизма [30], а исследований по коэффициенту метаболизма препаратов пиримидинового ряда, а также по цитокинам в литературе не установлено.

Приготовление растворов на основе 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида проводили *ex tempore*. Введение препарата выполняли внутрижелудочным зондом с оливой по традиционной методике. I группа получала исключительно 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, то есть специфического фармакологического лечения не получала. II группа – ксимедон (хумедон,

АО «Татхимфармпрепараты», Россия) 21 мг/сут. III группа – калия оротат (kalii orotati, Renewal – ПФК «Обновление», Россия) 10,5 мг/сут. IV группа – метилурацил (methyluracil, Renewal – ПФК «Обновление», Россия) 14 мг/сут.

Все животные, вводимые лекарственные средства, а также забираемая кровь имела специальную маркировку, известную только руководителям эксперимента для обеспечения слепого характера исследования. Инвазивные процедуры (забор крови, внутрижелудочное ведение препарата, операция и вывод из эксперимента) выполнялись только в условиях ингаляционного наркоза изофлюраном (Fogan, AbbVie, США), на кислороде, ветеринарным испарителем VIP 3000 (Midmark, США) в наркозной камере и/или с применением наркозной маски. Забор крови выполняли в специализированную транспортную вакуумную пробирку Vacuette «Premium» (Greiner Bio-One, Австрия).

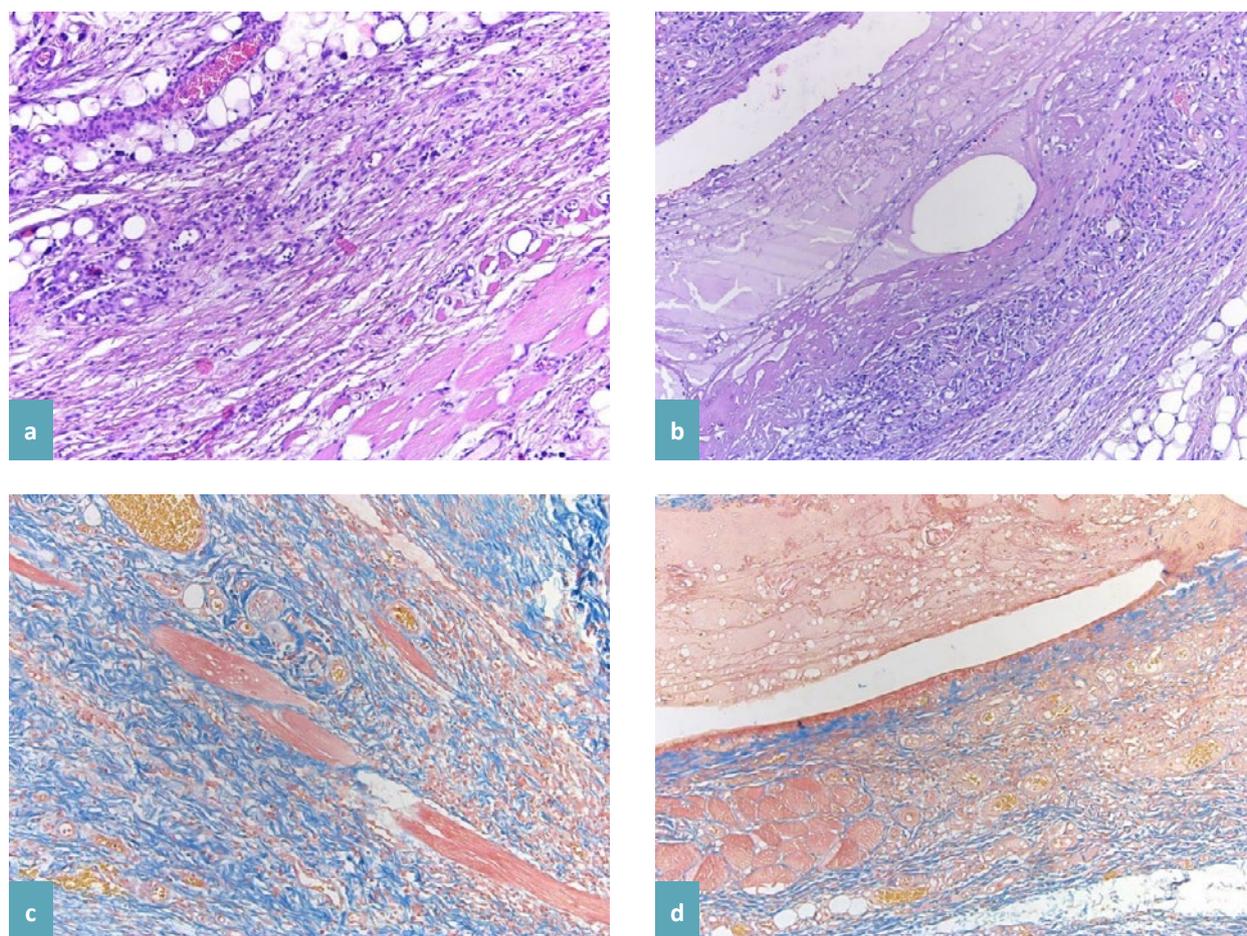


Рис. 5. Микрофото вертикального среза области имплантации «стандартного» полипропиленового протеза на 5 сутки после операции у крысы при применении оротата калия. Окраска гематоксилином-эозином (a, b) и по Маллори (c, d). Увеличение: × 400.

Fig. 5. Micrograph of a vertical section of the implantation area of a "standard" polypropylene prosthesis on the 5th day after surgery in a rat using potassium orotate. Staining H&E (a, b) and Mallory (c, d). Magnification: × 400.

Транспортировка биоматериала осуществлялась в термоконтейнере при температуре +4–8 °С (хранение материала без глубокой заморозки допускается в течение не более 2 недель). Исследование на интерлейкин-6 (далее – ИЛ-6) и интерлейкин-10 (далее – ИЛ-10), фактор некроза опухоли альфа (далее – ФНО-α) выполнялось лабораторией Гемохелп (Нижний Новгород) на иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Дупех, США).

Подготовка операционного поля заключалась в бритье триммером, двукратной обработке 0,5 % раствором хлоргексидина спиртового (РОСБИО, Россия) марлевой салфеткой и отграничением стерильной тканью. Разрез, длиной 3,5 см, выполняли в области холки животного в поперечном направлении стандартным хирургическим скальпелем (Тормед, Россия) (рис. 1). Скальпель использовали однократно (на 1 животное). С целью исключения возможности выгрызть швы и сетчатый протез исследуемым жи-

вотным имплантация выполнялась в область холки и спины, в слой между гиподермой и поверхностной фасцией (слой аналогичный передней брюшной стенке при методике onlay extraperitoneal). Подготовка участка имплантации проводили тупым путём.

Сетчатый протез 4 × 2 см, сложенный «гармошкой» устанавливали в подготовленный участок через рану, расправляли. Фиксировали протез двумя узловыми швами. В качестве шовного материала во всех случаях применяли нить капроновую кручёную 2–0 (Линтекс, Россия). Рану ушивали непрерывным швом.

На 5 сутки эксперимента под наркозом животному выполняли забор крови из хвостовой вены. Вывод животного из эксперимента производили декапитацией в отдельном от других животных помещении. Иссечение области имплантации на гистологическое и гистоморфометрическое исследования включал интактные ткани глубиной до межрёберных мышц и 1 см латеральнее участка имплантации (дерма,

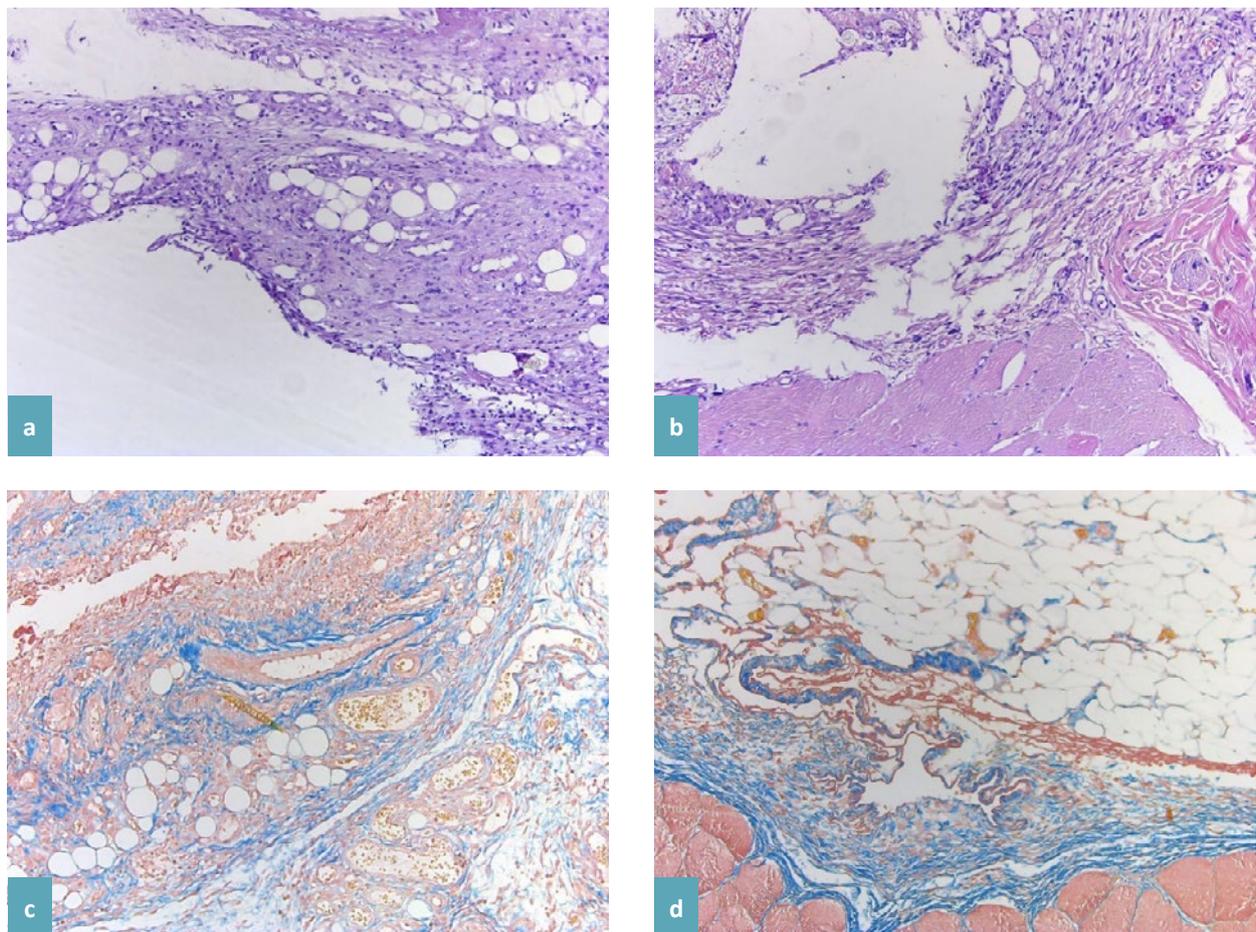


Рис. 6. Микрофото вертикального среза области имплантации «стандартного» полипропиленового протеза на 5 сутки после операции у крысы при применении метилурацила. Окраска гематоксилином-эозином (а, б) и по Маллори (с, д). Увеличение: × 400.

Fig. 6. Micrograph of a vertical section of the implantation area of a "standard" polypropylene prosthesis on the 5th day after surgery in a rat using methyluracil. Staining H&E (a, b) and Mallory (c, d). Magnification: × 400.

гиподерма, протез, фасция, мышцы) (рис. 2). Материал забирали отсечением бритвенным лезвием «Спутник» (Россия).

Расчёт статистических показателей выполняли в StatSoft Statistica 12.5 (64 bit). Все результаты описывали в формате Ме и оценивали непараметрическим способом в несвязанных группах U-критерием. При анализе применяли 5 % доверительный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При морфологическом исследовании на 5 день после операции в I (контрольной) группе животных отмечалась воспалительная лейкоцитарная инфильтрация в области протеза (рис. 3). Формирование ячеистых сером вокруг имплантата сопровождалось единичной экстравазацией эритроцитов. Вокруг протеза наблюдались слабовыраженные по объёму грануляции.

При применении ксимедона (II группа) воспалительная лейкоцитарная инфильтрация по сравнению с контролем менее выражена (рис. 4). В отличие от контроля четко прослеживалось полнокровие сосудов

в области хорошо развитой грануляционной ткани, вокруг протеза с большим количеством новообразованных сосудистых петель. Мышцы и гиподерма с единичными экстравазированными эритроцитами и лейкоцитарной инфильтрацией по периферии. Жидкостные скопления, по сравнению с другими группами, минимальны.

В III группе (с оротатом калия) лейкоцитарная инфильтрация очень слабая (рис. 5). Однако, имеется выраженный межклеточный воспалительный отёк в парапротезных тканях, окружающие ткани с жидкостными включениями. Умеренное полнокровие сосудов в области формирующейся молодой грануляционной ткани. В одном препарате около протеза выявлена крупная единичная серома, начинающая зарастать эндотелием.

В группе метилурацила (IV) воспалительная лейкоцитарная инфильтрация наибольшая среди всех групп (рис. 6). Кровоизлияния умеренные. Слабовыраженная сеть кровеносных сосудов с их хорошим наполнением. Множественные жидкостные скопления во всех фрагментах ткани. Объём грануляционной ткани вокруг протеза небольшой.

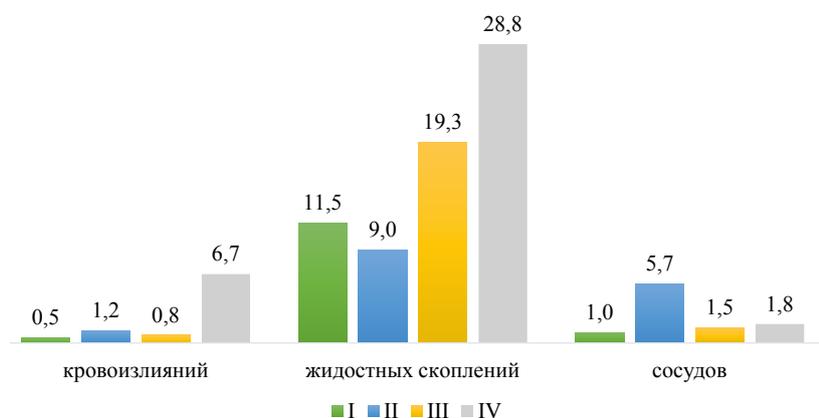


Рис. 7. Медиана площади объектов по результатам гистоморфометрии в группах, %.

Fig. 7. Median area of objects according to the results of histomorphometry in groups, %.

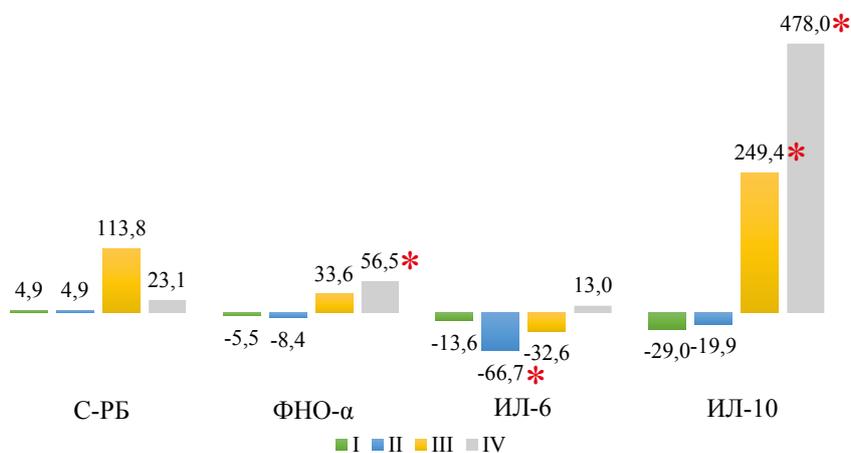


Рис. 8. Динамика медианы цитокинов крови в группах, %.

Fig. 8. Dynamics of median blood cytokines in groups, %.

Данные морфологии коррелируют с результатами гистоморфометрии.

Так, в группе животных, получавших ксимедон (II), статистически значимо отмечена наибольшая площадь сосудов (больше на 476 % по сравнению с контролем, $p = 0,01$, U-критерий) (рис. 7). Возможно, именно это обусловило значимое увеличение площади экстравазаций эритроцитов на 126 % ($p = 0,01$, U-критерий). Группа отличалась также и наименьшей площадью жидкостных скоплений, среди всех групп, меньшей чем в контроле на 23 % ($p = 0,13$, U-критерий).

Группы оротата калия и метилурацила значимо отличались большей площадью жидкостных скоплений по сравнению с контролем: на 67 % ($p = 0,04$, U-критерий) и 150 % ($p = 0,02$, U-критерий), соответственно. IV группа имела наибольшую в исследовании площадь кровоизлияний, превышающую контроль более чем в 11 раз ($p = 0,01$, U-критерий).

Демонстративен значимый рост ИЛ-10 после операции в группах оротата калия (III) и метилурацила (IV) в 3,5 раза и в 5,8 раза, соответственно, в сочетании с ростом С-РБ и ФНО-а (рис. 8).

Группа ксимедона отличалась от аналогов стабильным показателем С-РБ и ФНО-а, одномоментной депрессией ИЛ-6 на 67 % и ИЛ-10 на 20 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все исследуемые препараты пиримидинового ряда (ксимедон, оротат калия, метилурацил) оказывают значимое влияние на локальный и системный воспалительный процесс. Рост ИЛ-10 и ФНО-а ассоциированы с увеличением площади жидкостных включений. Применение оротата калия и метилурацила в послеоперационном периоде нецелесообразно, так как ассоциировано с повышенным риском кровоизлияний и острых парапротезных жидкостных скоплений. Приём ксимедона после операции ассоциирован с ускоренным ростом сосудов и грануляционной ткани, уменьшением жидкостных включений, однако сопряжён с незначимым увеличением риска тканевых кровоизлияний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакологическая регуляция воспалительных и регенераторных процессов препаратом ксимедон в периоперационном периоде протезирующей пластики можно рассматривать как один из новых перспективных способов улучшения результатов хирургического лечения пациентов с грыжами живота, что требует дальнейшего клинического изучения.

Список источников

1. Паршиков В. В., Самсонов А. А., Самсонов А. В. Ненатяжная пластика в лечении ущемленных грыж. Материалы Всерос. науч. конф. с междунар. участием. Тверь, 2008, 186 с.
2. Тимербулатов И. М. Фаязов Р. Р., Ямалов Р. А. Выбор метода оперативного лечения послеоперационных вентральных грыж. Современ. технологии и возможности реконструкт. восстановит. и эстетич. хирургии: материалы 1-й Междунар. конф. Под ред. В. Д. Федорова, А. А. Адамяна. М., 2008, 98 с.
3. Тарасова Н. К., Дыньков С. М., Кремлев. В. В., Стукова С. А. Анализ гнойных осложнений хирургического лечения грыж передней брюшной стенки. Материалы XII съезда хирургов России. Ростов-на-Дону, 2015, 111–113 с.
4. Юрасов А. В., Эттингер А. П., Шестаков А. Л. Основные тенденции хирургического лечения грыж. Резолюция XII научной конференции «Актуальные вопросы герниологии». М., 2015.
5. Агапов М. А., Горский В. А., Зрянин А. М., Скляр В. Ф., Садовников С. В. Применение лапароскопических технологий в лечении грыж передней брюшной стенки. Материалы XII съезда хирургов России. Ростов-на-Дону, 2015, 8–9 с.
6. Белоконев В. И., Гогия Б. Ш., Горский В. А., Ермаков Н. А., Ждановский В. В., Иванов И. С. и др. Паховые и послеоперационные грыжи. Национальные клинические рекомендации по герниологии. Серпухов, 2018, 101 с.
7. Van Ramshorst GH, Eker HH, Hop WCJ, Jeekel J, Lange JF. Impact of incisional hernia on health-related quality of life and body image: a prospective cohort study. *Am J Surg.* 2012 Aug;204(2):144–150. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.01.012>
8. Sartelli M, Coccolini F, van Ramshorst GH, Campanelli G, Mandalà V, Ansaloni L, et al. WSES guidelines for emergency repair of complicated abdominal wall hernias. *World J Emerg Surg.* 2013 Dec 1;8(1):50. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-8-50>
9. Bosanquet DC, Ansell J, Abdelrahman T, Cornish J, Harries R, Stimpson A, et al. Systematic Review and Meta-Regression of Factors Affecting Midline Incisional Hernia Rates: Analysis of 14,618 Patients. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138745>
10. Alnassar S, Bawahab M, Abdoh A, Guzman R, Al Tuwaijiri T, Louridas G. Incisional hernia postrepair of abdominal aortic occlusive and aneurysmal disease: five-year incidence. *Vascular.* 2012 Oct;20(5):273–277. <https://doi.org/10.1258/vasc.2011.0a0332>
11. Павленко В. В. Наружные грыжи живота (диагностика и лечение): Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004. Доступно по: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004071348.pdf. Дата обращения: 31.05.2021.

12. Жебровский В. В. Атлас операций на органах брюшной полости. Москва: Мед. информ. агентство (МИА), 2009, 459 с.
13. Schumpelick V, Junge K, Rosch R, Klinge U, Stumpf M. Retromuscular mesh repair for ventral incision hernia in Germany. *Chirurg*. 2002 Sep;73(9):888–894. <https://doi.org/10.1007/s00104-002-0535-0>
14. Post S, Weiss B, Willer M, Neufang T, Lorenz D. Randomized clinical trial of lightweight composite mesh for Lichtenstein inguinal hernia repair. *Br J Surg*. 2004 Jan;91(1):44–48. <https://doi.org/10.1002/bjs.4387>
15. Den Hartog D, Dur AHM, Tuinebreijer WE, Kreis RW. Open surgical procedures for incisional hernias. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD006438. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006438.pub2>
16. Федоров В. Д., Адамян А. А., Гогия Б. Ш. Лечение больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж. *Хирургия*. 2000;1:11–14.
17. Сахаутдинов В. Г., Галимов О. В., Сендерович Е. И. Выбор метода оперативного лечения больных с паховыми грыжами. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2002;(1):45–48.
18. Itani KMF, Hur K, Kim LT, Anthony T, Berger DH, Reda D, et al. Comparison of laparoscopic and open repair with mesh for the treatment of ventral incisional hernia: a randomized trial. *Arch Surg*. 2010 Apr;145(4):322–328. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.18>
19. Muysoms FE, Antoniou SA, Bury K, Campanelli G, Conze J, Cuccurullo D, et al. European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions. *Hernia*. 2015 Feb;19(1):1–24. <https://doi.org/10.1007/s10029-014-1342-5>
20. Кочнев О. С., Измайлов С. Г. Влияние ксимедона на заживление линейных ран. *Клиническая хирургия*. 1991;1:10–12.
21. Кочнев О. С., Измайлов С. Г. Влияние ксимедона на заживление послеоперационных ран в клинической практике. *Ксимедон*. Казань: Изд-во ИОФХ им. А. Е. Арбузова КФАН СССР. 1986:105–108.
22. Измайлов С. Г., Паршиков В. В. Ксимедон: настоящее и будущее. *Нижегородский медицинский журнал*. 2002;3:81–87.
23. Кочнев О. С., Измайлов С. Г. Ксимедон, как стимулятор репаративной регенерации в хирургической практике. *Казанский медицинский журнал*. 1990;5:373–375.
24. Измайлов С. Г. Антимикробное действие ксимедона. *Фармакология и токсикология фосфорорганических и биологически активных веществ*. Казань: Марийский полиграф. Комбинат. 1996;2:73.
25. Калиш Ю. И., Аметов Л. З., Шаюсупов А. Р., Рузиматов М. Х. Протезирующая пластика в условиях инфицированности вентральных грыж. *Материалы XII съезда хирургов России. Ростов-на-Дону, 2015*, 55–56 с.
26. Лаврешин П. М., Ефимов А. В., Гобеджишвили В. К., Жерносенко А. О., Гобеджишвили В. В., Юсупова Т. А. Послеоперационные вентральные грыжи: выбор пластики грыжевых ворот. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2015;10(2):61–64.
27. Höer J, Lawong G, Klinge U, Schumpelick V. Factors influencing the development of incisional hernia. A retrospective study of 2,983 laparotomy patients over a period of 10 years. *Chirurg*. 2002 May;73(5):474–480. <https://doi.org/10.1007/s00104-002-0425-5>
28. Иванов С. А., Корымасов Е. А., Кукина Ю. А., Горбунов Ю. В. Особенности лечения послеоперационных вентральных грыж у пациентов, перенесших панкреонекроз. *Материалы XII съезда хирургов России. Ростов-на-Дону, 2015*, 101–102 с.
29. Kokotovic D, Burcharth J, Helgstrand F, Gögenur I. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg*. 2017 Nov;402(7):1023–1037. <https://doi.org/10.1007/s00423-017-1618-1>
30. Edik EM, Rawls KD, Dougherty BV, Li ZI, Kolling GL, Ye P, et al. Reconciled rat and human metabolic networks for comparative toxicogenomics and biomarker predictions. *Nat Commun*. 2017 Feb 8;8:14250. <https://doi.org/10.1038/ncomms14250>

References

1. Parshikov VV, Samsonov AA, Samsonov AV. Non-tensioning plastic surgery in the treatment of strangulated hernias. *Materials of the All-Russian Scientific Conference with the international participation. Tver, 2008*, 186 p. (In Russ.).
2. Timerbulatov I M, Fayazov R R, Yamalov R A. The choice of the method of surgical treatment of postoperative ventral hernias. We'll lie. technologies and possibilities of reconstruction. it will restore. and aesthetic. *Surgery: materials of the 1st International Conference*. Edited by V. D. Fedorov, A. A. Adamyan. Moscow, 2008, 98 p. (In Russ.).
3. Tarasova N K, Dynkov S M, Kremlev V V, Stukova S A. Analysis of purulent complications of surgical treatment of hernias of the anterior abdominal wall. *Materials of the XII Congress of Surgeons of Russia. Rostov-on-Don, 2015*, 111–113 p. (In Russ.).
4. Yurasov AV, Ettinger AP, Shestakov AL The main trends in surgical treatment of hernias. *Resolution of the XII Scientific conference "Topical issues of herniology"*. Moscow, 2015. (In Russ.).
5. Agapov MA, Gorsky VA, Zryanin AM, Sklyar VF, Sadovnikov SV. Application of laparoscopic technologies in the treatment of hernias of the anterior abdominal wall. *Materials of the XII Congress of Surgeons of Russia. Rostov-on-Don, 2015*, 8–9 p. (In Russ.).
6. Belokonev VI, Gogia BS, Gorsky VA, Ermakov NA, Zhdanovsky VV, Ivanov IS, et al. Inguinal and postoperative hernias. *National clinical guidelines for herniology. Serpukhov, 2018*, 101 p. (In Russ.).
7. Van Ramshorst GH, Eker HH, Hop WCJ, Jeekel J, Lange JF. Impact of incisional hernia on health-related quality of life and body image: a prospective cohort study. *Am J Surg*. 2012 Aug;204(2):144–150. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.01.012>

8. Sartelli M, Coccolini F, van Ramshorst GH, Campanelli G, Mandalà V, Ansaloni L, et al. WSES guidelines for emergency repair of complicated abdominal wall hernias. *World J Emerg Surg.* 2013 Dec 1;8(1):50. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-8-50>
9. Bosanquet DC, Ansell J, Abdelrahman T, Cornish J, Harries R, Stimpson A, et al. Systematic Review and Meta-Regression of Factors Affecting Midline Incisional Hernia Rates: Analysis of 14,618 Patients. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138745>
10. Alnassar S, Bawahab M, Abdoh A, Guzman R, Al Tuwaijiri T, Louridas G. Incisional hernia postrepair of abdominal aortic occlusive and aneurysmal disease: five-year incidence. *Vascular.* 2012 Oct;20(5):273–277. <https://doi.org/10.1258/vasc.2011.0a0332>
11. Pavlenko VV. External abdominal hernia (diagnosis and treatment). Dissertation. Moscow, 2004. Available at: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004071348.pdf. Accessed: 31.05.2021. (In Russ.).
12. Zhebrovsky V V. Atlas of operations on abdominal organs. Moscow: Med. inform. Agency (MIA), 2009, 459 p. (In Russ.).
13. Schumpelick V, Junge K, Rosch R, Klinge U, Stumpf M. Retromuscular mesh repair for ventral incision hernia in Germany. *Chirurg.* 2002 Sep;73(9):888–894. <https://doi.org/10.1007/s00104-002-0535-0>
14. Post S, Weiss B, Willer M, Neufang T, Lorenz D. Randomized clinical trial of lightweight composite mesh for Lichtenstein inguinal hernia repair. *Br J Surg.* 2004 Jan;91(1):44–48. <https://doi.org/10.1002/bjs.4387>
15. Den Hartog D, Dur AHM, Tuinebreijer WE, Kreis RW. Open surgical procedures for incisional hernias. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD006438. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006438.pub2>
16. Fedorov V D, Adamyan A A, Gogiya B Sh. Treatment of large and giant incisional ventral hernias. *Surgery.* 2000;1:11–14. (In Russ.).
17. Sakhautdinov V G, Galimov O V, Senderovich E I. The choice of the method of surgical treatment of patients with inguinal hernias. *Surgery. The magazine named after N. I. Pirogov.* 2002;(1):45–48. (In Russ.).
18. Itani KMF, Hur K, Kim LT, Anthony T, Berger DH, Reda D, et al. Comparison of laparoscopic and open repair with mesh for the treatment of ventral incisional hernia: a randomized trial. *Arch Surg.* 2010 Apr;145(4):322–328. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.18>
19. Muysoms FE, Antoniou SA, Bury K, Campanelli G, Conze J, Cuccurullo D, et al. European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions. *Hernia.* 2015 Feb;19(1):1–24. <https://doi.org/10.1007/s10029-014-1342-5>
20. Kochnev OS, Izmaylov SG. The effect of xymedon on the healing of linear wounds. *Clinical Surgery.* 1991;1:10–12. (In Russ.).
21. Kochnev OS, Izmaylov SG. The effect of xymedon on the healing of postoperative wounds in clinical practice. *Xymedon.* Kazan: Publishing House of IOFH, named after A. E. Arbuzov KFAN USSR. 1986:105–108. (In Russ.).
22. Izmaylov SG, Parshikov VV. Xymedon: Present and Future. *Nizhny Novgorod Medical Journal.* 2002;3:81–87. (In Russ.).
23. Kochnev OS, Izmaylov SG. Xymedon as a stimulator of reparative regeneration in surgical practice. *Kazan Medical Journal.* 1990;5:373–375. (In Russ.).
24. Izmaylov SG. Antimicrobial action of xymedon. *Pharmacology and toxicology of organophosphorus and biologically active substances.* Kazan: Mari polygraph. Combine. 1996;2:73. (In Russ.).
25. Kalish Yul, Ametov LZ, Shayusupov AR, Ruzimatov MKh. Prosthetic repair in conditions of infection of ventral hernias. *Materials of the XII Congress of Russian Surgeons.* Rostov-on-Don, 2015, 55–56 p. (In Russ.).
26. Lavreshin PM, Efimov AV, Gobedzhishvili VK, Zhernosenko AO, Gobedzhishvili VV, Yusupova TA. Postoperative ventral hernia: choice of hernia orifice plasty. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov.* 2015;10(2):61-64. (In Russ.).
27. Höer J, Lawong G, Klinge U, Schumpelick V. Factors influencing the development of incisional hernia. A retrospective study of 2,983 laparotomy patients over a period of 10 years. *Chirurg.* 2002 May;73(5):474–480. <https://doi.org/10.1007/s00104-002-0425-5>
28. Ivanov SA, Korymasov EA, Kukina YuA, Gorbunov YuV. Peculiarities of treatment of postoperative ventral hernias in patients after pancreatic necrosis. *Materials of the XII Congress of Russian Surgeons.* Rostov-on-Don, 2015, 101–102 p. (In Russ.).
29. Kokotovic D, Burcharth J, Helgstrand F, Gögenur I. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Nov;402(7):1023–1037. <https://doi.org/10.1007/s00423-017-1618-1>
30. Edik EM, Rawls KD, Dougherty BV, Li ZI, Kolling GL, Ye P, et al. Reconciled rat and human metabolic networks for comparative toxicogenomics and biomarker predictions. *Nat Commun.* 2017 Feb 8;8:14250. <https://doi.org/10.1038/ncomms14250>

Информация об авторах:

Лукоянычев Егор Евгеньевич ✉ – к.м.н., доцент, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>, SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Измайлов Сергей Геннадьевич – д.м.н., профессор, профессор-консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7998-9277>, SPIN: 3984-2070, AuthorID: 755363

Леонтьев Андрей Евгеньевич – к.м.н., доцент, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6510-3391>, SPIN: 3253-6406, AuthorID: 1047877

Мионов Андрей Александрович – к.б.н., доцент, доцент кафедры нейротехнологии ИБМ ННГУ им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Российская Федерация; доцент кафедры нормальной физиологии им. Н. Ю. Беленкова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-2860>, SPIN: 1635-3308, AuthorID: 139658

Никольский Виктор Олегович – д.м.н., доцент, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. SPIN: 8734-7578, AuthorID: 595204

Евсюков Дмитрий Алексеевич – врач-хирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Емельянов Вадим Алексеевич – врач-хирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

Information about authors:

Egor E. Lukoyanychev ✉ – Cand. Sci. (Med.), associate professor, consultant City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>, SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Sergej G. Izmajlov – Dr. Sci. (Med.), professor, consulting-professor City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7998-9277>, SPIN: 3984-2070, AuthorID: 755363

Andrey E. Leontev – Cand. Sci. (Med.), associate professor, consultant City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6510-3391>, SPIN: 3253-6406, AuthorID: 1047877

Andrey A. Mironov – Cand. Sci. (Biol.), associate professor, associate professor of the Department of Neurotechnology at the Lobachevsky University, Nizhny Novgorod, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Normal Physiology named after N. Y. Belenkov Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-2860>, SPIN: 1635-3308, AuthorID: 139658

Victor O. Nikolskij – Dr. Sci. (Med.), consulting-professor City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russian Federation. SPIN: 8734-7578, AuthorID: 595204

Dmitriy A. Evsjukov – Surgeon City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russian Federation. SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Vadim A. Emelyanov – Surgeon City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Вклад авторов:

Измайлов С. Г., Лукоянычев Е. Е. – дизайн эксперимента;

Лукоянычев Е. Е., Миронов А. А., Евсюков Д. А., Емельянов В. А. – выполнение эксперимента;

Никольский В. О. – гистологическое исследование материала;

Лукоянычев Е. Е., Евсюков Д. А., Емельянов В. А. – написание литературного обзора, выполнение расчётов, техническая редакция;

Измайлов С. Г., Леонтьев А. Е. – рецензирование.

Authors contribution:

Lukoyanychev E. E., Izmajlov S. G. – design of experiment;

Lukoyanychev E. E., Mironov A. A., Evsjukov D. A., Emelyanov V. A. – experiment performing;

Nikolskij V. O. – histological study;

Lukoyanychev E. E., Evsjukov D. A., Emelyanov V. A. – writing a review of literature, performing calculations, technical revision;

Izmaïlov S. G., Leontev A. E. – general reviewing the article.



БИОМАРКЕРЫ РАКА ЛЕГКОГО

Д. А. Харагезов¹, Ю. Н. Лазутин¹, Э. А. Мирзоян^{1✉}, А. Г. Милакин¹, О. Н. Статешный¹,
И. А. Лейман¹, К. Д. Иозефи²

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

Резюме

Ежегодно в мире рак легкого (РЛ) диагностируется более чем у 1,8 миллиона человек и остается ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований как в развивающихся, так и в развитых странах, а 5-летняя выживаемость, достигающая 19 % вызывает разочарование. Подобные неудовлетворительные исходы объясняются многими факторами, включая диагностику РЛ на поздней стадии, когда излечение остается редким при доступных на сегодняшний день методах лечения. Биомаркеры используются для оценки риска развития, скрининга, диагностики, мониторинга, прогноза, а также для персонализации лечения рака легкого (РЛ). Клиническое использование биомаркеров крайне необходимо для формирования группы высокого риска для скрининга РЛ и дифференциации раннего РЛ от доброкачественных легочных очагов. Современные тенденции в разработке биомаркеров РЛ включают интеграцию молекулярных биомаркеров с клиническими и радиологическими характеристиками с применением искусственного интеллекта для разработки визуализирующих биомаркеров и использованием высокочувствительных технологий, таких как секвенирование следующего поколения для молекулярных исследований. Биомаркеры РЛ находятся на всех этапах разработки, от открытия до клинических исследований, требующих высококачественной клинической валидации. Особенно необходимы точные биомаркеры для дифференциации злокачественных и доброкачественных очагов в легочной ткани и выявления лиц, подверженных наибольшему риску развития РЛ. Научные достижения в понимании РЛ привели к разработке биомаркеров, которые демонстрируют достаточную точность в клинических валидационных исследованиях. Перспективные тенденции в разработке биомаркеров РЛ включают высокочувствительные и все более доступные технологии NGS (next generation sequencing) и радиомики, наряду с использованием легко собираемых биоматериалов, которые в сочетании с прочими характеристиками опухолевого процесса способствуют разработке биомаркеров для оценки риска развития и диагностики заболевания, мониторинга, прогнозирования и персонализированной терапии РЛ. Данный обзор посвящен проблеме разработки, текущему применению и будущим тенденциям использования биомаркеров РЛ.

Ключевые слова:

биомаркеры, скрининг рака легких, узелки легких, секвенирование следующего поколения, радиомика, клиническое применение

Для корреспонденции:

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Иозефи К. Д. Биомаркеры рака легкого. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 103-116. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-9>.

Статья поступила в редакцию 28.07.2021; одобрена после рецензирования 26.01.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Иозефи К. Д., 2022

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-9>

LUNG CANCERS BIOMARKERS

D. A. Kharagezov¹, Yu. N. Lazutin¹, E. A. Mirzoyan¹✉, A. G. Milakin¹, O. N. Stateshny¹, I. A. Leyman¹, K. D. Iozefi²

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russian Federation

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

Abstract

More than 1.8 million of new cases of lung cancer (LC) are registered each year worldwide. LC is the leading cause of cancer death in both developing and developed countries, and the 5-years survival rate is as low as 19 %. Many factors explain such unsatisfactory outcomes, including the LC diagnosis at an advanced stage, when the currently available treatments can rarely provide cure. Biomarkers are used to assess the development risks, screening, diagnosis, monitoring, and prognosis, and to personalize the LC treatment. Clinical use of biomarkers is essential for the identification of a high-risk group for screening for LC and differentiating early LC from benign pulmonary lesions. Current trends in the development of LC biomarkers involve the integration of molecular biomarkers with clinical and radiological characteristics using artificial intelligence for the development of imaging biomarkers, and using highly sensitive technologies such as next-generation sequencing for molecular research. LC biomarkers are now at all stages of development, from discovery to clinical trials requiring high-quality clinical validation. Reliable biomarkers are especially needed to differentiate malignant and benign lesions in the lung tissue and to identify those at greatest risk of developing lung cancer. Scientific advances in understanding LC have led to the development of biomarkers that demonstrate sufficient accuracy in clinical validation studies. Promising trends in the development of LC biomarkers include highly sensitive and increasingly accessible NGS and radiomics technologies, along with the use of easily collected biomaterials, which in combination with other tumor characteristics contribute to the development of biomarkers for assessing the LC development risks, diagnosis, monitoring, prognosis and personalized therapy. This review focuses on the development, current application, and future trends in the use of LC biomarkers.

Keywords:

biomarkers, lung cancer screening, lung nodules, next-generation sequencing, radiomics, clinical implication

For correspondence:

Ellada A. Mirzoyan – PhD student National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Funding: this work was not funded..

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kharagezov D. A., Lazutin Yu. N., E. A. Mirzoyan E. A., Milakin A. G., Stateshny O. N., Leyman I. A., Iozefi K. D. Lung cancers biomarkers. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(1): 103-116. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-9>.

The article was submitted 28.07.2021; approved after reviewing 26.01.2022; accepted for publication 14.03.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ежегодно в мире рак легкого (РЛ) диагностируется более чем у 1,8 миллиона человек и остается ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований как в развивающихся, так и в развитых странах, а 5-летняя выживаемость, достигающая 19 %, вызывает разочарование [1]. Столь неудовлетворительные исходы объясняются многими факторами, включая диагностику РЛ на поздней стадии, когда излечение остается редким при доступных на сегодняшний день методах лечения. Биомаркеры, точно предсказывающие риск развития РЛ, очевидно, помогут в планировании профилактических мероприятий у лиц, подверженных самому высокому риску развития РЛ.

Скрининг РЛ с помощью низкодозной компьютерной томографии грудной клетки (нКТ) снижает смертность, помогая диагностировать РЛ на ранних стадиях, когда результаты лечения обнадеживают. Популяция, в которой скрининг РЛ наиболее эффективен окончательно не определена [2]. Биомаркер, способный идентифицировать здоровых людей с высоким риском заболеть РЛ в настоящее время весьма необходим [2; 3].

Известно, что нКТ выявляет как опухолевые, так и не опухолевые очаги в легких. Биомаркер способный дифференцировать доброкачественные очаги от злокачественных поможет избежать потенциально опасных инвазивных вмешательств [4]. Именно при немелкоклеточном РЛ (НМРЛ) достигнут значительный прогресс в классификации опухолей по молекулярным маркерам, некоторые из которых используются для персонализации терапии. В настоящее время активно разрабатываются и тестируются предиктивные, диагностические и прогностические биомаркеры РЛ. Данный обзор посвящен проблеме разработки, текущему применению и будущим тенденциям использования биомаркеров РЛ. Биомаркеры для предикции, диагностики и прогнозирования РЛ разрабатываются быстрыми темпами на основе растущих знаний о злокачественных генетических, эпигенетических и иммунологических сигнатурах и все более доступных больших массивов данных и методов их анализа. Разработана система, с помощью которой тесты на основе протеомики развиваются и оцениваются на предмет научной точности. Модель разработки биомаркеров Centers for Disease Control and Prevention ACCE включает в себя 5 фаз: открытие, аналитическая валидация, клиническая валидация, клиническое использование и изучение, связанные с ним факторы реализации: этических, правовых, социальных и экономических. Перечисленные понятия применяются для разработки, вне-

дрения и оценки эффективности биомаркеров для диагностики и скрининга РЛ [5].

Разрабатывается модель открытия биомаркеров РЛ в ускоренном темпе. На первом этапе потенциальные биомаркеры идентифицируются, подтверждаются и априори оцениваются для валидации. Первоначальная идентификация осуществляется с использованием культуры клеток или выборки пациентов из доступных баз данных, или комбинации обоих ресурсов. На самой первоначальной стадии разработки биомаркера важно учитывать несколько факторов. Во-первых, биологический образец, используемый для анализа, должен быть легко доступным, простым в приготовлении и хранении, а также получаемым в достаточном для измерения биомаркеров количестве.

Биомаркеры РЛ разрабатываются из компонентов крови, мокроты, выдыхаемого воздуха, мочи, ороназального и бронхиального эпителия для измерения молекулярных мишеней, таких как опухолевые и иммунные антигены, аутоантитела, мессенджерная РНК (мРНК) и микроРНК (миРНК), метилированная ДНК, циркулирующая свободная опухолевая ДНК и циркулирующие опухолевые клетки [6]. Фаза обнаружения содержит 3 составляющих: первая предназначена для контроля качества, определения точности и воспроизводимости измерений; вторая предусматривает использование обучающего набора для моделирования и подгонки биомаркера под его целевое использование; третья обеспечивает подтверждение вычислительного моделирования отдельным тестовым набором. Несмотря на то, что особая тщательность требуется на поздних этапах разработки биомаркеров использование образцов из планируемой популяции предпочтительно уже на этапе обнаружения биомаркеров, поскольку использование соответствующих образцов для валидации тестов может предотвратить провал проверки теста.

После завершения этапа обнаружения биомаркера тест должен пройти аналитическую валидацию, которая устанавливает приемлемые эксплуатационные характеристики биомаркера в популяции предполагаемого использования. На данном этапе выбранные методы и моделирование применяются к новой группе валидации, отдельной от той, которая использовалась на этапе обнаружения, содержащей образцы, представляющие популяцию предполагаемого использования. Аналитическая валидация изучает воспроизводимость биомаркера по критериям низкой межлабораторной вариабельности, повторяемости во времени и от образца к образцу. На данном этапе оцениваются точность анализа, аналитическая чувствительность и специфичность, пределы обнаружения, значения отсчета, а также коэффициенты вариации. Для перечисленных изме-

рений разработаны рекомендации по приемлемым стандартам [7]. Аналитическая валидация требует сбора проб от больных, утвержденного этическим комитетом.

Этап клинической валидации, используется для определения диагностической точности биомаркера в популяции предполагаемого использования. Точность сравнивается с соответствующим эталонным стандартом и должна увеличиваться на основе имеющихся в настоящее время инструментов оценки. Например, для биомаркера диагностики очагов в легких на этапе клинической валидации будут использоваться биологические образцы от больных с очагами в легких, определяемых как РЛ, так и образцы от лиц с доброкачественными очагами. Анализ клинической валидности требует слепого набора намеченных образцов отличных от использованных в учебных наборах обнаружения и аналитической валидации. Данные образцы обычно получают из различных учреждений для устранения географических и связанных с ними популяционных различий. Используя пороговые значения биомаркеров, разработанные на этапах обнаружения и аналитической валидации, клиническая валидация определяет эксплуатационные характеристики биомаркера, включая чувствительность, специфичность, положительную прогностическую ценность, отрицательную прогностическую ценность, отношения вероятности и рисков [8].

Клиническая польза является конечной детерминантой эффективности биомаркера, поскольку отображает, как результаты тестирования влияют на принятие клинических решений и исходы заболевания. Тем не менее высоконадежный и точный биомаркер не всегда бывает клинически полезен. Для этого есть много всевозможных причин, но прежде всего клиническая полезность учитывает, как преимущества, так и вред от использования биомаркера, в соответствующем контексте благоприятного баланса пользы и вреда [5; 9].

Клиническое использование учитывает то, как результаты тестирования влияют на клинические решения помимо оценок, экстраполированных из исследований по клинической валидации. Неверная интерпретация результатов тестов и, вследствие, неверная тактика дополнительного обследования может нанести вред здоровью или материальный ущерб больному. Наконец, биомаркеры РЛ должны улучшать имеющиеся в настоящее время инструменты диагностики, чтобы считаться клинически полезными [5].

Если биомаркер определен как клинически полезный в определенной популяции и для конкретной цели, то последствия широкого использования часто известны до того, как будут даны рекомендации по клиническому применению. Одним из методов

изучения социального воздействия является изучение экономической эффективности. Измерение экономической эффективности биомаркеров остается сложным, но важным для определения их конечной эффективности. Анализ экономической эффективности обычно измеряется как QALY (quality-adjusted life-years), который учитывает не только жизни, спасенные определенным вмешательством, но и качество жизни. Например, экономическая эффективность скрининга РЛ с помощью нКТ оценивается в 81.000\$/QALY, что находится в экономически эффективном диапазоне [10]. Тем не менее доверительный интервал колеблется от 52.000\$ до 186.000\$/QALY, в зависимости от риска развития РЛ в популяции от пола, возраста и статуса курения на момент скрининга. В итоге, биомаркеры могут служить инструментами для дальнейшего повышения экономической эффективности нКТ скрининга РЛ либо путем определения популяции более высокого риска для скрининга, либо уточняя характер очагов в легких, тем самым ограничивая дополнительное обследование, включая хирургическое вмешательство или рентгенологическое наблюдение [10].

Предпринимаются большие усилия по определению лиц с высоким риском развития РЛ. Существует несколько калькуляторов риска развития РЛ, которые используют клинические данные [5; 11]. Все основные калькуляторы риска включают: возраст, историю курения и другие факторы: воздействие асбеста, наличие хронической обструктивной болезни легких, перенесенные пневмонии, предшествующие онкологические заболевания, расу или этническую принадлежность, низкий уровень образования и социально-экономический статус, семейный анамнез. Влияние других неблагоприятных факторов и заболеваний, связанных с повышенным риском развития РЛ, включая воздействие радона, полициклических ароматических углеводородов, тяжелых металлов, инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, и наличие интерстициальных заболеваний легких, обычно не включаются в калькуляторы риска. Хотя не обнаружено ни одного биомаркера, который точно предсказывает высокий риск развития РЛ специфические генетические полиморфизмы, в том числе в гене рецептора никотинового ацетилхолина, тесно связаны с никотиновой зависимостью, а значит повышенным риском развития РЛ. Курение остается одним из 2 самых сильных факторов риска развития РЛ, другим является возраст.

В NLST (National Lung Screening Trial) рандомизировано более 53.000 человек в возрасте 55–74 года курящих или бывших курильщиков со стажем 15 лет, бросивших курить в течение последнего года для нКТ или рентгенографии грудной клетки ежегодно в тече-

ние 3 лет. Те, кому проведено НКТ, имели относительное снижение риска смерти от РЛ на 20 %. Данный вывод позволил Centers for Medicare and Medicaid Services рекомендовать скрининг РЛ у курильщиков и привел к охвату их скринингом [12]. Другое крупное рандомизированное исследование в Европе продемонстрировало еще большую пользу НКТ скрининга РЛ для улучшения выживаемости [13]. Однако, скрининг РЛ оказался связанным с прямыми и косвенными рисками, вследствие выявления большого количества доброкачественных очагов [14]. Очаги обнаружены у 24 % обследованных НКТ, но подавляющее большинство (96 %) из них в конечном счете, оказались доброкачественными, однако потребовали инвазивной хирургической и нехирургической диагностики, связанной с осложнениями [14].

Использование биомаркеров при скрининге РЛ целесообразно исходя из нескольких соображений. Во-первых, биомаркер повышенного риска развития РЛ способствует оценке индивидуального соотношения риска и пользы скрининга. Для этого биомаркер должен быть более точным при выявлении тех, кто находится в группе высокого или низкого риска развития потенциально излечимого РЛ [11]. По сравнению со стандартом медицинской помощи биомаркер должен либо привести к снижению количества смертей от РЛ в обследованной популяции без увеличения возможного вреда или расходов, либо уменьшить вред или расходы на скрининг [5]. Например, если биомаркер будет в состоянии отобрать группу лиц с высоким риском развития РЛ, не включенную в настоящий момент в скрининговую популяцию. С другой стороны, биомаркер может идентифицировать людей с наименьшим риском развития РЛ, снижая потенциальный вред и затраты, связанные со скринингом [5].

Широкое использование КТ грудной клетки как для скрининга, так и для диагностики различных заболеваний привело к увеличению числа случаев выявления очагов в легких [15]. Хотя некоторые из очагов сразу идентифицируются в отношении высокого или низкого риска РЛ на основе признаков визуализации, большинство из них характеризуются как промежуточные.

Менее плотные (субсолидные) очаги имеют более высокий риск злокачественности, чем плотные, но обычно ведут себя более индолентно. По данной причине они нуждаются в рентгенологическом наблюдении для контроля роста или уплотнения, в то время как хирургическое лечение является более предпочтительным [16]. Для солидных не кальцинированных очагов диаметром от 8 до 30 мм без явной рентгенологической картины необходим биомаркер, который смог бы отличить доброкачественные фокусы от злокачественных. Для оценки очагов

промежуточного риска разработано несколько калькуляторов, полезность которых различна [17; 18]. Риск злокачественности новообразования, определяемый калькулятором и оцениваемый врачом с помощью шкалы риска злокачественности: очень низкого – 10 %, промежуточного – от 11 до 64 % и высокого – более 65 %, затем ложится в основу клинического решения с учетом предпочтений больного и сопутствующих заболеваний [19]. Плотные кальцинированные очаги низкого риска нуждаются в рентгенологическом наблюдении. Очаги высокого риска излечиваются хирургически вмешательством или стереотаксической лучевой терапией. Очаги промежуточного риска требуют дальнейшего обследования, которое может включать дополнительную визуализацию, например, ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионную томографию) или биопсию. ПЭТ/КТ, хотя и обладает чувствительностью до 90 %, но имеет низкую специфичность от 61 до 77 %, которая ещё ниже в районах с высокой заболеваемостью эндемическими микозами легких [20]. Чрескожные трансторакальные биопсии обеспечивают высокие диагностические результаты, но связаны с риском ряда осложнений, включая пневмоторакс, особенно у больных эмфиземой легких, связанной с курением. Бронхоскопическая биопсия, имея более низкий риск развития осложнений, дает неоднозначные диагностические результаты даже при выполнении высококвалифицированными эндоскопистами [21]. Именно очаги промежуточного риска являются показанием к дальнейшему определению риска с помощью биомаркеров.

Некоторые соображений важны для диагностических биомаркеров очагов. Для использования в клинике диагностический биомаркер должен быть более точным, чем существующие инструменты оценки риска злокачественности легочных очагов, такие как калькуляторы риска, ПЭТ/КТ или повышать диагностическую точность при их совместном применении. Таким образом, потенциально полезный диагностический биомаркер, повышая вероятность злокачественности очага послужит показанием для рекомендации проведения завершающего лечения: хирургической операции или стереотаксической лучевой терапии.

Клиническое использование диагностических биомаркеров предполагает либо раннюю диагностику РЛ без существенного увеличения числа диагностических процедур, либо их уменьшение при доброкачественных очагах [5]. Однако, даже при выполнении данных требований диагностический биомаркер иногда не становится полезным при клиническом использовании. Так у больного очень ранним или медленно растущим РЛ правильно идентифицированным биомаркером как злокачественный очаг, могут возникнуть периоперационные осложнения, приведшие

к смерти, чего могло не случиться длительное время при вялом течении заболевания. Ложноотрицательный результат применения биомаркера при раннем РЛ, за которым последовало тщательное и регулярное рентгенологическое наблюдение, ведет к задержке в диагностике, но не ухудшает исхода заболевания. Отсюда важно, чтобы диагностические биомаркеры применялись в популяции предполагаемого использования и разрабатывались для решения клинических задач с учетом конкретных результатов.

У больных с диагностированным РЛ биомаркеры используются для прогнозирования поведения опухоли и клинического течения заболевания. Лучшим прогностическим маркером для НМРЛ является правильно установленная по классификации TNM стадия заболевания, учитывающая размеры первич-

ной опухоли и характер метастазирования. Дополнительные характеристики опухоли, в частности уровни экспрессии онкогенов и генов-супрессоров опухоли связаны с благоприятным (мутации EGFR, гиперэкспрессия ERCC1 и RRM1) и неблагоприятным (мутации Kras, p53 и гиперэкспрессия p53, Her2) прогнозом при раннем НМРЛ [22]. Быстро растущий список биомаркеров может быть использован для прогнозирования ответа на терапию поскольку современные методы лекарственного лечения нацелены на конкретные мутации в опухоли. В списке биомаркеров находятся: экспрессия иммунных антигенов, таких как PD-1/PD-L1 и CTLA-4; характеристики опухоли, такие как мутационная нагрузка и инфильтрирующие опухоль лимфоциты [22–24]. Количественная оценка циркулирующих опухолевых клеток, которая увеличивает

Таблица 1. Биомаркеры рака легкого на этапе открытия
Table 1. Lung cancer biomarkers when revealed

Биологический источник / Biological sample	Исследуемый объект / Object of examination	Анализ / Analysis
Кровь: сыворотка или плазма / Blood: serum or plasma	Белки / Proteins	Панель из 6 белков: CA125, CEA, CYFRA21-1, NSE, ProGRP, SCC [38]; Панель из 3 белков + AAb: CEA, CYFRA21-1, CA125, HGF, NY-ESO-1[39]; Комплект C4d [40] / Panel of 6 proteins: CA125, CEA, CYFRA 21-1, NSE, ProGRP, SC [38]; Panel of 3 proteins + AAb: CEA, CYFRA21-1, CA125, HGF, NY-ESO-1[39]; Compliment C4d [40]
	Жидкостная биопсия ctDNA и cfDNA / Liquid biopsy ctDNA and cfDNA	ctDNA NGS mPCR [32,38], CAPP-Seq [26], cfDNA и целевой Seq [33], TEC-Seq [35], CancerSEEK (ctDNA mutations + 8 proteins [36], метилирование ctDNA [37] / ctDNA NGS mcr [32,38], CAP-Set [26], cfDNA and target Seq [33], TEC-Seq [35], CancerSEEK (ctDNA mutations + 8 proteins [36], ctDNA methylation [37]
Эпителий дыхательных путей/ полости рта / Oral cavity/ respiratory system epithelium	Строение буккальных клеток / Buccal cells' constitution	Волновая спектроскопическая наноцитология [41] / Wave spectroscopic nanocytology [41]
Мокрота / Sputum	Проточная цитометрия / Flow cytometry	ТСПП аффинность [42] 13 микро РНК [43] / ТСПП affinity [42] 13 micro RNAs [43]
Жидкость БАЛ / BAL Fluid	Метилирование ДНК / DNA methylation	SHOX2 и RASF1A [44] / SHOX2 and RASF1A [44]
Выдыхаемый воздух / Expired air	Летучие органические соединения / Volatile organic compounds	VOC-NBT [45] VOC-FAIMS [46]
Моча / Urine	Метаболиты / Metabolites	3 белковая панель: IGFBP-1, sIL-1Ra, CEACAM-1 [47] / 3 rd protein panel: IGFBP-1, sIL-1Ra, CEACAM-1 [47]

Примечание: CAPP-Seq – cancer personalized profiling by deep sequencing (персонализированное профилирование глубокого секвенирования); cfDNA – внеклеточная ДНК; ctDNA – циркулирующая опухолевая ДНК; FAIMS – field asymmetric ion mobility spectrometry (спектрометрия асимметричной подвижности ионов); NBT – биометрическая маркировка наночастиц; TCCP – tetra (4-carboxyphenyl) porphine; TEC-Seq – tagged error correction sequencing (секвенирование с исправлением ошибок с тегами); VOC – летучие органические соединения.

Note: CAPP-Seq – cancer personalized profiling by deep sequencing; cfDNA – extracellular DNA; ctDNA – circulating tumor DNA; FAIMS – field asymmetric ion mobility spectrometry; NBT – biometric labeling of nanoparticles; TCCP – tetra (4-carboxyphenyl) porphine; TEC-Seq – tagged error correction sequencing; VOC – volatile organic compounds.

ется со стадией РЛ используется для оценки ответа на терапию и для диагностики ранних доклинических рецидивов заболевания [25; 26]. Подобным образом циркулирующая опухолевая ДНК применяется для диагностики и прогнозирования ответа на таргетную терапию [27].

Многие биомаркеры РЛ в настоящее время находятся в разработке, в основном на ранних этапах

(табл. 1) и лишь немногие из них продвинулись дальше клинических валидационных исследований (табл. 2). Большинство биомаркеров, предназначенных для прогнозирования риска и диагностики, разработаны с использованием морфологически неопределенных групп. Однако большинство доступных образцов представлены НМРЛ: аденокарциномой и плоскоклеточным раком – наиболее распростра-

Таблица 2. Используемые биомаркеры рака легкого
Table 2. Lung cancer biomarkers that are used

Название / Name	Биомаркер / Biomarker	Образец / Sample	Этап / Stage	Исследование / Study
Скрининг / Screening				
Early CDT-Lung	7 AAb panel: ELISA	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	ECLS NCT01700257
Lung EpiCheck	6 ДНК метилирование / 6 DNA methylation	Кровь / Blood	Открытие / Reveal	
miR-Test	13 микро РНК / 13 miRNA	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	COSMOS II Trial
MSC	24 микро РНК / 24 miRNA	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	BIOMILD NCT02247453
PAULA's test	3 Ag +AAb панель: ELISA / 3 Ag +AAb panel: ELISA	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	
RespiraGene	20 SNPs	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	
Дифференцировка очагов в легких / Lung foci differentiation				
Xpresys Lung 2	2 белка MRM масс-спектрометрия / Mass spectrometry 2 proteins MRM	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	Регистрация / Registration
Percepta	23 мРНК/экспрессия генов / 23 mRNA/gene expression	Клетки эпителия бронхов / Bronchial epithelial cells	Клиническая валидация / Clinical validation	Регистрация / Registration
Epi proLung	ДНК метилирование / DNA methylation	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	
REVEAL	Опухолевые Ag и AAb / Tumor Ag and AAb	Кровь / Blood	Открытие / Clinical validation	
DetermaVu Lung	15 мРНК и размер / 15 mRNA and size	Кровь / Blood	Открытие / Clinical validation	

Примечание: Aab – аутоантитела; Ag – антиген; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; MSC – MicroRNA Signature Classifier; MRM – multiple reaction monitoring; SNP – single nucleotide polymorphism. Адаптировано из: Sears C. R. Mazzone P. J. Biomarkers in Lung Cancer. Clin. Chest. Med. 2020; 41; 115–127 [48].

Note: Aab – autoantibodies; Ag – antigens; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; MSC – MicroRNA Signature Classifier; MRM – multiple reaction monitoring; SNP – single nucleotide polymorphism. Adapted from: Sears C. R. Mazzone P. J. Biomarkers in Lung Cancer. Clin. Chest. Med. 2020; 41; 115–127 [48].

ненными морфологическими подтипами РЛ. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) и другие менее распространенные подтипы НМРЛ реже находятся в центре внимания разработчиков. Многие биомаркеры РЛ используются для определения показаний к таргетной терапии, когда на известные генетические альтерации: EGFR, ALK, ROS1, HER2, BRAF/MEK, MET и RET – приводящие к росту опухоли, нацелены доступные лекарственные препараты или для прогнозирования агрессивности опухоли, или для предсказания ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных иммунных точек [22; 28]. Большинство других молекулярных биомаркеров, которые достигли фазы клинических испытаний предназначены для отбора лиц в группы скрининга или для дифференциальной диагностики очагов в легких (табл. 2). Перечисленные биомаркеры измеряют различные молекулы, часто собранные в панелях, которые включают белки, аутоантитела, метилированную ДНК, мРНК, миРНК и одиночные нуклеотидные полиморфизмы. Большинство ранних биомаркеров разрабатывались с использованием компонентов крови, собранной во время рутинного забора крови и сохраненной, в расчете на системные изменения, вызванные РЛ [8; 29; 30].

Два исследования проведены с целью использования образцов бронхиального эпителия, полученных в ходе бронхоскопий, выполняемых для диагностики легочных очагов. Исследователи полагались на измененные генетические и эпигенетические характеристики отличающие нормальный эпителий бронхов от бронхиального эпителия у больных РЛ согласно теории канцерогенного поля [31]. Некоторые тесты коммерчески доступны, а некоторые приближаются к клиническому тестированию [6; 8; 29–31].

Число биомаркеров, находящихся на ранних этапах разработки для прогнозирования риска и диагностики РЛ, слишком велико для рассмотрения их в отдельности, но в настоящее время проявляются интересные тенденции и возникают новые направления в разработке биомаркеров.

Первоначальные усилия по разработке биомаркеров, как правило, сосредотачивались на отдельных генах, белках, сигнальных путях с объединением нескольких перспективных биомаркеров для повышения точности. Однако по мере дальнейшего определения клинических потребностей в биомаркерах РЛ все более доступными становятся образцы, хранящиеся в банках для использования в учебных наборах и для дальнейшей валидации биомаркеров. Поэтому аналитические и клинические валидационные исследования становятся всё более масштабными, всеобъемлющими и многоцентровыми. Новые биомаркеры все чаще объединяют количественные измеряемые биомаркеры с клиническими особенностями, такими

как размер опухоли, статус курения и возраст, часто включают ранее проверенные калькуляторы оценки клинического риска для повышения точности.

Доступность передовых биологических технологий, таких как секвенирование следующего поколения (NGS – next generation sequencing), привела к быстрому прогрессу в понимании биологии опухоли и всесторонней оценке её генома. NGS все чаще применяется для молекулярной характеристики злокачественных новообразований, что позволяет персонализировать лечение. В настоящее время NGS отработывается для использования в диагностике и лечении РЛ (табл. 1). Способность NGS обнаруживать редкие мутации и клональные изменения расширила его использование для изучения ctDNA в сыворотке крови даже на ранних стадиях РЛ [32]. Технология уже активно используется для идентификации конкретных драйверных мутаций для таргетной терапии и есть данные о перспективности ctDNA в качестве полезного инструмента мониторинга ответа на терапию, лекарственной резистентности и в ранней диагностике рецидивов заболевания [28; 32; 33]. Ведется разработка сигнатуры ctDNA для использования в скрининге РЛ и диагностике очагового поражения легких [27; 34–38]. Продолжаются работы по расширению пределов обнаружения циркулирующих опухолевых клеток в качестве биомаркера для раннего выявления РЛ.

Достижения в области биомаркеров требуют высокого уровня технологических знаний для проведения тестирования и интерпретации данных в сертифицированных лабораториях. Ведутся работы над упрощением процесса тестирования, либо путем упорядочения сбора, обработки и интерпретации тестов, либо путем разработки оптимальных наборов. В новых тестах используются биологические образцы, забор которых неинвазивен, требует небольшой обработки, открывая возможности для их сбора в домашних условиях [49].

Радиомика обеспечивает использование баз данных, содержащих большое количество изображений, в сочетании с глубоким компьютерным анализом для поиска количественных и качественных характеристик изображений, которые коррелируют с патологическими состояниями. Для РЛ радиомаркеры разрабатываются на основе КТ и/или ПЭТ/КТ изображений грудной клетки. Сочетание радиомных маркеров с клиническими характеристиками и молекулярными сигнатурами повысят точность диагностических, мониторинговых и прогностических биомаркеров. Возможно, одной из наиболее перспективных возможностей радиомики станет диагностическая оценка легочных очагов [50]. Моделирование с помощью искусственного интеллекта весьма перспективно для дифференцирования доб-

рокачественных и злокачественных очагов в легких. Недавно трехмерное моделирование, разработанное на основе данных почти 30.000 нКТ, проведенных для скрининга РЛ, смогло предсказать злокачественность новообразования так же точно, а в некоторых случаях и точнее, чем опытные рентгенологи [51]. Поскольку модели автоматизированного обнаружения основаны на глубинном познании, а программные алгоритмы разработаны с помощью дополнительных выборок следует ожидать ещё большей диагностической точности в будущем. В дополнение к обнаружению и характеристике очагов рентгенологические инструменты на основе искусственного интеллекта будут способствовать мониторингу ответа на лечение, раннему выявлению рецидивов и в сочетании с другими биологическими образцами дальнейшему повышению диагностической, терапевтической и прогностической точности [52; 53].

Биомаркеры для формирования популяции высокого риска для скрининга РЛ или для дифференциальной диагностики очагов в легких в настоящее время клинически валидируются и регистрируются (табл. 2). Ускорение разработки биомаркеров становится возможным благодаря постоянным усилиям по сбору клинических данных с тем, чтобы новые биомаркеры оценивались ретроспективно на проспективно со-

бранных образцах. Более крупные, многоцентровые клинические исследования в сочетании с данными, собранными в реестрах, помогают в определении пользы биомаркеров в менее изученных этнических популяциях и при более редких морфологических подтипах РЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка биомаркеров РЛ быстро развивается. Особенно необходимы точные биомаркеры для дифференциации злокачественных и доброкачественных очагов в легочной ткани и выявления лиц, подверженных наибольшему риску развития РЛ. Научные достижения в понимании РЛ привели к разработке биомаркеров, которые демонстрируют достаточную точность в клинических валидационных исследованиях. Перспективные тенденции в разработке биомаркеров РЛ включают высокочувствительные и все более доступные технологии NGS и радиомики, наряду с использованием легко собираемых биоматериалов, которые в сочетании с прочими характеристиками опухолевого процесса способствуют разработке биомаркеров для оценки риска развития и диагностики заболевания, мониторинга, прогнозирования и персонализированной терапии РЛ.

Список источников

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018;153(4):954–985. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.016>
3. Tammemagi MC, Ten Haaf K, Toumazis I, Kong CY, Han SS, Jeon J, et al. Development and Validation of a Multivariable Lung Cancer Risk Prediction Model That Includes Low-Dose Computed Tomography Screening Results: A Secondary Analysis of Data From the National Lung Screening Trial. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e190204. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0204>
4. Tanner NT, Aggarwal J, Gould MK, Kearney P, Diette G, Vachani A, et al. Management of Pulmonary Nodules by Community Pulmonologists: A Multicenter Observational Study. *Chest*. 2015 Dec;148(6):1405–1414. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0630>
5. Mazzone PJ, Sears CR, Arenberg DA, Gaga M, Gould MK, Massion PP, et al. Evaluating Molecular Biomarkers for the Early Detection of Lung Cancer: When Is a Biomarker Ready for Clinical Use? An Official American Thoracic Society Policy Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 1;196(7):e15–29. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1678ST>
6. Seijo LM, Peled N, Ajona D, Boeri M, Field JK, Sozzi G, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. *J Thorac Oncol*. 2019 Mar;14(3):343–357. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.023>
7. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med*. 2015 May;53(6):833–835. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0067>
8. Silvestri GA, Tanner NT, Kearney P, Vachani A, Massion PP, Porter A, et al. Assessment of Plasma Proteomics Biomarker's Ability to Distinguish Benign From Malignant Lung Nodules: Results of the PANOPTIC (Pulmonary Nodule Plasma Proteomic Classifier) Trial. *Chest*. 2018 Sep;154(3):491–500. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.012>
9. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med*. 2015 Apr 7;162(7):485–491. <https://doi.org/10.7326/M14-2086>
10. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1793–1802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312547>
11. Ten Haaf K, Jeon J, Tammemagi MC, Han SS, Kong CY, Plevritis SK, et al. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. *PLoS Med*. 2017 Apr;14(4):e1002277. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002277>

12. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014 Mar 4;160(5):330–338. <https://doi.org/10.7326/M13-2771>
13. De Koning H, Van Der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M. PL02.05 Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised–Controlled Population Based Trial. *Journal of Thoracic Oncology.* 2018 Oct 1;13(10):S185. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.012>
14. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA.* 2012 Jun 13;307(22):2418–2429. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5521>
15. Gould MK, Tang T, Liu I-LA, Lee J, Zheng C, Danforth KN, et al. Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Nov 15;192(10):1208–1214. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0990OC>
16. Sawada S, Yamashita N, Sugimoto R, Ueno T, Yamashita M. Long-term Outcomes of Patients With Ground-Glass Opacities Detected Using CT Scanning. *Chest.* 2017 Feb;151(2):308–315. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.007>
17. Tanner NT, Porter A, Gould MK, Li X-J, Vachani A, Silvestri GA. Physician Assessment of Pretest Probability of Malignancy and Adherence With Guidelines for Pulmonary Nodule Evaluation. *Chest.* 2017 Aug;152(2):263–270. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.018>
18. Choi HK, Ghobrial M, Mazzone PJ. Models to Estimate the Probability of Malignancy in Patients with Pulmonary Nodules. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 Oct;15(10):1117–1126. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201803-173CME>
19. Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(4):363–372. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0679CI>
20. Deppen S, Putnam JB, Andrade G, Speroff T, Nesbitt JC, Lambright ES, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in a region of endemic granulomatous disease. *Ann Thorac Surg.* 2011 Aug;92(2):428–432. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.02.052>
21. Mehta AC, Hood KL, Schwarz Y, Solomon SB. The Evolutional History of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy: State of the Art. *Chest.* 2018 Oct;154(4):935–947. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.029>
22. Burotto M, Thomas A, Subramaniam D, Giaccone G, Rajan A. Biomarkers in early-stage non-small-cell lung cancer: current concepts and future directions. *J Thorac Oncol.* 2014 Nov;9(11):1609–1617. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000302>
23. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>
24. Biton J, Ouakrim H, Dechartres A, Alifano M, Mansuet-Lupo A, Si H, et al. Impaired Tumor-Infiltrating T Cells in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Impact Lung Cancer Response to PD-1 Blockade. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Oct 1;198(7):928–940. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1110OC>
25. Pantel K, Speicher MR. The biology of circulating tumor cells. *Oncogene.* 2016 Mar 10;35(10):1216–1224. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.192>
26. Gorges TM, Penkalla N, Schalk T, Joosse SA, Riethdorf S, Tucholski J, et al. Enumeration and Molecular Characterization of Tumor Cells in Lung Cancer Patients Using a Novel In Vivo Device for Capturing Circulating Tumor Cells. *Clin Cancer Res.* 2016 May 1;22(9):2197–2206. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1416>
27. Weiss G, Schlegel A, Kottwitz D, König T, Tetzner R. Validation of the SHOX2/PTGER4 DNA Methylation Marker Panel for Plasma-Based Discrimination between Patients with Malignant and Nonmalignant Lung Disease. *J Thorac Oncol.* 2017 Jan;12(1):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.08.123>
28. Saarenheimo J, Eigeliene N, Andersen H, Tiirola M, Jekunen A. The Value of Liquid Biopsies for Guiding Therapy Decisions in Non-small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2019;9:129. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00129>
29. Doseeva V, Colpitts T, Gao G, Woodcock J, Knezevic V. Performance of a multiplexed dual analyte immunoassay for the early detection of non-small cell lung cancer. *J Transl Med.* 2015 Feb 12;13:55. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0419-y>
30. Montani F, Marzi MJ, Dezi F, Dama E, Carletti RM, Bonizzi G, et al. miR-Test: a blood test for lung cancer early detection. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jun;107(6):djv063. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv063>
31. Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, Elashoff M, Porta Smith K, Ferguson JS, et al. A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):243–251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504601>
32. Aravanis AM, Lee M, Klausner RD. Next-Generation Sequencing of Circulating Tumor DNA for Early Cancer Detection. *Cell.* 2017 Feb 9;168(4):571–574. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.030>
33. Guo N, Lou F, Ma Y, Li J, Yang B, Chen W, et al. Circulating tumor DNA detection in lung cancer patients before and after surgery. *Sci Rep.* 2016 Sep 19;6:33519. <https://doi.org/10.1038/srep33519>
34. Chorostowska-Wynimko J, Horváth I, Shitrit D, Eisenberg V, Stav D, Faber DL, et al. P2.11-20 Lung EpiCheck TM - Results of the Training and Test Sets of a Methylation-Based Blood Test for Early Detection of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2018 Oct 1;13(10):S786. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.1367>
35. Phallen J, Sausen M, Adleff V, Leal A, Hruban C, White J, et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. *Sci Transl Med.* 2017 Aug 16;9(403):aan2415. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan2415>
36. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science.* 2018 Feb 23;359(6378):926–930. <https://doi.org/10.1126/science.aar3247>

37. Calabrese F, Lunardi F, Pezzuto F, Fortarezza F, Vuljan SE, Marquette C, et al. Are There New Biomarkers in Tissue and Liquid Biopsies for the Early Detection of Non-Small Cell Lung Cancer? *J Clin Med*. 2019 Mar 26;8(3):E414. <https://doi.org/10.3390/jcm8030414>
38. Liu L, Teng J, Zhang L, Cong P, Yao Y, Sun G, et al. The Combination of the Tumor Markers Suggests the Histological Diagnosis of Lung Cancer. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2013989. <https://doi.org/10.1155/2017/2013989>
39. Mazzone PJ, Wang X-F, Han X, Choi H, Seeley M, Scherer R, et al. Evaluation of a Serum Lung Cancer Biomarker Panel. *Biomark Insights*. 2018;13:1177271917751608. <https://doi.org/10.1177/1177271917751608>
40. Ajona D, Okrój M, Pajares MJ, Agorreta J, Lozano MD, Zulueta JJ, et al. Complement C4d-specific antibodies for the diagnosis of lung cancer. *Oncotarget*. 2018 Jan 19;9(5):6346–6355. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23690>
41. Subramanian H, Viswanathan P, Cherkezyan L, Iyengar R, Rozhok S, Verleye M, et al. Procedures for risk-stratification of lung cancer using buccal nanocytology. *Biomed Opt Express*. 2016 Sep 1;7(9):3795–3810. <https://doi.org/10.1364/BOE.7.003795>
42. Patriquin L, Merrick DT, Hill D, Holcomb RG, Lemieux ME, Bennett G, et al. Early Detection of Lung Cancer with Meso Tetra (4-Carboxyphenyl) Porphyrin-Labeled Sputum. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1311–1318. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000627>
43. Xing L, Su J, Guarnera MA, Zhang H, Cai L, Zhou R, et al. Sputum microRNA biomarkers for identifying lung cancer in indeterminate solitary pulmonary nodules. *Clin Cancer Res*. 2015 Jan 15;21(2):484–489. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1873>
44. Zhang C, Yu W, Wang L, Zhao M, Guo Q, Lv S, et al. DNA Methylation Analysis of the SHOX2 and RASSF1A Panel in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Lung Cancer Diagnosis. *J Cancer*. 2017;8(17):3585–3591. <https://doi.org/10.7150/jca.21368>
45. Song G, Qin T, Liu H, Xu G-B, Pan Y-Y, Xiong F-X, et al. Quantitative breath analysis of volatile organic compounds of lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2010 Feb;67(2):227–231. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.03.029>
46. Westhoff M, Litterst P, Freitag L, Urfer W, Bader S, Baumbach J-I. Ion mobility spectrometry for the detection of volatile organic compounds in exhaled breath of patients with lung cancer: results of a pilot study. *Thorax*. 2009 Sep;64(9):744–748. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.099465>
47. Nolen BM, Lomakin A, Marrangoni A, Velikokhatnaya L, Prosser D, Lokshin AE. Urinary protein biomarkers in the early detection of lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Feb;8(2):111–119. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0210>
48. Sears CR, Mazzone PJ. Biomarkers in Lung Cancer. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):115–127. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.004>
49. Mazzone PJ, Wang X-F, Lim S, Jett J, Choi H, Zhang Q, et al. Progress in the development of volatile exhaled breath signatures of lung cancer. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 May;12(5):752–757. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-5400C>
50. Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, et al. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics*. 2019;9(5):1303–1322. <https://doi.org/10.7150/thno.30309>
51. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med*. 2019 Jun;25(6):954–961. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0447-x>
52. Fave X, Zhang L, Yang J, Mackin D, Balter P, Gomez D, et al. Delta-radiomics features for the prediction of patient outcomes in non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2017 Apr 3;7(1):588. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00665-z>
53. Lee G, Lee HY, Park H, Schiebler ML, van Beek EJR, Ohno Y, et al. Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: State of the art. *Eur J Radiol*. 2017 Jan;86:297–307. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.09.005>

References

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018;153(4):954–985. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.016>
3. Tammemagi MC, Ten Haaf K, Toumazis I, Kong CY, Han SS, Jeon J, et al. Development and Validation of a Multivariable Lung Cancer Risk Prediction Model That Includes Low-Dose Computed Tomography Screening Results: A Secondary Analysis of Data From the National Lung Screening Trial. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e190204. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0204>
4. Tanner NT, Aggarwal J, Gould MK, Kearney P, Diette G, Vachani A, et al. Management of Pulmonary Nodules by Community Pulmonologists: A Multicenter Observational Study. *Chest*. 2015 Dec;148(6):1405–1414. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0630>
5. Mazzone PJ, Sears CR, Arenberg DA, Gaga M, Gould MK, Massion PP, et al. Evaluating Molecular Biomarkers for the Early Detection of Lung Cancer: When Is a Biomarker Ready for Clinical Use? An Official American Thoracic Society Policy Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 1;196(7):e15–29. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1678ST>
6. Seijo LM, Peled N, Ajona D, Boeri M, Field JK, Sozzi G, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. *J Thorac Oncol*. 2019 Mar;14(3):343–357. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.023>
7. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med*. 2015 May;53(6):833–835. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0067>

8. Silvestri GA, Tanner NT, Kearney P, Vachani A, Massion PP, Porter A, et al. Assessment of Plasma Proteomics Biomarker's Ability to Distinguish Benign From Malignant Lung Nodules: Results of the PANOPTIC (Pulmonary Nodule Plasma Proteomic Classifier) Trial. *Chest*. 2018 Sep;154(3):491–500. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.012>
9. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med*. 2015 Apr 7;162(7):485–491. <https://doi.org/10.7326/M14-2086>
10. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1793–1802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312547>
11. Ten Haaf K, Jeon J, Tammemägi MC, Han SS, Kong CY, Plevritis SK, et al. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. *PLoS Med*. 2017 Apr;14(4):e1002277. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002277>
12. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 4;160(5):330–338. <https://doi.org/10.7326/M13-2771>
13. De Koning H, Van Der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M. PL02.05 Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018 Oct 1;13(10):S185. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.012>
14. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012 Jun 13;307(22):2418–2429. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5521>
15. Gould MK, Tang T, Liu I-LA, Lee J, Zheng C, Danforth KN, et al. Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Nov 15;192(10):1208–1214. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0990OC>
16. Sawada S, Yamashita N, Sugimoto R, Ueno T, Yamashita M. Long-term Outcomes of Patients With Ground-Glass Opacities Detected Using CT Scanning. *Chest*. 2017 Feb;151(2):308–315. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.007>
17. Tanner NT, Porter A, Gould MK, Li X-J, Vachani A, Silvestri GA. Physician Assessment of Pretest Probability of Malignancy and Adherence With Guidelines for Pulmonary Nodule Evaluation. *Chest*. 2017 Aug;152(2):263–270. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.018>
18. Choi HK, Ghobrial M, Mazzone PJ. Models to Estimate the Probability of Malignancy in Patients with Pulmonary Nodules. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Oct;15(10):1117–1126. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201803-173CME>
19. Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(4):363–372. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0679CI>
20. Deppen S, Putnam JB, Andrade G, Speroff T, Nesbitt JC, Lambright ES, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in a region of endemic granulomatous disease. *Ann Thorac Surg*. 2011 Aug;92(2):428–432. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.02.052>
21. Mehta AC, Hood KL, Schwarz Y, Solomon SB. The Evolutional History of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy: State of the Art. *Chest*. 2018 Oct;154(4):935–947. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.029>
22. Burotto M, Thomas A, Subramaniam D, Giaccone G, Rajan A. Biomarkers in early-stage non-small-cell lung cancer: current concepts and future directions. *J Thorac Oncol*. 2014 Nov;9(11):1609–1617. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000302>
23. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>
24. Biton J, Ouakrim H, Dechartres A, Alifano M, Mansuet-Lupo A, Si H, et al. Impaired Tumor-Infiltrating T Cells in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Impact Lung Cancer Response to PD-1 Blockade. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Oct 1;198(7):928–940. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1110OC>
25. Pantel K, Speicher MR. The biology of circulating tumor cells. *Oncogene*. 2016 Mar 10;35(10):1216–1224. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.192>
26. Gorges TM, Penkalla N, Schalk T, Joosse SA, Riethdorf S, Tucholski J, et al. Enumeration and Molecular Characterization of Tumor Cells in Lung Cancer Patients Using a Novel In Vivo Device for Capturing Circulating Tumor Cells. *Clin Cancer Res*. 2016 May 1;22(9):2197–2206. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1416>
27. Weiss G, Schlegel A, Kottwitz D, König T, Tetzner R. Validation of the SHOX2/PTGER4 DNA Methylation Marker Panel for Plasma-Based Discrimination between Patients with Malignant and Nonmalignant Lung Disease. *J Thorac Oncol*. 2017 Jan;12(1):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.08.123>
28. Saarenheimo J, Eigeliene N, Andersen H, Tiirola M, Jekunen A. The Value of Liquid Biopsies for Guiding Therapy Decisions in Non-small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2019;9:129. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00129>
29. Doseeva V, Colpitts T, Gao G, Woodcock J, Knezevic V. Performance of a multiplexed dual analyte immunoassay for the early detection of non-small cell lung cancer. *J Transl Med*. 2015 Feb 12;13:55. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0419-y>
30. Montani F, Marzi MJ, Dezi F, Dama E, Carletti RM, Bonizzi G, et al. miR-Test: a blood test for lung cancer early detection. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jun;107(6):djv063. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv063>
31. Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, Elashoff M, Porta Smith K, Ferguson JS, et al. A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):243–251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504601>
32. Aravanis AM, Lee M, Klausner RD. Next-Generation Sequencing of Circulating Tumor DNA for Early Cancer Detection. *Cell*. 2017 Feb 9;168(4):571–574. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.030>

33. Guo N, Lou F, Ma Y, Li J, Yang B, Chen W, et al. Circulating tumor DNA detection in lung cancer patients before and after surgery. *Sci Rep.* 2016 Sep 19;6:33519. <https://doi.org/10.1038/srep33519>
34. Chorostowska-Wynimko J, Horváth I, Shitrit D, Eisenberg V, Stav D, Faber DL, et al. P2.11-20 Lung EpiCheck TM - Results of the Training and Test Sets of a Methylation-Based Blood Test for Early Detection of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2018 Oct 1;13(10):S786. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.1367>
35. Phallen J, Sausen M, Adleff V, Leal A, Hruban C, White J, et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. *Sci Transl Med.* 2017 Aug 16;9(403):eaan2415. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan2415>
36. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science.* 2018 Feb 23;359(6378):926–930. <https://doi.org/10.1126/science.aar3247>
37. Calabrese F, Lunardi F, Pezzuto F, Fortarezza F, Vuljan SE, Marquette C, et al. Are There New Biomarkers in Tissue and Liquid Biopsies for the Early Detection of Non-Small Cell Lung Cancer? *J Clin Med.* 2019 Mar 26;8(3):E414. <https://doi.org/10.3390/jcm8030414>
38. Liu L, Teng J, Zhang L, Cong P, Yao Y, Sun G, et al. The Combination of the Tumor Markers Suggests the Histological Diagnosis of Lung Cancer. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2013989. <https://doi.org/10.1155/2017/2013989>
39. Mazzone PJ, Wang X-F, Han X, Choi H, Seeley M, Scherer R, et al. Evaluation of a Serum Lung Cancer Biomarker Panel. *Biomark Insights.* 2018;13:1177271917751608. <https://doi.org/10.1177/1177271917751608>
40. Ajona D, Okrój M, Pajares MJ, Agorreta J, Lozano MD, Zulueta JJ, et al. Complement C4d-specific antibodies for the diagnosis of lung cancer. *Oncotarget.* 2018 Jan 19;9(5):6346–6355. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23690>
41. Subramanian H, Viswanathan P, Cherkezyan L, Iyengar R, Rozhok S, Verleye M, et al. Procedures for risk-stratification of lung cancer using buccal nanocytology. *Biomed Opt Express.* 2016 Sep 1;7(9):3795–3810. <https://doi.org/10.1364/BOE.7.003795>
42. Patriquin L, Merrick DT, Hill D, Holcomb RG, Lemieux ME, Bennett G, et al. Early Detection of Lung Cancer with Meso Tetra (4-Carboxyphenyl) Porphyrin-Labeled Sputum. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep;10(9):1311–1318. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000627>
43. Xing L, Su J, Guarnera MA, Zhang H, Cai L, Zhou R, et al. Sputum microRNA biomarkers for identifying lung cancer in indeterminate solitary pulmonary nodules. *Clin Cancer Res.* 2015 Jan 15;21(2):484–489. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1873>
44. Zhang C, Yu W, Wang L, Zhao M, Guo Q, Lv S, et al. DNA Methylation Analysis of the SHOX2 and RASSF1A Panel in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Lung Cancer Diagnosis. *J Cancer.* 2017;8(17):3585–3591. <https://doi.org/10.7150/jca.21368>
45. Song G, Qin T, Liu H, Xu G-B, Pan Y-Y, Xiong F-X, et al. Quantitative breath analysis of volatile organic compounds of lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2010 Feb;67(2):227–231. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.03.029>
46. Westhoff M, Litterst P, Freitag L, Urfer W, Bader S, Baumbach J-I. Ion mobility spectrometry for the detection of volatile organic compounds in exhaled breath of patients with lung cancer: results of a pilot study. *Thorax.* 2009 Sep;64(9):744–748. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.099465>
47. Nolen BM, Lomakin A, Marrangoni A, Velikokhatnaya L, Prosser D, Lokshin AE. Urinary protein biomarkers in the early detection of lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015 Feb;8(2):111–119. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0210>
48. Sears CR, Mazzone PJ. Biomarkers in Lung Cancer. *Clin Chest Med.* 2020 Mar;41(1):115–127. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.004>
49. Mazzone PJ, Wang X-F, Lim S, Jett J, Choi H, Zhang Q, et al. Progress in the development of volatile exhaled breath signatures of lung cancer. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 May;12(5):752–757. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-540OC>
50. Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, et al. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics.* 2019;9(5):1303–1322. <https://doi.org/10.7150/thno.30309>
51. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med.* 2019 Jun;25(6):954–961. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0447-x>
52. Fave X, Zhang L, Yang J, Mackin D, Balter P, Gomez D, et al. Delta-radiomics features for the prediction of patient outcomes in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2017 Apr 3;7(1):588. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00665-z>
53. Lee G, Lee HY, Park H, Schiebler ML, van Beek EJR, Ohno Y, et al. Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: State of the art. *Eur J Radiol.* 2017 Jan;86:297–307. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.09.005>

Информация об авторах:

Харাগезов Дмитрий Акимович – к.м.н., хирург, заведующий отделением торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Мирзоян Эллада Арменовна ✉ – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 5722118516

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Иозефи Кристиан Дмитриевич – ординатор 2 года по специальности торакальная хирургия ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>, SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592, ResearcherID: AAZ-3632-2021

Information about authors:

Dmitriy A. Kharagezov – Cand. Sci. (Med.), surgeon, head of department of thoracic surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Yuriy N. Lazutin – Cand. Sci. (Med.), associate professor, leading Researcher of the Department of Thoracic Surgery National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Ellada A. Mirzoyan – PhD student National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Anton G. Milakin – oncologist at the Department of Thoracic Surgery National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Oleg N. Stateshny – oncologist at the Department of Thoracic Surgery National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Igor A. Leyman – Cand. Sci. (Med.), oncologist at the Department of Thoracic Surgery National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Kristian D. Iozefi – 2nd year thoracic surgery resident Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>, SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592, ResearcherID: AAZ-3632-2021

Вклад авторов:

Харагезов Д. А. – научное редактирование;

Лазутин Ю. Н. – написание текста;

Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Иозефи К. Д. – анализ данных, техническое редактирование, оформление списка литературы.

Authors contribution:

Kharagezov D. A. – scientific editing;

Lazutin Yu. N. – text writing;

Mirzoyan E. A., Milakin A. G., Stateshny O. N., Leyman I. A., Iozefi K. D. – data analysis, technical editing, bibliography design.



ГИПЕРАКТИВНОСТЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Н. Г. Кульченко✉

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ kle-kni@mail.ru

Резюме

Доля мужчин с нарушениями в эякуляте ежегодно увеличивается, что является одним из факторов снижения рождаемости, и становится как медицинской, так и социальной проблемой. Современные методы диагностики позволяют распознавать многие факторы мужского бесплодия: генетические, эндокринные, инфекционные, экстрагенитальные и т.д. Однако, несмотря на все современные медико-биологические достижения, остаётся 1/3 пациентов с нераспознанной причиной (идиопатической) мужского бесплодия. При этом нельзя забывать, что часть пациентов из этой категории для реализации отцовства не хотят прибегать к вспомогательным репродуктивным технологиям, и стремятся достичь беременности естественным путем. Поэтому поиск причин мужского бесплодия остается актуальным вопросом современной урологии. В этой статье проведен обзор литературы, посвященный роли тучных клеток в патогенезе мужского бесплодия. Тучные клетки влияют на пролиферацию, функцию и фенотип фибробластов в условиях гипоксии. Активация фибробластов усиливает фибриллогенез коллагена. Исследования российских и зарубежных ученых показали, что при патоспермии количество тучных клеток в соединительной ткани яичка резко возрастает. На фоне увеличения количества тучных клеток в интерстиции яичка, усиливается фиброз стенки извитых семенных канальцев. Более того, при тяжелых нарушениях сперматогенеза (синдром клеток Сертоли, аплазия сперматогенного эпителия) тучные клетки были обнаружены и в перитубулярном пространстве, и в просвете извитых семенных канальцев. У большинства бесплодных мужчин обнаружено значительное количество тучных клеток в эякуляте. Есть единичные сведения об отрицательной корреляции наличия тучных клеток в семенной плазме с концентрацией и подвижностью сперматозоидов.

Заключение. Негативное влияние тучных клеток на сперматогенез до конца остается неизвестным. Тучные клетки обладают высокой способностью к миграции в соединительной ткани, которая усиливается во время воспаления и выработки множества медиаторов, протеаз и гистамина, цитокинов, что может быть как триггером в формировании патоспермии, так и причиной формирования фиброза в яичке.

Ключевые слова:

мужское бесплодие, тучные клетки, патогенез, семенная плазма, эякулят, воспаление, гемато-тестикулярный барьер

Для корреспонденции:

Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Кульченко Н. Г. Гиперактивность тучных клеток как фактор патогенеза мужского бесплодия. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 117-124. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-10>.

Статья поступила в редакцию 11.01.2022; одобрена после рецензирования 02.02.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Кульченко Н. Г., 2022

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-10>

MAST CELL HYPERACTIVITY AS A FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF MALE INFERTILITY

N. G. Kulchenko✉

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ kle-kni@mail.ru

Abstract

The proportion of men with impaired sperm fertility is increasing every year, which is one of the factors in the decline in fertility and is becoming both a medical and social problem. Modern diagnostic methods make it possible to recognize many factors of male infertility: genetic, endocrine, infectious, extra-genital, etc. However, despite all modern biomedical advances, 1/3 of patients remain with an unrecognized cause (idiopathic) of male infertility. At the same time, we must not forget that most patients from this category do not want to resort to assisted reproductive technologies to realize paternity, and they strive to achieve pregnancy in a natural way. Therefore, the search for the causes of male infertility remains an urgent issue in modern urology field. This article reviews the literature on the role of mast cells in the formation of fibrosis in tissues, including the testis. Mast cells affect the proliferation, functioning and phenotype of fibroblasts put under hypoxic conditions. Fibroblast activation enhances collagen fibrillogenesis. Studies by Russian and foreign scientists have shown that with sperm pathology, the number of mast cells in the connective tissue of the testicle increases sharply. Against the background of an increase in the number of mast cells in the interstitium of the testis, fibrosis of the wall of the convoluted seminiferous tubules increases. Moreover, in severe spermatogenesis disorders (Sertoli cell-only syndrome, Germ cell aplasia), mast cells were found both in the peritubular space and in the lumen of the convoluted seminiferous tubules. Most infertile men have significant amounts of significant amounts of mast cells in their ejaculate. There are sporadic data on the negative correlation between the presence of mast cells in seminal plasma and the concentration and motility of spermatozoa.

Conclusion. The negative effect of mast cells on spermatogenesis remains unknown to the end. Mast cells have a high ability to migrate to connective tissue, which levels increase during inflammation, and the production of many mediators, proteases and histamine, cytokines, which can be both a trigger in the formation of sperm pathology and the cause of the formation of fibrosis in the testicle.

Keywords:

male infertility, mast cells, pathogenesis, seminal plasma, ejaculate, inflammation, hemato-testicular barrier

For correspondence:

Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Med.), urologist, the associate professor of the Department of Human Anatomy of the Medical Institute at Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.

Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kulchenko N. G. Mast cell hyperactivity as the factor in the pathogenesis of male infertility. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(1): 117-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-10>.

The article was submitted 11.01.2022; approved after reviewing 02.02.2022; accepted for publication 14.03.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Каждая десятая семейная пара в течение их репродуктивной жизни сталкиваются с проблемой бесплодия [1]. Причем, на долю мужского бесплодия приходится 30–50 % [2]. С учетом демографического кризиса во многих развитых странах проблема мужского бесплодия и бесплодного брака приобретает политическое значение.

Мужское бесплодие – многофакторное заболевание. Причинами нарушения мужской фертильности могут быть: нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы, крипторхизм, варикоцеле, злокачественные новообразования яичек, травмы, генетические аномалии и т.д. [3–7]. Наиболее частой причиной мужского бесплодия являются воспалительные заболевания яичек различного генеза (чаще из-за инфекций передаваемых половым путем – до 33 %) [8].

Доказано, что наиболее тяжелой формой патоспермии – является азооспермия. Азооспермия встречается у 10–15 % бесплодных мужчин [9]. Наиболее часто азооспермия выявляется у пациентов с генетическими мутациями, гормональными нарушениями, воспалительные заболевания. Известно, что при орхите и эпидидимите (остром и хроническом) в интерстициальную ткань яичка мигрируют иммунокомпетентные клетки (лимфоциты, нейтрофилы), которые вырабатывают противовоспалительные цитокины, что приводит к повреждению гематотестикулярного барьера и гибели клеток сперматогенного эпителия. Однако, несмотря на высокую степень изученности роли активности лейкоцитов в нарушении сперматогенеза, доля идиопатической формы (не ясного генеза) азооспермии составляет 30 % [10].

О роли тучных клеток в формировании мужского бесплодия на сегодняшний день существуют единичные публикации. Тучные клетки являются эффекторными клетками иммунной системы [11]. Известно, что тучные клетки играют ведущую роль в формировании аллергических реакций. Также тучные клетки способствуют образованию фиброза в тканях [12; 13]. Исследования показали, что гранулы тучных клеток содержат триптазу и химазу, которые после дегрануляции тучных клеток активируют фибробласты и способствуют синтезу коллагена [14–16].

Роль тучных клеток в фибриллогенезе коллагена.

Существует множество исследований, которые демонстрируют участие тучных клеток в фибриллогенезе коллагена. Так, тучные клетки влияют на пролиферацию, функцию и фенотип фибробластов в условиях гипоксии, тем самым способствуют развитию легочной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких [17].

Несмотря на то, что образование рубцовой ткани при регенерации кожи является защитным механизмом [18], существует множество исследований демонстрирующие повышенную активность тучных клеток в дерме с формированием гипертрофических рубцов и келоидов [19–21]. Недавнее исследование показало повышенную дегрануляцию тучных клеток в коже людей и животных, больных сахарным диабетом, что привело к нарушению заживления ран [22; 23].

Некоторые исследования демонстрируют важную роль тучных клеток в сердечно-сосудистых заболеваниях [24; 25]. Тучные клетки могут способствовать образованию бляшек, стимулируя образование пенистых клеток и создавая провоспалительную среду. Кроме того, эти клетки способствуют нестабильности атеросклеротической бляшки за счет образования новых сосудов, а также за счет индукции кровоизлияния внутри бляшки [26]. Более того, тучные клетки, стимулируют образование фиброза после инфаркта миокарда [25].

Так же тучные клетки были связаны с различными нейровоспалительными состояниями ЦНС: рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром фибромиалгии, инсульт [27].

Повышенное количество тучных клеток наблюдается в толстой кишке пациентов с воспалительным заболеванием кишечника и является важным источником фактора некроза опухоли- α при колите.

Таким образом, тучные клетки участвуют в патогенезе многих заболеваний. Тучные обнаруживаются в очаге поражения в различные стадии воспаления: острая и хроническая.

Активность тучных клеток в тестикулярной ткани.

Повышенное количество тучных клеток в яичке наблюдается у бесплодных мужчин [28], особенно при идиопатической азооспермии [29]. Ранее было показано, что у мужчин с азооспермией развивается выраженное фиброзное утолщение собственной оболочки извитых семенных канальцев, что приводит к нарушению проницаемости гемато-тестикулярного барьера [30]. Эта частая морфологическая находка наблюдается независимо от причин мужского бесплодия и считается гистологическим признаком [12]. Однако до конца остаются неизвестны ни причины фиброзных изменений, ни их последствия для сложного процесса сперматогенеза. По мнению Haidl G. и соавт., увеличение популяций тучных клеток в соединительной ткани яичка формирует тесный контакт клеток с извитыми семенными канальцами, что может быть причиной дисфункции гемато-тестикулярного барьера [28].

В исследовании Ara D. D. и соавт. было доказано, что общее количество тучных клеток было значительно выше в яичке у пациентов с патозооспермией по сравнению с мужчинами с нормозооспермией ($p = 0,048$) [31]. При этом количество тучных клеток в интерстиции яичка было достоверно выше у пациентов с фиброзом оболочки извитых семенных канальцев по сравнению с пациентами с сохраненным сперматогенезом ($p = 0,024$) [31]. Более того, у мужчин с патозооспермией происходит фиброзное ремоделирование стенки извитых семенных канальцев за счет миграции тучных клеток в перитубулярное пространство, и роста их популяции между миофибробластами и перитубулярными клетками [32]. В такой ситуации происходит накопление декорина-протеогликана, являющегося компонентом соединительной ткани, который связывается с фибриллами коллагеном типа I и способствует сборке матрикса. В свою очередь повышенная экспрессия декорина может привести к нарушению проницаемости гемато-тестикулярного барьера и дисбалансу паракринных сигнальных путей в яичке человека [32]. Позже немецкие исследователи обратили внимание на то, что у пациентов с атрофией сперматогенного эпителия тучные клетки локализуются в стенке извитых семенных канальцев [33].

Abdel-Hamid AAM и соавт. провели сравнительный анализ количества тучных клеток в ткани яичка у мужчин с сохраненным сперматогенезом и при азооспермии [34]. Авторы выявили значительное преобладание количества тучных клеток вокруг извитых семенных канальцев и в периваскулярном пространстве артериол у пациентов с азооспермией по сравнению с фертильными мужчинами: $29,00 \pm 4,11$ и $3,00 \pm 1,30$ соответственно ($p < 0,001$) [34].

Roaiah MM. И соавт. обследовали сто мужчин в возрасте от 25 до 48 лет [35]. Все мужчины были разделены на четыре группы: контрольная – фертильная ($n = 10$), обструктивная азооспермия ($n = 20$), секреторная азооспермия ($n = 35$) и мужчины с синдромом клеток Сертоли ($n = 35$). Во всех случаях авторы зафиксировали две популяции тучных клеток, расположенные в интерстиции яичка и в оболочке извитых семенных канальцев, однако количество клеток в разных группах отличалось. У пациентов с секреторной азооспермией и синдромом клеток Сертоли преобладало количество тучных клеток обеих популяций по сравнению с другими группами. Причем, у пациентов синдромом клеток Сертоли количество тучных клеток было в 1,5 раза выше по сравнению с группой пациентов с секреторным бесплодием, и в три раза выше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$). Тогда как в группе мужчин с обструктивной азооспермией увеличение

тучных клеток было незначительным и не отличалось достоверно в сравнении с контрольной группой пациентов [35].

Windschuttl S. и соавт. также подтвердили наличие тучных клеток в биоптатах яичек пациентов с сохраненным сперматогенезом и с гипоплазией сперматогенного эпителия [36]. Однако, у мужчин второй группы было выявлено большое количество тучных клеток иммунореактивных к триптазе, чего не наблюдалось в первой группе пациентов [36].

Многие авторы придерживаются мнения, что высвобождаемые тучными клетками гистамин и триптаза способствуют развитию фиброза в яичке и могут нарушать сперматогенез. Кроме того, тучные клетки влияют не только на процесс сперматогенеза, но и оказывают влияние на функцию других клеток яичка. Так, гистамин, содержащийся в гранулах тучных клеток, может влиять на стероидогенез клеток Лейдига, действуя через рецепторы H1R и H2R [37].

Активность тучных клеток в эякуляте.

В последнее время появились сообщения, что тучные клетки могут влиять не только на процесс сперматогенеза, но и на количество и подвижность половых клеток. Так, триптаза тучных клеток, попадая в семенную жидкость может снижать подвижность сперматозоидов.

Allam J. P. и соавт. провели анализ корреляции количества тучных клеток, содержащихся в семенной жидкости, с основными показателями эякулята у мужчин с подозрением на бесплодие ($n = 100$) [38]. Авторы обнаружили присутствие значительного количества тучных клеток в эякуляте большинства пациентов этой категории. Однако, исследователи не зафиксировали достоверную корреляцию наличия тучных клеток, ни с количеством сперматозоидов, ни с их подвижностью, ни с особенностью их морфологического строения. Тем не менее, наблюдалась значительная корреляция тучных клеток с уровнем IgA, связанного со сперматозоидами ($r = 0,5$; $P = 0,03$; $n = 21$), что может свидетельствовать о роли тучных клеток в формировании аутоиммунного мужского бесплодия [38].

Cincik M. et al. после изучения 400 образцов спермы, обнаружили отрицательную корреляцию присутствия тучных клеток в эякуляте с такими показателями спермы как: концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов ($t = 6,44$, $p < 0,001$) [39]. Авторами был сделан вывод, что тучные клетки негативно влияют на параметры спермы.

El-Karakasy A. и соавт. исследовали сто семьдесят шесть пациентов мужского пола (с нормозооспермией и с азооспермией). Авторы так же зафиксировали значительное увеличение количества тучных клеток

в эякуляте среди пациентов с идиопатической азооспермией по сравнению с контрольной группой фертильных мужчин. Более того авторы обратили внимание на то, что повышенное содержание тучных клеток в сперме встречается с большей частотой среди курильщиков и у мужчин старше 40 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство исследований, существующих на сегодняшний день, демонстрируют повышенное

содержание тучных клеток в яичках бесплодных мужчин. Однако, негативное влияние тучных клеток на сперматогенез до конца остается не известным. Возможно, тучные клетки являются триггером в формировании патоспермии за счет высокой способности к миграции в соединительной ткани, которая усиливается во время воспаления, и выработки множества медиаторов, начиная от предварительно сформированных протеаз и гистамина, заканчивая синтезированными *de novo* цитокинами, хемокинами и липидными медиаторами.

Список источников

1. Тарасова Т. В., Саушев И. В. Генетические причины азооспермии. Вестник Биомедицина и социология. 2019;4(2):16–20. <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-2-16-20>
2. Тактаров В. Г., Ройтберг Г. Е., Алексеева М-Ф. Ф., Барсков И. В. Особенности клинического наблюдения варикоцеле в сочетании с патоспермией. Врач скорой помощи. 2020;(12):72–79. <https://doi.org/10.33920/med-02-2012-05>
3. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. Nat Rev Urol. 2018 Jun;15(6):369–384. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>
4. Гамидов С. И., Шатылко Т. В., Попова А. Ю., Гасанов Н. Г., Гамидов Р. С. Оксидативный стресс сперматозоидов: клиническое значение и коррекция. Медицинский совет. 2021;(3):19–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-19-27>
5. Сапожкова Ж. Ю., Милованова Г. А., Пацап О. И. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. Маркеры. Часть I. Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2021;1(1):57–68. <https://doi.org/10.14489/lcmr.2021.01.pp.057-068>
6. Саркисян Д. В., Виноградов И. В. Современный взгляд на лечение кист придатка яичка как фактора обструктивной азооспермии. Вестник урологии. 2019;7(3):47–54. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-3-47-54>
7. Костин А. А., Каприн А. Д., Семин А. В., Круглов Д. П., Даниелян А. А. Бесплодие как аспект качества жизни онкологических больных. Онкоурология. 2009;5(4):63–67. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2009-5-4-63-67>
8. Schuppe H-C, Pilatz A, Hossain H, Meinhardt A, Bergmann M, Haidl G, et al. Orchitis and male infertility. Urologe A. 2010 May;49(5):629–635. <https://doi.org/10.1007/s00120-010-2256-1>
9. Кадыров З. А., Москвичев Д. Д., Фаниев М. В. Показатели ингибина В в сыворотке крови у инфертильных больных. Андрология и генитальная хирургия. 2016;17(1):23–27. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-23-27>
10. Kulchenko N, Pashina N. Association of leukocyte activity and dna fragmentation in men with non-obstructive azoospermia. Georgian Med News. 2020 Feb;(299):26–29.
11. Atyakshin D, SamoiloVA V, Buchwalow I, Boecker W, Tiemann M. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. Histochem Cell Biol. 2017 Jun;147(6):683–694. <https://doi.org/10.1007/s00418-017-1547-7>
12. Frungieri MB, Weidinger S, Meineke V, Köhn FM, Mayerhofer A. Proliferative action of mast-cell tryptase is mediated by PAR2, COX2, prostaglandins, and PPARgamma: Possible relevance to human fibrotic disorders. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Nov 12;99(23):15072–15077. <https://doi.org/10.1073/pnas.232422999>
13. Atyakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cells and collagen fibrillogenesis. Histochem Cell Biol. 2020 Jul;154(1):21–40. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01875-9>
14. Shea-Donohue T, Stiltz J, Zhao A, Notari L. Mast cells. Curr Gastroenterol Rep. 2010 Oct;12(5):349–357. <https://doi.org/10.1007/s11894-010-0132-1>
15. Atyakshin D, Buchwalow I, SamoiloVA V, Tiemann M. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. Histochem Cell Biol. 2018 May;149(5):461–477. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1659-8>
16. Atyakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. Histochem Cell Biol. 2019 Oct;152(4):253–269. <https://doi.org/10.1007/s00418-019-01803-6>
17. Wang X, Lin L, Chai X, Wu Y, Li Y, Liu X. Hypoxic mast cells accelerate the proliferation, collagen accumulation and phenotypic alteration of human lung fibroblasts. Int J Mol Med. 2020 Jan;45(1):175–185. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4400>
18. Соболева М. Ю., Никитюк Д. Б., Алексеева Н. Т., Клочкова С. В., Атякшин Д. А., Гзрасимова О. А. и др. Гистотопография тучных клеток кожи при моделировании ожога в условиях применения различных методов регионарного воздействия. Гены и Клетки. 2021;16(1):69–74. <https://doi.org/10.23868/202104011>
19. Wilgus TA, Ud-Din S, Bayat A. A Review of the Evidence for and against a Role for Mast Cells in Cutaneous Scarring and Fibrosis. Int J Mol Sci. 2020 Dec 18;21(24):E9673. <https://doi.org/10.3390/ijms21249673>

20. Ud-Din S, Wilgus TA, Bayat A. Mast Cells in Skin Scarring: A Review of Animal and Human Research. *Front Immunol.* 2020;11:552205. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.552205>
21. Соболева М. Ю., Алексеева Н. Т., Ключкова С. В. Клеточно-матриксные взаимодействия при спонтанном заживлении ожоговой раны (ультраструктурные и цитологические особенности). *Морфология.* 2020;157(2-3):197–198.
22. Dong J, Chen L, Zhang Y, Jayaswal N, Mezghani I, Zhang W, et al. Mast Cells in Diabetes and Diabetic Wound Healing. *Adv Ther.* 2020 Nov;37(11):4519–4537. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01499-4>
23. Masini M, Suleiman M, Novelli M, Marselli L, Marchetti P, De Tata V. Mast Cells and the Pancreas in Human Type 1 and Type 2 Diabetes. *Cells.* 2021 Jul 23;10(8):1875. <https://doi.org/10.3390/cells10081875>
24. Bot I, Shi G-P, Kovanen PT. Mast cells as effectors in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Feb;35(2):265–271. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303570>
25. Hermans M, Lennep JR van, van Daele P, Bot I. Mast Cells in Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 10;20(14):3395. <https://doi.org/10.3390/ijms20143395>
26. Wezel A, Lagrauw HM, van der Velden D, de Jager SCA, Quax PHA, Kuiper J, et al. Mast cells mediate neutrophil recruitment during atherosclerotic plaque progression. *Atherosclerosis.* 2015 Aug;241(2):289–296. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.028>
27. Parrella E, Porrini V, Benarese M, Pizzi M. The Role of Mast Cells in Stroke. *Cells.* 2019 May 10;8(5):437. <https://doi.org/10.3390/cells8050437>
28. Haidl G, Duan Y-G, Chen S-J, Kohn F-M, Schuppe H-C, Allam J-P. The role of mast cells in male infertility. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011 Sep;7(5):627–634. <https://doi.org/10.1586/eci.11.57>
29. Yamanaka K, Fujisawa M, Tanaka H, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Significance of human testicular mast cells and their subtypes in male infertility. *Hum Reprod.* 2000 Jul;15(7):1543–1547. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.7.1543>
30. Кульченко Н. Г. Нарушение сперматогенеза. Морфологические аспекты. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018;22(3):265–271. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-3-265-271>
31. Apa DD, Cayan S, Polat A, Akbay E. Mast cells and fibrosis on testicular biopsies in male infertility. *Arch Androl.* 2002 Oct;48(5):337–344. <https://doi.org/10.1080/01485010290099183>
32. Adam M, Schwarzer JU, Köhn FM, Strauss L, Poutanen M, Mayerhofer A. Mast cell tryptase stimulates production of decorin by human testicular peritubular cells: possible role of decorin in male infertility by interfering with growth factor signaling. *Hum Reprod.* 2011 Oct;26(10):2613–2625. <https://doi.org/10.1093/humrep/der245>
33. Welter H, Köhn FM, Mayerhofer A. Mast cells in human testicular biopsies from patients with mixed atrophy: increased numbers, heterogeneity, and expression of cyclooxygenase 2 and prostaglandin D2 synthase. *Fertil Steril.* 2011 Aug;96(2):309–313. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.035>
34. Abdel-Hamid AAM, Atef H, Zalata KR, Abdel-Latif A. Correlation between testicular mast cell count and spermatogenic epithelium in non-obstructive azoospermia. *Int J Exp Pathol.* 2018 Feb;99(1):22–28. <https://doi.org/10.1111/iep.12261>
35. Roaiah MMF, Khatab H, Mostafa T. Mast cells in testicular biopsies of azoospermic men. *Andrologia.* 2007 Oct;39(5):185–189. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00793.x>
36. Windschuttl S, Nettersheim D, Schlatt S, Huber A, Welter H, Schwarzer JU, et al. Are testicular mast cells involved in the regulation of germ cells in man? *Andrology.* 2014 Jul;2(4):615–622. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00227.x>
37. Elieh Ali Komi D, Shafaghat F, Haidl G. Significance of mast cells in spermatogenesis, implantation, pregnancy, and abortion: Cross talk and molecular mechanisms. *Am J Reprod Immunol.* 2020 May;83(5):e13228. <https://doi.org/10.1111/aji.13228>
38. Allam J-P, Langer M, Fathy A, Oltermann I, Bieber T, Novak N, et al. Mast cells in the seminal plasma of infertile men as detected by flow cytometry. *Andrologia.* 2009 Feb;41(1):1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00879.x>
39. Cincik M, Sezen SC. The mast cells in semen: their effects on sperm motility. *Arch Androl.* 2003 Aug;49(4):307–311. <https://doi.org/10.1080/01485013090204995>
40. El-Karakasy A, Mostafa T, Shaeer OK, Bahgat DR, Samir N. Seminal mast cells in infertile asthenozoospermic males. *Andrologia.* 2007 Dec;39(6):244–247. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00795.x>

References

1. Tarasova TV, Saushev IV. Genetic causes of azoospermia. *Bulletin Biomedicine and Sociology.* 2019;4(2):16–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-2-16-20>
2. Taktarov VG, Roitberg GE, Alekseeva M-F F, Barskov IV. Features of clinical observation of varicocele with pathospermia. *Journal Ambulance Doctor.* 2020;(12):72–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-02-2012-05>
3. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018 Jun;15(6):369–384. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>

4. Gamidov SI, Shatylo TV, Popova AY, Gasanov NG, Gamidov RS. Sperm oxidative stress: clinical significance and management. *Medical Council*. 2021;(3):19–27. (In Russ). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-19-27>
5. Sapozhkova ZhYu, Milovanova GA, Patsap OI. Laboratory diagnostics of male infertility. *Biomarkers*. Part I. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2021;1(1):57–68. (In Russ). <https://doi.org/10.14489/lcmp.2021.01.pp.057-068>
6. Sarkisyan DV, Vinogradov IV. A modern view on the Epididymal Cyst treatment as an Obstructive Azoospermia factor. *Vestnik Urologii*. 2019;7(3):47–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-3-47-54>
7. Kostin AA, Kaprin AD, Semin AV, Kruglov DP, Daniyelyan AA. Infertility as an aspect of quality of life in cancer patients. *Cancer Urology*. 2009;5(4):63–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2009-5-4-63-67>
8. Schuppe H-C, Pilatz A, Hossain H, Meinhardt A, Bergmann M, Haidl G, et al. Orchitis and male infertility. *Urologe A*. 2010 May;49(5):629–635. <https://doi.org/10.1007/s00120-010-2256-1>
9. Kadyrov ZA, Moskvichev DD, Faniev MV. Serum inhibin B values in infertile patients. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(1):23–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-23-27>
10. Kulchenko N, Pashina N. Association of leukocyte activity and dna fragmentation in men with non-obstructive azoospermia. *Georgian Med News*. 2020 Feb;(299):26–29.
11. Atyakshin D, SamoiloVA, Buchwalow I, Boecker W, Tiemann M. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. *Histochem Cell Biol*. 2017 Jun;147(6):683–694. <https://doi.org/10.1007/s00418-017-1547-7>
12. Frungieri MB, Weidinger S, Meineke V, Köhn FM, Mayerhofer A. Proliferative action of mast-cell tryptase is mediated by PAR2, COX2, prostaglandins, and PPARgamma: Possible relevance to human fibrotic disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Nov 12;99(23):15072–15077. <https://doi.org/10.1073/pnas.232422999>
13. Atyakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cells and collagen fibrillogenesis. *Histochem Cell Biol*. 2020 Jul;154(1):21–40. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01875-9>
14. Shea-Donohue T, Stiltz J, Zhao A, Notari L. Mast cells. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010 Oct;12(5):349–357. <https://doi.org/10.1007/s11894-010-0132-1>
15. Atyakshin D, Buchwalow I, SamoiloVA, Tiemann M. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem Cell Biol*. 2018 May;149(5):461–477. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1659-8>
16. Atyakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. *Histochem Cell Biol*. 2019 Oct;152(4):253–269. <https://doi.org/10.1007/s00418-019-01803-6>
17. Wang X, Lin L, Chai X, Wu Y, Li Y, Liu X. Hypoxic mast cells accelerate the proliferation, collagen accumulation and phenotypic alteration of human lung fibroblasts. *Int J Mol Med*. 2020 Jan;45(1):175–185. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4400>
18. Soboleva MYu, Nikityuk DB, Alexeeva NT, Klochkova SV, Atyakshin DA, Gerasimova OA, et al. Features of histotopography of skin mast cells when simulating a burn under conditions of using various methods of regional exposure. *Genes and Cells*. 2021;16(1):69–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.23868/202104011>
19. Wilgus TA, Ud-Din S, Bayat A. A Review of the Evidence for and against a Role for Mast Cells in Cutaneous Scarring and Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 18;21(24):E9673. <https://doi.org/10.3390/ijms21249673>
20. Ud-Din S, Wilgus TA, Bayat A. Mast Cells in Skin Scarring: A Review of Animal and Human Research. *Front Immunol*. 2020;11:552205. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.552205>
21. Soboleva MYu, Alekseeva NT, Klochkova SV. Cell-matrix interactions during spontaneous healing of a burn wound (ultrastructural and cytological characteristics). *Morphology*. 2020;157(2-3):197–198. (In Russ.).
22. Dong J, Chen L, Zhang Y, Jayaswal N, Mezghani I, Zhang W, et al. Mast Cells in Diabetes and Diabetic Wound Healing. *Adv Ther*. 2020 Nov;37(11):4519–4537. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01499-4>
23. Masini M, Suleiman M, Novelli M, Marselli L, Marchetti P, De Tata V. Mast Cells and the Pancreas in Human Type 1 and Type 2 Diabetes. *Cells*. 2021 Jul 23;10(8):1875. <https://doi.org/10.3390/cells10081875>
24. Bot I, Shi G-P, Kovanen PT. Mast cells as effectors in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Feb;35(2):265–271. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303570>
25. Hermans M, Lennep JR van, van Daele P, Bot I. Mast Cells in Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 10;20(14):3395. <https://doi.org/10.3390/ijms20143395>
26. Wezel A, Lagraauw HM, van der Velden D, de Jager SCA, Quax PHA, Kuiper J, et al. Mast cells mediate neutrophil recruitment during atherosclerotic plaque progression. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):289–296. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.028>
27. Parrella E, Porrini V, Benarese M, Pizzi M. The Role of Mast Cells in Stroke. *Cells*. 2019 May 10;8(5):437. <https://doi.org/10.3390/cells8050437>
28. Haidl G, Duan Y-G, Chen S-J, Kohn F-M, Schuppe H-C, Allam J-P. The role of mast cells in male infertility. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011 Sep;7(5):627–634. <https://doi.org/10.1586/eci.11.57>

29. Yamanaka K, Fujisawa M, Tanaka H, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Significance of human testicular mast cells and their subtypes in male infertility. *Hum Reprod.* 2000 Jul;15(7):1543–1547. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.7.1543>
30. Kulchenko NG. Distruption of spermatogenesis. Morphological aspects. *RUDN Journal of Medicine.* 2018;22(3):265–271. (In Russ.). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-3-265-271>
31. Apa DD, Cayan S, Polat A, Akbay E. Mast cells and fibrosis on testicular biopsies in male infertility. *Arch Androl.* 2002 Oct;48(5):337–344. <https://doi.org/10.1080/01485010290099183>
32. Adam M, Schwarzer JU, Köhn FM, Strauss L, Poutanen M, Mayerhofer A. Mast cell tryptase stimulates production of decorin by human testicular peritubular cells: possible role of decorin in male infertility by interfering with growth factor signaling. *Hum Reprod.* 2011 Oct;26(10):2613–2625. <https://doi.org/10.1093/humrep/der245>
33. Welter H, Köhn FM, Mayerhofer A. Mast cells in human testicular biopsies from patients with mixed atrophy: increased numbers, heterogeneity, and expression of cyclooxygenase 2 and prostaglandin D2 synthase. *Fertil Steril.* 2011 Aug;96(2):309–313. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.035>
34. Abdel-Hamid AAM, Atef H, Zalata KR, Abdel-Latif A. Correlation between testicular mast cell count and spermatogenic epithelium in non-obstructive azoospermia. *Int J Exp Pathol.* 2018 Feb;99(1):22–28. <https://doi.org/10.1111/iep.12261>
35. Roaiah MMF, Khatab H, Mostafa T. Mast cells in testicular biopsies of azoospermic men. *Andrologia.* 2007 Oct;39(5):185–189. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00793.x>
36. Windschuttl S, Nettersheim D, Schlatt S, Huber A, Welter H, Schwarzer JU, et al. Are testicular mast cells involved in the regulation of germ cells in man? *Andrology.* 2014 Jul;2(4):615–622. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00227.x>
37. Elieh Ali Komi D, Shafaghat F, Haidl G. Significance of mast cells in spermatogenesis, implantation, pregnancy, and abortion: Cross talk and molecular mechanisms. *Am J Reprod Immunol.* 2020 May;83(5):e13228. <https://doi.org/10.1111/aji.13228>
38. Allam J-P, Langer M, Fathy A, Oltermann I, Bieber T, Novak N, et al. Mast cells in the seminal plasma of infertile men as detected by flow cytometry. *Andrologia.* 2009 Feb;41(1):1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00879.x>
39. Cincik M, Sezen SC. The mast cells in semen: their effects on sperm motility. *Arch Androl.* 2003 Aug;49(4):307–311. <https://doi.org/10.1080/01485013090204995>
40. El-Karakasy A, Mostafa T, Shaeer OK, Bahgat DR, Samir N. Seminal mast cells in infertile asthenozoospermic males. *Andrologia.* 2007 Dec;39(6):244–247. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00795.x>

Информация об авторе:

Кульченко Нина Геннадьевна ✉ – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Information about author:

Nina G. Kulchenko ✉ – Cand. Sci. (Med.), urologist, the Associate professor, department of Human Anatomy Medical Institute at Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Вклад автора:

Кульченко Н. Г. – концепция и дизайн исследования, написание текста, поиск библиографических источников, подготовка резюме на русском и английском языках.

Author contribution:

Kulchenko N. G. – research concept and design, writing text, search for bibliographic sources, preparation of resumes in Russian and English.



ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ ПЕЧЕНИ

А. Д. Каприн^{1,2,4}, С. А. Иванов³, А. А. Невольских³, Л. О. Петров^{3✉}, А. Г. Исаева³, Р. Ф. Зибилов³, А. А. Измайлов²

1. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация
 2. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
 3. МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация
 4. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
- ✉ leonid_petrov@mail.ru

Резюме

Воспалительные миофибробластические опухоли (inflammatory myofibroblastic tumors) ВМО в клинической практике врача-онколога являются очень редкими диагностическими находками. В настоящее время основная часть научных публикаций о ВМО посвящена обзорам клинических случаев. Если первоначально ВМО рассматривались как псевдоопухоли, то сейчас они отнесены к промежуточным фибробластическим / миофибробластическим опухолям согласно гистологической классификации всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Тактика лечения пациентов с ВМО печени спорна на сегодняшний день. ВМО печени в основном являются доброкачественными поражениями и для них характерен спонтанный регресс без какого-либо лечения. Однако в некоторых случаях необходимо терапевтическое и хирургическое лечение при данном заболевании. Многие авторы рекомендуют хирургическое лечение, так как при консервативном лечении у некоторых пациентов развиваются рецидивы.

Нами представлено редкое клиническое наблюдение хирургического лечения воспалительной миофибробластической опухоли печени у пациента 76 лет.

Ключевые слова:

опухоли печени, хирургия печени, воспалительные опухоли, гепатобилиарная хирургия

Для корреспонденции:

Петров Леонид Олегович – к.м.н., доцент, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: leonid_petrov@mail.ru

SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Каприн А. Д., Иванов С. А., Невольских А. А., Петров Л. О., Исаева А. Г., Зибилов Р. Ф., Измайлов А. А. Воспалительная миофибробластическая опухоль печени. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 125–131. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-11>.

Статья поступила в редакцию 13.10.2021; одобрена после рецензирования 26.01.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Каприн А. Д., Иванов С. А., Невольских А. А., Петров Л. О., Исаева А. Г., Зибилов Р. Ф., Измайлов А. А., 2022

INFLAMMATORY MYOFIBROBLASTIC LIVER TUMOR

A. D. Kaprin^{1,2,4}, S. A. Ivanov³, A. A. Nevolskikh³, L. O. Petrov³✉, A. G. Isaeva³, R. F. Zibirov³, A. A. Izmailov²

1. National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

2. P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

3. A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

4. Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ leonid_petrov@mail.ru

Abstract

Inflammatory myofibroblastic tumors (inflammatory myofibroblastic tumors) IMT in the clinical practice of an oncologist are very rare diagnostic findings. Currently, the bulk of scientific publications about IMT are devoted to reviews of clinical cases. If initially IMT were considered as pseudo-tumors, now they are classified as intermediate fibroblastic/myofibroblastic tumors according to the WHO histological classification.

Management of patients with hepatic IMT are debatable today. Hepatic IMT are mostly benign lesions and characterized by spontaneous regression without any treatment. However, sometimes therapeutic and surgical treatment of these lesions is necessary. Many authors recommend surgical treatment, as with conservative treatment, some patients develop relapses.

This rare observation demonstrates our experience of liver resection for inflammatory myofibroblastic liver tumor in 76-year-old patient.

Keywords:

liver tumors, liver surgery, inflammatory tumors, hepatobiliary surgery

For correspondence:

Leonid O. Petrov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Radiation and Surgical treatment of abdominal diseases A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: leonid_petrov@mail.ru

SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kaprin A. D., Ivanov S. A., Nevolskikh A. A., Petrov L. O., Isaeva A. G., Zibirov R. F., Izmailov A. A. Inflammatory myofibroblastic liver tumor. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(1): 125-131. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-11>.

The article was submitted 13.10.2021; approved after reviewing 26.01.2022; accepted for publication 14.03.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Воспалительные миофибробластические опухоли (inflammatory myofibroblastic tumors, далее – ВМО) в клинической практике врача-онколога являются очень редкими диагностическими находками. В настоящее время основная часть научных публикаций о ВМО посвящена обзорам клинических случаев. Если первоначально ВМО рассматривались как псевдоопухоль, то сейчас они отнесены к промежуточным фибробластическим / миофибробластическим опухолям согласно гистологической классификации ВОЗ [1–3]. G. Pask и H. Baker в 1953 году впервые описали ВМО печени, выполнив правостороннюю гемигепатэктомию 40-летнему мужчине [4]. ВМО чаще всего диагностируют у детей и молодых мужчин, но могут встречаться у лиц любого пола и в любом возрасте [5]. В литературе описаны случаи злокачественной трансформации ВМО печени и склонность к метастазированию, преимущественно лимфогенным путем [6; 7].

Этиология ВМО до сих пор остается не определенной, а наиболее частыми причинами являются воспаления после хирургического лечения, наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний. Системные воспалительные реакции, инфекции желудочно-кишечного тракта могут также являться провоцирующим фактором [8; 9]. Грамположительные кокки, *Escherichia coli*, бактероиды, шистосомы и вирус Эпштейна-Барр могут быть триггерами для развития ВМО [10].

Макроскопически ВМО чаще бывают представлены одним или несколькими (до 20 % случаев) четко отграниченными и даже инкапсулированными опухолевыми узлами с разным соотношением фиброзных и некротических компонентов [11]. Микроско-

пически ВМО сформированы преимущественно плохо организованными пучками веретеновидных миофибробластов и полиморфными воспалительными клетками (плазматическими, лимфоцитами, макрофагами и эозинофильными гранулоцитами), локализованными в массиве опухоли [5].

ВМО печени клинически могут проявляться лихорадкой, синдромом хронической усталости, потерей веса, а также желтухой, болями в животе и признаками портальной гипертензии, либо могут оставаться бессимптомными. К лабораторным признакам ВМО печени можно отнести лейкоцитоз, повышение уровня острофазовых показателей крови: С-реактивного белка, СОЭ. У некоторых пациентов наблюдается нарушение функциональных проб печени.

Радиологические признаки, хотя и не являются патогномоничными, могут предоставить ценную информацию о расположении очага и степени поражения. На УЗИ они могут быть как гиперэхогенными, так и гипозоногенными с наличием перегородок. При МРТ-исследовании (магниторезонансная томография) на T1-взвешенных снимках ВМО печени проявляется в виде гипоинтенсивного очага, на T2-взвешенных изображениях в виде гиперинтенсивного очага, что соответствует фиброному характеру опухоли. При контрастной компьютерной томографии (КТ) ВМО проявляются как гомогенным, так и гетерогенным поражением с задержкой выведения контраста из-за фиброзного характера [5; 12]. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) могут быть полезны в диагностике ВМО печени, но поглощение будет зависеть от таких факторов, как: клеточный состав очага, биологическое поведение, состав и количество воспалительных клеток и степень их активности. Кроме того, ПЭТ/КТ с ФДГ может быть

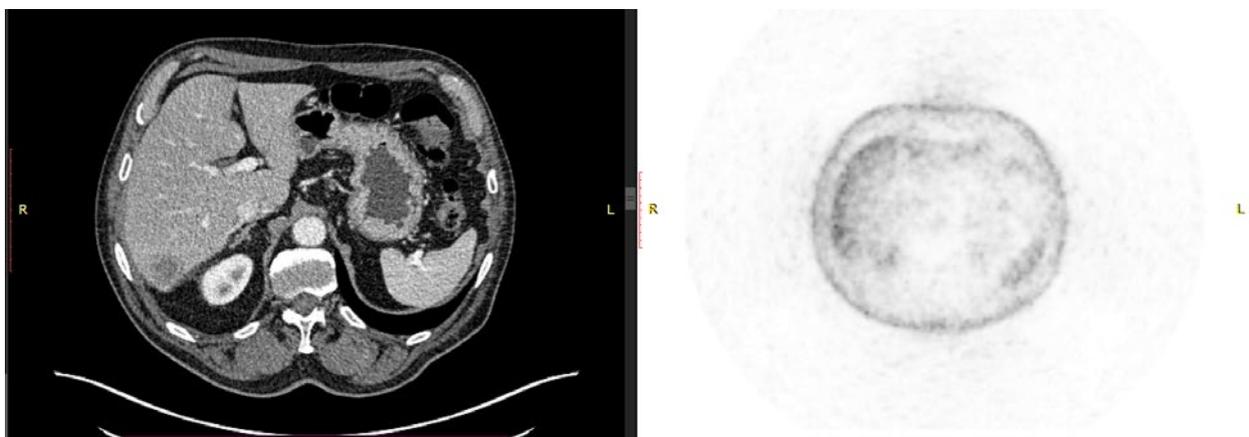


Рис 1. ПЭТ/КТ в предоперационном периоде.

Fig. 1. PET/CT in preoperative period.

использован для выявления новых первичных ВМО, локорегионарных рецидивов и отдаленных метастатических очагов [13]. Морфологическое сходство ВМО с другими злокачественными новообразованиями требует использования ИГХ-исследования биоптатов (отрицательные маркеры SMA, ALK-1, CD-21 и CD-23, положительные маркеры CD-68 и IgG4) и операционного материала для окончательной постановки диагноза [14].

Описание клинического случая

Пациент П., 76 лет, обратился за консультацией в МРНЦ им. А. Ф. Цыба в сентябре 2021 г. При плановом обследовании по месту жительства был выявлен опухолевый узел в правой доле печени. По данным ПЭТ/КТ всего тела (рис. 1): в VI сегменте правой доли печени визуализируется гиподенсное образование, размерами 29 × 27 мм, с метаболизмом радиофармпрепарата (РФП) SUV (standardized uptake value) *max* 3,9.

Общее состояние пациента удовлетворительное, больной активен, способен выполнять все, как и до заболевания – ECOG (шкала оценки состояния больного по критериям Eastern Cooperative Oncology Group) – 0, жалобы, клинические проявления опухолевого процесса отсутствуют.

Для морфологической верификации процесса была выполнена трепан-биопсия печени под УЗИ-контролем. Гистологическое заключение – воспалительная миофибробластическая опухоль печени. Для уточ-

нения диагноза проведено иммуногистохимическое исследование: выявлена экспрессия SMA и не выявлена экспрессия CK AE1/AE3, картина соответствует воспалительной миофибробластической опухоли.

Случай пациента обсужден на междисциплинарном консилиуме, принимая во внимание морфологическую структуру опухоли, потенциал отдаленного метастазирования, пациенту рекомендовано проведение хирургического лечения.

Пациенту были разъяснены рекомендации консилиума, потенциальные риски и преимущества предстоящей операции. После чего пациент дал согласие на участие в операции.

По данным интраоперационного ультразвукового исследования на границе VI–VII сегментов печени визуализировано краевое округлое опухолевое образование до 35 мм в диаметре, выполнена разметка границ резекции, согласно решению консилиума, больному выполнена лапароскопическая атипичная резекция VI–VII сегментов печени. Продолжительность операции составила 70 мин., интраоперационная кровопотеря – 100 мл. Препарат направлен на плановое морфологическое исследование, по результатам которого подтвержден первичный диагноз (рис. 2, 3).

Пациент выписан на 4 сутки после операции в удовлетворительном состоянии, рекомендовано динамическое наблюдение с выполнением контрольного обследования раз в 6 мес. в течение первых двух лет после операции.

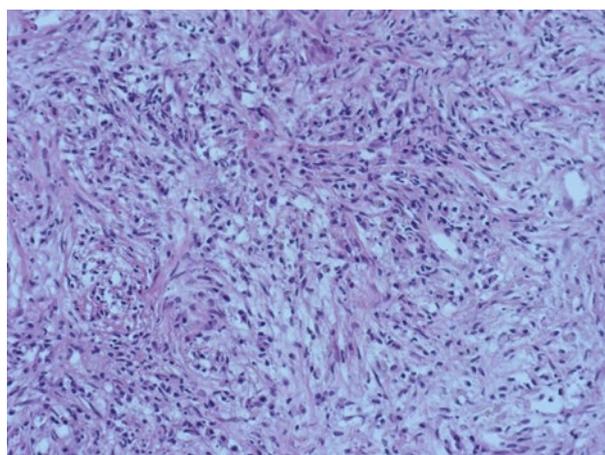


Рис. 2. Ткань опухоли представлена стромой с отеком, веретеновидными фибробластами и смешанным воспалительным клеточным инфильтратом, представленным преимущественно лимфоцитами и плазматическими клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: × 200.

Fig. 2. The tumor tissue is represented with edematous stroma, fusiform fibroblasts and a mixed inflammatory cell infiltrate, represented mainly by lymphocytes and plasma cells. H&E staining. Magnification: × 200.

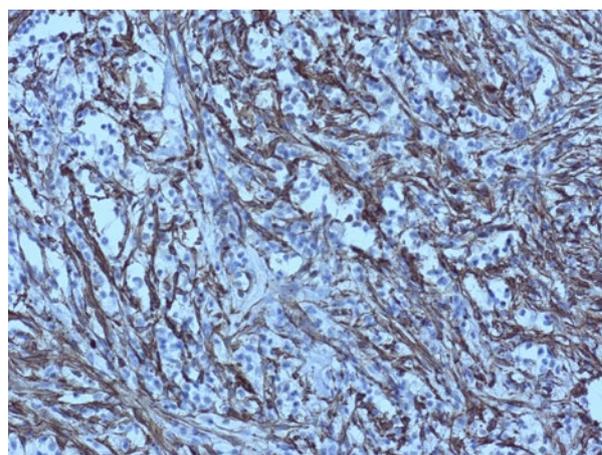


Рис. 3. Экспрессия гладкомышечного актина в миофибробластах опухоли, иммуногистохимическое окрашивание. Увеличение: × 200.

Fig. 3. Expression of smooth muscle actin in tumor myofibroblasts, immunohistochemical staining. Magnification: × 200.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тактика лечения пациентов с ВМО печени на сегодняшний день остается спорной. ВМО печени в основном являются доброкачественными поражениями и для них характерен спонтанный регресс без какого-либо лечения [15; 16]. Однако некоторые случаи требуют проведения тера-

певтического, либо хирургического лечения. По опубликованным данным для консервативного лечения применяют антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и стероидные гормоны [17]. Большинство авторов все же рекомендуют хирургическое лечение, так как при консервативном лечении у некоторых пациентов развиваются рецидивы [18; 19].

Список источников

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F. WHO classification of tumours of soft tissue and bone, 4th Edition. Lyon, France: IARC. 2013;(5):29–31.
2. Coffin CM, Watterson J, Priest JR, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol*. 1995 Aug;19(8):859–872. <https://doi.org/10.1097/00000478-199508000-00001>
3. Coffin CM, Humphrey PA, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor: a clinical and pathological survey. *Semin Diagn Pathol*. 1998 May;15(2):85–101.
4. Pack GT, Baker HW. Total right hepatic lobectomy; report of a case. *Ann Surg*. 1953 Aug;138(2):253–258. <https://doi.org/10.1097/00000658-195308000-00012>
5. Patnana M, Sevrukov AB, Elsayes KM, Viswanathan C, Lubner M, Menias CO. Inflammatory pseudotumor: the great mimicker. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Mar;198(3):W217–227. <https://doi.org/https://doi.org/10.2214/ajr.11.7288>
6. Zavaglia C, Barberis M, Gelosa F, Cimino G, Minola E, Mondazzi L, et al. Inflammatory pseudotumour of the liver with malignant transformation. Report of two cases. *Ital J Gastroenterol*. 1996 Apr;28(3):152–159.
7. Pecorella I, Ciardi A, Memeo L, Trombetta G, de Quarto A, de Simone P, et al. Inflammatory pseudotumour of the liver—evidence for malignant transformation. *Pathol Res Pract*. 1999;195(2):115–120. [https://doi.org/10.1016/s0344-0338\(99\)80083-1](https://doi.org/10.1016/s0344-0338(99)80083-1)
8. Renzing N, Ebsen M, Schwerk W. Inflammatory pseudotumours of the liver associated with Crohn's disease: a possible pitfall in contrast-enhanced ultrasound. *Z Gastroenterol*. 2011 Jul;49(7):827–831. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245979>
9. Xiang J, Liu X, Wu S, Lv Y, Wang H. Multiple inflammatory myofibroblastic tumor of the duodenum: case report and literature review. *J Gastrointest Surg*. 2012 Jul;16(7):1442–1445. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-1883-9>
10. Pannain VL, Passos JV, Rocha Filho A, Villela-Nogueira C, Caroli-Bottino A. Aggressive inflammatory myofibroblastic tumor of the liver with underlying schistosomiasis: a case report. *World J Gastroenterol*. 2010 Sep 7;16(33):4233–4236. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i33.4233>
11. Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CDM. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol*. 2007 Apr;31(4):509–520. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213393.57322.c7>
12. Torzilli G, Inoue K, Midorikawa Y, Hui AM, Takayama T, Makuuchi M. Inflammatory pseudotumors of the liver: prevalence and clinical impact in surgical patients. *Hepatogastroenterology*. 2001 Aug;48(40):1118–1123.
13. Dong A, Wang Y, Dong H, Gong J, Cheng C, Zuo C, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: FDG PET/CT findings with pathologic correlation. *Clin Nucl Med*. 2014 Feb;39(2):113–121. <https://doi.org/10.1097/rlu.0b013e3182952caa>
14. Al-Hussaini H, Azouz H, Abu-Zaid A. Hepatic inflammatory pseudotumor presenting in an 8-year-old boy: A case report and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 28;21(28):8730–8738. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i28.8730>
15. Koea JB, Broadhurst GW, Rodgers MS, McCall JL. Inflammatory pseudotumor of the liver: demographics, diagnosis, and the case for nonoperative management. *J Am Coll Surg*. 2003 Feb;196(2):226–235. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(02\)01495-3](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(02)01495-3)
16. Jerraya H, Jarboui S, Daghmoura H, Zaouche A. A new case of spontaneous regression of inflammatory hepatic pseudotumor. *Case Rep Med*. 2011;2011:139125. <https://doi.org/10.1155/2011/139125>
17. Goldsmith PJ, Loganathan A, Jacob M, Ahmad N, Toogood GJ, Lodge JPA, et al. Inflammatory pseudotumours of the liver: a spectrum of presentation and management options. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Dec;35(12):1295–1298. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.04.003>
18. Kim S-H, Cho YH, Kim HY. Two Cases of Infantile Intra-abdominal Inflammatory Myofibroblastic Tumor. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014 Jun;17(2):116–120. <https://doi.org/10.5223/pghn.2014.17.2.116>
19. Filips A, Maurer MH, Montani M, Beldi G, Lachenmayer A. Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver: A case report and review of literature. *World J Hepatol*. 2020 Apr 27;12(4):170–183. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i4.170>

References

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F. WHO classification of tumours of soft tissue and bone, 4th Edition. Lyon, France: IARC. 2013;(5):29-31.
2. Coffin CM, Watterson J, Priest JR, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol.* 1995 Aug;19(8):859–872. <https://doi.org/10.1097/00000478-199508000-00001>
3. Coffin CM, Humphrey PA, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor: a clinical and pathological survey. *Semin Diagn Pathol.* 1998 May;15(2):85–101.
4. Pack GT, Baker HW. Total right hepatic lobectomy; report of a case. *Ann Surg.* 1953 Aug;138(2):253–258. <https://doi.org/10.1097/00000658-195308000-00012>
5. Patnana M, Sevrukov AB, Elsayes KM, Viswanathan C, Lubner M, Menias CO. Inflammatory pseudotumor: the great mimicker. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Mar;198(3):W217–227. <https://doi.org/https://doi.org/10.2214/ajr.11.7288>
6. Zavaglia C, Barberis M, Gelosa F, Cimino G, Minola E, Mondazzi L, et al. Inflammatory pseudotumour of the liver with malignant transformation. Report of two cases. *Ital J Gastroenterol.* 1996 Apr;28(3):152–159.
7. Pecorella I, Ciardi A, Memeo L, Trombetta G, de Quarto A, de Simone P, et al. Inflammatory pseudotumour of the liver—evidence for malignant transformation. *Pathol Res Pract.* 1999;195(2):115–120. [https://doi.org/10.1016/s0344-0338\(99\)80083-1](https://doi.org/10.1016/s0344-0338(99)80083-1)
8. Renzing N, Ebsen M, Schwerk W. Inflammatory pseudotumours of the liver associated with Crohn's disease: a possible pitfall in contrast-enhanced ultrasound. *Z Gastroenterol.* 2011 Jul;49(7):827–831. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245979>
9. Xiang J, Liu X, Wu S, Lv Y, Wang H. Multiple inflammatory myofibroblastic tumor of the duodenum: case report and literature review. *J Gastrointest Surg.* 2012 Jul;16(7):1442–1445. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-1883-9>
10. Pannain VL, Passos JV, Rocha Filho A, Villela-Nogueira C, Caroli-Bottino A. Aggressive inflammatory myofibroblastic tumor of the liver with underlying schistosomiasis: a case report. *World J Gastroenterol.* 2010 Sep 7;16(33):4233–4236. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i33.4233>
11. Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CDM. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol.* 2007 Apr;31(4):509–520. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213393.57322.c7>
12. Torzilli G, Inoue K, Midorikawa Y, Hui AM, Takayama T, Makuuchi M. Inflammatory pseudotumors of the liver: prevalence and clinical impact in surgical patients. *Hepatogastroenterology.* 2001 Aug;48(40):1118–1123.
13. Dong A, Wang Y, Dong H, Gong J, Cheng C, Zuo C, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: FDG PET/CT findings with pathologic correlation. *Clin Nucl Med.* 2014 Feb;39(2):113–121. <https://doi.org/10.1097/rlu.0b013e3182952caa>
14. Al-Hussaini H, Azouz H, Abu-Zaid A. Hepatic inflammatory pseudotumor presenting in an 8-year-old boy: A case report and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul 28;21(28):8730–8738. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i28.8730>
15. Koea JB, Broadhurst GW, Rodgers MS, McCall JL. Inflammatory pseudotumor of the liver: demographics, diagnosis, and the case for nonoperative management. *J Am Coll Surg.* 2003 Feb;196(2):226–235. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(02\)01495-3](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(02)01495-3)
16. Jerraya H, Jarbouli S, Daghmoura H, Zauouche A. A new case of spontaneous regression of inflammatory hepatic pseudotumor. *Case Rep Med.* 2011;2011:139125. <https://doi.org/10.1155/2011/139125>
17. Goldsmith PJ, Loganathan A, Jacob M, Ahmad N, Toogood GJ, Lodge JPA, et al. Inflammatory pseudotumours of the liver: a spectrum of presentation and management options. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Dec;35(12):1295–1298. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.04.003>
18. Kim S-H, Cho YH, Kim HY. Two Cases of Infantile Intra-abdominal Inflammatory Myofibroblastic Tumor. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014 Jun;17(2):116–120. <https://doi.org/10.5223/pghn.2014.17.2.116>
19. Filips A, Maurer MH, Montani M, Beldi G, Lachenmayer A. Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver: A case report and review of literature. *World J Hepatol.* 2020 Apr 27;12(4):170–183. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i4.170>

Информация об авторах:

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАО, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; директор МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

Невольских Алексей Алексеевич – заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>, SPIN: 3787-6139, AuthorID: 149346

Петров Леонид Олегович ✉ – к.м.н., доцент, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Исаева Аиша Гасановна – к.м.н., научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>, SPIN: 7121-6391, AuthorID: 945036

Зибиров Руслан Фяринович, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5252-0436>, SPIN: 6704-9766, Author ID: 760379

Измайлов Альберт Аделевич, клинический ординатор МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5836-0066>, SPIN: 5123-3920, Author ID: 1125606

Information about authors:

Andrey D. Kaprin – academician of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, honored doctor of the Russian Federation, corr. member of the RAE, general director National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation; director at the P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation; head of the department of urology and operative Nephrology with the course of oncurology of the faculty of medicine Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), professor of the Russian Academy of Sciences, director A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation; general manager National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

Aleksey A. Nevolskikh – deputy director for medical work A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>, SPIN: 3787-6139, AuthorID: 149346

Leonid O. Petrov ✉ – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Radiation and Surgical treatment of abdominal diseases A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Aisha G. Isaeva – Cand. Sci. (Med.), research fellow at the Department of Radiation and Surgical Management of Abdominal Diseases A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>, SPIN: 7121-6391, AuthorID: 945036

Ruslan F. Zibirov – MD, pathologist at the pathology department A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5252-0436>, SPIN: 6704-9766, Author ID: 760379

Albert A. Izmailov – physician resident P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5836-0066>, SPIN: 5123-3920, Author ID: 1125606

Вклад авторов:

Каприн А. Д. – концепция и дизайн исследования;

Иванов С. А. – концепция и дизайн исследования;

Невольских А. А. – концепция исследования;

Петров Л. О. – участие в оперативном лечении, научное редактирование;

Исаева А. Г. – участие в оперативном лечении, написание текста, подготовка статьи;

Зибиров Р. Ф. – морфологическая диагностика, написание текста;

Измайлов А. А. – литературная справка.

Authors contribution:

Kaprin A. D. – study concept and design;

Ivanov S. A. – study concept and design;

Nevolskikh A. A. – study concept and design;

Petrov L. O. – participation in surgical treatment process, scientific editing;

Isaeva A. G. – participation in surgical treatment process, writing the text, preparing the article;

Zibirov R. F. – morphological diagnosis, writing the text;

Izmailov A. A. – reference list arrangement.



ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИЗАЙН-МЫШЛЕНИЯ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПРОЦЕССА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

А. Н. Попсуйко, Я. В. Данильченко, Е. А. Бацина[✉], Д. В. Килижекова,
Д. В. Карась, Г. В. Артамонова

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Российская Федерация
✉ baciae@kemcardio.ru

Резюме

Цель исследования. Описать теоретические основы и практическое применение технологии дизайн-мышления в деятельности медицинской организации в качестве инструмента управления взаимодействием с пациентами для улучшения оказания медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе НИИ КПССЗ (г. Кемерово). При использовании методов социологического исследования (анкетирование, контент-анализ). В период с 2015 по 2020 гг. в учреждении было пролечено 43865 пациентов, из них проанкетировано – 16886. Анализ отечественной и зарубежной литературы, а также нормативно-правовой документации проведен за период с 2015 по 2020 гг. по ключевым словам: «дизайн-мышление», «сервисное проектирование», «дизайн-мышление в медицине».

Результаты. Показана возможность адаптации технологии дизайн-мышления к лечебно-диагностической деятельности в НИИ, а именно к процессу оценки удовлетворенности пациентов. Благодаря наличию эффективного механизма управления взаимодействием с пациентами, в НИИ в период с 2011 по 2020 гг. произошло сокращение обоснованных жалоб (более чем в 2 раза), и уровень удовлетворенности пациентов достигает целевых значений.

Заключение. Дизайн-мышление является частью процесса управления взаимодействием с пациентами в качестве начального этапа оценки уровня удовлетворенности пациентов. Описанная технология может быть использована любыми медицинскими организациями.

Ключевые слова:

дизайн-мышление, медицинская помощь, взаимодействие с пациентом, стандарт ИСО 9001, удовлетворенность пациентов, управленческая технология

Для корреспонденции:

Бацина Екатерина Алексеевна – научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация.

Адрес: 650002, Российская Федерация, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

E-mail: baciae@kemcardio.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4123-006X>

SPIN: 4783-7990, AuthorID: 920774

ResearcherID: H-5993-2017

Scopus Author ID: 57204946915

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Попсуйко А. Н., Данильченко Я. В., Бацина Е. А., Килижекова Д. В., Карась Д. В., Артамонова Г. В. Возможности использования дизайн-мышления для улучшения процесса оказания медицинской помощи. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 132-145.

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-12>.

Статья поступила в редакцию 11.06.2021; одобрена после рецензирования 28.01.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Попсуйко А. Н., Данильченко Я. В., Бацина Е. А., Килижекова Д. В., Карась Д. В., Артамонова Г. В., 2022

POSSIBILITIES OF USING DESIGN THINKING TO IMPROVE THE PROCESS OF MEDICAL CARE

A. N. Popsuyko, Ya. V. Danilchenko, E. A. Batsina✉, D. V. Kilizhekova, D. V. Karas, G. V. Artamonova

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

✉ baciaa@kemcardio.ru

Abstract

Purpose of the study. To describe the theoretical foundations and practical application of design thinking technology in the activities of a medical organization as a tool for managing interaction with patients to improve the provision of medical care for cardiovascular diseases.

Materials and methods. The work was carried out on the basis of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo). When using methods of sociological research (questioning, content analysis). In the period from 2015 to 2020, 43865 patients were treated at the institution, of which 16886 were questioned. The analysis of domestic and foreign literature, as well as regulatory documents was carried out for the period from 2015 to 2020 using the keywords: "design thinking", "Service design", "design thinking in medicine."

Results. The possibility of adapting the technology of design thinking to medical and diagnostic activities in research institutes, namely to the process of assessing patient satisfaction, is shown. Due to the presence of an effective mechanism for managing interaction with patients, in the research institute in the period from 2011 to 2020, there was a decrease in justified complaints (more than 2 times), and the level of patient satisfaction reaches target values.

Conclusion. Design Thinking is part of the patient management process as an initial step in assessing patient satisfaction. The described technology can be used by any medical organization.

Keywords:

design thinking, medical care, patient interaction, ISO 9001 standard, patient satisfaction, management technology

For correspondence:

Ekaterina A. Batsina – Researcher, Laboratory for Modeling Management Technologies Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Address: 6 Sosnovy Boulevard, Kemerovo 650002, Russian Federation

E-mail: baciaa@kemcardio.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4123-006X>

SPIN: 4783-7990, AuthorID: 920774

ResearcherID: H-5993-2017

Scopus Author ID: 57204946915

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Popsuyko A. N., Danilchenko Ya. V., Batsina E. A., Kilizhekova D. V., Karas D. V., Artamonova G. V. Possibilities of using design thinking to improve the process of medical care. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(1): 132-145. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-12>.

Актуальность проблемы поиска ресурсов для улучшения процесса оказания медицинской помощи (МП) занимает центральное место в национальном проекте «Здравоохранение», особое внимание отведено онкологическим и кардиологическими заболеваниями в силу их частоты и значимости влияния на смертность. Так, болезни системы кровообращения занимают 47 % в структуре смертности, а онкология – 20 %. [1]. Подобная ситуация существует на фоне прироста общей смертности по итогам 2020 г. по сравнению с европейскими странами [2]. Таким образом, острота обозначенной проблемы направляет научный поиск на оценку возможности применения различных организационных инструментов для ее устранения, в том числе, из других немедицинских отраслей. В настоящее время решение этой важной задачи связано как с развитием технологий оказания медицинской помощи, необходимой инфраструктуры, так и с наличием эффективных организационных (управленческих) методов, позволяющих учесть мнения всех заинтересованных сторон, и прежде всего, пациентов. Поэтому научное обоснование современных подходов к управлению взаимодействием всех участников лечебно-диагностического процесса (ЛДП) все чаще находится в фокусе внимания организаторов здравоохранения. Авторы согласны с утверждением, что организационные технологии способны оказать существенное влияние на качество медицинской помощи [3]. Одним из основных ориентиров современного здравоохранения является «пациентоориентированность» как новая модель планирования, осуществления и оценки медицинских услуг, основанная на взаимовыгодных партнерских отношениях между медицинскими работниками, пациентами и членами их семей [4]. Содержательно это направление созвучно понятию, получившему широкое распространение в экономической сфере – «клиентоориентированность», которая характеризует способность учреждения работать в современных условиях рынка, ориентируясь на потребности клиента [5].

Для достижения целей максимальной удовлетворенности конечных потребителей в бизнес-среде используют различные технологии. Одной из них является дизайн-мышление, которое фокусируется на изучении потребителей, их повседневного опыта для выявления проблем, решение которых составляет основу для формулирования задачи проектирования продукта или услуги [4]. Применительно к отрасли здравоохранения, объектом наблюдения становится не повседневный опыт, а нахождение пациента в условиях пребывания в медицинской организации (МО). Данный подход используется для максимального учета интересов целевой аудитории (пациентов)

как напрямую пользующихся продуктом (медицинской услугой), так и косвенно испытывающих на себе его влияние [6]. Существует мнение, что «дизайн-мышление применимо в различных областях: в медицине, транспортной отрасли, бизнес-сообществе, и, в первую очередь, в информационной и творческой области» [7]. Выводы зарубежных исследователей говорят о том, что «деловое сообщество осознало ценность дизайн-мышления как способа новаторства в удовлетворении потребностей людей – и системы здравоохранения могут получить огромную выгоду от того, чтобы сделать то же самое» [8]. Однако потенциал применения данной технологии в деятельности МО в России до настоящего времени не стал объектом самостоятельного научного анализа и детально не описан.

Цель исследования: описание теоретического анализа и практического применения технологии дизайн-мышления в деятельности МО в качестве организационного инструмента управления взаимодействием с пациентами для улучшения оказания МП при сердечно-сосудистых заболеваниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящего исследования положены методы социологического исследования (анкетирование, контент-анализ). В период с 2015 по 2020 гг. в стационаре НИИ было пролечено 43865 человек, из них проанкетировано 16886 пациентов. При проведении опроса использовался метод случайной выборки.

Анализ отечественной и зарубежной литературы, а также нормативно-правовой документации проведен за период с 2015 по 2020 гг. по ключевым словам: «дизайн-мышление», «сервисное проектирование», «дизайн-мышление в медицине». Использованы базы данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ), поисковой системы по полным текстам научных публикаций Google Scholar, справочной системы «Гарант». Выполнен анализ публичных докладов представителей органов власти по вопросам развития системы взаимодействия «врач-пациент», пациентоориентированности, информации открытых интернет-источников с применением поисковой системы «Яндекс», нормативных и правовых документов.

Базовой организацией исследования выступил ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ) (г. Кемерово) который согласно Уставу осуществляет 9 видов деятельности, из которых к основным относятся три: проведение фундаментальных, поисковых и прикладных (в том числе клинических) исследований по проблемам сердца и сосудов; осуществление медицинской деятельности, оказа-

ние населению специализированной, в том числе высокотехнологической, медицинской помощи при болезнях сердца и сосудов; осуществление образовательной деятельности, в том числе подготовки научных кадров.

Организационная структура НИИ представлена научными подразделениями, объединенными в четыре отдела, клиническими стационарными и вспомогательными подразделениями, а также службами обеспечения [9]. Система управления в НИИ сертифицирована по требованиям международного стандарта качества серии ИСО 9001:2015, что предполагает акцент на потребителя. «При формировании модели СМК НИИ использован процессный подход [10; 11].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В истории общественной мысли идею дизайн-мышления впервые сформулировал Герберт Саймон в 1969 году в книге «Науки об искусственном» (The Sciences of the Artificial). Позднее её развили учёные Стэнфордского университета и основали Стэнфордский институт дизайна [12]. В указанной работе данная технология рассматривалась преимущественно для наук «об искусственном», к которым относились: робототехника, виртуалистика, семиотика, нейроинформатика, компьютерная лингвистика [13]. Анализ современных источников литературы по вопросам внедрения дизайн-мышления в организациях различной отраслевой принадлежности позволяет говорить о возможностях его применения для достижения различных организационных целей, а именно: улучшения (создания) продукта или услуги [7], использования в качестве инструмента реагирования на ситуацию неопределенности и высокого риска [14], разработки инновационного продукта [15]. Общий организационный смысл данной технологии состоит в том, что она всегда нацелена на удовлетворение потребностей конкретного человека или группы, неразрывно связана с настоящим и отвечает на конкретную проблему [14]. Существует мнение, что

к преимуществам дизайн-мышления можно отнести: творческий подход к решению сложных задач, ориентацию на трансформацию проблем в возможности, инновационность, рациональность и оригинальность подхода [16]. Одновременно ограничением его применения может являться отсутствие необходимых специалистов, способных использовать его в деятельности учреждения и недостаточная гибкость должностных лиц, принимающих организационные решения на всех уровнях управления [17]. На основании изученных теоретических представлений о сущности рассматриваемой технологии, авторами настоящего исследования сформулировано определение дизайн-мышления в здравоохранении, под которым понимается комплекс мероприятий, направленных на улучшение процесса оказания МП посредством изучения и максимального удовлетворения потребностей (ценностей) пациента. Данное понятие отражает смысл и назначение этой технологии в ЛДП (рис. 1).

Структурно данная технология представляет собой процесс, состоящий из нескольких последовательных этапов, которые позволяют как улучшить уже реализуемый продукт (услугу), так и создать новый. Источником дизайн-мышления выступает изучение потребностей, ценностей и запросов пациентов. В современной литературе можно обнаружить описание примеров появления новых медицинских изделий на основе данной технологии [18]. Среди основных этапов дизайн-мышления принято выделять: эмпатию (анализ проблемы), генерацию идей, разработку решения, прототипирование и тестирование [14]. В рамках настоящего исследования авторами предпринята попытка адаптировать эту технологию к существующей практике лечебно-диагностической деятельности в НИИ, в особенности к процессу оценки удовлетворенности пациентов. Рисунок 2 наглядно показывает ценность данного подхода, который позволяет трансформировать потребности и запросы потребителей (пациентов) в процесс улучшений оказываемых медицинских услуг. Таким образом может быть организован процесс управления изменениями при оказании медицинской помощи.

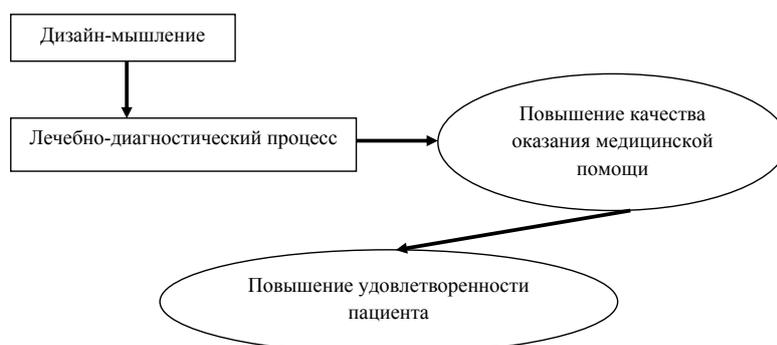


Рис. 1. Роль дизайн-мышления в лечебно-диагностическом процессе.

Fig. 1. The role of design thinking in the therapeutic and diagnostic process.

Убеждены, процесс оценки удовлетворенности пациентами качеством оказываемых медицинских услуг можно рассматривать в качестве составного элемента технологии дизайн-мышления, что позволяет говорить о возможности его активного использования для улучшения процесса оказания медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

Обзорно рассмотрим каждый из этапов дизайн-мышления во взаимосвязи с процессами оценки удовлетворенности потребителей и ЛДП.

Первый и наиболее важный этап побуждает сосредоточиться на развитии глубокого и разнообразного понимания явных и скрытых потребностей, желаний и ценностей конкретной группы пользователей [8]. Достижение этой цели, по замыслу разработчиков данной технологии, возможно благодаря навыку эмпатии. Применительно к лечебно-диагностическому процессу выявление потребностей в дизайн-мышлении основывается на наблюдении и тестировании пациентов во время пребывания в МО (стационар). На этом основании процесс оценки удовлетворенности персонала можно рассматривать в качестве составного элемента технологии дизайн-мышления (рис. 2). Стоит отметить, что непосредственное наблюдение за пациентом имеет важное значение в системе взаимоотношений «врач-пациент». На различных дискуссионных и научных площадках звучит мысль о том, что «отношения между врачом и пациентом должны стать партнерскими, что потребует перестройки принципов работы медработников и овладения навыками эффективной коммуникации» [19]. Одновременно к знаковым качествам хорошего врача все чаще относят не только навыки грамотного специалиста, но и умение сопереживать, быть человеком способным к состраданию [20]. Результаты ученых из Американской академии хирур-

гов-ортопедов подтверждают вышесказанное. Так, на выборке из 112 пациентов было доказано, что удовлетворенность пациентов на 65 % зависит от эмпатии врача и только на 35 % от таких факторов, как профессиональная грамотность врача, длительность приема, время ожидание в очереди и прочее [21]. Наблюдение за пациентами, общение с ними в процессе оказания МП на 1 этапе дизайн-мышления направлено на формулировку возможных проблем и точек роста для улучшения оказания МП. Можем предположить, что именно поэтому Практические рекомендации Росздравнадзора по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности (в стационаре) предусматривают проведение коммуникативных тренингов в системе взаимоотношений «врач-пациент», «врач-врач» и «пациент-пациент». Еще одним источником проблематизации ситуации на данном этапе может выступать опрос (анкетирование пациентов). В мировой практике используются различного рода стандартные опросники, в которых оцениваются общие данные по исходам (например, EQ-5D, SF-36), или связанные с определенным заболеванием опросники (например, «The Oxford Hip Score», «Audit of Diabetes Dependent Quality of Life – ADDQoL, PHQ9», «Hospital Anxiety and Depression Scale»). Развитие этого направления некоторыми экспертами видится в разработке опросников, созданных с участием самих пациентов, которые в еще большей степени будут ориентированы на полезность исхода для больного [3].

В НИИ этот процесс выступает самостоятельным объектом мониторинга и регламентирован документированной процедурой «Оценка удовлетворенности потребителя». Оценка удовлетворенности потребителей в учреждении проводится в отношении пациентов – потребителей медицинских услуг,



Рис. 2. Значение дизайн-мышления в совершенствовании лечебно-диагностического процесса (ЛДП) на примере НИИ.

Fig. 2. The importance of design thinking in improving the therapeutic and diagnostic process (TDP) on the example of the research instructions.

а также учредителя (Минобрнауки России) и научно-медицинского сообщества – потребителей результатов научных исследований, проводимых сотрудниками Института.

В период с 2015 по 2020 гг. в стационаре НИИ было пролечено 43865 человек, из них проанкетировано – 16886 пациентов (рис. 3). Снижение количества анкетированных пациентов в 2020 г. обусловлено сложившейся эпидемиологической обстановкой и периодическим закрытием некоторых стационарных отделений на карантин.

Опрос пациентов проводится по специально разработанной анкете, утвержденной этическим комитетом НИИ КПССЗ. Исходя из внутренних потребностей, а также требований законодательства РФ с 2011 г. содержание и количество вопросов анкеты менялось три раза. Без изменений оставались лишь вопросы о половозрастных данных, месте проживания (город/село), социальном статусе и образовании (табл. 1).

Первый вариант анкеты (2011 г.) содержал общие вопросы, относящиеся к порядкам организации получения стационарной медицинской помощи в учреждении (срок ожидания госпитализации, срок ожидания в приемном отделении, своевременность первичного осмотра лечащего врача, своевременность назначения и начала диагностических и лечебных процедур и т.д.), квалификации и профессионализму врачей и среднего медперсонала; состоянию материально-технического обеспечения; состоянию санитарно-гигиенических условий; организации питания; обеспеченности лекарственными препаратами; вежливости и внимательности медицинского персонала, а также удовлетворенности объемом обследования и лечения. Пациентам нужно было оценить каждый вопрос по 5-ти балльной шкале, где 5 баллов – «отлично», 1 – «плохо». По каждому вопросу

рассчитывался средний балл ответа.

В 2015 г. были внесены изменения в анкету. Появился вопрос об ожидании времени госпитализации в приемном отделении (с выбором временных промежутков), об удовлетворенности продолжительностью и условиями ожидания размещения в палате в госпитальном отделении (с вариантами от «полностью удовлетворен» до «полностью не удовлетворен»), оценке регулярности проведения осмотра Вашим лечащим врачом (с вариантами от «ежедневно» до «обходы не проводились»), приобретению лекарственных средств или оплаты диагностических исследований (с вариантами ответов «да, приходилось приобретать лекарства», «да, приходилось оплачивать диагностические исследования», «нет, не приходилось»), рекомендации лечебного учреждения друзьям и родственникам (с вариантами от «однозначно порекомендую» до «однозначно не порекомендую»). Сохранились балльная оценка вопросов о качестве объяснения врачом назначенных исследований, проведенных исследований и назначенного лечения, качестве МП, оказываемой средним и младшим медицинским персоналом, вежливости и внимательности среднего и младшего медицинского персонала, качестве уборки и питания. Кроме того, добавили возможность пациентам вносить предложения и пожелания.

В 2021 г. анкета была полностью пересмотрена. Добавлены вопросы о видах госпитализации (плановая/экстренная), указании времени запланированной госпитализации и его соответствии факту, ожидании в приемном отделении, условиях пребывания в приемном отделении при поступлении. Об обращении к информации, размещенной в помещениях МО (стенды, инфоматы и др.), ожидании размещения в палате стационара (с выбором вариантов ответов от



Рис. 3. Количество анкетированных пациентов за период с 2015–2020 гг.

Fig. 3. The number of surveyed patients for the period from 2015–2020.

«менее 30 мин.» до «1 час и более»), удовлетворенности условиями пребывания в палате отделения, оценке регулярности проведения осмотра лечащим врачом (от «ежедневно» до «обходы не проводились»), удовлетворенности качеством и полнотой информации о работе учреждения, о порядке предоставления медицинских услуг» (в т.ч. на сайте организации, в помещениях). Вопросы об удовлетворенности навигацией внутри МО, отношением персонала (доброжелательность, вежливость, уход), качеством и полнотой предоставляемой информации медицинскими работниками, условиями оказания услуг. Открытый вопрос о предложениях и пожеланиях оставили в анкете. А его разбор и обсуждение вынесено на врачебную комиссию.

Опрос пациентов на основе анкеты проводится по законченному случаю лечения. Анкета предлагается для заполнения пациенту постовой медицинской сестрой за сутки до выписки. Старшая медицинская сестра отделения заполненные анкеты сдает на обра-

ботку. Статистическую обработку анкет проводят ежеквартально. Организацию и контроль анкетирования осуществляет главная медицинская сестра.

Внутренним побуждением к необходимости внесения изменений в анкету служило постоянное достижение ЦП даже при максимальных его значениях, что говорило об отсутствии проблемы в данном вопросе и полном удовлетворении потребителя.

Вопросы анкеты являются критериями результативности процесса «Оценки удовлетворенности потребителя». Каждый имеет свой целевой показатель (ЦП), а на основании всех ответов оценивался уровень качества оказания медицинской помощи (КМП) в учреждении. Осуществляется мониторинг всех показателей 1 раз в квартал владельцем процесса – заместителем главного врача по медицинской части. При отклонении от ЦП разрабатываются корректирующие мероприятия.

Так, в 2011 г. уровень удовлетворенности пациентов КМП в течение года увеличивался с 93,8 %

Таблица 1. Вопросы анкеты по оценке удовлетворенности потребителя
Table 1. Questions of the questionnaire on the assessment of customer satisfaction

Год / Year	Вопросы анкеты / Questionnaire
2011	<p>Оценка по 5-ти балльной шкале: / Rating on a 5-point scale:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Порядок организации получения стационарной медицинской помощи в учреждении (срок ожидания госпитализации, срок ожидания в приемном отделении, своевременность первичного осмотра лечащего врача, своевременность назначения и начала диагностических и лечебных процедур и т.д.) / The procedure for organizing the receipt of inpatient medical care in the facilities (the waiting period for hospitalization, the waiting period in the emergency department, the timeliness of the primary examination of the attending physician, the timeliness of the appointment and the beginning of diagnostic and therapeutic procedures, etc.) 2. Квалификацию и профессионализм (врачей, среднего медперсонала) / Qualification and professionalism (doctors, nurses) 3. Состояние материально-технического обеспечения / The state of logistics 4. Состояние санитарно-гигиенических условий / State of sanitary and hygienic conditions 5. Питание / Nutrition 6. Обеспеченность лекарственными препаратами / Supplements availability 7. Вежливость и внимательность (врачей, среднего медперсонала) / Courtesy and attentiveness (doctors, nurses) 8. Удовлетворены ли Вы объемом обследования и лечения / Are you satisfied with the amount of examination and treatment
2015	<ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка длительности ожидания госпитализации в приемном отделении / Assessment of the waiting time for hospitalization in the emergency department 2. Удовлетворенность продолжительностью и условиями ожидания размещения в палате в госпитальном отделении / Satisfaction with the duration and conditions of waiting for placement in a ward in a hospital department 3. Оценка регулярности проведения осмотра лечащим врачом / Assessment of the regularity of the examination by the attending physician 4. Приобретали за свой счет лекарственные средства или оплачивали диагностические исследования во время пребывания в лечебном учреждении? / Did you purchase medicines at your own expense or pay for diagnostic tests during your stay in a medical facility? 5. Посоветуете ли Вы наше лечебное учреждение? / Would you recommend our medical facility? <p>Оценка по 5-ти балльной шкале: / Rating on a 5-point scale:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Качество объяснения врачом назначенных исследований, проведенных исследований и назначенного лечения / The quality of the doctor's explanation of the prescribed studies, the conducted studies and the prescribed treatment 2. Качество медицинской помощи, оказываемой (средним и младшим медицинским персоналом) / Quality of medical care provided by (secondary and junior medical personnel) 3. Вежливость и внимательность (средним и младшим медицинским персоналом) / Courtesy and attentiveness (by middle and junior medical staff) 4. Качество уборки помещений, освещение комнат, температурный режим / Cleaning quality, room lighting, temperature regime 5. Питание / Nutrition 6. Ваши предложения, пожелания (открытый вопрос) / Your suggestions, wishes (open ended question)

в первом квартале до 98,6 % в четвёртом. Ниже всего были оценены вопросы питания. Для более детального разбора данного вопроса была подготовлена узконаправленная анкета и проведено дополнительное анкетирование пациентов. Кроме того, анализ показал недостаточное финансирование лечебного питания, недостаточный контроль со стороны заведующих отделений, дежурных врачей за порционной раздачей в отделениях. Вопросы обсуждены в клинических подразделениях и поставлены на особый контроль (запланированы внеплановые проверки). Был создан Совет по лечебному питанию (Приказ НИИ от 2012 г.) и изменены условия договора с компанией-аутсорсером по обеспечению питанием (Договор изменен – № 12/3 Договор на оказание услуг по обеспечению горячим диетическим питанием от 2012 г.). В 2011 г. из разных источников (сайт, приемная директора, почта, книга обращений пациентов в стационарных отделениях, Министерство здравоохранения Кузбасса) поступило 120 обращений, из

них – 7 жалоб, которые были признаны обоснованными (табл. 2).

В 2015 г. из 1867 проанкетированных пациентов 8 человек (0,43 %) оценили неудовлетворительными баллами следующие разделы работы НИИ: порядок организации получения стационарной медицинской помощи в учреждении – 1 анкета (0,05 %); квалификация и профессионализм врачей – 1 анкета (0,05 %); организация питания в стационаре – 3 анкеты (0,16 %); качество уборки помещений, освещение комнат, температурный режим – 1 анкета (0,05 %); вежливость и внимательность младшего медицинского персонала – 2 анкеты (0,11 %). При этом, все показатели находились в пределах допустимых границ относительно ЦП (не более 5 % от числа опрошенных пациентов). Поступило 128 обращений, из которых 1 жалоба признана обоснованной.

За I квартал 2021 г. проанкетировано 194 пациента. Удовлетворенность условиями пребывания в приемном отделении при поступлении составила 100 %

Таблица 1. Вопросы анкеты по оценке удовлетворенности потребителя
Table 1. Questions of the questionnaire on the assessment of customer satisfaction

Год / Year	Вопросы анкеты / Questionnaire
2021	<ol style="list-style-type: none"> 1. Было указано время запланированной госпитализации? / Was the time of the planned hospitalization indicated? 2. Госпитализация, была в назначенный срок? (если нет, то по какой причине) / Hospitalization, was it at the appointed time? (if not, why) 3. Время ожидания госпитализации в приемном отделении? / Waiting time for hospitalization in the emergency department? 4. Удовлетворенность условиями пребывания в приемном отделении при поступлении? / Satisfaction with the conditions of stay in the admission department at admission? 5. Обращались к информации, размещенной в помещениях медицинской организации (стенды, инфоматы и др.)? / Have you turned to the information placed in the premises of a medical organization (stands, infomats, etc.)? 6. Время ожидания размещения в палате после поступления в отделение / Waiting time for placement in the ward after admission to the department 7. Удовлетворенность условиями пребывания в палате отделения / Satisfaction with the conditions of stay in the ward of the department 8. Оценка регулярности проведения осмотра лечащим врачом / Assessment of the regularity of the examination by the attending physician 9. Приобретали за свой счет лекарственные средства или оплачивали диагностические исследования во время пребывания в лечебном учреждении? / Did you purchase medicines at your own expense or pay for diagnostic tests during your stay in a medical institution? 10. Удовлетворенность качеством и полнотой информации о работе учреждения, о порядке предоставления медицинских услуг (на официальном сайте организации, в помещениях) / Satisfaction with the quality and completeness of information about the work of the institution, about the procedure for providing medical services (on the official website of the organization, in the rooms) 11. Удовлетворенность навигацией внутри медицинской организации / Satisfaction with navigation within a medical organization 12. Удовлетворенность отношением персонала (доброжелательность, вежливость, уход) / Satisfaction with the attitude of the staff (friendliness, courtesies, care) 13. Удовлетворенность качеством и полнотой предоставляемой информации медицинскими работниками / Satisfaction with the quality and completeness of the information provided by medical professionals 14. Удовлетворенность условиями оказания услуг / Satisfaction with the terms of service 15. Посоветуете ли Вы наше лечебное учреждение? / Would you recommend our medical facility? 16. Ваши предложения, пожелания (открытый вопрос) / Your suggestions, wishes (open ended question)

(ЦП 90 %), удовлетворенность качеством и полнотой информации о работе МО и порядке предоставления медицинских услуг, доступной на официальном сайте (среди пользователей интернетом) – 91,4 % (ЦП 90 %), удовлетворенность качеством и полнотой информации о работе МО и порядке предоставления медицинских услуг, доступной в помещениях МО равна 98,8 % (ЦП 90 %), удовлетворенность питанием – 92,5 % (ЦП 90 %), все респонденты удовлетворены отношением персонала (доброжелательность, вежливость, уход), качеством и полнотой предоставляемой информации медицинскими работниками, навигацией внутри МО, условиями пребывания в учреждении и условиями оказания услуг. За анализируемый период поступило 9 обращений, которые носили справочный характер.

Процесс оценки удовлетворенности потребителя на основе критериев результативности проводится как на уровне заведующих отделениями и владельцев процессов, так и на уровне представителя руководства по качеству, что позволяет оценить взаимодействие процессов СМК и общую динамику удовлетворенности потребителей деятельностью НИИ.

Таким образом, по итогам 1 этапа формируется «образ пациента», в котором отражены его интересы и потребности, а также требования и пожелания к организации МП. На его основе формируются основания для обоснования проблемного поля, точек роста для дальнейшего улучшения лечебно-диагностического процесса. Таким образом, реализуется механизм постоянных улучшений, предусмотренный принципами стандарта ISO 9001 и создаются условия реализации последующих этапов дизайн-мышления.

Реализация второго этапа описываемой технологии основывается на убеждении, что все проблемы в области здравоохранения носят междисциплинарный и кроссфункциональный характер [8], поэтому для их решения необходимо привлечь ресурс всех заинтересованных сторон (врач, средний медицинский персонал, обеспечивающий персонал и пр.). Здесь осуществляется обобщение предложений от пациентов, анализируются результаты опросов и на этом основании формулируются ключевые проблемы в текущем состоянии лечебно-диагностического процесса, а их решение может рассматриваться в качестве направлений улучшения оказания медицинской помощи. Ценность данного подхода состоит в изучении выявленных проблем с разных позиций. Достижение поставленной задачи по идеологии дизайн-мышления обеспечивается посредством формирования междисциплинарной команды, которая позволяет рассмотреть проблему с разных сторон и точек зрения, чем обеспечивается поиск нестандартного решения [22]. Отметим, что оказание МП больным с ССЗ зачастую связано с реализацией кроссфункционального взаимодействия медицинского персонала смежных специальностей и формализовано в понятии «Heart Team» [23]. Как правило, этот подход используется для выработки согласованного решения по поводу определения тактики лечения. Считаем возможным использовать эту практику для достижения целей 2 этапа дизайн-мышления, который заканчивается наличием перечня идей, позволяющих решить выявленную проблему в организации лечебно-диагностического процесса.

Третий этап связан с обсуждением вариантов реализации, разработанных на предыдущих этапах

Таблица 2. Количество обращений в НИИ из различных источников по годам, абс.

Table 2. The number of applications to the research institute from various sources by year, abs.

Год / Year	Всего обращений / Number of requests	Жалобы / Complaints	Обоснованные жалобы / Reasonable complaints
2011	120	7	7
2012	238	5	5
2013	187	7	7
2014	130	1	1
2015	128	1	1
2016	151	5	3
2017	116	2	2
2018	137	8	1
2019	160	8	0
2020	91	7	2

проектных решений с учетом действующих в организации ресурсных ограничений. Разработка подобных решений затрагивает интересы всех заинтересованных сторон ЛДП, поэтому, может быть вынесен на обсуждение коллегиальных органов управления МО (например, Больничный совет, собрание владельцев процессов, ПРК).

Четвертый этап – тестирование (прототипирование) – направлен на изучение отзывов со стороны ограниченного числа пациентов по поводу улучшенной медицинской услуги. В случае положительной обратной связи принятое решение внедряется в практику и позволяет улучшить процесс оказания услуги (медицинской помощи). При обнаружении несоответствия потребительских ожиданий и полученного результата, необходимо вернуться на предыдущие стадии и устранить выявленные недочеты. Таким образом, дизайн-мышление представляет собой технологию управления изменениями и улучшениями любого процесса, природа которого носит циклический, а значит, исследовательский характер [22].

Результаты проведенного анализа позволяют говорить о том, что рассматриваемая технология может быть использована в качестве модельного решения для улучшения качества оказываемых медицинских услуг, построенного на основе анализа обратной связи от пациентов, а также информации, полученной в процессе общения врача и пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди отечественных и зарубежных публикаций встречаются единичные примеры описания практики применения дизайн-мышления в здравоохранении [18]. Значительная часть работ затрагивает отдельные вопросы, связанные с проблемой настоящего исследования. Изучение роли эмпатии в отношениях «врач-пациент» отражено в исследовании М. Н. Базаркиной и Е. Д. Ступниковой. На основании проведенного исследования указанные авторы приходят к выводу, что «эмпатия – одно из ведущих профессионально значимых качеств медицинского работника, оказывающее решающее влияние на отношения врач-пациент» [21]. Научный интерес А. Д. Романычева сфокусирован на проблеме использования неформального общения в различных типах взаимоотношений врача и пациента [24]. Однако, в целом, вопросы применения дизайн-мышления в здравоохранении до настоящего времени не получили должной оценки со стороны представителей научной мысли. Считаем, что дизайн-мышление как управленческая технология, может служить одним из оснований реализации пациентоориентированного подхода. Теоретическим основанием здесь могут послужить многочислен-

ные публикации по вопросам теории и практики применения дизайн-мышления в других отраслях. Характеристика основных этапов дизайн-мышления представлена в работе В. Э. Стрельниковой [7]. Общие принципы применения данного подхода описаны Н. В. Высоцкой с соавторами [3]. А. В. Захариковой дизайн-мышление рассмотрено в связи с проблемой поиска инновационных решений для удовлетворения запросов пользователей [15]. Среди зарубежных авторов можно выделить исследование Jess P. Roberts с соавторами, в котором звучит вывод о том, что дизайн-мышление как ключевая компетенция в системе управления здравоохранением может стать ценным дополнением к базовым дисциплинарным навыкам, таким как стратегическое планирование, управление операциями, управление персоналом и улучшение процессов, как способ помочь ориентироваться и внедрять инновационные решения в проблемные области здравоохранения [8]. Среди зарубежных авторов можно обнаружить примеры описания успешного применения дизайн-мышления в различных областях практического здравоохранения, а именно: радиологии [25], общественном здравоохранении [26], педиатрии [27], онкологии [28].

Практическая новизна представленной работы состоит в описании возможности использования данной технологии для управления взаимодействием участников ЛДП, и, в первую очередь, с пациентами клиники базового учреждения НИИ. Доказательная база строится на основании анализа существующего опыта учреждения в проведении оценки удовлетворенности потребителя, которая формализована в отдельном процессе системы менеджмента качества, а также изучении характеристик национальной системы здравоохранения, которые созвучны идее дизайн-мышления.

Теоретическая новизна настоящего исследования видится в развитии знаний о возможностях использования данного подхода для решения задач улучшения оказания МП при ССЗ посредством многостороннего анализа мнений и оценок пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе авторами изучена возможность использования дизайн-мышления в качестве организационной технологии, позволяющей улучшить процесс оказания медицинской помощи на основе оценки результатов опросов пациентов, а также информации, полученной в ходе непосредственного общения врача и пациента. В настоящем исследовании на примере организации питания показана трансляция мнений пациентов в улучшении процесса их пребывания в лечебном учреждении. На примере

НИИ показано, что если деятельность организации основана на принципах международного стандарта ИСО 9001, то данная технология может организационно и функционально дополнить процесс управления взаимодействием с пациентами, а регулярная оценка уровня удовлетворенности явиться начальным

этапом дизайн-мышления. Считаем, что описанная технология может быть использована любыми медицинскими организациями. Представляется важным адаптировать технологию дизайн-мышления под особенности учреждений и сложившуюся практику управления обратной связью.

Список источников

1. Названы причины высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России [Internet]. Доступно по: <https://www.pnp.ru/top/nazvany-prichiny-vysokoy-smernosti-ot-serdechno-sosudistyx-zabolevaniy-v-rossii.html>. Дата обращения: 26.01.2022.
2. Улумбекова Г. Э. Россия опередила все страны Европы по общему росту смертности [Internet]. Доступно по: <https://www.nakanune.ru/news/2021/04/22/22600347>. Дата обращения: 26.01.2022.
3. Шляхто Е. В., Яковенко И. В. Медицина, ориентированная на исход заболевания. Трансляционная медицина. 2017;4(1):6–10.
4. Хальфин Р. А., Мадьянова В. В., Качкова О. Е., Демина И. Д., Кришталева Т. И., Домбровская Е. Н. и др. Пациентоориентированная медицина: предпосылки к трансформации и компоненты. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2019;23(1):104–114. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2019-23-1-104-114>
5. Комаровская Н. Л., Домбровский М. А., Осипова М. Ю. Теоретико-методологические аспекты изучения клиентоориентированности медицинских организаций. Управление экономическими системами: электронный научный журнал. 2019;(12(130)):38.
6. Канавцев М. В. Системный анализ и дизайн-мышление – новое или давно забытое старое? В сборнике: Двадцатые Петровские чтения. Материалы всероссийской научной конференции с международным участием. 2019, 241–244 с.
7. Стрельникова В. Э. Дизайн-мышление как современный метод проектирования. Бизнес и дизайн ревю. 2019;(4(16)):13.
8. Roberts JP, Fisher TR, Trowbridge MJ, Bent C. A design thinking framework for healthcare management and innovation. Healthc (Amst). 2016 Mar;4(1):11–14. <https://doi.org/10.1016/j.hjdsi.2015.12.002>
9. Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 06.07.2018 № 106 «Об утверждении устава Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Доступно по: http://nii-kpg.ru/docs/prikaz_minobr_2018.pdf. Дата обращения: 26.01.2022.
10. Артамонова Г. В., Данильченко Я. В., Костомарова Т. С., Крючков Д. В., Черкас Н. В. Опыт использования современных принципов управления в повышении качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи. Заместитель главного врача. 2015;(1(104)):36–47.
11. Костомарова Т. С., Лузгарева О. И. Изучение условий труда, как важного социального фактора результативности работы сотрудников научно-медицинского учреждения. Человеческие ресурсы: проблемы инновационного развития и использования: сборник научных трудов. Кемерово: Кемеровский госуниверситет. 2014, 93–99 с.
12. Что такое дизайн-мышление и как его применять [Internet]. Доступно по: https://skillbox.ru/media/design/chto_takoe_dizayn_myshlenie/. Дата обращения: 26.01.2022.
13. Саймон Г. Науки об искусственном. М.: Едиториал УРСС, 2004, 144 с.
14. Альмомани Х. Н., Быстрова Т. Ю. Алгоритмы дизайн-мышления: теория и практика. Академический вестник УралНИИпроект РААСН. 2019;(2(41)):92–97. <https://doi.org/10.25628/UNIIP.2019.41.2.017>
15. Захарикова А. В. Поиск инновационных решений для удовлетворения запросов пользователей методом дизайн мышления. Синергия Наук. 2019;(31):961–967.
16. 5 преимуществ дизайн-мышления и мастер-класс от Айше Берсел. [Internet]. Доступно по: <https://igate.com.ua/news/17097-5-preimushhestv-dizajn-myshleniya-i-master-klass-ot-ajshe-bercel>. Дата обращения: 26.01.2022.
17. Почему дизайн-мышление не работает? [Internet]. Доступно по: <https://goo.su/aJKQ>. Дата обращения: 26.01.2022.
18. Шевцова О. В. Применение технологий дизайн-мышления для трансформации опыта взаимодействия пациентов с системой здравоохранения. В сборнике: Межвузовская научно-техническая конференция студентов, аспирантов и молодых специалистов им. Е.В. Арменского. Материалы конференции. 2018, 279–280 с.
19. Михаил Мурашко призвал учесть экстремальные нагрузки медиков и признать их право на ошибку [Internet]. Доступно по: <https://medvestnik.ru/content/news/Mihail-Murashko-prizval-uchest-ekstremalnye-nagruzki-medikov-i-priznat-ih-pravo-na-oshibku.html>. Дата обращения: 26.01.2022.
20. Михаил Мурашко: «Ни в коем случае нельзя растерять доверие пациентов» [Internet]. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/06/19/14262-mihail-murashko-ni-v-koem-sluchae-nelzya-rasteryat-doverie-patsientov>. Дата обращения: 26.01.2022.

21. Базаркина М. Н., Ступникова Е. Д. О роли эмпатии в отношениях врач-пациент. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017;7(1):104–105.
22. Васильева Е. В. Дизайн-мышление в управлении динамикой групповой интеллектуальной работы. Управление. 2020;8(3):53–61. <https://doi.org/10.26425/2309-3633-2020-8-3-53-61>
23. Yeoh J, MacCarthy P. Is it time to refresh the heart team? New paradigms for shared decision making. *Heart*. 2021 Apr;107(8):674–681. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316588>
24. Романычев А. Д. Уместность использования неформального общения в различных типах взаимоотношений врача и пациента. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2019;9(10):461.
25. Vagal A, Wahab SA, Butcher B, Zettel N, Kemper E, Vogel C, et al. Human-Centered Design Thinking in Radiology. *J Am Coll Radiol*. 2020 May;17(5):662–667. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.11.019>
26. Abookire S, Plover C, Frasso R, Ku B. Health Design Thinking: An Innovative Approach in Public Health to Defining Problems and Finding Solutions. *Front Public Health*. 2020;8:459. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00459>
27. Farooqi W, Subhani F, Mian A. Paediatric innovation in Pakistan: our experience and a call to action. *Arch Dis Child*. 2017 Oct;102(10):963–967. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312123>
28. Ector GI, Westerweel PE, Hermens RP, Braspenning KA, Heeren BC, Vinck OM, et al. The Development of a Web-Based, Patient-Centered Intervention for Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CMylife): Design Thinking Development Approach. *J Med Internet Res*. 2020 May 15;22(5):e15895. <https://doi.org/10.2196/15895>

References

1. The causes of high mortality from cardiovascular diseases in Russia are named [Internet]. Available at: <https://www.pnp.ru/top/nazvany-prichiny-vysokoy-smertnosti-ot-serdechno-sosudistyx-zabolevaniy-v-rossii.html>. Accessed: 26.01.2022. (In Russ.).
2. Ulumbekova GE. Russia has outstripped all European countries in terms of the overall increase in mortality [Internet]. Available at: <https://www.nakanune.ru/news/2021/04/22/22600347>. Accessed: 26.01.2022. (In Russ.).
3. Shlyakhto EV, Vasilievich Yul. Outcome-based healthcare. *Translational Medicine*. 2017;4(1):6–10. (In Russ.).
4. Khalfin RA, Madyanova VV, Kachkova OE, Demina ID, Krishtaleva TI, Dombrovskaya EN, et al. Patient-Centered Medicine: Background to the Transformation and Components. *RUDN Journal of Medicine*. 2019;23(1):104–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2019-23-1-104-114>
5. Komarovskaya NL, Dombrovsky MA, Osipova MY. Theoretical and methodological aspects of the study of client-oriented medical organizations. *Management of Economic Systems: an Electronic Scientific Journal*. 2019;(12(130)):38. (In Russ.).
6. Kanavtsev MV. System analysis and design thinking - new or long-forgotten old? In the collection: The Twentieth Peter's Readings. Materials of the All-Russian scientific conference with international participation. 2019, 241–244 p. (In Russ.).
7. Strelnikova V.E. Design thinking as a modern design method. *Business and design review*. 2019;(4(16)):13. (In Russ.).
8. Roberts JP, Fisher TR, Trowbridge MJ, Bent C. A design thinking framework for healthcare management and innovation. *Healthc (Amst)*. 2016 Mar;4(1):11–14. <https://doi.org/10.1016/j.hjdsi.2015.12.002>
9. Order of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 106 dated 06.07.2018 "On Approval of the Charter of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases". Available at: http://nii-kpg.ru/docs/prikaz_minobr_2018.pdf. Accessed: 26.01.2022. (In Russ.).
10. Artamonova GV, Danilchenko YaV, Kostomarova TS, Kryuchkov DV, Cherkass NV. Experience of using modern management principles in improving the quality of high-tech medical care. *Deputy Chief physician*. 2015;(1(104)):36–47. (In Russ.).
11. Kostomarova TS, Luzgareva OI. Study of working conditions as an important social factor of the effectiveness of the work of employees of a scientific and medical institution. *Human resources: problems of innovative development and use: collection of scientific papers*. Kemerovo: Kemerovo State University. 2014, 93–99 p. (In Russ.).
12. What is design thinking and how to apply it [Internet]. Available at: https://skillbox.ru/media/design/chto_takoe_dizayn_myshlenie/. Accessed: 26.01.2022. (In Russ.).
13. Simon G. The sciences of the artificial. Moscow: Unitorial URSS, 2004, 144 p. (In Russ.).
14. Almomani HN, Bystrova TY. Design thinking algorithms: theory and practice. *Academic Bulletin of UralNIIProekt RAASN*. 2019;(2(41)):92–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.25628/UNIIP.2019.41.2.017>
15. Zakhariyeva AV. Search for innovative solutions to meet user requests by the method of design thinking. *Synergy of Sciences*. 2019;(31):961–967. (In Russ.).
16. 5 advantages of design thinking and a master class from Ayshe Bersel. [Internet]. Available at: <https://igate.com.ua/news/17097-5-preimushhestv-dizajn-myshleniya-i-master-klass-ot-ajshe-berzel>. Accessed 26.01.2022. (In Russ.).
17. Why does design thinking not work? [Internet]. Available at: <https://goo.su/aJKQ>. Accessed: 26.01.2022. (In Russ.).

18. Shevtsova OV. Application of design thinking technologies to transform the experience of patients' interaction with the healthcare system. In the collection: Interuniversity Scientific and Technical Conference of students, postgraduates and young specialists named after E. V. Armensky. Conference materials. 2018, 279–280 p. (In Russ.).
19. Mikhail Murashko urged to take into account the extreme loads of doctors and recognize their right to make a mistake [Internet]. Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/Mihail-Murashko-prizval-uchest-ekstremalnye-nagruzki-medikov-i-priznat-ih-pravo-na-oshibku.html>. Accessed: 26.01.2022.
20. Mikhail Murashko: "In no case can we lose the trust of patients" [Internet]. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/06/19/14262-mihail-murashko-ni-v-koem-sluchae-nelzya-rasteryat-doverie-patsientov>. Accessed: 26.01.2022. (In Russ.).
21. Bazarkina MN, Stupnikova ED. On the role of empathy in the doctor-patient relationship. Bulletin of medical Internet conferences. 2017;7(1):104–105. (In Russ.).
22. Vasilieva EV. Design thinking in managing the dynamics of group intellectual work. Upravlenie / Management. 2020;8(3):53–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.26425/2309-3633-2020-8-3-53-61>
23. Yeoh J, MacCarthy P. Is it time to refresh the heart team? New paradigms for shared decision making. Heart. 2021 Apr;107(8):674–681. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316588>
24. Romanychev AD. The relevance of using informal communication in various types of doctor-patient relationships. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2019;9(10):461. (In Russ.).
25. Vagal A, Wahab SA, Butcher B, Zettel N, Kemper E, Vogel C, et al. Human-Centered Design Thinking in Radiology. J Am Coll Radiol. 2020 May;17(5):662–667. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.11.019>
26. Abookire S, Plover C, Frasso R, Ku B. Health Design Thinking: An Innovative Approach in Public Health to Defining Problems and Finding Solutions. Front Public Health. 2020;8:459. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00459>
27. Farooqi W, Subhani F, Mian A. Paediatric innovation in Pakistan: our experience and a call to action. Arch Dis Child. 2017 Oct;102(10):963–967. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312123>
28. Ector GI, Westerweel PE, Hermens RP, Braspenning KA, Heeren BC, Vinck OM, et al. The Development of a Web-Based, Patient-Centered Intervention for Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CMylife): Design Thinking Development Approach. J Med Internet Res. 2020 May 15;22(5):e15895. <https://doi.org/10.2196/15895>

Информация об авторах:

Попсуйко Артем Николаевич – канд. филос. наук, старший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5162-0029>, SPIN: 4652-0570, AuthorID: 782815, ResearcherID: X-2654-2019, Scopus Author ID: 57221260950

Данильченко Яна Владимировна – научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8308-8308>, SPIN: 2097-0898, AuthorID: 643191, ResearcherID: H-6780-2017, Scopus Author ID: 57205282623

Бацина Екатерина Алексеевна ✉ – научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4123-006X>, SPIN: 4783-7990, AuthorID: 920774, ResearcherID: H-5993-2017, Scopus Author ID: 57204946915

Килижекова Дарья Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3469-2098>, SPIN: 8124-2790, AuthorID: 1040697, Scopus Author ID: 57219744511

Карась Дмитрий Викторович – канд. психол. наук, начальник отдела качества, научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6506-2769>, SPIN: 5871-5410, AuthorID: 633362, ResearcherID: I-2353-2017, Scopus Author ID: 57221256895

Артамонова Галина Владимировна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, зав. отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2279-3307>, SPIN: 3972-2791, AuthorID: 563993, ResearcherID: S-6079-2016, Scopus Author ID: 36980033200

Information about authors:

Artem N. Popsuyko – PhD in Philosophy, Senior Researcher, Laboratory for Modeling Management Technologies Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5162-0029>, SPIN: 4652-0570, AuthorID: 782815, ResearcherID: X-2654-2019, Scopus Author ID: 57221260950

Yana V. Danilchenko – Researcher, Laboratory for Modeling Management Technologies Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8308-8308>, SPIN: 2097-0898, AuthorID: 643191, ResearcherID: H-6780-2017, Scopus Author ID: 57205282623

Ekaterina A. Batsina ✉ – Researcher, Laboratory for Modeling Management Technologies Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4123-006X>, SPIN: 4783-7990, AuthorID: 920774, ResearcherID: H-5993-2017, Scopus Author ID: 57204946915

Daria V. Kilizhekova – Junior Researcher, Laboratory for Modeling Management Technologies Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3469-2098>, SPIN: 8124-2790, AuthorID: 1040697, Scopus Author ID: 57219744511

Dmitriy V. Karas – PhD in Psychology, Head of the Quality Department, Researcher, Laboratory for Modeling Management Technologies Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6506-2769>, SPIN: 5871-5410, AuthorID: 633362, ResearcherID: I-2353-2017, Scopus Author ID: 57221256895

Galina V. Artamonova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Head of the Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2279-3307>, SPIN: 3972-2791, AuthorID: 563993, ResearcherID: S-6079-2016, Scopus Author ID: 36980033200

Вклад авторов:

Попсуйко А. Н. – концепция и дизайн исследования;
Данильченко Я. В. – дизайн исследования, анализ и обсуждение результатов;
Бацина Е. А. – поиск литературных источников, редактирование;
Килижекова Д. В. – поиск литературных источников, оформление статьи по требованиям журнала;
Карась Д. В. – обсуждение результатов, редактирование;
Артамонова Г. В. – обсуждение результатов.

Authors contribution:

Popsuyko A. N. – study concept and design;
Danilchenko Ya. V. – study design, analysis and discussion of results;
Batsina E. A. – search for literature sources, editing;
Kilizhekova D. V. – search for sources of literature, registration of an article according to the requirements of the journal;
Karas D. V. – discussion of results, editing;
Artamonova G. V. – the discussion of the results.