



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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 9

№ 2

2022

Москва

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:

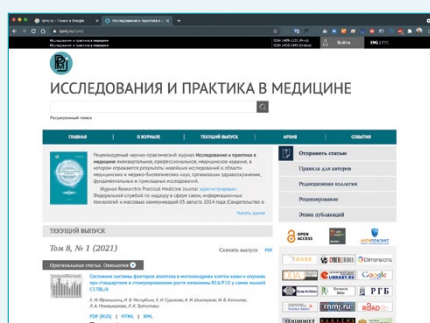
документирование информации о новейших клинических исследованиях и достижениях ведущих специалистов медицинской отрасли. Предоставление современной научной информации в открытом доступе для студентов медицинских ВУЗов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей общей практики и различных специальностей.

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 диагностике, 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 07.06.2022



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, ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин Андрей Александрович, чл.- корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАУ 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., ФГАУ 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, ФГАУ 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., ФГАУ 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, ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Балыкова 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., ФГАУ 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., ФГАУ 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», ФГАУ 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 ФГАУ 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

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:

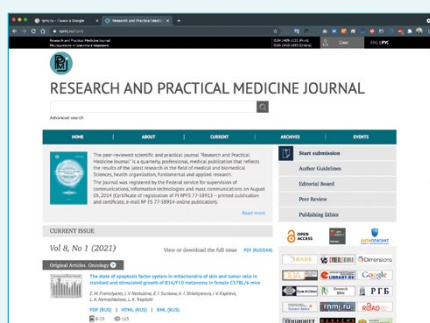
document information about the latest clinical trials and achievements of leading specialists in the medical industry. Providing up-to-date scientific information in open access for medical students, clinical residents, postgraduates and general practitioners and various specialties.

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 Sciences)
- 3.1.25 Ray diagnostics (Medical Sciences)
- 3.1.9 Surgery (Medical Sciences)
- 3.1.13 Urology and andrology (Medical Sciences)
- 3.2.3 Public health and healthcare management, sociology and history of medicine (Medical Sciences)
- 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 07.06.2022



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

- Levels of apoptosis factors in mitochondria of brain cortex cells in female C57BL/6 mice in dynamics of B16/F10 melanoma growth combined with comorbidity
E. M. Frantsiyants, I. V. Neskubina, N. D. Cheryarina, E. I. Surikova, A. I. Shikhlyarova, V. A. Bandovkina, L. A. Nemashkalova, I. V. Kaplieva, L. K. Trepitaki, P. S. Kachesova 10

- Free radical processes in rat liver in experimental diabetes, malignant growth and their combination
I. A. Goroshinskaya, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, L. A. Nemashkalova, L. K. Trepitaki, P. S. Kachesova, E. I. Surikova, V. A. Bandovkina, M. I. Morozova, I. M. Kotieva 21

- Endotoxemia in immunotherapy with dendritic cell vaccine in patients with advanced cervical cancer
I. A. Goroshinskaya, A. P. Menshenina, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, T. I. Moiseenko, E. V. Verenikina, L. A. Nemashkalova 34

- Study of biological activity of 2-quinoline-2-yl-derivative 1,3-tropolone in experiment
E. A. Lukbanova, E. A. Dzhenkova, A. S. Goncharova, A. Yu. Maksimov, E. F. Komarova, V. I. Minkin, Yu. A. Sayapin, E. A. Gusakov, L. Z. Kurbanova, A. A. Kiblitckaya, E. V. Zaikina, M. V. Mindar, M. V. Voloshin, A. V. Shaposhnikov, I. B. Lysenko, N. V. Nikolaeva 50

- Experimental approach to obtaining subcutaneous xenograft of non-small cell lung cancer
E. A. Lukbanova, M. V. Mindar, E. A. Dzhenkova, A. Yu. Maksimov, A. S. Goncharova, Yu. S. Shatova, A. A. Maslov, A. V. Shaposhnikov, E. V. Zaikina, Yu. N. Lazutin 65

Radiodiagnosis, radiotherapy

- Magnetic resonance imaging in terms of observation of patients after transanal resections of rectal tumors
S. A. Myalina, T. P. Berezovskaya, A. A. Nevolskikh, V. A. Avdeenko, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin 77

Urology

- Buccal ureteroplasty options, techniques, long-term results
A. A. Volkov, N. V. Budnik, O. N. Zuban, I. D. Mustapaev, M. A. Abdulaev, A. V. Muziev 86

- Prognostic value of matrix metalloproteinases and transforming growth factor- β in kidney cancer
A. I. Tarasenko, A. N. Rossolovskiy, O. L. Berezinets, A. B. Bucharskaya, S. S. Pakhomiy, A. O. Efimova, G. N. Maslyakova 96

Mammalogy

- Prospects of the vacuum aspiration biopsy in terms of making the diagnosis of malignant neoplasms of the mammary glands in patients categorised 3 and 4a according to BIRADS scale
S. S. Skurikhin, I. A. Bolotin, O. L. Chagunava, A. B. Guslev 107

Оригинальные статьи

Онкология

Содержание факторов апоптоза в митохондриях клеток коры головного мозга самок мышей C57BL/6 в динамике роста меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли

Е. М. Франциянц, И. В. Нескубина, Н. Д. Черярина, Е. И. Сурикова, А. И. Шихлярова, В. А. Бандовкина, Л. А. Немашкалова, И. В. Каплиева, Л. К. Трепитаки, П. С. Качесова 10

Свободнорадикальные процессы в печени крыс при экспериментальном диабете, злокачественном росте и их сочетании

И. А. Горошинская, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, Л. А. Немашкалова, Л. К. Трепитаки, П. С. Качесова, Е. И. Сурикова, В. А. Бандовкина, М. И. Морозова, И. М. Котиева 21

Уровень эндотоксикоза при иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной больных распространенным раком шейки матки

И. А. Горошинская, А. П. Меньшенина, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, Т. И. Моисеенко, Е. В. Вереникина, Л. А. Немашкалова 34

Исследование противоопухолевой активности 2-хинолин-2-ил-производного 1,3-трополона в эксперименте

Е. А. Лукбанова, Е. А. Дженкова, А. С. Гончарова, А. Ю. Максимов, Е. Ф. Комарова, В. И. Минкин, Ю. А. Саяпин, Е. А. Гусаков, Л. З. Курбанова, А. А. Киблицкая, Е. В. Заикина, М. В. Миндарь, М. В. Волошин, А. В. Шапошников, И. Б. Лысенко, Н. В. Николаева 50

Экспериментальный подход к получению подкожного ксенографта немелкоклеточного рака легкого

Е. А. Лукбанова, М. В. Миндарь, Е. А. Дженкова, А. Ю. Максимов, А. С. Гончарова, Ю. С. Шатова, А. А. Маслов, А. В. Шапошников, Е. В. Заикина, Ю. Н. Лазутин 65

Лучевая диагностика, лучевая терапия

Магнитно-резонансная томография в наблюдении больных после трансанальных резекций опухолей прямой кишки

С. А. Мялина, Т. П. Березовская, А. А. Невольских, В. А. Авдеенко, С. А. Иванов, А. Д. Каприн 77

Урология

Буккальная уретеропластика – варианты, техники, отдаленные результаты

А. А. Волков, Н. В. Будник, О. Н. Зубань, И. Д. Мустапаев, М. А. Абдулаев, А. В. Музиев 86

Прогностическое значение матриксных металлопротеиназ и трансформирующего фактора роста – β при раке почки

А. И. Тарасенко, А. Н. Россоловский, О. Л. Березинец, А. Б. Бучарская, С. С. Пахомий, А. О. Ефимова, Г. Н. Маслякова 96

Маммология

Перспективы применения вакуумно-аспирационной биопсии для диагностики злокачественных новообразований молочных желез у пациенток в 3 и 4а категориях по шкале BIRADS

С. С. Скурихин, И. А. Болотин, О. Л. Чагунава, А. Б. Гуслев 107

Clinical case reports

The problem of rare tumors in gynecology: a clinical case of benign retroperitoneal sclerosing pelvic pecoma in 49-year-old woman
V. I. Lanchinsky, Yu. V. Chushkov, A. B. Ponomarev, Yu. I. Osmanov, A. I. Ishchenko, N. V. Vorobev..... 113

Features of surgical treatment of the apical right lung cancer
E. A. Epifantsev, V. Yu. Gritsun, S. V. Deryabin, Yu. V. Ivanov..... 125

Reviews

Current state of clinical significance of early kidney injury markers
D. N. Khotko, A. I. Khotko, A. I. Tarasenko, A. O. Efimova 133

Androgens and severity of the new coronavirus infection course
A. A. Gritskevich, Ya. D. Prokhorova, T. P. Baitman, E. Yu. Gritskevich, A. A. Kostin 143

Health organization

Analysis of regulatory documents regulating the fight against COVID-19 and other healthcare tools used to manage the COVID-19 pandemic in Kazakhstan
V. V. Benberin, B. T. Kaykenov, Yu. V. Samsonov..... 156

Клинические наблюдения

Проблема редких опухолей в гинекологии: клинический случай доброкачественной
забрюшинной склерозирующей пекомы малого таза у женщины 49 лет
*В. И. Ланчинский, Ю. В. Чушков, А. Б. Пономарев, Ю. И. Османов,
А. И. Ищенко, Н. В. Воробьев* 113

Особенности хирургического лечения рака верхушечного
сегмента правого легкого
Е. А. Епифанцев, В. Ю. Грицун, С. В. Дерябин, Ю. В. Иванов 125

Обзоры

Современное состояние клинического значения маркеров раннего
почечного повреждения
Д. Н. Хотько, А. И. Хотько, А. И. Тарасенко, А. О. Ефимова 133

Андрогены и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции
*А. А. Грицкевич, Я. Д. Прохорова, Т. П. Байтман,
Е. Ю. Грицкевич, А. А. Костин*..... 143

Организация здравоохранения

Анализ нормативных документов, регламентирующих меры по борьбе с COVID-19
и другие инструменты системы здравоохранения, используемые для управления
пандемией COVID-19 в Казахстане
В. В. Бенберин, Б. Т. Кайкенов, Ю. В. Самсонов..... 156



СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРОВ АПОПТОЗА В МИТОХОНДРИЯХ КЛЕТОК КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА САМОК МЫШЕЙ C57BL/6 В ДИНАМИКЕ РОСТА МЕЛАНОМЫ B16/F10 НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ

Е. М. Франциянц, И. В. Нескубина✉, Н. Д. Черярина, Е. И. Сурикова, А. И. Шихлярова, В. А. Бандовкина, Л. А. Немашкалова, И. В. Каплиева, Л. К. Трепитики, П. С. Качесова

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

✉ neskubina.irina@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить показатели апоптоза в митохондриях клеток коры головного мозга мышей-самок линии C57BL/6 в динамике роста меланомы B16/F10, а также в процессе роста меланомы B16/F10 на фоне коморбидной патологии – хронической нейрогенной боли.

Материалы и методы. В эксперименте использовали мышей-самок ($n = 168$) линии C57BL/6. Группы: интактная ($n = 21$); контрольная ($n = 21$) – создание модели хронической нейрогенной боли (ХНБ); группа сравнения ($n = 63$) – подкожная трансплантация меланомы B16/F10; основная группа (ХНБ + B16/F10) ($n = 63$). В образцах митохондрий методом ИФА определяли концентрацию: цитохрома С (нг/мг белка), каспазы 9 (нг/мг белка), регулятор апоптоза (Bcl-2) (нг/мг белка), апоптоз индуцирующий фактор (AIF) (нг/мг белка), кальция (Ca^{2+}) (мМоль/г белка). Статистический анализ – Statistica 10.0.

Результаты. Через 1 неделю роста опухоли на фоне коморбидной патологии ХНБ уровень кальция в митохондриях коры головного мозга животных был в 1,4 раза выше ($p < 0,05$), чем в этот же срок в группе сравнения, а через 2 недели снизился в 80,1 раза и через 3 недели – в 37,7 раза соответственно. Уровень AIF при росте меланомы на фоне ХНБ по сравнению со значениями в группе сравнения был ниже на 1 и 3 неделях в 25 раз и в 1,8 раза ($p < 0,05$). Более высокие значения Bcl-2 были в группе ХНБ + B16/F10 на 2 и 3 неделях в 2 раза и 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно. Уровень цитохрома С был ниже при росте опухоли на фоне ХНБ 1–3 неделях в 3,2 раза, 1,5 раза ($p < 0,05$) и 2,8 раза соответственно. Уровень каспазы 9 при росте меланомы на фоне ХНБ через 3 недели превышал значения в группе сравнения в 2,6 раза.

Заключение. Сочетание ХНБ и меланомы в организме животного на начальном этапе злокачественного процесса способствуют накоплению кальция и подавлению AIF и цитохрома С в митохондриях коры головного мозга. К терминальному этапу роста опухоли на фоне коморбидной патологии (ХНБ) формируется супрессия большинства звеньев дыхательной цепи митохондрий клеток коры головного мозга.

Ключевые слова:

митохондрии клеток, кора головного мозга, апоптоз, мыши-самки, экспериментальная меланома B16/F10, коморбидные заболевания, хроническая нейрогенная боль

Для корреспонденции:

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.

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

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., Сурикова Е. И., Шихлярова А. И., Бандовкина В. А., Немашкалова Л. А., Каплиева И. В., Трепитики Л. К., Качесова П. С. Содержание факторов апоптоза в митохондриях клеток коры головного мозга самок мышей C57BL/6 в динамике роста меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 10–20. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-1>

Статья поступила в редакцию 26.04.2021; одобрена после рецензирования 14.03.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., Сурикова Е. И., Шихлярова А. И., Бандовкина В. А., Немашкалова Л. А., Каплиева И. В., Трепитики Л. К., Качесова П. С., 2022

LEVELS OF APOPTOSIS FACTORS IN MITOCHONDRIA OF BRAIN CORTEX CELLS IN FEMALE C57BL/6 MICE IN DYNAMICS OF B16/F10 MELANOMA GROWTH COMBINED WITH COMORBIDITY

E. M. Frantsiyants, I. V. Neskubina✉, N. D. Cheryarina, E. I. Surikova, A. I. Shikhlyarova, V. A. Bandovkina, L. A. Nemashkalova, I. V. Kaplieva, L. K. Trepitaki, P. S. Kachesova

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

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To analyze the apoptosis indicators in mitochondria of brain cortex cells in female C57BL/6 mice in the dynamics of B16/F10 melanoma growth alone and in combination with comorbidity, i.e. chronic neurogenic pain.

Materials and methods. Female C57BL/6 mice ($n = 168$) were used in the experiment. Groups accounted: intact group ($n = 21$); control group ($n = 21$) with a model of chronic neurogenic pain (CNP); comparison group ($n = 63$) with B16/F10 melanoma transplanted subcutaneously; main group (CNP + B16/F10) ($n = 63$). Levels of cytochrome C (ng/mg protein), caspase 9 (ng/mg protein), Bcl-2 (ng/mg protein), AIF (ng/mg protein), calcium (Ca²⁺) (mMol/g protein) were measured by ELISA in mitochondrial samples. Statistical analysis was performed using the Statistica 10.0 program.

Results. In a week of the tumor growth in presence of comorbidity, i.e. CNP, levels of calcium in murine brain cortex mitochondria were 1.4 times higher ($p < 0.05$) than in the comparison group at the same time; in 2 weeks the levels declined by 80.1 times and after 3 weeks declined by 37.7 times. Compared to the values in the comparison group AIF levels in animals with CNP+B16/F10 were lower by 25 and 1.8 times ($p < 0.05$) at weeks 1 and 3, respectively. Higher levels of Bcl-2 in the group with CNP + B16/F10 were registered at weeks 2 and 3 by 2 and 1.4 times ($p < 0.05$), respectively. Levels of cytochrome C were decreased in animals with CNP+B16/F10 at weeks 1–3 by 3.2, 1.5 ($p < 0.05$) and 2.8 times, respectively. Caspase 9 in CNP+B16/F10 after 3 weeks exceeded the values in the comparison group by 2.6 times.

Conclusions. Combination of CNP and melanoma at an early stage in the animal body promotes the accumulation of calcium and suppression of AIF and cytochrome C in mitochondria of the brain cortex. By the terminal stage of tumor growth in presence of comorbidity (CNP), suppression of most units of the respiratory chain of mitochondria of brain cortex cells is formed.

Keywords:

cellular mitochondria, brain cortex, apoptosis, female mice, experimental B16/F10 melanoma, comorbidity, chronic neurogenic pain

For correspondence:

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.

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

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Neskubina I. V., Cheryarina N. D., Surikova E. I., Shikhlyarova A. I., Bandovkina V. A., Nemashkalova L. A., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Kachesova P. S. Levels of apoptosis factors in mitochondria of brain cortex cells in female C57BL/6 mice in dynamics of B16/F10 melanoma growth combined with comorbidity. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 10-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-1>

The article was submitted 26.04.2021; approved after reviewing 14.03.2022; accepted for publication 07.06.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одним из наиболее частых и изнурительных осложнений злокачественного процесса является поражение нервной системы, при этом почти 45 % таких пациентов нуждаются в оценке неврологической проблемы. Неврологические осложнения являются наиболее частой причиной экстренной госпитализации пациентов с онкологическими заболеваниями [1]. У онкологических больных обычно появляются симптомы, вызванные нарушением нормальной функции центральной нервной системы (ЦНС). Потеря веса, слабость, утомляемость и снижение когнитивных функций часто возникают при злокачественных новообразованиях вне ЦНС и развиваются до начала противоопухолевой терапии [2]. В настоящее время не существует эффективных методов лечения симптомов рака, опосредованных ЦНС. Механизмы дисфункции ЦНС при злокачественном процессе все еще недостаточно изучены, в качестве дисфункционального фактора предполагается возникновение асептического воспаления, через производство медиаторов воспаления в головном мозге [3].

Установлено, что с нейровоспалением и нейродегенеративными заболеваниями связана дисфункция митохондрий, но ее роль в качестве «движущей силы» этих процессов неясна. Также остается неясным, служат ли митохондрии «движущими силами» или «невинными свидетелями» нейровоспаления, т.е. является ли повреждение митохондрий причиной или следствием [4]. Митохондрии, расположенные в синапсах, играют ключевую роль в обеспечении энергией для поддержки синаптических функций и пластичности, поэтому их дефекты могут привести к синаптической недостаточности, что становится общим признаком нейровоспаления. Митохондрии выступают в качестве клеточной системы производства энергии, вырабатывают ключевые факторы во время воспаления и окисления, а также представляют собой основной источник активных форм кислорода и энергетических субстратов [5]. Поскольку потребность митохондрий клеток мозга в энергии выше по сравнению с другими тканями, тонкие изменения в производстве энергии митохондриями оказывают сильное влияние на метаболизм данного органа [6]. Митохондриальный метаболизм и аутофагия – два наиболее метаболически активных клеточных процесса, играющих важную роль в регулировании долголетия организма. Фактически, как митохондриальная дисфункция, так и снижение аутофагии ставят под угрозу клеточный гомеостаз и вызывают воспаление [7].

Цель исследования: изучить показатели апоптоза в митохондриях клеток коры головного мозга самок мышей линии C57BL/6 в динамике роста меланомы

B16/F10, а также в процессе роста меланомы B16/F10 на фоне коморбидной патологии – хронической нейрогенной боли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на мышах-самках линии C57BL/6 ($n = 168$) 8 недельного возраста с начальной массой 21–22 г. Животные были получены из ФГБУ МНИЦ Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область). В работе использовали клеточную линию мышинной меланомы B16/F10, метастазирующую в легкие. Опухолевый штамм получен из ФГБУ «МНИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Комиссией по биоэтике ФГБУ «МНИЦ онкологии» Минздрава России от 31.05.2018 г., был одобрен протокол исследования (протокол этического комитета № 2). Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

Животные ($n = 168$) были распределены методом случайной выборки на следующие экспериментальные группы: интактная группа ($n = 21$), контрольная группа ($n = 21$) – воспроизведение модели хронической нейрогенной боли (ХНБ) [8; 9]. Группа сравнения ($n = 63$) – мыши со стандартной подкожной перевивкой меланомы (B16/F10), основная группа ($n = 63$) (ХНБ+B16/F10) – мыши, которым меланому перевивали через 3 недели после создания модели ХНБ.

Мышам основной группы (ХНБ+B16/F10) осуществляли перевязку седалищного нерва с 2-х сторон под ксила-зоветиловым наркозом: ксилазин (препарат Ксила) внутримышечно, в дозе 0,05 мл/кг (по инструкции), через 10 минут вводили Зоветил-50 в дозе 10 мг/100 г. Через 3 недели после заживления операционной раны подкожно под правую лопатку вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. Животным из группы сравнения трансплантировали меланому B16/F10 подкожно в той же дозе и объеме, что и в основной группе, но без воспроизведения модели хронической боли. Декапитировали мышей на гильотине. Животных из основной группы

и группы сравнения декапитировали в следующие сроки роста экспериментальной меланомы B16/F10: 1-я неделя – 7 день роста, 2-я неделя – 14 день роста и 3-я неделя – 21 день роста.

После декапитации у животных с использованием хладагентов быстро извлекали мозг и выделяли из коры головного мозга митохондрии по методу Егоровой М. В., Афанасьева С. А. (2011) [10] с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA. Ткани промывали ледяным 0,9 % раствором KCl. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера-Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл среды выделения (0,22 М маннитол, 0,3 М сахараза, 1мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10мМ HEPES, pH 7,4). Ткани гомогенизировали и центрифугировали первый раз 10 минут при скорости 1000 g, температура 0–2 °С, второе и третье центрифугирование осуществляется при 20000 g, 20 минут, температура 0–2 °С. Между центрифугированием проводили процедуру ресуспендирования осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, пероксисом, меланосом и т.п., центрифугируя в 23 % градиенте Перколла. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколла, центрифугировали 15 минут при 21000 g, после этого наблюдалось разделение на 3 фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали средой выделения. Следующую промывку митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 минут при 15000 g, температура 0–2 °С. Полученные митохондриальные образцы (концентрация белка 4–6 г/л) до анализа хранили при -80°С в среде выделения. В митохондриальных образцах с помощью тест-систем на ИФА-анализаторе (Infinite F50 Tecan, Austria) определяли концентрацию: цитохрома С (нг/мг белка), каспазы-9 (нг/мг белка) (Bioscience, Austria); регулятор апоптоза (Bcl-2) (нг/мг белка) (Thermo Fisher Scientific, Austria); апоптоз индуцирующий фактор (AIF) (нг/мг белка) (RayBiotech, USA); кальция (Ca 2+) (мМоль/г белка) (Абрис, Россия) и концентрацию белка в мг/мл – биуретовым методом (Ольвекс Диагностика, Россия) на автоматическом анализаторе ChemWell (Awareness Technology INC, USA).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных

данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса (множественные сравнения). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего, за уровень статистической значимости в случае трех сравниваемых групп принимали $p < 0,0017$, а для четырех групп $p < 0,0085$. Полученные результаты статистически обрабатывали с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего, представляло интерес изучение факторов апоптоза в митохондриях клеток коры головного мозга при ХНБ (табл. 1). Найдено, что уровень кальция был снижен в 1,4 раза ($p < 0,05$), каспазы 9 – в 4,4 раза. При этом повышенным оказался уровень AIF в 7,2 раза, Bcl-2 – в 1,3 раза ($p < 0,05$) и цитохрома С – в 1,9 раза ($p < 0,05$).

Далее изучили динамику факторов апоптоза в митохондриях клеток коры головного мозга при изолированном развитии меланомы B16/F10 у мышей (группа сравнения). Обнаружено, что уровень кальция через 1 и 2 недели роста опухоли был в среднем в 3,2 раза выше, чем в митохондриях коры головного мозга интактных животных, а через 3 недели снизился в 2,1 раза относительно предыдущего срока исследования, но оставался в 1,4 раза ($p < 0,05$) выше показателя у интактных животных. Уровень AIF резко увеличился через 1 неделю роста опухоли в 17,6 раза, а через 2 недели отмечали падение до нормальных значений и незначительный подъем в 1,4 раза ($p < 0,05$) к 3 недели эксперимента. Уровень Bcl-2 повысился относительно нормы через 1 неделю в 1,3 раза ($p < 0,05$), через 2 недели был ниже нормы в 1,7 раза ($p < 0,05$) и продолжал снижаться через 3 недели, в результате чего уровень Bcl-2 стал в 2,6 раза ниже значений у интактных мышей и в 1,6 раза ($p < 0,05$) предыдущего срока. Уровень цитохрома С в митохондриях коры головного мозга через 1 неделю роста меланомы повысился в 2,7 раза относительно контрольных величин, а затем на следующих неделях роста опухоли вернулся к значениям у интактных животных. Уровень каспазы 9 в митохондриях коры головного мозга мышей был снижен на протяжении всего срока исследования в среднем в 2,0 раза.

Известно, что болевой синдром присутствует у онкологических больных [11]. В данном эксперименте использовали хроническую нейрогенную боль (ХНБ), вызванную двусторонней перевязкой седалищных нервов, в качестве коморбидной патологии, предшествующей возникновению злокачественного процесса. Ранее было показано, что ХНБ способна не только сти-

мулировать рост экспериментальной меланомы, это проявлялось в более раннем выходе опухоли и метастазировании по сравнению со стандартным ростом меланомы (у самок метастазы появлялись в легких, печени, селезенке и нетрадиционных сайтах, в частности в матке), а также сокращению сроков жизни животных [9], но и отменять генетически детерминированное ингибирование роста злокачественной опухоли [12].

Через 1 неделю после перевивки опухоли на фоне ХНБ уровень кальция в митохондриях коры головного

мозга самок мышей вырос в 6,5 раза относительно величин у мышей контрольной группы (ХНБ) и был в 1,4 раза ($p < 0,05$) выше, чем в этот же срок при изолированном росте меланомы. В последующие сроки исследования в митохондриях коры головного мозга мышей с меланомой на фоне ХНБ уровень кальция снижался до мало определяемых значений и значительно отличался от показателей в группе сравнения – через 2 недели был ниже в 80,1 раза, через 3 недели в 37,7 раза. Уровень AIF в митохондриях коры

Таблица 1. Концентрация факторов апоптоза в митохондриях клеток коры головного мозга самок мышей в динамике роста меланомы B16/F10 и меланомы B16/F10 сопряженной с коморбидной патологией

Table 1. Concentration of apoptosis factors in the cortical mitochondria of female mice in the growth dynamics of melanoma B16/F10 and melanoma B16/F10 associated with comorbidity pathology

	Ca ²⁺ ммоль/г белка / Ca ²⁺ mMol/g protein	AIF нг/мг белка / AIF ng/mg protein	Bcl-2 нг/мг белка / Bcl-2 ng/mg protein	Цитохром С нг/мг белка / Cytochrome C ng/mg protein	Каспаза 9 нг/мг белка / Caspase 9 ng/mg protein
Интактная группа / Intact group	0,263 ± 0,0144	22,044 ± 2,092	82,937 ± 2,455	5,05 ± 0,334	0,457 ± 0,027
Контрольная группа (ХНБ) / Control group (CNP)	0,192 ± 0,0097 ¹ $p^1 = 0,0015$	159,37 ± 6,039 ¹ $p^1 = 0,0000$	107,391 ± 3,738 ¹ $p^1 = 0,0001$	9,72 ± 0,366 ¹ $p^1 = 0,0000$	0,103 ± 0,009 ¹ $p^1 = 0,0000$
Рост меланомы B16/F10 (группа сравнения) / Melanoma growth B16/F10 (comparison group)					
1 неделя / 1 st week	0,868 ± 0,0399 ¹ $p^1 = 0,0000$	388,6 ± 13,890 ¹ $p^1 = 0,0000$	107,392 ± 3,787 ¹ $p^1 = 0,0001$	13,698 ± 0,839 ¹ $p^1 = 0,0000$	0,191 ± 0,014 ¹ $p^1 = 0,0000$
2 неделя / 2 nd week	0,801 ± 0,0522 ¹ $p^1 = 0,0000$	22,222 ± 2,196 ³ $p^3 = 0,0000$	49,476 ± 2,689 ^{1,3} $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	4,495 ± 0,568 ³ $p^3 = 0,0000$	0,231 ± 0,017 ¹ $p^1 = 0,0000$
3 неделя / 3 rd week	0,377 ± 0,0195 ^{1,3} $p^1 = 0,0005$ $p^3 = 0,0000$	31,289 ± 2,668 ¹ $p^1 = 0,0184$	31,688 ± 3,172 ^{1,3} $p^1 = 0,00000$ $p^3 = 0,00107$	5,613 ± 0,431	0,231 ± 0,017 ¹ $p^1 = 0,0000$
ХНБ + рост меланомы B16/F10 (основная группа) / CNP + melanoma B16/F10 growth (main group)					
1 неделя / 1 st week	1,248 ± 0,0389 ^{2,4} $p^2 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	15,574 ± 2,556 ^{2,4} $p^2 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	104,265 ± 3,849	4,334 ± 0,451 ^{2,4} $p^2 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,231 ± 0,017 ² $p^2 = 0,0000$
2 неделя / 2 nd week	0,010 ± 0,0009 ^{2,3,4} $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	58,903 ± 4,415 ^{2,3,4} $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	98,069 ± 5,023 ⁴ $p^4 = 0,0000$	3,01 ± 0,375 ² $p^2 = 0,0000$	0,298 ± 0,021 ² $p^2 = 0,0000$
3 неделя / 3 rd week	0,010 ± 0,0009 ^{2,4} $p^2 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	17,212 ± 2,238 ^{2,3,4} $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0019$	44,994 ± 3,833 ^{2,3} $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	2,022 ± 0,280 ^{2,4} $p^2 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,596 ± 0,031 ^{2,3,4} $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$

Примечание: статистически значимые различия ¹ – по отношению к уровню в интактной группе; ² – по отношению к уровню в группе ХНБ (контроль); ³ – по отношению к уровню на предыдущем сроке исследования; ⁴ – по отношению к уровню в группе сравнения на соответствующем сроке роста опухоли. ХНБ – хроническая нейрогенная боль. Уровень статистической значимости при сравнении трех групп – 0,0017; при сравнении четырех групп – 0,0085.

Note: statistically significant differences ¹ – in relation to the level in the intact group; ² – in relation to the level in the CNP group (control); ³ – in relation to the level at the previous period of the study; ⁴ – in relation to the level in the comparison group at the corresponding period of tumor growth. CNP is a chronic neurogenic pain. The level of statistical significance when comparing the three groups is 0.0017; when comparing four groups is 0.0085.

головного мозга в динамике роста опухоли на фоне ХНБ был снижен во все сроки исследования относительно контроля (ХНБ): через 1 неделю после перевивки – в 10,2 раза, через 2 недели – в 2,7 раза, через 3 недели – в 9,3 раза соответственно. По сравнению с изолированным ростом меланомы при наличии коморбидной патологии отмечались низкие уровни AIF на 1 и 3 неделях в 25 раз и в 1,8 раза ($p < 0,05$), а на 2 неделе – увеличение в 2,7 раза. Уровень Bcl-2 через 1 и 2 недели роста опухоли на фоне ХНБ не имел значимых отличий от соответствующего контроля (ХНБ), а затем через 3 недели снизился в 2,4 раза. Сравнивая изменения уровня Bcl-2 между изолированным ростом опухоли и ростом, сопряженным с ХНБ патологией, определили более высокие значения при наличии ХНБ на 2 неделе в 2,0 раза. Уровень цитохрома С по сравнению с контрольными значениями прогрессивно снижался в динамике роста меланомы на фоне ХНБ: через 1 неделю – в 2,2 раза, через 2 недели – в 3,2 раза, через 3 недели – в 4,8 раза. При этом уровень цитохрома С на 1 и 3 неделях исследования был ниже показателя в митохондриях коры головного мозга животных группы сравнения в 3,2 раза и 2,8 раза соответственно. Уровень каспазы 9 в митохондриях коры головного мозга мышей при росте меланомы на фоне коморбидной патологии – ХНБ был через 1 и 2 недели в среднем в 2,6 раза выше контрольных величин, а через 3 недели – в 5,8 раза и в этот же срок превышал значения при изолированном росте опухоли в 2,6 раза.

Адекватная реакция организма на стресс включает в себя различные одновременные процессы, которые необходимы для соответствующей адаптации к стрессору. Все эти процессы вместе требуют значительных ресурсов, в том числе энергии в форме АТФ, синтезируемой в основном митохондриями. Митохондрии лидируют в биоэнергетике, обеспечивая адаптацию к стрессу, и, следовательно, занимают центральное место в биологических реакциях клетки на стресс и сложных процессах в мозге, связанных со стрессом [13]. В то же время, сильный стресс может непосредственно влиять на митохондрии и прежде всего негативным образом [14].

Известно, что приток кальция в митохондрии необходим для их активации [15]. Кальций – чрезвычайно универсальный сигнальный ион, кодирующий клеточные ответы на широкий спектр внешних раздражителей. В нейронах митохондрии могут накапливать огромное количество кальция, в результате чего поглощение, секвестрация и высвобождение кальция митохондриями играют решающую роль в организации кальций-зависимых реакций, столь же разнообразных, как транскрипция генов и гибель клеток [16].

В настоящем исследовании обнаружено, что в динамике стандартного роста меланомы B16/F10 у самок мышей уровень кальция в митохондриях мозга в первые 2 недели резко возрастал в среднем в 3,2 раза, затем несколько снижался, при этом превосходил норму в 1,5 раза. Еще более резкое повышение уровня кальция найдено в митохондриях коры мозга мышей на 1 неделе роста меланомы на фоне коморбидной патологии – ХНБ – в 6,5 раза. Однако в этом случае через 2 и 3 недели отмечалось его существенное падение ниже контрольных значений.

Установлено, что перенос кальция в митохондрии стимулирует биоэнергетику клетки, а активность митохондрий, регулируемая кальцием, необходима для возбудимых клеток, потребляющих много энергии [17]. Известен также факт существования зависимости нейронов от продукции митохондриального АТФ для поддержания своей активности. Рядом авторов было показано, что проникновение кальция в митохондрии нейрональных клеток регулирует их энергетический метаболизм [18]. Активность нейронов, как было обнаружено, зависит от потребления АТФ в синапсах, для быстрого стимулирования нейрональных сигналов [19].

Полагаем, что, полученные результаты в представленном исследовании свидетельствуют об активации митохондрий в первые 2 недели стандартного роста меланомы, а в случае роста меланомы на фоне ХНБ наблюдается переактивация с дальнейшим истощением ресурса кальция.

Фактор, индуцирующий апоптоз (AIF), – это белок, участвующий в сборке и стабильности митохондриальной цепи переноса электронов и запрограммированной гибели клеток. Важная, но в то же время двойственная роль AIF подчеркивается, изменением свойств митохондриального AIF при возникновении мутаций, приводящим к острым митохондриопатиям и метастазам опухолей. Более того, подавление экспрессии AIF способствует метастазированию опухолевых клеток и коррелирует с плохим исходом у онкологических больных [20], а сверхэкспрессия AIF усугубляет гипоксически-ишемическое повреждение мозга у новорожденных мышей [21]. На одной модели нокаута и на 3 разных уровнях биологической организации – клетка, эмбрион и взрослые мыши, Delavallée L. et al. (2020) [22] показали, что, контролируя митохондриальный метаболизм, в частности окислительное фосфорилирование, AIF является ключевым фактором, регулирующим дифференцировку и «судьбу» клеток.

Резкое увеличение уровня AIF в первую неделю стандартного роста меланомы, возможно, указывает на возникновение краткосрочной гипоксии мозга с последующим восстановлением кислородного обеспечения.

Ряд авторов показал, что дефицит AIF в мозге запускает дестабилизацию митохондриальных комплексов I и IV электрон транспортной цепи, что приводит к потере митохондриального трансмембранного потенциала и высоким уровням генерации активных форм кислорода [22]. То есть, митохондриальная функция AIF, способствующая «выживанию», по-видимому, связана с его ролью в транспортировке и сборке ключевых белков комплексов электрон транспортной цепи [23].

При ХНБ AIF был значимо повышен, а в динамике роста опухоли, сопряженной с коморбидной патологией, напротив, снижен. Этот факт, вероятно, следует рассматривать как постепенный переход на гипоксический тип дыхания и выработку АТФ. С другой стороны, снижение уровня AIF при росте опухоли на фоне ХНБ можно было бы трактовать и с позиций внутриклеточного стресса, в результате которого происходит деполяризация мембраны митохондрий с последующим высвобождением апоптогенной формы AIF из митохондрий в ядро клетки.

Известно, что клетки мыши, лишенные AIF, накапливают молочную кислоту из-за снижения активности комплекса I дыхательной цепи, и что без AIF в комплексе I возникают наиболее серьезные повреждения, т.к. AIF требуется для нормального процесса окислительного фосфорилирования [24]. Кроме того, дефицит AIF приводит к более высокой чувствительности к окислительному стрессу.

В патологических условиях «митохондриальный стресс» вызывает гибель нейронов, что регулируется антиапоптотическим семейством белков Bcl-2. Группа белков семейства Bcl-2 локализована в митохондриях и находится как на внешней мембране, так и на внутренней мембране. Белки Bcl-2 обладают различными функциями, что позволяет им участвовать в ингибировании апоптоза и стимулировании биоэнергетических процессов в клетке [25].

Изменения, которые коснулись Bcl-2, были направлены в сторону постепенного снижения количества показателя при всех вариантах роста меланомы, что, по всей видимости, можно рассматривать как закрытие митохондриальной поры или как адаптацию к стрессу.

Цитохром С является важным металлопротеином для митохондриального метаболизма и гомеостаза, играющим двойную роль в жизни и смерти клеток. При гомеостатических процессах он действует как переносчик электронов в дыхательной цепи в митохондриях [26].

Повышение уровня цитохрома С при ХНБ, показанное в настоящем исследовании, вероятно, связано именно с активацией дыхательной цепи в митохондриях. Тогда как его снижение при росте меланомы

на фоне коморбидной патологии – ХНБ, возможно, говорит о нарушении стабильности дыхательной цепи в IV комплексе.

Цитохром С является важным компонентом дыхательной цепи митохондрий, ответственным за перенос электронов из комплекса III в IV, а также, благодаря его высокодинамичным взаимодействиям с окислительно-восстановительными мишенями, играет важную роль в окислительном фосфорилировании субстратов [27]. Электронно-транспортная цепь жестко регулируется посттрансляционными модификациями, расширяющими функцию его компонентов в гомеостатических и стрессовых условиях. Примечательно, что структура и активность цитохрома С контролируются *in vivo* путем фосфорилирования треонина 28, серина 47 и тирозина 48 и 97 [28; 29].

Что касается каспазы 9, то ряд исследований показывают, что гипоксия в ткани головного мозга приводит к повышенной активации каспазы 9 в митохондриях [30].

Сопоставляя уровни цитохрома С и каспазы 9 в митохондриях коры мозга на первых неделях при стандартном и сочетанном с ХНБ росте меланомы, было обращено внимание на их реципрокные взаимоотношения. Учитывая роль цитохрома С в регуляции дыхательной цепи митохондрий и изменения уровня каспазы 9, полученные результаты, можно трактовать с позиций кислородного обеспечения и дыхания этих органелл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ХНБ приводит к переактивации процессов дыхания в митохондриях, а также к открытию митохондриальной поры с высвобождением кальция из митохондрий в клетках коры головного мозга мышей C57/BL6. Начальный этап злокачественного процесса сопровождается стрессорными изменениями в митохондриях коры головного мозга, которое выражается в переактивации практически всех изучаемых показателей (кальций, AIF, Bcl-2, цитохром С), сменяющейся их истощением к терминальному этапу развития опухоли, т.е. подавлением энергетических процессов. Предваряющее перевивку меланомы воспроизведение модели ХНБ заблаговременно создает «стресс-основу» для злокачественного процесса, способствуя подавлению AIF и цитохрома С, отвечающих за перенос электронов из комплекса I в IV. Следовательно, подавление энергетических процессов в митохондриях клеток коры головного мозга с переизбытком кальция, вероятно, способствует усилению митохондриального окисления. В результате, к терминальному этапу роста опухоли на фоне коморбидной патологии (ХНБ) формируется

супрессия большинства звеньев дыхательной цепи митохондрий клеток коры головного мозга. Очевидно, что как при изолированном росте опухоли, так и при сочетанном с коморбидным заболеванием, присутствуют дисфункциональные изменения в митохондриях. Полагаем, что выявленные перестройки

в митохондриях клеток коры головного мозга на фоне злокачественного процесса и ХНБ могут приводить к возникновению нейродегенеративных и ишемических состояний мозга, однако пути реализации данных эффектов различны в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии – ХНБ.

Список источников

1. Batra D, Malhotra HS, Garg RK, Malhotra KP, Kumar N, Brahma Bhatt ML, et al. The spectrum of malignancies presenting with neurological manifestations: A prospective observational study. *J Family Med Prim Care*. 2019 Nov;8(11):3726–3735. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_506_19
2. Olson B, Marks DL. Pretreatment Cancer-Related Cognitive Impairment-Mechanisms and Outlook. *Cancers (Basel)*. 2019 May 16;11(5):687. <https://doi.org/10.3390/cancers11050687>
3. Burfeind KG, Zhu X, Norgard MA, Levasseur PR, Huisman C, Buenafe AC, et al. Circulating myeloid cells invade the central nervous system to mediate cachexia during pancreatic cancer. *Elife*. 2020 May 11;9:e54095. <https://doi.org/10.7554/eLife.54095>
4. Bargiela D, Chinnery PF. Mitochondria in neuroinflammation - Multiple sclerosis (MS), leber hereditary optic neuropathy (LHON) and LHON-MS. *Neurosci Lett*. 2019 Sep 25;710:132932. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.06.051>
5. Cavaliere G, Trinchese G, Penna E, Cimmino F, Pirozzi C, Lama A, et al. High-Fat Diet Induces Neuroinflammation and Mitochondrial Impairment in Mice Cerebral Cortex and Synaptic Fraction. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:509. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00509>
6. Joshi AU, Mochly-Rosen D. Mortal engines: Mitochondrial bioenergetics and dysfunction in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res*. 2018 Dec;138:2–15. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.010>
7. Gabandé-Rodríguez E, Gómez de Las Heras MM, Mittelbrunn M. Control of Inflammation by Calorie Restriction Mimetics: On the Crossroad of Autophagy and Mitochondria. *Cells*. 2019 Dec 28;9(1):82. <https://doi.org/10.3390/cells9010082>
8. Патент № 2650587 C1 Российская федерация. Способ модификации хронической болью злокачественного роста меланомы B16 у мышей: № 2017114818 заявл. 26.04.2017: опубл. 16.04.2018. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Котиева И. М. Заявитель ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
9. Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А. и др. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы B16/F10 у самцов мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2019;(1(201)):106–111.
10. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(1-1):22–28.
11. Розенко Д. А., Шихлярова А. И., Попова Н. Н., Вереникина Е. В., Меньшенина А. П., Арджа А. Ю. и др. Оценка эффективности купирования послеоперационной боли и нормализация адаптационного статуса у пациенток с онкопатологией репродуктивной системы. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(1):14–25. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-2>
12. 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>
13. Emmerzaal TL, Preston G, Geenen B, Verweij V, Wiesmann M, Vasileiou E, et al. Impaired mitochondrial complex I function as a candidate driver in the biological stress response and a concomitant stress-induced brain metabolic reprogramming in male mice. *Transl Psychiatry*. 2020 Jun 1;10(1):176. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0858-y>
14. Picard M, McEwen BS. Psychological Stress and Mitochondria: A Systematic Review. *Psychosom Med*. 2018 Mar;80(2):141–153. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000545>
15. Umemoto T, Hashimoto M, Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Suda T. Ca²⁺-mitochondria axis drives cell division in hematopoietic stem cells. *J Exp Med*. 2018 Aug 6;215(8):2097–2113. <https://doi.org/10.1084/jem.20180421>
16. Pivovarov NB, Andrews SB. Calcium-dependent mitochondrial function and dysfunction in neurons. *FEBS J*. 2010 Sep;277(18):3622–3636. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07754.x>
17. Rossi A, Pizzo P, Filadi R. Calcium, mitochondria and cell metabolism: A functional triangle in bioenergetics. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019 Jul;1866(7):1068–1078. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.10.016>
18. Llorente-Folch I, Rueda CB, Pardo B, Szabadkai G, Duchon MR, Satrustegui J. The regulation of neuronal mitochondrial metabolism by calcium. *J Physiol*. 2015 Aug 15;593(16):3447–3462. <https://doi.org/10.1113/JP270254>
19. Rangaraju V, Calloway N, Ryan TA. Activity-driven local ATP synthesis is required for synaptic function. *Cell*. 2014 Feb 13;156(4):825–835. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.042>

20. Shen S-M, Guo M, Xiong Z, Yu Y, Zhao X-Y, Zhang F-F, et al. AIF inhibits tumor metastasis by protecting PTEN from oxidation. *EMBO Rep.* 2015 Nov;16(11):1563–1580. <https://doi.org/10.15252/embr.201540536>
21. Li T, Li K, Zhang S, Wang Y, Xu Y, Cronin SJF, et al. Overexpression of apoptosis inducing factor aggravates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal mice. *Cell Death Dis.* 2020 Jan 30;11(1):77. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2280-z>
22. Delavallée L, Mathiah N, Cabon L, Mazeraud A, Brunelle-Navas M-N, Lerner LK, et al. Mitochondrial AIF loss causes metabolic reprogramming, caspase-independent cell death blockade, embryonic lethality, and perinatal hydrocephalus. *Mol Metab.* 2020 Oct;40:101027. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101027>
23. Hangen E, Féraud O, Lachkar S, Mou H, Doti N, Fimia GM, et al. Interaction between AIF and CHCHD4 Regulates Respiratory Chain Biogenesis. *Mol Cell.* 2015 Jun 18;58(6):1001–1014. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.04.020>
24. Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBio-Medicine.* 2018 Apr;30:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>
25. Anilkumar U, Khacho M, Cuillerier A, Harris R, Patten DA, Bilen M, et al. MCL-1Matrix maintains neuronal survival by enhancing mitochondrial integrity and bioenergetic capacity under stress conditions. *Cell Death Dis.* 2020 May 5;11(5):321. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2498-9>
26. González-Arzola K, Díaz-Quintana A, Rivero-Rodríguez F, Velázquez-Campoy A, De la Rosa MA, Díaz-Moreno I. Histone chaperone activity of Arabidopsis thaliana NRP1 is blocked by cytochrome c. *Nucleic Acids Res.* 2017 Feb 28;45(4):2150–2165. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1215>
27. Pérez-Mejías G, Guerra-Castellano A, Díaz-Quintana A, De la Rosa MA, Díaz-Moreno I. Cytochrome c: Surfing Off of the Mitochondrial Membrane on the Tops of Complexes III and IV. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019;17:654–660. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.05.002>
28. Mahapatra G, Varughese A, Ji Q, Lee I, Liu J, Vaishnav A, et al. Phosphorylation of Cytochrome c Threonine 28 Regulates Electron Transport Chain Activity in Kidney: IMPLICATIONS FOR AMP KINASE. *J Biol Chem.* 2017 Jan 6;292(1):64–79. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.744664>
29. Wan J, Kalpage HA, Vaishnav A, Liu J, Lee I, Mahapatra G, et al. Regulation of Respiration and Apoptosis by Cytochrome c Threonine 58 Phosphorylation. *Sci Rep.* 2019 Nov 1;9(1):15815. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52101-z>
30. Mishra OP, Randis T, Ashraf QM, Delivoria-Papadopoulos M. Hypoxia-induced Bax and Bcl-2 protein expression, caspase-9 activation, DNA fragmentation, and lipid peroxidation in mitochondria of the cerebral cortex of newborn piglets: the role of nitric oxide. *Neuroscience.* 2006 Sep 1;141(3):1339–1349. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.05.005>

References

1. Batra D, Malhotra HS, Garg RK, Malhotra KP, Kumar N, Brahma Bhatt ML, et al. The spectrum of malignancies presenting with neurological manifestations: A prospective observational study. *J Family Med Prim Care.* 2019 Nov;8(11):3726–3735. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_506_19
2. Olson B, Marks DL. Pretreatment Cancer-Related Cognitive Impairment-Mechanisms and Outlook. *Cancers (Basel).* 2019 May 16;11(5):687. <https://doi.org/10.3390/cancers11050687>
3. Burfeind KG, Zhu X, Norgard MA, Levasseur PR, Huisman C, Buenafe AC, et al. Circulating myeloid cells invade the central nervous system to mediate cachexia during pancreatic cancer. *Elife.* 2020 May 11;9:e54095. <https://doi.org/10.7554/eLife.54095>
4. Bargiela D, Chinnery PF. Mitochondria in neuroinflammation - Multiple sclerosis (MS), leber hereditary optic neuropathy (LHON) and LHON-MS. *Neurosci Lett.* 2019 Sep 25;710:132932. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.06.051>
5. Cavaliere G, Trinchese G, Penna E, Cimmino F, Pirozzi C, Lama A, et al. High-Fat Diet Induces Neuroinflammation and Mitochondrial Impairment in Mice Cerebral Cortex and Synaptic Fraction. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:509. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00509>
6. Joshi AU, Mochly-Rosen D. Mortal engines: Mitochondrial bioenergetics and dysfunction in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res.* 2018 Dec;138:2–15. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.010>
7. Gabandé-Rodríguez E, Gómez de Las Heras MM, Mittelbrunn M. Control of Inflammation by Calorie Restriction Mimetics: On the Crossroad of Autophagy and Mitochondria. *Cells.* 2019 Dec 28;9(1):82. <https://doi.org/10.3390/cells9010082>
8. Patent No. 2650587 C1 Russian Federation. Method of modification by chronic pain of malignant growth of melanoma B16 in mice: No. 2017114818 application 26.04.2017: publ. 16.04.2018. Kit OI, Franzants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Kotieva IM Applicant of the Rostov Research Oncological Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).
9. Kit OI, Kotieva IM, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Influence of chronic neuropathic pain on the course of malignant B16/F10 melanoma in male mice. *News of higher educational institutions. The North Caucasus region. Series: Natural Sciences.* 2019;(1(201)):106–111. (In Russ.).
10. Egorova MV, Afanasyev SA. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *Siberian Medical Journal.* 2011;26(1-1):22–28. (In Russ.).

11. Rozenko DA, Shikhlyarova AI, Popova NN, Verenikina EV, Menshenina AP, Ardza AYU, et al. Efficiency mark postoperative pain management and normalization of adaptation status in patients with reproductive system oncopathology. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(1):14–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-2>
12. 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>
13. Emmerzaal TL, Preston G, Geenen B, Verweij V, Wiesmann M, Vasileiou E, et al. Impaired mitochondrial complex I function as a candidate driver in the biological stress response and a concomitant stress-induced brain metabolic reprogramming in male mice. *Transl Psychiatry*. 2020 Jun 1;10(1):176. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0858-y>
14. Picard M, McEwen BS. Psychological Stress and Mitochondria: A Systematic Review. *Psychosom Med*. 2018 Mar;80(2):141–153. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000545>
15. Umemoto T, Hashimoto M, Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Suda T. Ca²⁺-mitochondria axis drives cell division in hematopoietic stem cells. *J Exp Med*. 2018 Aug 6;215(8):2097–2113. <https://doi.org/10.1084/jem.20180421>
16. Pivovarova NB, Andrews SB. Calcium-dependent mitochondrial function and dysfunction in neurons. *FEBS J*. 2010 Sep;277(18):3622–3636. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07754.x>
17. Rossi A, Pizzo P, Filadi R. Calcium, mitochondria and cell metabolism: A functional triangle in bioenergetics. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019 Jul;1866(7):1068–1078. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.10.016>
18. Llorente-Folch I, Rueda CB, Pardo B, Szabadkai G, Duchon MR, Satrustegui J. The regulation of neuronal mitochondrial metabolism by calcium. *J Physiol*. 2015 Aug 15;593(16):3447–3462. <https://doi.org/10.1113/JP270254>
19. Rangaraju V, Calloway N, Ryan TA. Activity-driven local ATP synthesis is required for synaptic function. *Cell*. 2014 Feb 13;156(4):825–835. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.042>
20. Shen S-M, Guo M, Xiong Z, Yu Y, Zhao X-Y, Zhang F-F, et al. AIF inhibits tumor metastasis by protecting PTEN from oxidation. *EMBO Rep*. 2015 Nov;16(11):1563–1580. <https://doi.org/10.15252/embr.201540536>
21. Li T, Li K, Zhang S, Wang Y, Xu Y, Cronin SJF, et al. Overexpression of apoptosis inducing factor aggravates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal mice. *Cell Death Dis*. 2020 Jan 30;11(1):77. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2280-z>
22. Delavallée L, Mathiah N, Cabon L, Mazeraud A, Brunelle-Navas M-N, Lerner LK, et al. Mitochondrial AIF loss causes metabolic reprogramming, caspase-independent cell death blockade, embryonic lethality, and perinatal hydrocephalus. *Mol Metab*. 2020 Oct;40:101027. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101027>
23. Hangen E, Féraud O, Lachkar S, Mou H, Doti N, Fimia GM, et al. Interaction between AIF and CHCHD4 Regulates Respiratory Chain Biogenesis. *Mol Cell*. 2015 Jun 18;58(6):1001–1014. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.04.020>
24. Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBio-Medicine*. 2018 Apr;30:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>
25. Anilkumar U, Khacho M, Cuillerier A, Harris R, Patten DA, Bilen M, et al. MCL-1Matrix maintains neuronal survival by enhancing mitochondrial integrity and bioenergetic capacity under stress conditions. *Cell Death Dis*. 2020 May 5;11(5):321. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2498-9>
26. González-Arzola K, Díaz-Quintana A, Rivero-Rodríguez F, Velázquez-Campoy A, De la Rosa MA, Díaz-Moreno I. Histone chaperone activity of Arabidopsis thaliana NRP1 is blocked by cytochrome c. *Nucleic Acids Res*. 2017 Feb 28;45(4):2150–2165. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1215>
27. Pérez-Mejías G, Guerra-Castellano A, Díaz-Quintana A, De la Rosa MA, Díaz-Moreno I. Cytochrome c: Surfing Off of the Mitochondrial Membrane on the Tops of Complexes III and IV. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:654–660. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.05.002>
28. Mahapatra G, Varughese A, Ji Q, Lee I, Liu J, Vaishnav A, et al. Phosphorylation of Cytochrome c Threonine 28 Regulates Electron Transport Chain Activity in Kidney: IMPLICATIONS FOR AMP KINASE. *J Biol Chem*. 2017 Jan 6;292(1):64–79. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.744664>
29. Wan J, Kalpage HA, Vaishnav A, Liu J, Lee I, Mahapatra G, et al. Regulation of Respiration and Apoptosis by Cytochrome c Threonine 58 Phosphorylation. *Sci Rep*. 2019 Nov 1;9(1):15815. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52101-z>
30. Mishra OP, Randis T, Ashraf QM, Delivoria-Papadopoulos M. Hypoxia-induced Bax and Bcl-2 protein expression, caspase-9 activation, DNA fragmentation, and lipid peroxidation in mitochondria of the cerebral cortex of newborn piglets: the role of nitric oxide. *Neuroscience*. 2006 Sep 1;141(3):1339–1349. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.05.005>

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: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

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
Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://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

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

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: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

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

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

Трепятаки Лидия Константиновна – младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Качесова Полина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595

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: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

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

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: <https://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

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

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: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

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

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: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Lidiya K. Treptaki – assistant researcher at the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Polina S. Kachesova – researcher at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595

Вклад авторов:

Франциянтс Е. М. – концепция и дизайн исследования, написание текста, анализ и интерпретация данных;

Нескубина И. В. – сбор, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование, оформление библиографии;

Черярина Н. Д. – техническое редактирование;

Сурикова Е. И. – техническое редактирование, обработка материала;

Шихлярова А. И. – научное редактирование;

Бандовкина В. А. – ассистенция на операциях, подготовка статьи;

Немашкалова Л. А. – техническое редактирование;

Каплиева И. В. – научное редактирование;

Трепятаки Л. К. – ассистенция на операциях;

Качесова П. С. – оформление библиографии.

Authors contribution:

Frantsiyants E. M. – research concept and design, text writing, data analysis and interpretation;

Neskubina I. V. – collection, analysis and interpretation of data, technical editing, bibliography design;

Cheryarina N. D. – technical editing;

Surikova E. I. – technical editing, material processing;

Shikhlyarova A. I. – scientific editing;

Bandovkina V. A. – assistance in operations, management of the article;

Nemashkalova L. A. – technical editing;

Kaplieva I. V. – scientific editing;

Treptaki L. K. – assistance in the operations;

Kachesova P. S. – bibliography design.



СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ, ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ РОСТЕ И ИХ СОЧЕТАНИИ

И. А. Горошинская✉, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, Л. А. Немашкалова,
Л. К. Трепитаки, П. С. Качесова, Е. И. Сурикова, В. А. Бандовкина,
М. И. Морозова, И. М. Котиева

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

✉ iagor17@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и показателей антиоксидантной защиты в печени крыс разного пола при сочетанной патологии – росте карциномы Герена на фоне экспериментального сахарного диабета 1 типа.

Материалы и методы. В образцах ткани печени самцов и самок с аллоксановым сахарным диабетом (СД), ростом перививной карциномы Герена (КГ) и у животных с сочетанной патологией (рост КГ на фоне СД), а также интактных крыс исследованы содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, уровень витаминов А и Д общепринятыми спектрофотометрическими методами.

Результаты. У интактных самок уровень обоих маркеров ПОЛ был существенно выше, чем у самцов: МДА – в 3 раза, ДК – в 2 раза. Развитие СД приводило к увеличению в печени самцов содержания МДА и ДК по сравнению с интактными животными, что свидетельствовало об интенсификации ПОЛ. При этом происходило почти двукратное увеличение активности СОД, снижение активности каталазы и повышение коэффициента соотношения ферментов в 2,8 раза. У самок не наблюдалось усиления ПОЛ в печени, имело место лишь менее выраженное, чем у самцов, увеличение активности СОД. При этом активность СОД у самцов была выше, чем у самок на 37 %, а активность каталазы, напротив, ниже на 33 %, что обусловило двукратное превышение коэффициента соотношения ферментов у самцов относительно самок. При росте КГ только у самцов наблюдалось увеличение СОД в 2,5 раза, снижение активности каталазы, повышение коэффициента СОД/Каталаза в 3 раза относительно интактных животных, что может быть связано с выраженными половыми различиями – активность СОД и коэффициент СОД/Каталаза у самцов были в 3–4 раза выше, чем у самок. При росте КГ на фоне СД у самцов содержание МДА и ДК оставалось повышенным, хотя и в несколько меньшей степени, чем при СД, а у самок оба показателя оказались сниженными. Только у самцов наблюдалось увеличение соотношения витаминов Е и А. Активность СОД и коэффициент СОД/Каталаза при сочетанной патологии у животных обоего пола были значимо ниже, чем в группах только с СД или КГ.

Заключение. СД меняет особенности онкогенеза в зависимости от половой принадлежности животных. У самцов при росте карциномы Герена на фоне СД в условиях ингибирования активности СОД и снижения соотношения сопряженных ферментов первой линии антиоксидантной защиты наблюдается интенсификация ПОЛ, сопровождаемая усилением неферментативного звена антиоксидантной системы, в то время как у самок не выявлено усиления ПОЛ, а показатели антиоксидантной активности изменяются в меньшей степени.

Ключевые слова:

экспериментальный сахарный диабет, карцинома Герена, сочетанная патология, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система

Для корреспонденции:

Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, 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-я линия, д. 63

E-mail: iagor17@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968

ResearcherID: Y-2277-2018

Scopus Author ID: 6602191458

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Немашкалова Л. А., Трепитаки Л. К., Качесова П. С., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Морозова М. И., Котиева И. М. Свободнорадикальные процессы в печени крыс при экспериментальном диабете, злокачественном росте и их сочетании. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 21–33. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-2>

Статья поступила в редакцию 01.07.2021; одобрена после рецензирования 11.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Немашкалова Л. А., Трепитаки Л. К., Качесова П. С., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Морозова М. И., Котиева И. М., 2022

FREE RADICAL PROCESSES IN RAT LIVER IN EXPERIMENTAL DIABETES, MALIGNANT GROWTH AND THEIR COMBINATION

I. A. Goroshinskaya✉, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, L. A. Nemashkalova, L. K. Trepitaki, P. S. Kachesova, E. I. Surikova, V. A. Bandovkina, M. I. Morozova, I. M. Kotieva

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

✉ iagor17@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To study the intensity of lipid peroxidation (LPO) and indicators of antioxidant protection in the liver of rats of different sexes with combined pathology – the growth of Guerin's carcinoma in presence of experimental type 1 diabetes mellitus.

Materials and methods. The levels of malondialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC), the activities of superoxide dismutase (SOD) and catalase, and the levels of vitamins A and D were studied by conventional spectrophotometric methods in liver tissue samples from males and females with alloxan-induced diabetes mellitus (DM), transplanted Guerin's carcinoma (GC) and in animals with combined pathologies (GC growth in presence of diabetes mellitus), as well as in intact rats.

Results. The levels of both LPO markers in intact females were significantly higher than in males: MDA by 3 times, DC by 2 times. The development of DM led to an increase in the content of MDA and DC in the liver of males compared with intact animals, which indicated an intensification of LPO. At the same time, there was an almost twofold increase in SOD activity, a decrease in catalase activity, and an increase in the ratio of enzymes by 2.8 times. In females, there was no increase in LPO in the liver; there was only a less pronounced increase in SOD activity than in males. At the same time, SOD activity in males was 37 % higher than in females, and catalase activity, on the contrary, was lower by 33 %, which caused a twofold excess of the ratio of enzymes in males relative to females. Among animals with GC, only males had an increase in SOD by 2.5 times, a decrease in catalase activity, and an increase in the SOD/Catalase ratio by 3 times relative to intact animals, which may be due to pronounced sex differences – the SOD activity and SOD/Catalase ratio in males were 3–4 times higher than that of females. The levels of MDA and DC in males with GC growing in presence of DM remained elevated, although to a somewhat lesser extent than in DM alone, while in females both indicators were reduced. The ratio of vitamins E and A increased only in males. SOD activity and SOD/Catalase coefficient in animals of both sexes with combined pathologies were significantly lower than in groups with only DM or GC.

Conclusions. The data showed that diabetes mellitus changes the specificity of oncogenesis depending on the sex of the animals. Males with the growth of Guerin's carcinoma in presence of diabetes in conditions of inhibition of SOD activity and a decrease in the ratio of conjugated enzymes of the first line of antioxidant defense demonstrate an intensification of LPO accompanied by an increase in the non-enzymatic unit of the antioxidant system, while there is no increase in LPO in females, and the indicators of antioxidant activity change to a lesser extent.

Keywords:

experimental diabetes mellitus, Guerin's carcinoma, combined pathology, free radical oxidation, antioxidant system

For correspondence:

Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biol.), professor, 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: iagor17@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968

ResearcherID: Y-2277-2018

Scopus Author ID: 6602191458

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Goroshinskaya I. A., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Nemashkalova L. A., Trepitaki L. K., Kachesova P. S., Surikova E. I., Bandovkina V. A., Morozova M. I., Kotieva I. M. Free radical processes in rat liver in experimental diabetes, malignant growth and their combination. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 21–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-2>

The article was submitted 01.07.2021; approved after reviewing 11.04.2022; accepted for publication 07.06.2022.

Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями и сахарным диабетом (СД) наблюдается как во всем мире, так и в России [1–3]. При этом СД нередко рассматривается в качестве независимого фактора риска возникновения онкопатологии и увеличения смертности при разных типах рака [4].

Известно, что нарушение баланса окислительно-восстановительных процессов, лежащих в основе клеточного гомеостаза, приводит к инициации злокачественной трансформации и прогрессированию неоплазии [5; 6]. Процессы генерации активных радикалов и свободнорадикального окисления в физиологических условиях уравновешены функционированием антиоксидантной системы. Важная роль в защите клеток и тканей от окислительного стресса отводится работе как неферментативных антиоксидантов, в том числе витаминов А и Е, так и антиоксидантным ферментам, к первой линии которых относят супероксиддисмутазу (СОД) и каталазу [7]. Согласно исследованиям, проведенным ранее в НМИЦ онкологии, ряд показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной системы крови и тканей оказался информативным в оценке распространенности опухолевого процесса и рецидивирования заболевания при многих локализациях злокачественной патологии [8–10].

Патогенетическая роль окислительного стресса в развитии СД описана в многочисленных работах [7; 11–13]. Рак и СД являются взаимосвязанными патологиями [3; 14]. В частности, показано, что уровень глюкозы изменяет экспрессию гена окислительного стресса TXNIP, который регулирует повышенное образование активных форм кислорода, стимулирующих митоз раковых клеток [3]. И при злокачественном росте, и при СД установлена зависимость особенностей течения патологических процессов и метаболических изменений от пола экспериментальных животных. Так, выявлены значительные половые различия в регуляции системы плазминогена в тканях и сроках формирования экспериментальной меланомы мышей на фоне хронической нейрогенной боли [15] и во влиянии нокаута по гену урокиназы на рост меланомы в эксперименте [16]. Изучение изменений, развивающихся в почечной ткани при острой ишемии почки, показало, что у молодых самок, преренальные нарушения наступали позже, чем во всех остальных группах (старые самки, молодые и старые самцы) [17]. На крысиной модели гестационного СД показаны различия в регуляции липидного обмена в печени, зависящие от пола плодов [18].

Имеющиеся в литературе данные по динамике изменения активности антиоксидантных ферментов при развитии СД в крови больных людей и тканях экспериментальных животных противоречивы [11],

а при опухолевом росте на фоне диабета комплексные экспериментальные исследования окислительного статуса разных тканей не проводились.

Поскольку печень является многофункциональным органом, играющим ведущую роль в детоксикации, регуляции синтеза и поддержании уровня белков, в том числе важнейших ферментов, гормонов, факторов роста, обеспечении хранения и высвобождения глюкозы и витаминов А, D и B12, исследование показателей свободнорадикального окисления в печени при сахарном диабете и злокачественном росте представляет особый интерес.

Цель исследования: изучение интенсивности перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной защиты в печени крыс разного пола при сочетанной патологии – росте карциномы Герена на фоне экспериментального сахарного диабета 1 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены белые нелинейные крысы обоего пола массой 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 рекомендациями 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 4 группы (по 10 каждого пола): 1) интактные животные; 2) животные с СД; 3) животные с ростом перевивной карциномы Герена; 4) животные с ростом перевивной карциномы Герена на фоне СД. Для воспроизведения экспериментального диабета животным однократно внутривенно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса и в течение недели измеряли уровень глюкозы в крови. На момент перевивки опухоли у животных четвертой группы средний показатель глюкозы в крови составил $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л, тогда как в группе интактных животных – $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л.

Крысам третьей и четвертой групп спустя 1 неделю стойкой гипергликемией подкожно вводили по 0,5 мл взвеси клеток опухоли Герена в физиологическом растворе в разведении 1:5. Через 3 дня после введения взвеси штамма карциномы Герена регистрировали

подкожный рост опухоли. Животных выводили из эксперимента через 10 дней путём декапитации с применением гильотины.

В образцах ткани печени крыс обоего пола были исследованы показатели ПОЛ и состояние разных звеньев антиоксидантной системы общепринятыми спектрофотометрическими методами [19]. Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов судили по содержанию первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) и наиболее стабильного вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА), определяемого методом с использованием тиобарбитуровой кислоты; измерения проводили на двулучевом спектрофотометре U-2900 Hitachi (Hitachi, Япония). Определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде, и активность каталазы методом, изначально предложенном М. А. Королюком, с использованием молибдата аммония; пробы измеряли на спектрофотометре Apel PD-303UV («Apel Co., Ltd.»,

Япония). Изучали также состояние неферментативного звена антиоксидантной системы по содержанию витаминов Е и А [19].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок, а также с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. В таблицах данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), указаны также медиана и значения нижнего и верхнего квартиля: Me (Q25; Q75). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание продуктов перекисного окисления и активность ферментов первой линии антиоксидантной защиты в печени крыс представлены в таблицах 1 и 2.

Сопоставление уровней изученных показателей у самцов и самок выявило некоторые статистиче-

Таблица 1. Содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в печени крыс при развитии карциномы Герена на фоне сахарного диабета

Table 1. The content of malondialdehyde and diene conjugates in the liver of rats with the development of Guerin's carcinoma on the background of diabetes mellitus

Показатель / Indicators $M \pm m$ Me (Q25; Q75) $n = 10$	Модель исследования / Study model			
	Интактные животные / Intact animals	Сахарный диабет / Diabetes Mellitus	Карцинома Герена / Guerin's carcinoma	Сахарный диабет + Карцинома Герена / Diabetes Mellitus + Guerin's carcinoma
МДА (нмоль/г) самцы / MDA (nmol/g) males	13,12 $\pm$ 0,95 13,23 (12,4; 15,7)	18,77 $\pm$ 0,74 18,99 (17,47; 19,6) $p = 0,0002$	10,76 $\pm$ 0,77 11,15 (8,35; 12,39) $p = 0,0689$ $p_1 = 0,0000$	17,52 $\pm$ 1,63 16,71 (13,6; 21,2) $p = 0,0315$ $p_2 = 0,0015$
МДА (нмоль/г) самки / MDA (nmol/g) females	41,04 $\pm$ 1,55 41,04 (38,07; 44,0) $p_3 = 0,0000$	37,79 $\pm$ 3,28 37,08 (31,67; 39,49) $p_3 = 0,0000$	21,73 $\pm$ 1,47 22,12 (19,1; 25,5) $p = 0,0000$ $p_1 = 0,0003$ $p_3 = 0,0000$	24,49 $\pm$ 3,13 26,45 (15,13; 30,92) $p = 0,0002$ $p_1 = 0,0089$ $p_3 = 0,0635$
Диеновые конъюгаты (мкмоль/г) самцы / Diene conjugates (mmol/g) males	4,423 $\pm$ 0,506 4,72 (3,57; 5,61)	8,837 $\pm$ 0,394 9,06 (7,85; 9,85) $p = 0,0000$	7,41 $\pm$ 1,16 7,165 (3,99; 11,15) $p = 0,0297$	7,17 $\pm$ 0,873 6,91 (5,95; 7,85) $p = 0,014$ $p_1 = 0,0989$
Диеновые конъюгаты (мкмоль/г) самки / Diene conjugates (mmol/g) females	8,656 $\pm$ 0,2 8,658 (8,17; 9,14) $p_3 = 0,0000$	7,682 $\pm$ 1,121 7,665 (5,53; 7,9) $p_3 > 0,05$	10,627 $\pm$ 1,267 9,87 (7,04; 15,18) $p_1 = 0,0988$ $p_3 = 0,0775$	5,943 $\pm$ 0,549 5,805 (4,51; 7,13) $p = 0,0002$ $p_2 = 0,0032$

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой интактных животных, p_1 – по сравнению с группой животных с сахарным диабетом, p_2 – по сравнению с группой животных с карциномой Герена, p_3 – между самцами и самками.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of intact animals, p_1 – compared with the group of animals with diabetes mellitus, p_2 – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma, p_3 – between males and females.

ски значимые различия. У интактных самок уровень обоих маркеров интенсивности ПОЛ был существенно выше, чем у самцов (табл. 1): МДА в 3,1 раза, ДК в 2 раза ($p = 0,000000$). Половых различий в активности СОД и каталазы в печени интактных животных не наблюдалось (табл. 2).

У крыс самцов развитие СД привело к увеличению в печени содержания как МДА (на 43 %, $p = 0,0002$), так и ДК (на 100 %, $p = 0,000002$) по сравнению с интактными животными, что свидетельствовало об интенсификации процессов свободнорадикального ПОЛ. При этом происходило почти двукратное увеличение активности СОД, снижение активности

каталазы на 30 % и повышение коэффициента соотношения ферментов в 3 раза ($p < 0,00001$ во всех случаях). В отличие от самцов, у самок не наблюдалось усиления ПОЛ в печени, имело место лишь менее выраженное, чем у самцов, увеличение активности СОД на 69 % ($p = 0,035$) относительно интактных животных. При этом у самцов активность СОД стала выше, чем у самок на 37 % ($p = 0,05$), а активность каталазы напротив ниже на 33 % ($p = 0,000001$), что привело к двукратному превышению коэффициента соотношения ферментов относительно самок ($p = 0,000011$).

При перевивке опухоли Герена интактным животным и их забое через 10 дней выявлены некоторые,

Таблица 2. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в печени крыс при развитии карциномы Герена на фоне сахарного диабета
Table 2. Activity of superoxide dismutase and catalase in the liver of rats with the development of Guerin carcinoma on the background of diabetes mellitus

Показатель / Indicators M ± m Me (Q25; Q75) n = 10	Модель исследования / Study model			
	Интактные животные / Intact animals	Сахарный диабет / Diabetes Mellitus	Карцинома Герена / Guerin's carcinoma	Сахарный диабет + Карцинома Герена / Diabetes Mellitus + Guerin's carcinoma
СОД (ед. на г ткани) самцы / SOD (units per g of tissue) males	52,53 ± 7,29 49,3 (34,7;76,7)	101,48 ± 2,23 100,9 (98,39;105,6) $p = 0,0000$	129,75 ± 14,41 106,9 (97,8;187,4) $p = 0,0002$ $p_1 = 0,0685$	37,41 ± 4,27 34,91 (28,7;47,1) $p = 0,0902$ $p_1 = 0,0000$ $p_2 = 0,0000$
СОД (ед. на г ткани) самки / SOD (units per g of tissue) females	43,78 ± 2,55 43,75 (39;48,4) $p_3 > 0,05$	73,93 ± 12,94 74,42 (50,0; 114,3) $p = 0,0345$ $p_3 = 0,0501$	49,4 ± 4,58 49,4 (37,0; 61,8) $p_1 = 0,0907$ $p_3 = 0,0000$	27,07 ± 3,52 25,19 (18,6; 36,6) $p = 0,0012$ $p_1 = 0,0026$ $p_2 = 0,0011$ $p_3 = 0,0777$
Каталаза (нмоль/г) самцы / Catalase (nmol/g) males	1289,8 ± 39,4 1304,7 (1210,3; 1339,7)	901,1 ± 34,5 890,9 (820,6; 1002,2) $p = 0,0000$	924,5 ± 33,5 928,5 (817,8; 1023,2) $p = 0,0000$	1280,5 ± 20,3 1286,6 (1247,2; 1324,1) $p_1 = 0,0000$ $p_2 = 0,0000$
Каталаза (нмоль/г) самки / Catalase (nmol/g) females	1370,8 ± 33,0 1370,7 (1246,7; 1495,1) $p_3 > 0,05$	1348,2 ± 21,5 1348,4 (1271,9; 1390,7) $p_3 > 0,05$	1389,9 ± 33,0 1390,3 (1267,6; 1511,4) $p_3 = 0,0000$	1358,1 ± 33,6 1360,4 (1253,7; 1457,8) $p_3 = 0,0638$
Коэфф. СОД/ Кат. самцы / Coefficient of SOD/Cat. males	0,0404 ± 0,0052 0,0395 (0,024; 0,06)	0,1139 ± 0,0028 0,112 (0,109; 0,119) $p = 0,0000$	0,1407 ± 0,0152 0,117 (0,104; 0,186) $p = 0,0000$	0,0292 ± 0,0033 0,027 (0,022; 0,036) $p = 0,0859$ $p_1 = 0,0000$ $p_2 = 0,0000$
Коэфф. СОД/Кат. самки / Coefficient of SOD/ Cat. females	0,0319 ± 0,0017 0,0317 (0,027; 0,038) $p_3 > 0,05$	0,0546 ± 0,0094 0,055 (0,036; 0,079) $p = 0,0291$ $p_3 = 0,0000$	0,0355 ± 0,0032 0,036 (0,024; 0,047) $p_1 = 0,0715$ $p_3 = 0,0000$	0,02 ± 0,0026 0,018 (0,014; 0,03) $p = 0,0012$ $p_1 = 0,0023$ $p_2 = 0,0013$ $p_3 = 0,042$

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой интактных животных, p_1 – по сравнению с группой животных с сахарным диабетом, p_2 – по сравнению с группой животных с карциномой Герена, p_3 – между самцами и самками.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of intact animals, p_1 – compared with the group of animals with diabetes mellitus, p_2 – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma, p_3 – between males and females.

зависящие от пола животных, различия в показателях ПОЛ относительно группы интактных животных: у самцов наблюдалась тенденция к снижению содержания МДА на 18 % ($p = 0,07$) и увеличение уровня ДК на 68 % ($p = 0,03$), а у самок содержание МДА было снижено на 47 % ($p = 0,000000$), а ДК значимо не изменялись. При этом уровень МДА при карциноме Герена был существенно ниже, чем при СД как у самцов, так и у самок (на 43 %, $p < 0,001$). Только у самцов наблюдалось статистически значимое нарушение активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты – увеличение СОД в 2,5 раза и снижение активности ката-

лазы на 28 % ($p < 0,0002$), приведшее к трехкратному повышению коэффициента СОД/Каталаза. У самцов уровень продуктов ПОЛ при карциноме Герена был ниже, чем у самок (МДА на 51 %, $p = 0,000003$; ДК на 30 %, $p = 0,077$). Особенно выраженные половые различия выявлены в активности антиоксидантных ферментов: у самцов активность СОД была выше в 2,6 раза, а активность каталазы ниже на 34 %, коэффициент СОД/Каталаза превышал значение у самок в 4 раза ($p < 0,00005$ во всех случаях).

При росте перевивной карциномы Герена на фоне СД для самцов было характерно отсутствие суще-

Таблица 3. Уровень витаминов А и Е в печени крыс при развитии карциномы Герена на фоне сахарного диабета, ммоль/г ткани

Table 3. The level of vitamins A and E in the liver of rats with the development of Guerin's carcinoma on the background of Diabetes Mellitus, mmol/g of tissue

Показатель / Indicators M ± m Me (Q25; Q75) n = 10	Модель исследования / Study model			
	Интактные животные / Intact animals	Сахарный диабет / Diabetes Mellitus	Карцинома Герена / Guerin's carcinoma	Сахарный диабет + Карцинома Герена / Diabetes Mellitus + Guerin's carcinoma
Витамин А самцы / Vitamin A males	0,187 ± 0,017 0,194 (0,154; 0,22)	0,332 ± 0,031 0,329 (0,247; 0,423) $p = 0,0062$	0,277 ± 0,016 0,272 (0,245; 0,313) $p = 0,0012$	0,367 ± 0,095 0,205 (0,154; 0,56) $p = 0,0773$ а) 0,154 ± 0,022 $p > 0,05$ б) 0,687 ± 0,097 $p = 0,0000$
Витамин А самки / Vitamin A females	0,25 ± 0,032 0,25 (0,155; 0,345) $p_3 = 0,0984$	0,425 ± 0,064 0,425 (0,33; 0,49) $p = 0,0253$	0,193 ± 0,014 0,189 (0,16; 0,219) $p_1 = 0,0024$ $p_3 = 0,0011$	0,31 ± 0,042 0,372 (0,233; 0,41) $p_3 > 0,05$
Витамин Е самцы / Vitamin E males	1,077 ± 0,106 1,039 (0,85; 1,38)	0,84 ± 0,087 0,81 (0,66; 1,06) $p > 0,05$	1,62 ± 0,042 1,62 (1,52; 1,72) $p = 0,0002$ $p_1 = 0,0000$	1,846 ± 0,148 2,0 (1,54; 2,22) $p = 0,0005$ $p_1 = 0,0000$
Витамин Е самки / Vitamin E females	0,875 ± 0,038 0,875 (0,79; 0,96) $p_3 = 0,0889$	0,854 ± 0,11 0,907 (0,71; 1,06) $p_3 > 0,05$	0,443 ± 0,032 0,451 (0,35; 0,52) $p = 0,0000$ $p_1 = 0,0021$ $p_3 = 0,0000$	0,873 ± 0,134 0,78 (0,51; 1,24) $p_3 = 0,0001$
Коэфф. вит.Е/вит.А самцы / Coefficient of vit.E/vit.A males	5,923 ± 0,451 5,973 (4,195; 7,074)	2,612 ± 0,239 2,576 (1,932; 3,42) $p = 0,0000$	5,984 ± 0,282 6,05 (4,856; 6,74) $p_1 = 0,0000$	9,09 ± 1,804 8,354 (3,89; 14,235) $p_1 = 0,0022$ а) 12,53 ± 1,912 $p = 0,0008$ б) 3,926 ± 0,677 $p = 0,0338$
Коэфф. вит. Е/вит. А самки / Coefficient of vit. E/vit. A females	4,02 ± 0,485 3,5 (2,707; 5,871) $p_3 = 0,0101$	2,086 ± 0,144 2,081 (1,78; 2,367) $p = 0,0013$ $p_3 = 0,0758$	2,374 ± 0,196 2,465 (1,864; 2,875) $p = 0,0056$ $p_3 = 0,0000$	2,946 ± 0,298 3,17 (2,816; 3,469) $p = 0,0754$ $p_1 = 0,018$ $p_3 = 0,0035$

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой интактных животных, p_1 – по сравнению с группой животных с сахарным диабетом, p_2 – по сравнению с группой животных с карциномой Герена, p_3 – между самцами и самками.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of intact animals, p_1 – compared with the group of animals with diabetes mellitus, p_2 – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma, p_3 – between males and females.

ственных отличий в интенсивности ПОЛ от значений при СД – содержание МДА и ДК оставалось повышенным относительно группы интактных животных на 34 % и 62 % соответственно ($p < 0,05$), хотя и в несколько меньшей степени, чем при изолированном СД, по-видимому, в результате влияния растущей опухоли. В то время как у самок оба показателя оказались значимо сниженными: МДА – на 36 %, ДК – на 31 % ($p < 0,001$). Активность СОД при сочетанной патологии у животных обоих полов была значимо ниже, чем в группах только с СД или карциномой Герена ($p \leq 0,002$). Активность каталазы у самок была одинаковой во всех группах, а у самцов при сочетанном поражении превышала активность фермента при СД или карциноме Герена на 39–42 % ($p = 0,000000$) и не отличалась от интактных животных. В результате, как у самцов, так и у самок коэффициент СОД/Каталаза был снижен относительно интактных животных и животных только с СД, или только с опухолевым ростом.

Данные по содержанию витаминов А и Е, полученные в проведенных нами экспериментальных исследованиях, представлены в таблице 3.

Сопоставление уровня витаминов в печени интактных животных разного пола показало, что прослеживалась тенденция к более высокому содержанию витамина А у самок (на 34 %), а витамина Е у самцов (на 23 %), что обусловило статистически значимое превышение коэффициента соотношения витаминов Е и А у самцов по сравнению с самками (на 47 %, $p = 0,01$). В то время как в активности ферментов антиоксидантной защиты – СОД и каталазы, зависящих от пола различий, в печени интактных животных не наблюдалось (табл. 2).

При развитии СД уровень витамина А был увеличен и у самцов, и у самок на 78 % и 70 % соответственно ($p < 0,05$), в то время как в содержании витамина Е значимых изменений не наблюдалось. Это привело к снижению коэффициента соотношения витаминов в 2,2 раза ($p < 0,00001$) у самцов и в 1,9 раза ($p < 0,002$) у самок по сравнению с интактными животными. При этом данный показатель сохранял тенденцию к более высокому уровню у самцов (на 26 %, $p = 0,076$) по сравнению с самками.

При карциноме Герена содержание витамина А у самцов было выше, чем у интактных животных на 48 % ($p = 0,001$), а у самок значимо не отличалось от интактных животных и было ниже, чем у самцов на 44 % ($p = 0,001$). Уровень витамина Е у самцов превышал его содержание у интактных животных в полтора раза ($p = 0,00015$). У самок с карциномой Герена, напротив, наблюдалось двукратное снижение витамина Е в печени и его содержание было почти в 4 раза ниже, чем у самцов ($p = 0,000000$). Коэффициент соотношения витаминов у самцов не отличался от значения у интактных животных, а у самок был

снижен на 41 % ($p = 0,0056$) по сравнению с интактными самками и оказался ниже, чем у самцов в 2,5 раза ($p = 0,000000$).

При росте перевивной карциномы Герена на фоне СД по содержанию витамина А группа самцов разделилась на 2 подгруппы: у 6 животных из 10 показатель оставался на уровне интактных животных и был ниже, чем при СД и карциноме Герена на 54 % и 45 % ($p \leq 0,001$), а у 4 животных наблюдалось резкое увеличение витамина А – в 3,7 раза по сравнению с группой интактных ($p = 0,000005$) и в 2,1 и 2,5 раз относительно групп с СД и карциномой Герена ($p \leq 0,0005$). Содержание витамина Е было повышено у самцов в 1,7 раза относительно интактных ($p = 0,0005$) и в 2,2 раза относительно животных с диабетом ($p = 0,00001$). Коэффициент соотношения витаминов у 6 самцов первой подгруппы превышал уровень у интактных животных и животных с опухолью в 2,1 раза ($p < 0,001$), а по сравнению с СД – в 4,8 раза ($p = 0,00001$). А у остальных 4 самцов был ниже, чем у интактных и опухолевых животных в полтора раза ($p < 0,05$) и выше, чем при СД также в полтора раза ($p = 0,036$). У самок не наблюдалось значимых изменений в содержании обоих витаминов, при этом витамин Е оставался ниже, чем у самцов в 2,1 раза ($p = 0,0001$). Коэффициент соотношения витаминов был выше, чем при диабете на 41 % ($p = 0,018$), но оставался сниженным относительно самцов и интактных самок (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было установлено, что у самцов имела место интенсификация ПОЛ в сочетании с более выраженным, чем у самок нарушением сбалансированной работы основных антиоксидантных ферментов. Повышение содержания МДА и ДК в печени самцов наблюдалось как при СД, так и при росте карциномы Герена на его фоне. В отличие от самцов у самок при сочетанной патологии наблюдалось снижение уровня МДА и ДК. При этом у самцов объем подкожных опухолевых узлов был в 1,8 раза больше, чем в контроле и у самок с сочетанной патологией. У самок с сочетанной патологией объем опухолей был в 1,3 раза меньше, чем в контроле, хотя площадь опухолевого поражения у них была максимальной, поскольку карцинома метастазировала в париетальную и висцеральную брюшину, яичники и почки.

Усиление интенсивности ПОЛ, нарушение про- и антиоксидантного баланса в разных тканях животных при моделировании аллоксанового диабета показано и в работах других авторов [20; 21]. Следует отметить, что аллоксановый диабет является одной из двух наиболее распространенных и легко воспроизводимых экспериментальных моделей СД

1-го типа [22]. Сравнительный анализ показателей окислительного стресса у пациентов с СД 1-го и 2-го типов показал, что при 2-ом типе содержание тиобарбитурореактивных веществ (МДА) выше и окислительные нарушения выражены в большей степени [23]. Анализ данных литературы, представленный в обзоре О. В. Чистяковой и соавт., свидетельствует о возможности как увеличения, так и снижения активности СОД и каталазы в печени экспериментальных животных в зависимости от сроков развития СД 1-го и 2-го типов [11]. Согласно полученным нами данным, при экспериментальном, вызванном аллоксаном, сахарном диабете усиление ПОЛ в печени было характерно только для самцов. Установление в наших исследованиях некоторых половых различий в динамике активности СОД и каталазы при СД подтверждает имеющиеся в литературе сведения о выявлении разнонаправленной динамики этих ферментов при развитии сахарного диабета.

Наиболее выраженное снижение способности ферментов первой линии (СОД и каталаза) осуществлять полноценную антиоксидантную защиту печени выявлено нами при сочетанной патологии. В случае с самцами дефект данного звена антиоксидантной системы сочетался со статистически значимым увеличением обоих исследованных продуктов ПОЛ. А у самок содержание как МДА, так и ДК было сниженным относительно интактных животных, что, по-видимому, не требовало высокого уровня антиоксидантной защиты. Сравнительное исследование интенсивности ПОЛ и разных звеньев антиоксидантной защиты у самцов и самок животных при СД, карциноме Герена и сочетанной патологии проведено впервые.

Следует отметить, что интенсивность ПОЛ, судя по уровню МДА, у самок во всех экспериментальных группах была выше, чем у самцов, но выраженность различий стала существенно меньше, чем у интактных животных (у которых они были более чем трехкратные): при СД и карциноме Герена – в 2 раза, а при сочетанной патологии наблюдалась лишь тенденция к превышению на 40 %. О том же свидетельствовал и анализ ДК – в результате разнонаправленных изменений при СД и росте опухоли на фоне СД исчезли выраженные различия между самцами и самками, которые были выявлены у интактных животных (двукратное высоко значимое превышение у самок). Причиной и следствием выявленных половых различий в направленности и выраженности изменений изученных показателей свободнорадикального окисления, по-видимому, являются теснейшая взаимосвязь и взаимозависимость редокс-статуса организма в целом и отдельных тканей с гормональной и другими метаболическими системами, изменения в которых при стрессовых воздействиях и развитии

патологий также зависят от пола животных и гендерной принадлежности больных [7; 13; 15–17].

Как при СД, так и карциноме Герена в печени самцов наблюдали увеличение активности СОД в 2–2,5 раза и снижение активности каталазы на 28–30 %. В отличие от самцов, у самок лишь при СД имело место увеличение активности СОД на 69 %, а активность каталазы не изменялась. Увеличение активности СОД при неизменной и тем более сниженной активности каталазы может приводить к усилению окислительного стресса. При нарушении баланса с каталазой СОД начинает взаимодействовать с накапливающейся перекисью водорода и выступать в качестве прооксиданта, способствуя образованию высоко реактивных радикалов кислорода, и тем самым способствует усилению цитотоксического действия H_2O_2 [7]. Повышенную активность СОД, выявленную рядом исследователей при экспериментальном СД во многих тканях, включая и печень, и возрастание соотношения СОД/Каталаза рассматривают как дополнительный повреждающий фактор на ранних стадиях СД первого типа [11].

Получив результаты, свидетельствующие о нарушении при СД и росте карциномы Герена сбалансированной работы ферментов первой линии антиоксидантной защиты, происходящем на фоне интенсификации перекисидации липидов в печени крыс-самцов, посчитали целесообразным изучить содержание витаминов А и Е, которые также относятся к компонентам антиоксидантной системы, в печени животных обоего пола.

Витамин Е широко известен как один из самых мощных антиоксидантов в природе. В обзоре Hamza El Hadi и соавторов (2018) представлены данные не только о прямом антиоксидантном действии витамина Е, но и об его участии в регуляции воспалительного ответа, экспрессии генов, мембраносвязанных ферментов, модуляции клеточной передачи сигналов и пролиферации клеток. С другой стороны, исследования *in vitro* показали, что витамин Е способен альтернативно переключаться на прооксидантное действие в определенных обстоятельствах, например, при постоянно низком уровне свободных радикалов и отсутствии коантиоксидантов, таких как витамин С. Согласно исследованиям *in vivo* витамин Е может оказывать прооксидантное действие в высоких дозах или у курильщиков сигарет, соблюдающих диету с высоким содержанием полиненасыщенных жиров [24]. Подтверждением антиоксидантного и противоопухолевого действия витамина Е явились исследования, показавшие его эффекты в ингибировании пролиферации клеток колоректального рака в опытах *in vitro* и в ксенотрансплантатах у мышей *in vivo* [25]. На основе результатов экспериментальных и клинических исследований Европейская и Американская

ассоциации по изучению заболеваний печени рассматривают витамин Е в качестве потенциального средства при лечении неалкогольного гепатита [26]. Согласно нашим экспериментальным данным, уровень витамина Е в печени самцов был увеличен при карциноме Герена, растущей как на фоне СД, так и без него, а повышение содержания витамина А наблюдалось не у всех животных. У самок изменения обоих витаминов относительно интактных животных в большинстве случаев отсутствовали.

По данным литературы роль витамина А в риске развития рака неоднозначна. Установлены ассоциации высокого уровня ретинола в сыворотке крови с увеличением риска рака простаты и в то же время со снижением риска развития рака печени и легких [27].

При развитии экспериментального СД мы наблюдали в печени крыс обоего пола резкое изменение соотношения витаминов, свидетельствующее о нарушении неферментативного звена антиоксидантной защиты. Нарастающую недостаточность токоферола и ряда других неферментативных антиоксидантов (аскорбата, ретинола, бета-каротина, мочевиной кислоты, глутатиона) отмечали и в клинических исследованиях, особенно при осложненном течении СД [28–30].

В отличие от СД, при карциноме Герена, в том числе и при растущей на фоне СД, в печени самцов имело место двукратное увеличение концентрации витамина Е. Учитывая антиоксидантные свойства витамина Е, можно думать, что высокий его уровень, выявленный как у интактных самцов, так и при

карциноме Герена, способствует более низкому, по сравнению с самками, содержанию продуктов ПОЛ (МДА и ДК).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД менял особенности онкогенеза в зависимости от половой принадлежности животных. У самцов при росте опухоли на фоне СД в условиях ингибирования активности СОД и снижения соотношения сопряженных ферментов первой линии антиоксидантной защиты наблюдается интенсификация ПОЛ, на что указывает значимое увеличение содержания МДА и диеновых конъюгатов. Наблюдаемое при этом увеличение содержания витамина Е у всех самцов с сочетанной патологией и увеличение содержания витамина А у части животных позволяет предположить, что у самцов происходит усиление неферментативного звена антиоксидантной системы, направленное на сдерживание ПОЛ в условиях нарушения функционирования ее ферментативного звена. В отличие от самцов, у самок, хотя и наблюдается снижение активности СОД и соотношения СОД/Каталаза, интенсификации ПОЛ не происходит, содержание МДА и диеновых конъюгатов у них статистически значимо ниже, чем у интактных животных, что, по нашему мнению, и обуславливает отсутствие у самок переключения антиоксидантной защиты на неферментативное звено, о чем свидетельствует неизменный уровень витаминов Е и А.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 250 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>, Дата обращения: 01.04.2022.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
3. Lega IC, Lipscombe LL. Review: Diabetes, Obesity, and Cancer-Pathophysiology and Clinical Implications. *Endocr Rev.* 2020 Feb 1;41(1):bnz014. <https://doi.org/10.1210/errev/bnz014>
4. 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>
5. Dawane JS, Pandit VA. Understanding Redox Homeostasis and its Role in Cancer. *J. Clin. Diagnos. Res.* 2012 Dec;6(10):1796–1802. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/4947.2654>
6. Kashyap D, Tuli HS, Sak K, Garg VK, Goel N, Punia S, et al. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression. *Curr Pharmacol Rep.* 2019 Apr 1;5(2):79–86. <https://doi.org/10.1007/s40495-019-00171-y>
7. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З., Бондарь И. А., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство. 2017, 284 с.
8. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Шалашная Е. В., Неродо Г. А., Максимова Н. А., Меньшенина А. П. и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. *Известия ВУЗ Северо-Кавказский регион.* 2017;(4-2(196-2)):10–19. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>
9. Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Алейнов В. И., Немашкалова Л. А., Черярина Н. Д., Кит О. И. Показатели окислительного метаболизма в крови больных с разным гистотипом опухолей поджелудочной железы. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(2):89. <https://doi.org/10.17513/spno.29548>
10. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Немашкалова Л. А., Медведева Д. Е. и др. Редокс

формы глутатиона при злокачественном поражении желудка разной степени агрессивности. Бюллетень сибирской медицины. 2020;19(4):53–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-53-60>

11. Чистякова О. В., Сухов И. Б., Шпаков А. О. Роль окислительного стресса и антиоксидантных ферментов в развитии сахарного диабета. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2017;103(9):987–1003.

12. Даренская М. А., Колесникова Л. И., Колесников С. И. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнений, терапевтические подходы к коррекции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021;171(2):136–149. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-2-136-149>

13. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>

14. Dariya B, Nagaraju GP. Advanced glycation end products in diabetes, cancer and phytochemical therapy. *Drug Discov Today*. 2020 Sep;25(9):1614–1623. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.003>

15. Кит О. И., Франциянц Е. М., Козлова Л. С., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А. и др. Урокиназа и ее рецептор в меланоме кожи, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли, у мышей обоего пола в сравнительном аспекте. Вопросы онкологии. 2020;66(4):445–450. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-445-450>

16. 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>

17. 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.

18. Fornes D, Gomez Ribot D, Heinecke F, Roberti SL, Capobianco E, Jawerbaum A. Maternal diets enriched in olive oil regulate lipid metabolism and levels of PPARs and their coactivators in the fetal liver in a rat model of gestational diabetes mellitus. *J Nutr Biochem*. 2020 Apr;78:108334. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108334>

19. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000, 104 с.

20. Эльбекьян К. С., Муравьева А. Б., Пажитнева Е. В. Влияние мелатонина на показатели окислительного стресса и элементного дисбаланса при экспериментальном сахарном диабете. Фундаментальные исследования. 2013;(9-1):178–181.

21. Барышева Е. В. Изменение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы при снижении концентрации дейтерия в организме лабораторных животных с аллоксановым диабетом. Фундаментальные исследования. 2015;(1-3):457–461.

22. Самоутруева М. А., Сергалиева М. У. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования. Астраханский медицинский журнал. 2019;14(3):45–57. <https://doi.org/10.17021/2019.14.3.45.57>

23. Seghrouchni I, Drai J, Bannier E, Rivière J, Calmard P, Garcia I, et al. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta*. 2002 Jul;321(1–2):89–96. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(02\)00099-2](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(02)00099-2)

24. El Hadi H, Vettor R, Rossato M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxidants* (Basel). 2018 Jan 16;7(1):E12. <https://doi.org/10.3390/antiox7010012>

25. Farhana L, Sarkar S, Nangia-Makker P, Yu Y, Khosla P, Levi E, et al. Natural agents inhibit colon cancer cell proliferation and alter microbial diversity in mice. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229823. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229823>

26. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>

27. Hada M, Mondul AM, Weinstein SJ, Albanes D. Serum Retinol and Risk of Overall and Site-Specific Cancer in the ATBC Study. *Am J Epidemiol*. 2020 Jun 1;189(6):532–542. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz226>

28. Aouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A, Maidi I. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes*. 2015 Feb;39(1):44–49. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.03.002>

29. Ceriallo A, Testa R, Genovese S. Clinical implications of oxidative stress and potential role of natural antioxidants in diabetic vascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 Apr;26(4):285–292. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.01.006>

30. Gawlik K, Naskalski JW, Fedak D, Pawlica-Gosiewska D, Grudzień U, Dumnicka P, et al. Markers of Antioxidant Defense in Patients with Type 2 Diabetes. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2352361. <https://doi.org/10.1155/2016/2352361>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2019, 250 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>, Accessed: 01.04.2022.

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
3. Lega IC, Lipscombe LL. Review: Diabetes, Obesity, and Cancer-Pathophysiology and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2020 Feb 1;41(1):bnz014. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz014>
4. 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>
5. Dawane JS, Pandit VA. Understanding Redox Homeostasis and its Role in Cancer. *J. Clin. Diagnos. Res*. 2012 Dec;6(10):1796–1802. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/4947.2654>
6. Kashyap D, Tuli HS, Sak K, Garg VK, Goel N, Punia S, et al. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression. *Curr Pharmacol Rep*. 2019 Apr 1;5(2):79–86. <https://doi.org/10.1007/s40495-019-00171-y>
7. Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar IA, Trufakin VA. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: Siberian University Publishing House. 2017, 284 p. (In Russ.).
8. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Shalashnaya EV, Nerodo GA, Maksimova NA, Men'shenina AP, et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. *Izvestia University of the North Caucasus region*. 2017;4-2(196-2)):10–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>
9. Goroshinskaya IA, Frantsiyants EM, Aleynov VI, Nemashkalova LA, Cheryarina ND, Kit OI. Parameters of oxidative metabolism in the blood of patients with pancreatic tumors of various histotype. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(2):89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.29548>
10. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Nemashkalova LA, Medvedeva DE, et al. Redox forms of glutathione in malignant lesions of the stomach with varying aggressiveness degrees. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):53–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-53-60>
11. Chistyakova OV, Sukhov IB, Shpakov AO. The role of oxidative stress and antioxidant enzymes in the development of diabetes mellitus. I. M. Sechenov Russian Journal of Physiology. 2017;103(9):987–1003. (In Russ.).
12. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications development, therapeutic approaches to correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(2):136–149. (In Russ.). <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-2-136-149>
13. Yariibeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
14. Dariya B, Nagaraju GP. Advanced glycation end products in diabetes, cancer and phytochemical therapy. *Drug Discov Today*. 2020 Sep;25(9):1614–1623. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.003>
15. Kit OI, Frantsiyants EM, Kozlova LS, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Pogorelova YuA, et al. Urokinase and its receptor in cutaneous melanoma reproduced in chronic neurogenic pain in mice of both genders in comparison. *Questions of Oncology*. 2020;66(4):445–450. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-445-450>
16. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Bandovkina VA, 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>
17. Kit OI, Frantsiyants EM, Dimiriadi SN, Kaplieva IV, Trepitaki 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.).
18. Fornes D, Gomez Ribot D, Heinecke F, Roberti SL, Capobianco E, Jawerbaum A. Maternal diets enriched in olive oil regulate lipid metabolism and levels of PPARs and their coactivators in the fetal liver in a rat model of gestational diabetes mellitus. *J Nutr Biochem*. 2020 Apr;78:108334. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108334>
19. Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zybina NN. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. St. Petersburg: IKF "Foliant", 2000, 104 p. (In Russ.).
20. Elbekyan KS, Muraveva AB, Pazhitneva EV. Effect of melatonin on oxidative stress and elemental imbalance in experimental diabetes. *Fundamental Research*. 2013;(9-1):178–181. (In Russ.).
21. Barysheva EV. Change parameters prooxidant-antioxidant system while reducing the concentration of deuterium in laboratory animals with alloxan diabetes. *Fundamental research*. 2015;(1-3):457–461. (In Russ.).
22. Samotruueva MA, Sergaliev MU. Diabetes mellitus: features of experimental modelling. *Astrakhan Medical Journal*. 2019;14(3):45–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17021/2019.14.3.45.57>
23. Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Rivière J, Calmard P, Garcia I, et al. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta*. 2002 Jul;321(1–2):89–96. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00099-2](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00099-2)
24. El Hadi H, Vettor R, Rossato M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxidants (Basel)*. 2018 Jan 16;7(1):E12. <https://doi.org/10.3390/antiox7010012>
25. Farhana L, Sarkar S, Nangia-Makker P, Yu Y, Khosla P, Levi E, et al. Natural agents inhibit colon cancer cell proliferation and alter microbial diversity in mice. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229823. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229823>

26. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016 Jun;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
27. Hada M, Mondul AM, Weinstein SJ, Albanes D. Serum Retinol and Risk of Overall and Site-Specific Cancer in the ATBC Study. *Am J Epidemiol.* 2020 Jun 1;189(6):532–542. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz226>
28. Aouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A, Maïdi I. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes.* 2015 Feb;39(1):44–49. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.03.002>
29. Ceriello A, Testa R, Genovese S. Clinical implications of oxidative stress and potential role of natural antioxidants in diabetic vascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Apr;26(4):285–292. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.01.006>
30. Gawlik K, Naskalski JW, Fedak D, Pawlica-Gosiewska D, Grudzień U, Dumnicka P, et al. Markers of Antioxidant Defense in Patients with Type 2 Diabetes. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:2352361. <https://doi.org/10.1155/2016/2352361>

Информация об авторах:

Горошинская Ирина Александровна ✉ – 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/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

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

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

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

Трепитакти Лидия Константиновна – младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Качесова Полина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

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

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

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

Котиева Инга Мовлиевна – д.м.н., 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

Information about authors:

Irina A. Goroshinskaya ✉ – Dr. Sci. (Biol.), professor, 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/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

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

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

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

Lidiya K. Trepitaki – assistant researcher at the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Polina S. Kachesova – 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/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

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

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), leading 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: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Maria I. Morozova – MD, 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

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

Вклад авторов:

Горошинская И. А. – анализ и интерпретация полученных результатов и данных литературы, статистическая обработка результатов, написание и оформление статьи;

Франциянц Е. М. – концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи;

Каплиева И. В. – курирование исследования и проверка критически важного интеллектуального содержания;

Немашкалова Л. А. – проведение определения содержания МДА, диеновых конъюгатов, витаминов Е и А;

Трепитакки Л. К. – проведение эксперимента;

Качесова П. С. – участие в проведении эксперимента, определение активности антиоксидантных ферментов;

Сурикова Е. И. – научное редактирование;

Бандовкина В. А. – курирование моделирования экспериментального сахарного диабета;

Морозова М. И. – анализ первичных данных;

Котиева И. М. – научное редактирование.

Authors contribution:

Goroshinskaya I. A. – analysis and interpretation of the obtained results and literature data, statistical processing of the results, writing and design of the article;

Frantsiyants E. M. – concept and design of the study, final approval for publication of the manuscript;

Kaplieva I. V. – research curation and review of critical intellectual content;

Nemashkalova L. A. – determination of the content of MDA, diene conjugates, vitamins E and A;

Treptaki L. K. – carrying out an experiment;

Kachesova P. S. – participation in the experiment, determination of the activity of antioxidant enzymes;

Surikova E. I. – scientific editing;

Bandovkina V. A. – supervising the modeling of experimental diabetes mellitus;

Morozova M. I. – analysis of primary data;

Kotieva I. M. – scientific editing.



УРОВЕНЬ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ИММУНОТЕРАПИИ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНОЙ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

И. А. Горошинская, А. П. Меньшенина[✉], Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева,
Т. И. Моисеенко, Е. В. Вереникина, Л. А. Немашкалова

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

✉ anna.menshenina.00@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить уровень альбумина и эндогенной интоксикации у больных местно-распространенным раком шейки матки на фоне проведения иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной.

Материал и методы. В исследование были включены 27 больных распространенным раком шейки матки (РШМ), распределенных на 3 группы: 1) больные, получавшие дендритно-клеточную вакцину (ДКВ) на фоне первичного химио-лучевого лечения; 2) больные с прогрессированием заболевания, которым ДКВ вводили на фоне второй линии химиотерапии; 3) генерализованные больные с противопоказаниями для химио-лучевого лечения получали только ДКВ. В качестве группы сравнения исследовали показатели у 20 здоровых женщин. Во всех группах изучены: уровень молекул средней массы (МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀), общая и эффективная концентрации альбумина (ОКА и ЭКА), индекс токсичности (ИТ), характеризующий сорбционную способность альбумина, и коэффициент интоксикации (КИ), отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов.

Результаты. Исходное увеличение МСМ наблюдалось у всех больных. Уровень МСМ₂₅₄ был наиболее высоким в группе больных с прогрессированием заболевания. До начала лечения у первичных больных и больных с прогрессирующими формами РШМ ИТ был повышен в 1,7 и 2,2 раз, а после ПХТ (без ДКВ) увеличение достигло 2,6 и 3,8 раз. В 3 группе ИТ был повышен в 4 раза, а КИ – в 2,5 раза и был выше, чем в 1 группе на 81 %. У первичных больных ИТ после 6 и 7 ДКВ не отличался от доноров здоровых женщин, а КИ повышался на этапах лечения, что было связано с накоплением МСМ₂₅₄ из-за распада опухолевых масс именно у этих больных, и нормализовался после 7 ДКВ. У больных во 2 и 3 группах КИ снижался практически после каждого сеанса ДКВ. При этом проведение 4 и более ДКВ способствовало восстановлению функциональной активности альбумина и нормализации содержания МСМ.

Заключение. Введение ДКВ (не менее 7–8 сеансов) больным РШМ на фоне противоопухолевого лечения или в монорежиме приводит к снижению уровня эндотоксикоза и восстановлению детоксикационной способности альбумина.

Ключевые слова:

рак шейки матки, дендритно-клеточная вакцина, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, индекс токсичности, коэффициент интоксикации

Для корреспонденции:

Меньшенина Анна Петровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных органов 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: anna.menshenina.00@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>

SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810

Scopus Author ID: 57191983118

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Горошинская И. А., Меньшенина А. П., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Моисеенко Т. И., Вереникина Е. В., Немашкалова Л. А. Уровень эндотоксикоза при иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной больных распространенным раком шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2022; 9 (2): 34–49. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-3>

Статья поступила в редакцию 29.07.2021; одобрена после рецензирования 29.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Горошинская И. А., Меньшенина А. П., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Моисеенко Т. И., Вереникина Е. В., Немашкалова Л. А., 2022

ENDOTOXEMIA IN IMMUNOTHERAPY WITH DENDRITIC CELL VACCINE IN PATIENTS WITH ADVANCED CERVICAL CANCER

I. A. Goroshinskaya, A. P. Menshenina[✉], E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, T. I. Moiseenko, E. V. Verenikina, L. A. Nemashkalova

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

✉ anna.menshenina.00@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Assessment of albumin and endogenous intoxication levels in patients with locally advanced cervical cancer receiving immunotherapy with dendritic cell vaccine.

Materials and methods. The study included 27 patients with advanced cervical cancer (CC) divided into 3 groups: 1) patients receiving dendritic cell vaccine (DCV) during primary chemoradiation treatment; 2) patients with the disease progression receiving DCV during second-line chemotherapy; 3) patients with advanced disease with contraindications for chemo-radiation treatment receiving DCV only. The comparison group included 20 healthy women. All groups were tested for levels of medium-weight molecules (MWM_{254} and MWM_{280}), total and effective concentrations of albumin (TCA and ECA), toxicity index (TI) characterizing the sorption capacity of albumin, and the coefficient of intoxication (CI) reflecting the balance between the accumulation and binding of toxic ligands.

Results. Initial elevation of MWM was observed in all patients. Levels of MWM_{254} were the highest in patients with progression. TI in patients with primary and progressive CC was increased before the treatment by 1.7 and 2.2 times, and after CT (without DCV) – by 2.6 and 3.8 times. In group 3, TI was increased by 4 times, and CI by 2.5 times, being 81 % higher than in group 1. In primary patients, TI after 6 and 7 DCVs was similar to the normal values, and CI was increased during the treatment because of the accumulation of MWM_{254} due to disintegration of tumor masses in these patients, and then it was normalized after 7 DCVs. CI in patients of groups 2 and 3 decreased after each DCV session. 4 and more DCVs restored the functional activity of albumin and normalized the MWM content.

Conclusion. Administration of DCV (at least 7–8 sessions) in CC patients receiving anticancer treatment or as monotherapy decreases endotoxemia and restores detoxification capacity of albumin.

Keywords:

cervical cancer, dendritic cell vaccine, endogenous intoxication, medium-weight molecules, toxicity index, coefficient of intoxication

For correspondence:

Anna P. Menshenina – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the department of tumors of reproductive organs National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: anna.menshenina.00@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>

SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810

Scopus Author ID: 57191983118

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Goroshinskaya I. A., Menshenina A. P., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Moiseenko T. I., Verenikina E. V., Nemashkalova L. A. Endotoxemia in immunotherapy with dendritic cell vaccine in patients with advanced cervical cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 34–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-3>

The article was submitted 29.07.2021; approved after reviewing 29.04.2022; accepted for publication 07.06.2022.

По данным Международного агентства по изучению рака, в 2020 г. впервые зарегистрированы 604 000 случая рака шейки матки (РШМ), а 342 000 больных умерли от этого заболевания [1]. В России стандартизированный показатель заболеваемости раком шейки матки в 2019 г. составил 15,4 на 100 тысяч населения, что соответствует 17 221 случаю [2]. В течение последнего десятилетия отмечен рост заболеваемости раком шейки матки в возрастной группе 20–40 лет практически вдвое (41,2 % среди всех возрастных групп) [3; 4]. По оценкам экспертов, при таких тенденциях к 2029–2033 гг., число новых случаев РШМ в России может достигать 22 100, а число смертей от этого заболевания – 10 500 [5].

В течение многих лет лечение злокачественных опухолей фокусировалось на самостоятельном или комбинированном воздействии хирургии, химиотерапии и лучевой терапии. Однако по мере углубления знаний о возможностях иммунной системы в борьбе против рака начали развиваться методы лечения, использующие систему иммунитета против злокачественных опухолей. В настоящее время иммунотерапия является одним из наиболее перспективных направлений в лечении злокачественных новообразований. Прогрессирующая опухоль вызывает серьезные изменения в иммунном ответе, с которыми самостоятельно организм больного не справляется, и включение иммуномодуляторов в комплекс лечения онкологических больных является оправданным. В современной онкологии значительно расширилась роль иммунологии, которая предоставляет новые методы диагностики, мониторинга и лечения рака, а также коррекции осложнений стандартного лечения. В основе новой стратегии лечения рака заложен принцип «комплементарной онкотерапии», который подразумевает взаимоусиливающее лечебное действие существующих традиционных и иммунологических методов лечения с учетом этиопатогенетической значимости каждого метода [6; 7].

Дендритные клетки (ДК) – специфические антиген-презентирующие клетки, которые функционируют как связующее звено между врожденными и адаптивными факторами иммунной системы. Обычно в организме ДК представлены в относительно небольшом количестве, преобладают в лимфоузлах, поскольку их главная функция – презентация антигенов Т-лимфоцитам [8].

Дендритно-клеточная вакцина – это дендритные клетки, выращенные в культуре мононуклеаров периферической крови больного со стимуляцией их созревания, нагруженные антигенами *ex vivo*, полученный клеточный продукт вводится пациенту [9].

Особым видом противоопухолевых вакцин являются вакцины на основе дендритных клеток. На сегодняшний день в онкологических центрах мира

созданы более 60 дендритноклеточных вакцин против рака, большинство из которых проходят доклинические или клинические испытания [10]. В России получено разрешение Минздрава на использование дендритно-клеточной вакцины на основе раково-тестикулярных антигенов для лечения метастатического рака молочной железы и сарком мягких тканей, а также вакцины на основе дендритных клеток, активированных опухолью *in vivo* при меланоме [11]. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) ведутся активные исследования по разработке и применению дендритно-клеточных вакцин для иммунотерапии меланомы кожи, колоректального рака, рака яичников, рака почки, рака молочной железы, рака легкого, герминогенных опухолей, уротелиального рака, саркомы мягких тканей и остеогенной саркомы, гормонрезистентного рака простаты, рака желудка, поджелудочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи [12]. В ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону) (при поддержке гранта «Новые технологии молекулярной детоксикации и клеточной иммунологии в персонализированном лечении больных при злокачественных опухолях гениталий» МК-4427.2014.7) разработана и применена в лечении больных местно-распространенными и генерализованными формами рака шейки матки дендритно-клеточная вакцина из мононуклеарных клеток с антигенной нагрузкой лизатом культуры HeLa [13].

Клиническая эффективность разработанного метода лечения может быть связана в значительной мере с биохимическими изменениями, выявляемыми в крови пациентов в динамике проводимой терапии. При использовании любого нового варианта терапевтического воздействия важным является определение уровня эндогенной интоксикации и состояния основного белка плазмы крови альбумина, осуществляющего связывание и транспортировку биологически активных веществ и токсических соединений, попадающих в кровь.

Проблема эндотоксикоза имеет особое значение при онкопатологии, поскольку противоопухолевое лечение может усугублять существующую хроническую опухолевую интоксикацию, тем самым создавая порочный круг в организме онкологического больного. Известно, что у большинства больных течение онкологического заболевания сопровождается формированием эндотоксического синдрома, при этом проведение хирургического вмешательства, а также химиолучевого лечения способствует прогрессированию эндотоксикоза [14]. В исследованиях, ранее проведенных в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, показано усиление эндотоксикоза и изме-

нение функциональной активности альбумина при многих локализациях злокачественного процесса, а также некоторые пути нормализации выявленных нарушений [15; 16].

Цель исследования: оценить уровень альбумина и эндогенной интоксикации у больных местно-распространенным раком шейки матки на фоне проведения иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Динамика биохимических показателей плазмы крови при проведении специфической иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной (ДКВ) была изучена у 27 больных местно-распространенным РШМ, распределенных на 3 группы.

В группе с впервые установленным диагнозом РШМ, получавших специфическую иммунотерапию ДКВ в составе первичного противоопухолевого лечения, включавшего многокурсовую неоадъювантную химиотерапию (НАПХТ), изменения биохимических показателей изучены у 12 больных. В данной группе схема лечения была следующей: 1 курс НАПХТ → через 7 дней вводили ДКВ № 1 (5 млн. дендритных клеток) → через 7 дней ДКВ № 2 (10 млн. дендритных клеток) → через 7 дней повторяли НАПХТ с ДКВ в указанном интервальном режиме. После проведения 3 курсов НАПХТ в сочетании с шестью циклами ДКВ проводили сочетанно-лучевую терапию или радикальную операцию, после которой повторяли 3 курса адъювантной химиотерапии (АПХТ) и 6 циклов ДКВ (в аналогичном режиме).

В группе с прогрессирующими формами РШМ после стандартных вариантов лечения пациенткам проводили паллиативную ХТ второй и последующих линий в сочетании с ДКВ, динамика биохимических показателей изучена у 10 больных. Схема лечения в данной группе следующая: 1 курс ПХТ второй или последующих линий → через 7 дней вводили ДКВ № 1 (5 млн. дендритных клеток) → через 7 дней ДКВ № 2 (10 млн. дендритных клеток) → через 7 дней повторяли ПХТ с ДКВ в указанном интервальном режиме. Проводили 6 курсов ПХТ в сочетании с 12 циклами ДКВ.

Помимо вышеуказанных больных, составивших две основные группы, введение ДКВ с паллиативной целью было проведено 5 больным РШМ с множественными отдаленными метастазами и противопоказаниями для проведения химио-лучевого лечения в виду общего состояния. Эти больные 1 раз в неделю получали только специфическую иммунотерапию с чередованием доз в 5 млн. и 10 млн. дендритных клеток.

В нашем исследовании терапию ДКВ больные получали с 2014 г. по июнь 2016 г. Вступивший в силу закон от 23.06.2016 г. ФЗ № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» не позволил продолжать наши исследования по изучению ДКВ в практической онкологии.

На внедрение нового вида лечения получено разрешение этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 13/2 от 08.04.2014 г). Все больные, участвовавшие в исследовании, были уведомлены о новизне апробируемой методики, подписывали письменное согласие на новый вид лечения, были информированы о возможности прекратить терапию в случае развития нежелательных явлений, возникавших в процессе лечения, или по любым иным причинам.

В качестве группы сравнения исследовали биохимические показатели у 20 женщин без онкопатологии, сопоставимых по возрасту с обследованными больными (группа здоровых доноров).

Для оценки уровня эндогенной интоксикации были изучены следующие показатели: уровень молекул средней массы (MCM_{254} и MCM_{280}), отражающий накопление токсических лигандов, и для суждения о детоксикационном потенциале крови – уровень общей и эффективной концентрации альбумина (соответственно ОКА и ЭКА). Степень сорбции токсических лигандов (резервную связывающую способность альбумина) оценивали по отношению ЭКА/ОКА $\times 100\%$, что соответствует отношению свободных связей пула молекул альбумина к общему количеству его связей. Рассчитывали также коэффициент интоксикации, отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов по формуле $КИ = (MCM_{254}/ЭКА) \times 1000$, и индекс токсичности ИТ = $ОКА/ЭКА - 1$, характеризующий функциональное состояние альбумина (сорбционную способность), зависящее от конформационных изменений молекулы, и в значительной степени отражающий вклад недостаточности функций печени в развитие эндогенной интоксикации [17].

Клинический эффект лечения оценивали по шкале RECIST 1.1.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок, а также с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку в абсолютном большинстве случаев распределение было близко к нормальному, в таблицах данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), указаны также медиана и значения нижнего и верхнего квартиля: Ме

(Q25; Q75). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$. При сравнении нескольких групп по одному количественному признаку показателей проводили попарные сравнения между группами, при этом для исключения эффекта множественных сравнений для проверки значимости различий использовали FDR-контроль [18; 19].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе вакцинотерапии наблюдались значительные изменения показателей эндогенной интоксикации во всех трех группах больных.

В таблице 1 представлены данные первичных больных РШМ, характеризующие способность альбумина связывать находящиеся в крови токсические продукты.

Исходный уровень общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА и ЭКА) и связывающая способность альбумина (ССА) не отличались от показателей у условно здоровых женщин, однако индекс токсичности (ИТ) свидетельствовал о наличии у больных эндотоксикоза – его увеличение составляло 66 % ($p = 0,012$). При этом у первичных больных РШМ зафиксировано накопление в крови токсических лигандов (МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀), содержание которых было увеличено на 28 % ($p < 0,002$) и 36 % ($p < 0,001$) (табл. 2). Еще более выраженные изменения функциональных свойств альбумина имели место после проведения больным ПХТ. Наблюдалось снижение ОКА на 17 % относительно здоровых женщин и на 18 % относительно исходных данных больных ($p < 0,002$). ЭКА была снижена на 32 % ($p = 0,000002$) относительно здоровых и на 30 % ($p = 0,00004$) относительно фона, ССА – на 18 % ($p = 0,002$) и 14 % ($p = 0,046$), ИТ вырос на 163 % ($p = 0,000008$) и на 58 % ($p = 0,025$) соответственно, содержание МСМ₂₅₄ было увеличено на 24 % ($p = 0,018$) относительно здоровых. При этом коэффициент интоксикации (КИ), являющийся наиболее комплексным показателем, отражающим как функциональное состояние альбумина, так и накопление продуктов эндогенной интоксикации, у первичных больных до начала лечения был увеличен в 1,4 раза ($p = 0,002$), а после ПХТ – в 1,9 раза ($p = 0,00007$).

После двукратного введения вакцины ОКА оставалась сниженной (на 20–21 %, $p < 0,00002$ относительно здоровых женщин и фона до лечения). Отмечалось незначительное улучшение показателей связывающих свойств альбумина: ЭКА была снижена лишь на 28 %, ССА – на 12 %, ИТ увеличен в 2,2 раза относительно здоровых ($p \leq 0,02$). Однако, концентрация МСМ была увеличена – на 46 % и 38 % ($p \leq 0,000004$), что

обусловило повышенный КИ в 2,3 раза ($p < 0,0001$) относительно здоровых и в 1,7 раз ($p < 0,01$) относительно фона. Перед и после третьего введения ДКВ наблюдалось восстановление ОКА, что, хотя уровень ЭКА был выше, чем после ПХТ, приводило к снижению ССА на 16–23 % ($p \leq 0,05$) относительно фона и увеличению ИТ в 2–2,3 раза ($p \leq 0,05$) относительно фона и в 3,4–3,7 раз ($p < 0,01$) относительно здоровых женщин. При этом после третьего введения ДКВ наблюдалась тенденция к снижению МСМ₂₅₄, уровень которых оказался на 38 % ниже, чем до этого введения, что обусловило снижение КИ на 39 %.

Выраженная нормализация всех изученных показателей, отражающих процессы, связанные с эндотоксикозом, имела место, начиная с 4-го введения ДКВ. ЭКА была снижена на 14 %, ИТ увеличен в 2 раза ($p < 0,02$) только относительно здоровых. Наблюдалось снижение содержания МСМ относительно исходных данных на 23–26 % ($p < 0,02$) до уровня здоровых женщин, увеличение КИ составило 21 % ($p = 0,045$).

При этом важно, что проведение следующего курса ПХТ после 4 введения вакцины не привело к существенному изменению уровня МСМ. Снижение связывающей способности альбумина на 19 % и увеличение ИТ на 79 % ($p < 0,01$) относительно значений до химиотерапии предположительно было обусловлено успешным связыванием альбумином продуктов опухолевой дегенерации, поскольку МСМ₂₅₄ были увеличены только на 19 %, а КИ – на 25 % ($p < 0,05$).

После 5 введения ДКВ ССА значимо не отличалась от здоровых, а после 6 и 7 ДКВ превосходила исходный уровень на 15–17 %. ИТ был увеличен на 50 % ($p = 0,047$) только после 5ДКВ. Двукратное увеличение КИ после 5 введения ДКВ было обусловлено повышенным содержанием М254 (на 70 %), по-видимому, вследствие интенсивного распада опухоли в результате химиотерапии, предшествующей или проводимой параллельно с вакцинотерапией. После 6 ДКВ увеличение КИ составляло лишь 61 %, а после 7 ДКВ не было значимым.

Для больных с рецидивными формами РШМ показатели эндогенной интоксикации на разных этапах лечения, включавшего вакцинотерапию, представлены в таблицах 3 и 4.

Существенных изменений ОКА в группе больных с прогрессирующими формами РШМ не выявлено, лишь после 3 ДКВ наблюдалось снижение на 9–13 % ($p \leq 0,05$) относительно показателя у здоровых женщин и до начала лечения. Снижение ЭКА наблюдалось на всех этапах вакцинотерапии на 11–22 % ($p \leq 0,02$) относительно здоровых женщин, в то время как максимальное снижение выявлено после ПХТ, проведенной до начала вакцинотерапии – на 24 % ($p = 0,001$), а после комплексного лечения, включав-

Таблица 1. Функциональное состояние молекулы альбумина в крови первичных больных раком шейки матки в динамике вакцинотерапии
Table 1. Functional state of the albumin molecule in the blood of primary patients with cervical cancer in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	Общая концентрация альбумина, г/л / Total albumin concentration, g/l	Эффективная концентрация альбумина, г/л / Efficient albumin concentration, g/l	Связывающая способность альбумина, % / Albumin binding capacity, %	Индекс токсичности ИТ / Toxicity index TI
Здоровые / Healthy Me (Q25; Q75) n = 20	44,9 ± 0,94 46,1 (42,8; 48,3)	35,99 ± 1,22 36,7 (32,6; 40,1)	81,99 ± 2,64 82,2 (74,9; 88,7)	0,194 ± 0,021 0,206 (0,13; 0,25)
До лечения / Before the treatment Me (Q25; Q75) n = 12	45,08 ± 1,13 45,7 (40,3; 49,0)	34,8 ± 1,52 34,35 (32,6; 34,8)	77,66 ± 3,54 80,95 (70,4; 86,3)	0,322 ± 0,046 0,292 (0,185; 0,42) p = 0,011903
После ПХТ / After PCT Me (Q25; Q75) n = 12	37,18 ± 2,03 37,3 (31,95; 42,3) p = 0,000531 p ₁ = 0,001729	24,54 ± 0,39 24,65 (23,65; 25,5) p = 0,000002 p ₁ = 0,000041	67,06 ± 2,88 65,38 (60,5; 74,5) p = 0,002276 p ₁ = 0,046274	0,51 ± 0,064 0,53 (0,343; 0,656) p = 0,000008 p ₁ = 0,024689
После ПХТ+2ДКВ / After PCT+2DCV n = 12	35,84 ± 1,23 35,9 (33,1; 40,3) p = 0,000002 p ₁ = 0,000015	25,83 ± 1,34 27,55 (25,8; 28,6) p = 0,000008 p ₁ = 0,000214	71,97 ± 3,07 71,42 (64,8; 79,7) p = 0,020541	0,418 ± 0,062 0,401 (0,255; 0,543) p = 0,000952
Перед 3ДКВ / Before 3 DCV n = 12	43,8 ± 1,29 43,4 (43,4; 45,5)	28,06 ± 1,94 28,0 (27,5; 28,3) p = 0,001236 p ₁ = 0,011780	65,1 ± 5,29 64,78 (60,7; 74,6) p = 0,003834 p ₁ = 0,055747	0,655 ± 0,167 0,545 (0,341; 0,647) p = 0,002692 p ₁ = 0,050283
После 3 ДКВ / After 3 DCV n = 12	45,1 ± 1,23 46,3 (44,7; 46,8)	27,45 ± 2,25 26,8 (21,1; 30,8) p = 0,001219 p ₁ = 0,011528	59,86 ± 5,7 56,5 (47,9; 71,8) p = 0,000490 p ₁ = 0,011677	0,726 ± 0,127 0,67 (0,521; 0,882) p = 0,000041 p ₁ = 0,004349
После 4 ДКВ / After 4 DCV n = 12	41,51 ± 0,78 42,2 (40,4; 43,03) p = 0,018643 p ₁ = 0,016426	30,84 ± 1,5 31,03 (29,9; 32,64) p = 0,012616 p ₁ = 0,077587	74,49 ± 3,66 74,82 (71,6; 81,5) p = 0,099484	0,385 ± 0,08 0,337 (0,227; 0,397) p = 0,017684
После комплексного лечения / After complex therapy n = 12	47,82 ± 2,16 50,25 (41,8; 54,6)	28,5 ± 1,27 28,88 (26,5; 31,3) p = 0,000299 p ₁ = 0,004335	60,15 ± 2,37 59,6 (53,4; 63,6) p = 0,000003 p ₁ = 0,000462	0,69 ± 0,063 0,678 (0,574; 0,873) p = 0,000000 p ₁ = 0,000104
После 5 ДКВ / After 5 DCV n = 12	41,3 ± 2,12 42,8 (34,9; 46,2) p = 0,094052	32,43 ± 2,54 35,4 (24,5; 37,4)	78,07 ± 3,17 76,6 (70,2; 87,4)	0,291 ± 0,051 0,305 (0,144; 0,424) p = 0,046564
После 6 ДКВ / After 6 DCV n = 12	38,2 ± 1,91 38,2 (34,9; 41,5) p = 0,007612 p ₁ = 0,008576	31,65 ± 4,13 31,65 (24,5; 38,8)	81,84 ± 6,72 81,84 (70,2; 93,5) p ₁ = 0,035923	0,187 ± 0,068 0,187 (0,07; 0,305)
После 7 ДКВ / After 7 DCV n = 12	45,4 ± 1,1 45,25 (44,8; 45,7)	40,28 ± 1,25 41,15 (37,1; 42,8) p = 0,065706 p ₁ = 0,033146	88,47 ± 3,18 90,62 (86,4; 93,7) p ₁ = 0,068172	0,131 ± 0,032 0,113 (0,068; 0,208) p ₁ = 0,014619

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p₁ – по сравнению с показателями до лечения.Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p₁ – compared with the indicators before treatment.

шего ПХТ на фоне ДКВ, ЭКА значимо не отличалась от нормы. Изменения данного показателя относительно фонового значения отмечены только до 4 ДКВ и не превышали уровня тенденции. ССА была

снижена при вакцинотерапии на 11–21 % ($p < 0,05$) относительно здоровых, а после ПХТ до начала специфической иммунотерапии снижение достигало 28 %. ИТ был увеличен на всех сроках наблюдения

Таблица 2. Содержание молекул средней массы в крови первичных больных раком шейки матки в динамике вакцинотерапии

Table 2. The content of medium-weight molecules in the blood of primary patients with cervical cancer in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	Молекулы средней массы 254 нм, у.е. / Medium – weight molecules 254 nm, cu	Молекулы средней массы 280 нм, у.е. / Medium – weight molecules 280 nm, cu	К 280/254 / К 280/254	Коэффициент интоксикации КИ / IC intoxication coefficient
Здоровые / Healthy Me (Q25; Q75) $n = 20$	0,220 ± 0,006 0,225 (0,197; 0,24)	0,242 ± 0,008 0,24 (0,212; 0,272)	1,105 ± 0,027 1,106 (1,031; 1,204)	5,951 ± 0,314 5,49 (5,02; 6,47)
До лечения / Before the treatment Me (Q25; Q75) $n = 12$	0,281 ± 0,0212 0,303 (0,225; 0,307) $p = 0,001826$	0,329 ± 0,026 0,345 (0,296; 0,385) $p = 0,000436$	1,166 ± 0,018 1,149 (1,124; 1,204)	8,194 ± 0,642 8,5 (6,76; 9,42) $p = 0,002230$
После ПХТ / After PCT Me (Q25; Q75) $n = 12$	0,272 ± 0,031 0,264 (0,192; 0,357) $p = 0,017558$	0,254 ± 0,044 0,244 (0,14; 0,372)	0,885 ± 0,059 0,889 (0,728; 1,042) $p = 0,000634$ $p_1 = 0,000047$	11,245 ± 1,43 11,1 (7,505; 14,9) $p = 0,000071$ $p_1 = 0,042589$
После ПХТ + 2 ДКВ / After PCT + 2DCV $n = 12$	0,322 ± 0,019 0,325 (0,253; 0,356) $p = 0,000000$	0,335 ± 0,017 0,355 (0,288; 0,384) $p = 0,000004$	1,047 ± 0,028 1,046 (0,96; 1,138) $p_1 = 0,001780$	13,724 ± 1,832 11,78 (9,47; 13,7) $p = 0,000056$ $p_1 = 0,009332$
Перед 3 ДКВ / Before 3 DCV $n = 12$	0,411 ± 0,039 0,501 (0,262; 0,502) $p = 0,000000$ $p_1 = 0,007018$	0,296 ± 0,049 0,297 (0,277; 0,305) $p = 0,000161$	0,771 ± 0,09 0,609 (0,608; 1,05) $p = 0,000062$ $p_1 = 0,000135$	18,275 ± 1,35 16,95 (15,6; 19,55) $p = 0,000000$ $p_1 = 0,000001$
После 3 ДКВ / After 3 DCV $n = 12$	0,256 ± 0,012 0,252 (0,225; 0,275) $p = 0,004526$	0,315 ± 0,019 0,287 (0,266; 0,36) $p = 0,000207$ $p_1 = 0,098091$	1,177 ± 0,053 1,285 (1,092; 1,294) $p_1 = 0,020902$	11,158 ± 0,98 12,1 (9,0; 13,3) $p = 0,000006$ $p_1 = 0,019068$
После 4 ДКВ / After 4 DCV $n = 12$	0,208 ± 0,009 0,199 (0,192; 0,21) $p_1 = 0,005764$	0,253 ± 0,013 0,26 (0,217; 0,297) $p_1 = 0,016274$	1,221 ± 0,058 1,188 (1,048; 1,435) $p = 0,045549$ $p_1 = 0,073984$	7,178 ± 0,529 7,17 (5,41; 9,1) $p = 0,045185$
После комплексного лечения / After complex therapy $n = 12$	0,248 ± 0,01 0,249 (0,236; 0,271) $p = 0,015590$ $p_1 = 0,073366$	0,269 ± 0,014 0,263 (0,227; 0,29) $p = 0,081342$ $p_1 = 0,054435$	1,086 ± 0,037 1,065 (1,0; 1,162) $p_1 = 0,065266$	8,951 ± 0,564 8,45 (7,75; 10,87) $p = 0,000039$
После 5 ДКВ / After 5 DCV $n = 12$	0,411 ± 0,028 0,411 (0,334; 0,489) $p = 0,000000$ $p_1 = 0,002935$	0,332 ± 0,041 0,33 (0,221; 0,444) $p = 0,001634$	0,847 ± 0,154 0,675 (0,538; 1,329) $p = 0,010083$ $p_1 = 0,009867$	12,8 ± 0,57 13,6 (11,0; 13,8) $p = 0,000000$ $p_1 = 0,000294$
После 6 ДКВ / After 6 DCV $n = 12$	0,222 ± 0,004 0,219 (0,216; 0,228) $p_1 = 0,058595$	0,28 ± 0,003 0,28 (0,228; 0,332) $p_1 = 0,025595$	1,256 ± 0,117 1,235 (1,056; 1,456) $p = 0,066546$	9,6 ± 2,309 9,6 (5,6; 13,6) $p = 0,008420$
После 7 ДКВ / After 7 DCV $n = 12$	0,25 ± 0,019 0,273 (0,207; 0,276) $p = 0,058410$	0,278 ± 0,015 0,29 (0,261; 0,306) $p = 0,049339$	1,126 ± 0,04 1,109 (1,026; 1,224)	7,053 ± 0,39 6,93 (6,4; 7,705)

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p_1 – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p_1 – compared with the indicators before treatment.

($p = 0,000000–0,007$). У больных с прогрессирующими формами РШМ до начала данного этапа лечения увеличение составило 2,2 раза, после ПХТ достигло 3,8 раз. В процессе вакцинотерапии степень увеличения ИТ относительно здоровых снижалась с 2,9 раз после 2ДКВ до 2,2–2,4 раз после 3 и 4 ДКВ. После комплексного лечения, проводимого на фоне вакцинотерапии, ИТ был повышен в 2 раза ($p = 0,0003$).

Высоко значимое повышение содержания молекул средней массы у больных с прогрессирующими формами РШМ было зафиксировано до начала лечения: МСМ₂₅₄ на 65 %, МСМ₂₈₀ на 32 % ($p < 0,00002$) и сохранялось повышенным после ПХТ – на 60 % и 16 % соответственно (табл. 4). Снижение обеих фракций МСМ отмечалось уже после 2 ДКВ: соответственно на 26 %

и 19 % ($p < 0,05$) относительно фоновых значений, при этом лишь МСМ₂₅₄ были выше нормы (на 22 %, $p = 0,0003$). После 3 и 4 введения вакцины и после комплексного лечения содержание МСМ у больных не отличалось от здоровых женщин, и был значимо ниже уровня до начала лечения и после ПХТ. КИ у больных до начала лечения и после ПХТ превышал уровень у здоровых в 2,1 и 2,3 раза, после химиотерапии на фоне 2 ДКВ – в 1,6 раз, затем снова вырос до превышения в 2,3 раза, а после 3 ДКВ стал выше нормы лишь на 34 % ($p = 0,0005$) и в дальнейшем наблюдалась полная нормализация показателя и он был ниже фона в 2–2,1 раза ($p < 0,05$).

В группе генерализованных больных, у которых проведение химиотерапии не представлялось воз-

Таблица 3. Функциональное состояние молекулы альбумина в крови больных с прогрессирующими формами РШМ в динамике вакцинотерапии
Table 3. Functional state of the albumin molecule in the blood of patients with progressive forms of CC in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	Общая концентрация альбумина, г/л / Total albumin concentration, g/l	Эффективная концентрация альбумина, г/л / Efficient albumin concentration, g/l	Связывающая способность альбумина, % / Albumin binding capacity, %	Индекс токсичности ИТ / Toxicity index TI
Здоровые / Healthy Me (Q25; Q75) $n = 20$	44,9 ± 0,94 46,1 (42,8; 48,3)	35,99 ± 1,22 36,7 (32,6; 40,1)	81,99 ± 2,64 82,2 (74,9; 88,7)	0,194 ± 0,021 0,206 (0,13; 0,25)
До лечения / Before the treatment Me (Q25; Q75) $n = 10$	46,9 ± 1,34 47,85 (43,2; 49,7)	34,43 ± 2,84 36,5 (24,2; 41,6)	72,41 ± 4,37 74,8 (56,0; 87,0) $p = 0,05734$	0,432 ± 0,095 0,338 (0,149; 0,785) $p = 0,007281$
После ПХТ / After PCT Me (Q25; Q75) $n = 10$	45,77 ± 1,19 46,05 (43,2; 49,7)	27,2 ± 2,33 23,95 (21,8; 35,6) $p = 0,001111$ $p_1 = 0,064849$	58,87 ± 3,81 55,1 (49,3; 74,3) $p = 0,000027$ $p_1 = 0,049894$	0,734 ± 0,118 0,815 (0,331; 1,124) $p = 0,000015$ $p_1 = 0,061575$
После ПХТ + 2 ДКВ / After PCT + 2 DCV $n = 10$	45,08 ± 3,00 43,25 (38,4; 55,8)	28,63 ± 1,48 27,7 (25,2; 32,9) $p = 0,000931$ $p_1 = 0,087231$	64,48 ± 2,29 63,05 (60,2; 65,6) $p = 0,000133$	0,564 ± 0,031 0,571 (0,524; 0,627) $p = 0,000000$
Перед 3 ДКВ / Before 3 DCV $n = 10$	42,69 ± 1,73 44,7 (37,4; 46,5)	28,2 ± 1,55 27,0 (25,2; 32,9) $p = 0,000623$ $p_1 = 0,070468$	66,28 ± 2,83 67,65 (57,9; 74,2) $p = 0,000733$	0,535 ± 0,067 0,486 (0,348; 0,729) $p = 0,000008$
После 3 ДКВ / After 3 DCV $n = 10$	40,87 ± 1,79 40,9 (36,2; 45,6) $p = 0,035988$ $p_1 = 0,052698$	28,6 ± 0,54 28,6 (27,5; 29,7) $p = 0,000155$ $p_1 = 0,059226$	71,08 ± 3,11 68,55 (62,7; 82,7) $p = 0,015497$	0,426 ± 0,045 0,485 (0,298; 0,5) $p = 0,000026$
После 4 ДКВ / After 4 DCV $n = 10$	46,8 ± 0,58 46,8 (45,0; 48,6)	31,97 ± 0,51 31,98 (30,2; 33,7) $p = 0,022740$	68,32 ± 0,76 68,35 (67,1; 69,3) $p = 0,000675$	0,465 ± 0,017 0,463 (0,442; 0,49) $p = 0,000000$
После комплексного лечения / After complex therapy $n = 10$	47,4 ± 2,34 47,4 (40,5; 54,4)	34,0 ± 0,83 34,0 (32,0; 36,0)	72,74 ± 2,51 71,7 (65,2; 82,6) $p = 0,027829$	0,39 ± 0,047 0,394 (0,211; 0,534) $p = 0,000297$

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p_1 – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p_1 – compared with the indicators before treatment.

можным, фоновые показатели функционального состояния альбумина были существенно хуже, чем в выше описанных группах (первичные и рецидивные больные). Только у этих больных наряду с резким снижением ЭКА (на 41 %, $p < 0,00002$), наблюдалось снижение ОКА на 15 % ($p < 0,01$), падение ССА достигало 32 % ($p < 0,00005$), ИТ был увеличен в 4,1 раза. Уже после проведения 2 и 3 сеансов ДКВ повысились эффективная концентрация и связывающая способность альбумина. ССА превысила исходную на 34–37 % ($p \leq 0,005$) и значимо не отличалась от уровня у здоровых женщин, а ИТ был увеличен только на 69–78 % ($p < 0,05$). После 5 сеанса ДКВ ОКА была снижена в меньшей степени, чем изначально и при первых трех сеансах вакцинотерапии (ниже нормы лишь на

8,6 %, $p = 0,063$), а после 6 и 7 сеансов ДКВ значимых отличий от здоровых женщин не наблюдалось. ЭКА после 5–7 сеансов была увеличена относительно фона на 58–69 % ($p < 0,002$) и не отличалась от нормы до конца исследования. ССА превышала исходное значение на 43–55 % ($p < 0,001$), а ИТ снизился в 2,9–5,1 раз ($p \leq 0,0003$) и значимо не отличался от нормы (табл. 5).

Содержание МСМ₂₅₄ было выше, чем у здоровых женщин на 26–48 % ($p < 0,01$) и лишь после 6 ДКВ наблюдалась его нормализация. Содержание МСМ₂₈₀ превышало норму лишь после 3 ДКВ и затем нормализовалось. КИ постепенно снижался относительно исходного уровня с нормализацией после 6 ДКВ (табл. 6).

Сравнительный анализ изученных показателей эндогенной интоксикации в трех группах больных

Таблица 4. Содержание молекул средней массы в крови больных с прогрессирующими формами РШМ в динамике вакцинотерапии

Table 4. The content of medium-weight molecules in the blood of patients with progressive forms of CC in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	Молекулы средней массы 254 нм, у.е. / Medium – weight molecules 254 nm, cu.	Молекулы средней массы 280 нм, у.е. / Medium – weight molecules 280 nm, cu.	К 280/254 / К 280/254	Коэффициент интоксикации КИ / IC intoxication coefficient
Здоровые / Healthy Me (Q25; Q75) $n = 20$	0,220 ± 0,006 0,225 (0,197; 0,24)	0,242 ± 0,008 0,24 (0,212; 0,272)	1,105 ± 0,027 1,106 (1,031; 1,20)	5,951 ± 0,314 5,49 (5,02; 6,47)
До лечения / Before the treatment Me (Q25; Q75) $n = 10$	0,363 ± 0,042 0,328 (0,257; 0,517) $p = 0,000026$	0,319 ± 0,014 0,319 (0,294; 0,345) $p = 0,000020$	0,963 ± 0,086 1,15 (0,607; 1,168) $p = 0,052475$	12,451 ± 2,623 8,56 (5,66; 23,35) $p = 0,004710$
После ПХТ / After PCT Me (Q25; Q75) $n = 10$	0,352 ± 0,045 0,328 (0,222; 0,517) $p = 0,000212$	0,281 ± 0,029 0,307 (0,178; 0,345) $p = 0,097843$	0,846 ± 0,081 0,75 (0,607; 1,156) $p = 0,000602$	13,807 ± 2,311 9,225 (8,67; 23,35) $p = 0,000278$
После ПХТ + 2 ДКВ / After PCT + 2 DCV $n = 10$	0,269 ± 0,012 0,268 (0,243; 0,292) $p = 0,000293$ $p_1 = 0,043782$	0,257 ± 0,011 0,258 (0,234; 0,272) $p_1 = 0,002562$	0,956 ± 0,004 0,961 (0,94; 0,966) $p = 0,000937$	9,68 ± 0,722 9,643 (7,315; 11,88) $p = 0,000015$
Перед 3ДКВ / Before 3 DCV $n = 10$	0,362 ± 0,041 0,314 (0,267; 0,516) $p = 0,000026$	0,270 ± 0,01 0,269 (0,258; 0,291) $p = 0,051449$ $p_1 = 0,011332$	0,811 ± 0,065 0,96 (0,548; 0,964) $p = 0,000026$	13,536 ± 1,923 12,41 (7,315; 20,97) $p = 0,000056$
После 3 ДКВ / After 3 DCV $n = 10$	0,229 ± 0,007 0,229 (0,215; 0,243) $p_1 = 0,005046$	0,256 ± 0,025 0,235 (0,199; 0,339) $p_1 = 0,042839$	1,112 ± 0,094 0,979 (0,852; 1,47)	7,987 ± 0,126 8,015 (7,68; 8,29) $p = 0,000049$
После 4 ДКВ / After 4 DCV $n = 10$	0,204 ± 0,007 0,208 (0,188; 0,213) $p_1 = 0,001398$	0,218 ± 0,014 0,212 (0,181; 0,246) $p_1 = 0,000067$	1,07 ± 0,056 1,091 (0,86; 1,241)	6,368 ± 0,152 6,363 (6,26; 6,67) $p_1 = 0,032602$
После комплексного лечения / After complex therapy $n = 10$	0,204 ± 0,012 0,206 (0,184; 0,232) $p_1 = 0,001666$	0,228 ± 0,017 0,219 (0,183; 0,271) $p_1 = 0,000571$	1,133 ± 0,068 1,256 (0,852; 1,30)	5,956 ± 0,234 6,248 (5,45; 6,44) $p_1 = 0,023933$

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p_1 – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p_1 – compared with the indicators before treatment.

местно-распространенными, генерализованными и прогрессирующими формами рака шейки матки показал, что изначальное увеличение содержания продуктов эндотоксикоза – МСМ – наблюдалось у всех больных. Уровень более информативных низкомолекулярных МСМ₂₅₄ был наиболее высоким в группе больных РШМ с прогрессирующими формами – на 29 % и 26 % выше, чем в группах первичных больных РШМ и генерализованных больных, не подлежавших специальному противоопухолевому лечению. Для генерализованных больных с противопоказаниями для проведения химио-лучевого лечения было характерно статистически значимое превалирование низкомолекулярной фракции, о чем свидетельствовало снижение коэффициента 280/254 относительно здоровых женщин на 11–26 % ($p < 0,05$), сохранявшееся на протяжении всех сеансов вакцинотерапии. В то время как у первичных больных с местно-распространенными формами РШМ и у больных с прогрессирующими формами РШМ после ЗДКВ наблюдалась нормализация

данного коэффициента, указывающая на восстановление более низкого содержания МСМ₂₅₄ по сравнению с МСМ₂₈₀, характерного для здоровых женщин. Что касается функционального состояния альбумина, у первичных больных с местно-распространенными РШМ до начала лечения значимого снижения ССА не выявлено, а у больных с прогрессирующими формами РШМ наблюдалась лишь тенденция к его снижению, чему соответствовало не очень выраженное повышение ИТ – в 1,7 и 2,2 раз соответственно. Более существенное увеличение ИТ, соответственно в 2,6 и 3,8 раз, наблюдали у первичных больных РШМ и у больных с прогрессирующими формами РШМ после ПХТ (без сопроводительной вакцинотерапии). В то время как для генерализованных больных с противопоказаниями для проведения стандартного противоопухолевого лечения было характерно изначальное падение ССА и более чем 4-кратное повышение ИТ. Наиболее высокий изначальный уровень ИТ был характерен для тяжелых больных с противопоказаниями для

Таблица 5. Функциональное состояние молекулы альбумина в крови генерализованных больных РШМ, не подлежавших специальному противоопухолевому лечению, в динамике вакцинотерапии
Table 5. Functional state of the albumin molecule in the blood of generalized CC patients who are not subject to special antitumor treatment in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	Общая концентрация альбумина, г/л / Total albumin concentration, g/l	Эффективная концентрация альбумина, г/л / Efficient albumin concentration, g/l	Связывающая способность альбумина, % / Albumin binding capacity, %	Индекс токсичности ИТ / Toxicity index TI
Здоровые / Healthy Me (Q25; Q75) $n = 20$	44,9 ± 0,94 46,1 (42,8; 48,3)	35,99 ± 1,22 36,7 (32,6; 40,1)	81,99 ± 2,64 82,2 (74,9; 88,7)	0,194 ± 0,021 0,206 (0,13; 0,25)
До лечения / Before the treatment Me (Q25; Q75) $n = 5$	38,0 ± 3,18 45,7 (40,8; 49,4) $p = 0,009076$	21,4 ± 2,628 21,4 (16,3; 26,5) $p = 0,000015$	55,86 ± 1,35 56,3 (52,8; 58,7) $p = 0,000042$	0,794 ± 0,044 0,776 (0,702; 0,896) $p = 0,000000$
После 2 ДКВ / After 2 DCV $n = 5$	35,62 ± 3,77 35,6 (27,2; 43,9) $p = 0,001627$	26,2 ± 1,73 26,2 (22,4; 28,9) $p = 0,000736$ $p_1 = 0,015598$	74,9 ± 3,32 73,6 (70,8; 82,3) $p_1 = 0,000718$	0,346 ± 0,06 0,359 (0,214; 0,412) $p = 0,006440$ $p_1 = 0,000314$
После 3 ДКВ / After 3 DCV $n = 5$	35,58 ± 3,39 35,6 (28,0; 42,9) $p = 0,001038$	26,94 ± 2,29 26,94 (28,85; 28,74) $p = 0,002175$	76,59 ± 5,28 75,67 (67,86; 77,3) $p_1 = 0,005207$	0,328 ± 0,083 0,321 (0,294; 0,474) $p = 0,032537$ $p_1 = 0,001076$
После 5 ДКВ / After 5 DCV $n = 5$	41,02 ± 1,09 41,0 (38,6; 43,2) $p = 0,062544$	33,8 ± 1,13 33,8 (31,3; 35,7) $p_1 = 0,001243$	82,35 ± 1,97 82,4 (81,7; 85,4) $p_1 = 0,000004$	0,215 ± 0,012 0,224 (0,213; 0,233) $p_1 = 0,000001$
После 6 ДКВ / After 6 DCV $n = 5$	41,88 ± 0,67 41,9 (40,4; 42,9) $p = 0,001107$	36,24 ± 0,32 36,0 (35,8; 36,4) $p_1 = 0,000200$	86,74 ± 1,42 87,9 (85,9; 88,1) $p_1 = 0,000000$	0,156 ± 0,019 0,147 (0,135; 0,164) $p_1 = 0,000001$
После 7 ДКВ / After 7 DCV $n = 5$	43,62 ± 0,19 43,8 (43,6; 43,9)	34,7 ± 1,85 34,7 (31,3; 38,5) $p_1 = 0,001926$	79,6 ± 4,48 79,6 (71,3; 87,9) $p_1 = 0,000965$	0,272 ± 0,072 0,256 (0,138; 0,403) $p_1 = 0,000264$

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p_1 – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p_1 – compared with the indicators before treatment.

специального противоопухолевого лечения – выше, чем в группе первичных больных РШМ и больных с рецидивными формами РШМ на 81 % ($p = 0,0086$) и 19 % ($p > 0,1$) соответственно. Однако у первичных больных РШМ наблюдали резкое увеличение КИ после некоторых сеансов ДКВ, обусловленное выраженным повышением МСМ₂₅₄, которое, предположительно, связано с синдромом лизиса опухоли в процессе ПХТ, что может происходить именно у больных без предшествующего специального лечения. У больных с прогрессирующими формами и у генерализованных больных с противопоказаниями для химио-лучевого лечения имело место снижение КИ практически после каждого сеанса вакцинотерапии.

Полученные лабораторные изменения соответствовали динамике клинических результатов лечения больных. Максимально выраженный ответ на лечение достигнут в группе больных с первично установленным диагнозом местно-распространенного рака шейки матки. Введение ДКВ на фоне первой линии цитостатической терапии позволило в 33 %

наблюдений (4 больных) добиться полной регрессии опухоли, у большинства больных – 6 пациенток (50 %) полученный объективный ответ опухоли на лечение расценен как частичная регрессия. В группе с прогрессирующими формами в 60 % наблюдений отмечена стабилизация опухолевого процесса, в 20 % – частичная регрессия, в 20 % – прогрессирование заболевания. Больные с противопоказаниями для специального лечения (химиотерапии или лучевой терапии) получили самое большое количество введений ДКВ (по сравнению с остальными группами). Все больные этой группы пережили 12 мес. с момента начала лечения в фазе стабилизации опухолевого процесса. При этом необходимо отметить, что больные с прогрессирующими формами рака шейки матки и больные с противопоказаниями для специального лечения, отмечали значительное улучшение качества жизни: повышение активности, купирование болевого синдрома. Исходно крайне тяжелые больные в процессе лечения стали себя обслуживать самостоятельно, смогли выполнять легкую работу по дому.

Таблица 6. Содержание молекул средней массы в крови генерализованных больных РШМ, не подлежащих специальному противоопухолевому лечению, в динамике вакцинотерапии

Table 6. The content of medium-weight molecules in the blood of generalized CC patients who are not subject to special antitumor treatment in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	Молекулы средней массы 254 нм, у.е. / Medium – weight molecules 254 nm, cu.	Молекулы средней массы 280 нм, у.е. / Medium – weight molecules 280 nm, cu.	К 280/254 / K 280/254	Коэффициент интоксикации КИ / IC intoxication coefficient
Здоровые / Healthy Me (Q25; Q75) $n = 20$	0,220 ± 0,006 0,225 (0,197; 0,24)	0,242 ± 0,008 0,24 (0,212; 0,272)	1,105 ± 0,027 1,106 (1,031; 1,204)	5,951 ± 0,314 5,49 (5,02; 6,47)
До лечения / Before the treatment Me (Q25; Q75) $n = 5$	0,289 ± 0,033 0,289 (0,215; 0,364) $p = 0,001535$	0,275 ± 0,018 0,275 (0,5235; 0,315)	0,974 ± 0,051 0,952 (0,865; 1,093) $p = 0,044609$	14,862 ± 3,192 13,5 (8,11; 22,3) $p = 0,000075$
После 2 ДКВ / After 2 DCV $n = 5$	0,278 ± 0,028 0,278 (0,219; 0,34) $p = 0,003395$	0,267 ± 0,018 0,267 (0,228; 0,308)	0,974 ± 0,032 0,96 (0,906; 1,041) $p = 0,037311$	11,062 ± 1,795 10,61 (7,3; 15,18) $p = 0,000182$
После 3 ДКВ / After 3 DCV $n = 5$	0,342 ± 0,043 0,342 (0,254; 0,438) $p = 0,000016$	0,324 ± 0,03 0,324 (0,263; 0,391) $p = 0,000887$	0,964 ± 0,034 0,947 (0,893; 1,035) $p = 0,025918$	13,605 ± 2,834 12,69 (8,32; 16,31) $p = 0,000126$
После 5 ДКВ / After 5 DCV $n = 5$	0,325 ± 0,009 0,325 (0,324; 0,342) $p = 0,000000$	0,273 ± 0,005 0,273 (0,269; 0,283) $p = 0,085326$	0,84 ± 0,01 0,83 (0,827; 0,84) $p = 0,000111$ $p_1 = 0,033729$	9,691 ± 0,551 9,615 (8,78; 10,92) $p = 0,000013$
После 6 ДКВ / After 6 DCV $n = 5$	0,24 ± 0,011 0,24 (0,215; 0,257)	0,231 ± 0,007 0,231 (0,216; 0,239) $p_1 = 0,048774$	0,964 ± 0,018 0,963 (0,93; 1,005) $p = 0,023652$	6,618 ± 0,285 6,67 (6,04; 7,18) $p_1 = 0,033012$
После 7 ДКВ / After 7 DCV $n = 5$	0,273 ± 0,01 0,272 (0,254; 0,296) $p = 0,000577$	0,268 ± 0,014 0,268 (0,245; 0,298)	0,98 ± 0,033 1,007 (0,909; 1,007) $p = 0,046461$	8,017 ± 0,688 7,176 (6,96; 9,457) $p = 0,006522$ $p_1 = 0,069371$

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p_1 – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p_1 – compared with the indicators before treatment.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие синдрома эндогенной интоксикации у больных РШМ, особенно выраженное при рецидивных формах заболевания, было также показано ранее на другом контингенте пациентов [20]. В опытах *in vitro* установлено, что инкубация плазмы крови больных с химиопрепаратами – цисплатином и циклофосфаном, взятыми в количестве, соотносимом с терапевтической дозой, при рецидивирующем РШМ привела к более чем двукратному увеличению коэффициента интоксикации, обусловленному как резким снижением связывающей способности альбумина, так и увеличением уровня МСМ [21]. Можно думать, что химиопрепараты вследствие их взаимодействия со связывающими центрами молекулы альбумина вызывают фрагментации белковых молекул с накоплением токсических продуктов их деградации.

Большинство исследований, посвященных изучению ДКВ, касаются, в основном, клинической эффективности лечения и иммунологических реакций организма в ответ на проводимую специфическую иммунотерапию [22; 23]. В доступной нам литературе не найдены работы по изучению влияния дендритно-клеточной вакцины на показатели эндогенной интоксикации в крови онкологических больных.

Как показали результаты данной работы, проведение нескольких сеансов вакцинотерапии способствовало восстановлению функциональной активности альбумина и нормализации содержания МСМ. При этом важно, что проведение последующих курсов ПХТ на фоне вакцинотерапии не приводило к существенному изменению уровня МСМ и показателей функционального состояния альбумина. Чем можно объяснить влияние ДКВ на снижение уровня эндотоксикоза в крови больных? Вероятнее всего, имеет место опосредованная регуляция гомеостаза за счет биологических эффектов дендритных клеток (ДК). Известно, что ДК умеют распознавать различные «сигналы», такие как молекулярные паттерны, ассоциированные с патогеном, попавшим в организм извне (pathogen associated molecular patterns, PAMPs), либо с эндогенными патологическими продуктами (damage associated molecular patterns, DAMPs), с помощью специализированных рецепторов распознавания паттернов (PRRs) [24].

Распознавание антигенов дендритными клетками опосредует фагоцитарную обработку антигенов для их последующей презентации, что приводит к повышению экспрессии костимулирующих молекул и продукции цитокинов, что в итоге подготавливает наивные Т-клетки для активации адаптивного иммунитета.

При онкологических заболеваниях достаточно часто наблюдается снижение или полное отсутствие иммунного ответа на опухолевые клетки, за счёт накопления незрелых ДК. Некоторые подмножества незрелых ДК не могут обеспечить Т-клетки соответствующими ко-стимулирующими и цитокиновыми сигналами и могут индуцировать толерантность путем прекращения пролиферации или анергии антиген-специфических CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов или путем генерации регуляторных Т-клеток, которые предотвращают иммунный ответ, вырабатывая IL-10 и TGF-β 4. Например, в работе Ghiringhelli и др. [25] было показано, что во время опухолевой прогрессии в дренирующих лимфатических узлах наблюдаются подмножества миелоидных незрелых ДК, которые избирательно способствуют пролиферации Т регуляторных клеток за счёт экспрессии фактора TGF-β. Это показывает, что опухолевые клетки могут преобразовывать «классические» незрелые ДК в регуляторные ДК, секретирующие TGF-β и стимулирующие пролиферацию Т регуляторных клеток. Важно отметить, что культивируемые незрелые ДК, полученные из костного мозга, не могут обладать иммуносупрессивной способностью, но при получении различных факторов в микроокружении опухоли они могут подавлять врожденный и адаптивный иммунитет с помощью различных механизмов.

Кроме того, различные подмножества зрелых ДК могут обладать иммуносупрессирующими или толерогенными свойствами из-за влияния микроокружения опухоли [26].

Полученные из моноцитов ДК способны презентировать различные антигены, как молекулы класса МНС I, так и молекулы класса МНС II. При инъекции в организм человека ДК, полученные из моноцитов крови, могут способствовать развитию первичных CD4+ и CD8+ Т-клеток и индуцировать увеличение количества антиген-специфических цитотоксических Т-клеток, что может привести к регрессу метастатических очагов и соответственно улучшить показатели выживаемости в целом [27].

У пациентов с почечной карциномой полученные до операции ДК, произошедшие из моноцитов, индуцировали сниженную пролиферацию аллогенных Т-клеток и повышенную пролиферацию регуляторных Т-клеток по сравнению с клетками, полученными у здоровых доноров. Через три месяца после операции ДК, полученные из моноцитов, у этих пациентов проявляли функциональные свойства, схожие с функциональными свойствами клеток здоровых людей (контрольной группы), что позволяет предположить, что наличие опухоли было причиной видоизменений функций данной популяции ДК у пациентов [28].

Регресс опухоли у пациентов за счёт комбинированной терапии может приводить к снижению влияния микроокружения опухолей на процесс созревания ДК и распознавание опухолевых антигенов, что в свою очередь способствует своевременной презентации антигенов другим иммунным клеткам. При этом восстановление нормальной антиген-презентирующей функции ДК способствует и лучшему распознаванию PAMP и DAMP, которое необходимо для поддержания гомеостаза и выведения организмом токсичных продуктов за счёт адекватного иммунного ответа.

Результаты работы по изучению влияния аутологичной ДКВ в лечении больных раком яичника [22] подтверждают полученные нами данные о наличии значимых изменений в гомеостазе онкологических больных после неоднократной вакцинации, а также согласуются с опубликованными нами ранее результатами влияния не менее 6–8 циклов ДКВ на иммунный статус больных раком шейки матки [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения вакцинотерапии (при оптимальном количестве сеансов) во всех группах больных местно-распространенными, генерализованными, первично-неизлеченными и рецидивными формами рака шейки матки, а также в группе тяжелых больных с противопоказаниями для проведения стандартного противоопухолевого лечения, отмечено снижение уровня эндотоксикоза с полной или частичной нормализацией показателей, свидетельствующих о восстановлении детоксикационной способности альбумина, и уменьшением в крови количества эндотоксинов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что показатели, характеризующие способность альбумина контролировать уровень эндотоксикоза, могут использоваться в качестве прогностических маркеров эффективности противоопухолевого лечения с включением иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной.

Список источников

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
3. Кит О. И., Попова Н. Н., Шихлярова А. И., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П. и др. Развитие посткастрационного синдрома и корригирующее действие ксенона в экспоненциальном дозовом режиме у пациенток молодого возраста с онкопатологией репродуктивных органов. *Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(3):6–17. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>
4. Пак Р. В. Эпидемиологические особенности рака шейки матки в мире. *Вестник Казахского национального медицинского университета.* 2019;(1):678–680.
5. Barchuk A, Bepalov A, Huhtala H, Chimed T, Laricheva I, Belyaev A, et al. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980–2013. *Cancer Epidemiol.* 2018 Aug;55:73–80. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.05.008>
6. Камышов С. В. Современная иммунофармакотерапия в комплексном лечении рака шейки матки. *Вестник науки и образования.* 2018;2(6(42)):57–62. <https://doi.org/10.20861/2312-8089-2018-42-006>
7. De Felice F, Marchetti C, Palaia I, Musio D, Muzii L, Tombolini V, et al. Immunotherapy of Ovarian Cancer: The Role of Checkpoint Inhibitors. *J Immunol Res.* 2015;2015:191832. <https://doi.org/10.1155/2015/191832>
8. Pulendran B. The varieties of immunological experience: of pathogens, stress, and dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:563–606. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075049>
9. Волков Н. М. Клеточные методы иммунотерапии. *Практическая онкология.* 2016;17(2):90–98.
10. Global Dendritic Cell Cancer Vaccine Market Dosage Price and Clinical Trials Outlook 2024. Global: Kuick Research, 2018, 255 p.
11. Семиглазов В. Ф., Целуйко А. И., Балдуева И. А., Нехаева Т. Л., Артемьева А. С., Кудайбергенова А. Г. и др. Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей. *Медицинский Совет.* 2021;(4):248–257. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-248-257>
12. Балдуева И. А., Нехаева Т. Л., Проценко С. А., Новик А. В., Данилова А. Б., Авдонкина Н. А. и др. Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2020, 128 с.
13. Водолажский Д. И., Меньшенина А. П., Двадненко К. В., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Бахтин А. В. и др. Опыт конструирования дендритно-клеточной вакцины для лечения рака шейки матки. *Фундаментальные исследования.* 2015;(1-4):716–720.
14. Педдер В. В., Набока М. В., Косёнок В. К., Герунова Л. К., Бойко Т. В., Симонова И. А. и др. О возможности коррекции синдрома эндогенной интоксикации у онкологических больных с применением комплекса физических и физико-химических факторов. *Омский научный вестник.* 2012;(1(108)):120–125.

15. Неродо Г. А., Горошинская И. А., Нескубина И. В., Немашкалова Л. А., Шалашная Е. В., Ушакова Н. Д. и др. Возможности коррекции эндогенной интоксикации в процессе химиотерапии у онкогинекологических больных. Российский онкологический журнал. 2017;22(1):25–31. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-25-31>
16. Горошинская И. А., Нескубина И. В., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А., Шалашная Е. В., Качесова П. С. и др. Оценка эндогенной интоксикации и показателей свободнорадикального окисления у больных раком молочной железы и раком Педжета. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2018;(1(197)):112–123. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2018-1-112-123>
17. Матвеев С. Б., Спиридонова Т. Г., Клычникова Е. В., Николаева Н. Ю., Смирнова С. В., Голиков П. П. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме. Клиническая лабораторная диагностика. 2003;10:3–5.
18. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological). 1995;57(1):289–300.
19. Korn EL, Troendle JF, McShane LM, Simon R. Controlling the number of false discoveries: application to high-dimensional genomic data. Journal of Statistical Planning and Inference. 2004;124(2):379–398. [https://doi.org/10.1016/S0378-3758\(03\)00211-8](https://doi.org/10.1016/S0378-3758(03)00211-8)
20. Горошинская И. А., Нескубина И. В., Неродо Г. А., Меньшенина А. П., Гуськова Е. А., Качесова П. С. и др. Уровень эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(5):279–282.
21. Шалашная Е. В., Горошинская И. А., Неродо Г. А., Гуськова Е. А., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А. Исследование влияния химиопрепаратов на уровень эндогенной интоксикации, интенсивность свободнорадикального окисления и мембранный аппарат клеток крови больных с рецидивами рака шейки матки в опытах *in vitro*. Сибирский онкологический журнал. 2008;(2):50–54.
22. Храновская Н. Н., Гриневич Ю. А., Потебня Г. П., Воробьева Л. И., Свинцкий В. С., Цип П. И. и др. Влияние дендритноклеточной аутовакцины на эффективность лечения больных раком яичника. Вопросы онкологии. 2012;58(6):781–786.
23. Нехаева Т. Л. Оптимизация технологии и стандартизация получения противоопухолевых вакцин на основе аутологических дендритных клеток [диссертация]. СПб: НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2014, 24 с.
24. Durai V, Murphy KM. Functions of Murine Dendritic Cells. Immunity. 2016 Oct 18;45(4):719–736. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.10.010>
25. Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S, Parcellier A, Schmitt E, Solary E, et al. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation. J Exp Med. 2005 Oct 3;202(7):919–929. <https://doi.org/10.1084/jem.20050463>
26. Ma Y, Shurin GV, Peiyuan Z, Shurin M R Dendritic cells in the cancer microenvironment. Journal of Cancer. 2013;4(1):36–44. <https://doi.org/10.7150/jca.5046>
27. Patente TA, Pinho MP, Oliveira AA, Evangelista GCM, Bergami-Santos PC, Barbuto JAM. Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2018;9:3176. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03176>
28. Clavijo-Salomon MA, Ramos RN, Crippa A, Pizzo CR, Bergami-Santos PC, Barbuto JAM. Monocyte-derived dendritic cells reflect the immune functional status of a chromophobe renal cell carcinoma patient: could it be a general phenomenon? Cancer Immunol Immunother. 2015 Feb;64(2):161–171. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1625-9>
29. Меньшенина А. П., Златник Е. Ю., Моисеенко Т. И., Франциянц Е. М., Новикова И. А., Вереникина Е. В. и др. Иммунный статус больных раком шейки матки при лечении с применением дендритно-клеточной вакцинации. Современные проблемы науки и образования. 2018;14(4):118–123. <https://doi.org/10.17513/spno.28349>

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. The state of oncological care to the population of Russia in 2019. Ed. Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.).
3. Kit OI, Popova NN, Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Moiseenko TI, Menshenina AP, et al. Development of postcastration syndrome and corrective effect of xenon in exponential dose regimen in young patients with gynecological cancers. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(3):6–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>
4. Pak RV. Epidemiological features of cervical cancer in the world. Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2019;(1):678–680. (In Russ.).
5. Barchuk A, Bepalov A, Huhtala H, Chimed T, Laricheva I, Belyaev A, et al. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980–2013. Cancer Epidemiol. 2018 Aug;55:73–80. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.05.008>
6. Kamyshev SV. Modern immunopharmacotherapy in the complex treatment of cervical cancer. Bulletin of Science and Education. 2018;2(6(42)):57–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.20861/2312-8089-2018-42-006>

7. De Felice F, Marchetti C, Palaia I, Musio D, Muzii L, Tombolini V, et al. Immunotherapy of Ovarian Cancer: The Role of Checkpoint Inhibitors. *J Immunol Res.* 2015;2015:191832. <https://doi.org/10.1155/2015/191832>
8. Pulendran B. The varieties of immunological experience: of pathogens, stress, and dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:563–606. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075049>
9. Volkov NM. Cell-based anticancer immunotherapy methods. *Practical Oncology.* 2016;17(2):90–98. (In Russ.).
10. Global Dendritic Cell Cancer Vaccine Market Dosage Price and Clinical Trials Outlook 2024. Global: Quirk Research, 2018, 255 p.
11. Semiglazov VF, Tseluiko AI, Baldueva IA, Nekhaeva TL, Artemyeva AS, Kudaybergenova AG, et al. Immunology and immunotherapy in the complex treatment of malignant tumors. *Medical Council.* 2021;(4):248–257. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-248-257>
12. Baldueva IA, Nekhaeva TL, Protsenko SA, Novik AV, Danilova AB, Avdonkina NA, et al. Dendritic cell vaccines in immunotherapy of patients with solid tumors: a textbook for doctors and students in the system of higher and additional professional education. St. Petersburg: NMIC of Oncology named after N. N. Petrov, 2020, 128 p.
13. Vodolazhsky DI, Menshenina AP, Dvadenko KV, Novikova IA, Zlatnik EYu, Bakhtin AV, et al. Experience of dendritic cell vaccine design for cervical cancer treatment. *Fundamental Research.* 2015;(1-4):716–720.
14. Pedder VV, Naboka MV, Kosenok VK, Gerunova LK, Boyko TV, Simonova IA, et al. Possibilities of endogenous intoxication syndrome correction in oncologic patients applying physical and chemical factors. *Omsk Scientific Bulletin.* 2012;(1(108)):120–125. (In Russ.).
15. Nerodo GA, Goroshinskaya IA, Neskubina IV, Nemashkalova LA, Shalashnaya EV, Ushakova ND, et al. Possibilities of the correction of endogenous intoxication during chemotherapy in gynecological cancer patients. *Russian Journal of Oncology.* 2017;22(1):25–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-25-31>
16. Goroshinskaya IA, Neskubina IV, Surikova EI, Nemashkalova LA, Shalashnaya EV, Kachesova PS, et al. Assessment of endogenous intoxication and indicators of free radical oxidation in patients with breast cancer and Paget's cancer. *News of higher educational institutions. The North Caucasus region. Series: Natural Sciences.* 2018;(1(197)):112–123. (In Russ.).
<https://doi.org/10.23683/0321-3005-2018-1-112-123>
17. Matveev SB, Spiridonova TG, Klychnikova EV, Nikolaeva NYu, Smirnova SV, Golikov PP. The evaluation criteria for endogenous intoxication in burn trauma. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2003;10:3–5. (In Russ.).
18. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological).* 1995;57(1):289–300.
19. Korn EL, Troendle JF, McShane LM, Simon R. Controlling the number of false discoveries: application to high-dimensional genomic data. *Journal of Statistical Planning and Inference.* 2004;124(2):379–398. [https://doi.org/10.1016/S0378-3758\(03\)00211-8](https://doi.org/10.1016/S0378-3758(03)00211-8)
20. Goroshinskaya IA, Neskubina IV, Nerodo GA, Menshenina AP, Guskova EA, Kachesova PS, et al. The level of endogenous intoxication in oncologic gynecologic patients. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2016;61(5):279–282. (In Russ.).
21. Shalashnaya E. V., Goroshinskaya I. A., Nerodo G. A., Guskova E. A., Surikova E. I., Nemashkalova L. A. Study of the influence of chemotherapy drugs on the level of endogenous intoxication, intensity of free radical oxidation and membrane apparatus of blood cells of patients with cervical cancer recurrence *in vitro*. *Siberian Journal of Oncology.* 2008;(2):50–54. (In Russ.).
22. Khranovskaya NN, Grinevich YA, Potebnya GP, Vorobieva LI, Svintsitskiy VS, Tsip NP, et al. Impact of dendrine-cell autovaccine on the efficacy of primary treatment for patients with ovarian cancer. *Problems in Oncology.* 2012;58(6):781–786. (In Russ.).
23. Nekhaeva TL. Optimization of technology and standardization of antitumor vaccines based on autologous dendritic cells [dissertation]. St. Petersburg: N. N. Petrov Research Center of Oncology, 2014, 24 p. (In Russ.).
24. Durai V, Murphy KM. Functions of Murine Dendritic Cells. *Immunity.* 2016 Oct 18;45(4):719–736.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.10.010>
25. Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S, Parcellier A, Schmitt E, Solary E, et al. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation. *J Exp Med.* 2005 Oct 3;202(7):919–929.
<https://doi.org/10.1084/jem.20050463>
26. Ma Y, Shurin GV, Peiyuan Z, Shurin MR. Dendritic cells in the cancer microenvironment. *Journal of Cancer.* 2013;4(1):36–44.
<https://doi.org/10.7150/jca.5046>
27. Patente TA, Pinho MP, Oliveira AA, Evangelista GCM, Bergami-Santos PC, Barbuto JAM. Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;9:3176. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03176>
28. Clavijo-Salomon MA, Ramos RN, Crippa A, Pizzo CR, Bergami-Santos PC, Barbuto JAM. Monocyte-derived dendritic cells reflect the immune functional status of a chromophobe renal cell carcinoma patient: could it be a general phenomenon? *Cancer Immunol Immunother.* 2015 Feb;64(2):161–171. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1625-9>
29. Menshenina AP, Zlatnik EY, Moiseenko TI, Frantsiyants EM, Novikova IA, Verenikina EV, et al. Immune status of cervical carcinoma patients undergoing treatment with dendritic vaccine. *Modern Problems of Science and Education.* 2018;14(4):118–123. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17513/spno.28349>

Информация об авторах:

Горошинская Ирина Александровна – 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/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Меньшенина Анна Петровна ✉ – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных органов ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

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

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, ResearcherID: AAE-3540-2019, Scopus Author ID: 23994000800

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных органов ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Вереникина Екатерина Владимировна – к.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

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:

Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Anna P. Menshenina ✉ – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the department of tumors of reproductive organs National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, deputy general director for science National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

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: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, ResearcherID: AAE-3540-2019, Scopus Author ID: 23994000800

Tatyana I. Moiseenko – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the department of tumors of reproductive organs, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Ekaterina V. Verenikina – Cand. Sci. (Med.), head of department of oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

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:

Горошинская И. А. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных;

Меньшенина А. П. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, подготовка статьи;

Франциянц Е. М. – концепция и дизайн исследования;

Каплиева И. В. – сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала;

Моисеенко Т. И. – научное редактирование;

Вереникина Е. В. – научное редактирование;

Немашкалова Л. А. – техническое редактирование, сбор данных.

Authors contribution:

Goroshinskaya I. A. – study concept and design, analysis and interpretation of the data;

Menshenina A. P. – obtaining, analysis and interpretation of data, manuscript writing and preparation;

Frantsiyants E. M. – study concept and design;

Kaplieva I. V. – obtaining, analysis and interpretation of data, material processing;

Moiseenko T. I. – scientific editing;

Verenikina E. V. – scientific editing;

Nemashkalova L. A. – technical editing, data collection.



ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ 2-ХИНОЛИН-2-ИЛ-ПРОИЗВОДНОГО 1,3-ТРОПОЛОНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е. А. Лукбанова^{1✉}, Е. А. Дженкова¹, А. С. Гончарова¹, А. Ю. Максимов¹, Е. Ф. Комарова¹, В. И. Минкин², Ю. А. Саяпин³, Е. А. Гусаков², Л. З. Курбанова¹, А. А. Киблицкая¹, Е. В. Заикина¹, М. В. Миндарь¹, М. В. Волошин¹, А. В. Шапошников¹, И. Б. Лысенко¹, Н. В. Николаева¹

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 2. НИИ ФОХ Южный Федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 3. Южный научный центр РАН, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
- ✉ katya.samarskaja@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение противоопухолевого эффекта 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в отношении подкожных PDX-моделей рака легкого человека.

Материал и методы. Исследуемый трополон синтезирован методом расширения о-хинонового цикла. Оценку его токсических эффектов проводили на основании данных о выживаемости, отклонениях в состоянии здоровья самок мышей Balb/c Nude. Исследование противоопухолевой активности трополона проводилось на подкожных PDX-моделях (Patient-Derived Xenograft) плоскоклеточного рака легкого человека на мышах линии Balb/c Nude. При этом учитывали средний объем опухолевых узлов и показатель торможения роста опухоли – ТРО (%). Помимо этого, проводили биохимический анализ крови мышей-реципиентов и гистологическое исследование опухолевого материала.

Результаты. При проведении исследования токсических эффектов трополона не было выявлено летальной дозы. Наибольшее торможение роста опухоли – 73,5 и 74,4 % для самок и самцов соответственно – наблюдалось на 36-е сутки эксперимента в 5 группе, которой вводили 2,75 мг/г трополона. В данной группе средние объемы у самок достигали максимального значения – $431,3 \pm 1,1$ мм³ на 33-е сутки эксперимента, у самцов – $428,9 \pm 1,7$ мм³ на 30-й день, после чего уменьшались. Проведенные биохимический анализ крови и гистологическое исследование опухолевой ткани мышей-реципиентов отражают выраженность противоопухолевого эффекта от дозы исследуемого трополона.

Заключение. Таким образом, в ходе исследований была продемонстрирована противоопухолевая активность 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в отношении подкожных PDX-моделей НМРЛ человека. Выявленные зависимости могут быть использованы в дальнейшем для поиска эффективных режимов применения данного соединения в клинической практике.

Ключевые слова:

трополоны, противоопухолевая активность, мыши линии Balb/c Nude, ксенографт, дозозависимые эффекты, токсическое влияние, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

Для корреспонденции:

Лукбанова Екатерина Алексеевна – научный сотрудник 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: katya.samarskaja@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>
SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861

Информация о финансировании: синтез исследуемого соединения осуществляли в рамках реализации Государственного задания ЮНЦ РАН № 01201354239 при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Государственное задание в области научной деятельности, проект № 0852-2020-0031). Исследования *in vivo* проводили в рамках государственного задания № 121031100253-3 «Изучение противоопухолевой активности фармакологических субстанций *in vivo* и *in vitro*».

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования:

Лукбанова Е. А., Дженкова Е. А., Гончарова А. С., Максимов А. Ю., Комарова Е. Ф., Минкин В. И., Саяпин Ю. А., Гусаков Е. А., Курбанова Л. З., Киблицкая А. А., Заикина Е. В., Миндарь М. В., Волошин М. В., Шапошников А. В., Лысенко И. Б., Николаева Н. В. Исследование противоопухолевой активности 2-хинолин-2-ил-производного 1,3-трополона в эксперименте. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 50–64.
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-4>

Статья поступила в редакцию 18.08.2021; одобрена после рецензирования 22.03.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Лукбанова Е. А., Дженкова Е. А., Гончарова А. С., Максимов А. Ю., Комарова Е. Ф., Минкин В. И., Саяпин Ю. А., Гусаков Е. А., Курбанова Л. З., Киблицкая А. А., Заикина Е. В., Миндарь М. В., Волошин М. В., Шапошников А. В., Лысенко И. Б., Николаева Н. В., 2022

STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2-QUINOLINE-2-YL-DERIVATIVE 1,3-TROPOLONE IN EXPERIMENT

E. A. Lukbanova^{1✉}, E. A. Dzhenkova¹, A. S. Goncharova¹, A. Yu. Maksimov¹, E. F. Komarova¹, V. I. Minkin², Yu. A. Sayapin³, E. A. Gusakov², L. Z. Kurbanova¹, A. A. Kiblitckaya¹, E. V. Zaikina¹, M. V. Mindar¹, M. V. Voloshin¹, A. V. Shaposhnikov¹, I. B. Lysenko¹, N. V. Nikolaeva¹

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

2. Research Institute of Physical and Organic Chemistry of the Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

3. Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ katya.samarskaja@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. Was to reveal the antitumor effect of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in subcutaneous PDX models of human lung cancer.

Material and methods. The studied tropolone was synthesized using a method of expanding the o-quinone cycle. Assess to its toxic effects was given by the survival and changes in the health status of female Balb/c Nude mice. Antitumor tropolone effects were studied in subcutaneous patient-derived xenograft (PDX) models of human squamous cell lung cancer in Balb/c Nude mice. The average volumes of tumor nodes and tumor growth inhibition (TGI %) rate were taken into account. Biochemical blood tests and histological analysis of the tumor material were performed in recipient mice.

Results. An analysis of acute tropolone toxic effects did not reveal the lethal dose. The maximal TGI was observed on day 36 of the experiment in group 5 which have received 2.75 mg/g tropolone and accounted 73.5 % for females and 74.4 % for males. The average tumor volumes in females of this group were $431.3 \pm 1.1 \text{ mm}^3$ on day 33 of the experiment, in males – $428.9 \pm 1.7 \text{ mm}^3$ on day 30, and then the tumor volumes declined. The biochemical analysis of blood and histological examination of the tumor tissue of recipient mice reflect the severity of the antitumor effect on the dose of the studied tropolone.

Conclusion. The research demonstrated the antitumor activity of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone against subcutaneous PDX models of human NSCLC. The revealed tendencies can be used to search for effective modes of the compound application in clinical practice.

Keywords:

tropolones, antitumor activity, Balb/c Nude mice, xenograft, dose dependent effects, toxic effect, non-small-cell lung carcinoma (NSCLC)

For correspondence:

Ekatrina A. Lukbanova – researcher, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: katya.samarskaja@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>

SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861

Information about funding: the studied compound was synthesized as part of implementation of the SSC RAS State task No. 01201354239, with financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (State task in science, project No. 0852-2020-0031). Studies *in vivo* were performed as part of the State task No. 121031100253-3 "Study of antitumor activity of pharmacological substances *in vivo* and *in vitro*".

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. Ossovsckaya, translator, for the help with the manuscript translation in English.

For citation:

Lukbanova E. A., Dzhenkova E. A., Goncharova A. S., Maksimov A. Yu., Komarova E. F., Minkin V. I., Sayapin Yu. A., Gusakov E. A., Kurbanova L. Z., Kiblitckaya A. A., Zaikina E. V., Mindar M. V., Voloshin M. V., Shaposhnikov A. V., Lysenko I. B., Nikolaeva N. V. Study of biological activity of 2-quinoline-2-yl-derivative 1,3-tropolone in experiment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 50–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-4>

The article was submitted 18.08.2021; approved after reviewing 22.03.2022; accepted for publication 07.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время злокачественные новообразования лидируют среди заболеваний, приводящих к летальным исходам [1]. Согласно результатам исследований Международного агентства по изучению рака, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) в настоящее время занимает первое место по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований во всем мире, составляя примерно 11,6 % от общего числа случаев и 18,4 % от общего числа смертей от рака, соответственно [2]. Несмотря на постоянное усовершенствование химиотерапевтических, иммуно-терапевтических и таргетных агентов, общая 5-летняя выживаемость больных НМРЛ остается низкой, составляя 19 % [3]. Используемые в настоящее время в клинической практике химиопрепараты имеют существенные недостатки, а именно невысокую избирательность, тяжелые побочные действия, развитие химиорезистентности [4–6]. В связи с этим не теряет актуальности поиск новых противоопухолевых средств, проявляющих высокую противоопухолевую активность в сочетании с незначительными побочными эффектами.

Перспективными соединениями, проявляющими противоопухолевую активность, являются трополоны, наиболее изученными представителями которых являются хиноктиол, колхицин и колхамин. Известны исследования, в которых была продемонстрирована избирательность действия хиноктиола и синтетических α -замещенных трополонов в отношении опухолевых клеток [7; 8]. При этом, согласно имеющимся в литературе данным, эти соединения проявляют биологические свойства путем реализации различных механизмов действия. Например, противоопухолевая активность колхицина основана на ингибировании потенциал-зависимых анионных каналов митохондриальной мембраны, нарушении полимеризации

тубулина, деформации цитоскелета [9; 10], хиноктиол запускает каспазо-3-индуцированный апоптоз, останавливает клеточный цикл в S-фазе, активирует p38/ERK MAPK сигнальный путь и тд. [11; 12]. Перспективность данной группы соединений обуславливает синтез новых трополонов и исследование их дозозависимых биологических эффектов.

Цель исследования: изучение противоопухолевого эффекта 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона (далее – трополон) в отношении подкожных PDX-моделей рака легкого человека на иммунодефицитных мышах Balb/c Nude.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемое соединение – 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон синтезировано методом расширения о-хинонового цикла в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета и имеет структурную формулу, представленную на рисунке 1 [13].

В исследованиях биологических эффектов трополона использовали мышей линии Balb/c Nude, которые были получены из питомника ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск) и содержались в SPF-виварии Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с соблюдением светового режима день/ночь (12/12 часов) при относительной влажности воздуха 50–60 % и температуре 22–26 °C. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 1/61 от 19.02.2019 г.); все манипуляции с животными, осуществляли в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

Для определения токсических эффектов вещества проводили эксперимент с использованием 25 самок мышей линии Balb/c Nude весом 25,5–27,5 г. В исследовании использовали самок, поскольку они считаются более чувствительными к различным видам воздействия, по сравнению с самцами (ГОСТ 32296–2013). Животные были распределены на 5 групп по 5 особей в каждой. Трополон вводили в форме суспензии в 1 %-м крахмальном геле однократно перорально при помощи зонда для мышей № 16 (1,6 × 80 мм) в следующих дозах: 0,0055 (2 группа), 0,055 (3 группа), 0,55 (4 группа) и 2,75 мг/г (5 группа) в объеме 200 мкл. 1 группа мышей (контроль) получала перорально однократно 1 %-й крахмальным гелем в объеме 200 мкл. Наименьшую дозу исследуемого трополона выбрали, основываясь на литературных данных о дозировках хиноктиола [14].

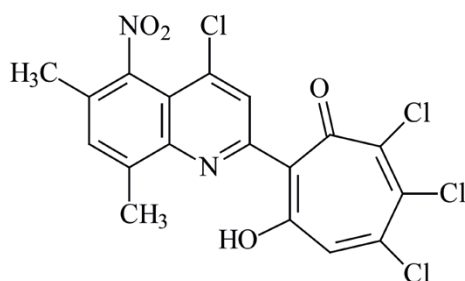


Рис. 1. Структурная формула 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона.

Fig. 1. The structural formula of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone.

Наибольшая доза оказалась предельно допустимой для введения, поскольку при дальнейшем ее увеличении стало недостижимым ресуспендирование в веществе-носителе. Наблюдение за состоянием животных проводили непрерывно в первые сутки после введения вещества, в дальнейшем – ежедневно 1 раз в сутки. Оценку токсических эффектов трополона проводили на основании данных о выживаемости, отклонениях в состоянии здоровья при ежедневном наблюдении (ГОСТ Р 56701–2015). Конечной точкой эксперимента по исследованию токсических эффектов были 14-е сутки после однократного введения вещества. Эвтаназию мышей проводили путем декапитации с последующим взятием крови.

Исследование противоопухолевой активности трополона проводилось на подкожных PDX-моделях (Patient-Derived Xenograft) плоскоклеточного рака легкого человека в 4-м пассаже на иммунодефицитных мышцах линии Balb/c Nude. Донором опухолевого материала был пациент Т., которому был поставлен диагноз: С34.3 Центральный рак нижней доли правого легкого, рТ3N0M0, st IIB. Перед трансплантацией опухолевого материала, который транспортировался из оперблока ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в питательной среде RPMI с 5 % стрептомицином, мышей наркотизировали при помощи ксилазина концентрацией 20 мг/мл и золетила (тилетамин, золепам основание) концентрацией 22,57 мг/мл [15]. Опухолевый фрагмент размером 3 × 3 × 3 мм имплантировали подкожно в бок мыши (область правого бедра).

Исследование противоопухолевой активности проводили на 25 самцах и 25 самках мышей линии Balb/c Nude, которые были распределены по группам:

- 1 ♀ (контроль) – получали 1 % крахмальный гель;
- 1 ♂ (контроль) – получали 1 % крахмальный гель;
- 2 ♀ (опытная) – получали 0,0055 мг/г исследуемого трополона;
- 2 ♂ (опытная) – получали 0,0055 мг/г исследуемого трополона;
- 3 ♀ (опытная) – получали 0,055 мг/г исследуемого трополона;
- 3 ♂ (опытная) – получали 0,055 мг/г исследуемого трополона;
- 4 ♀ (опытная) – получали 0,55 мг/г исследуемого трополона;
- 4 ♂ (опытная) – получали 0,55 мг/г исследуемого трополона;
- 5 ♀ (опытная) – получали 2,75 мг/г исследуемого трополона;
- 5 ♂ (опытная) – получали 2,75 мг/г исследуемого трополона.

Введение веществ начиналось после достижения опухолевыми узлами объемов 100 мм³. Носителем

выступал 1 % крахмальный гель. Вещества вводили независимо от приема пищи и воды перорально при помощи зонда для мышей № 16 (1,6 × 80 мм) в 4 дозах в объеме 200 мкл в 12 приемов с кратностью 1 раз в 3 дня.

Динамика роста ксенографтов оценивалась путем измерения опухолевых узлов с 3 дня после первого введения веществ с частотой один раз в 3 дня. Объем ксенографтов рассчитывали по формуле Шрека для эллипсоида – $V = a \times b \times c \times \pi/6$, где V – объем опухоли (мм³), a , b , c – максимальные диаметры эллипсоида в трех плоскостях (мм).

Оценка противоопухолевого эффекта трополона проводилась с учетом среднего объема опухолевых узлов и показателя торможения роста опухоли – ТРО (%) [16].

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

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

Длительность эксперимента по исследованию противоопухолевого эффекта трополона составляла 36 дней, начиная с первого введения веществ. Далее продолжать эксперимент оказывалось негуманным, поскольку активный рост ксенографтов в контрольной группе отрицательно влиял на состояние здоровья мышей. Эвтаназия проводилась путем дислокации шейных позвонков с последующей декапитацией, необходимой для осуществления забора крови. Выделенный опухолевый материал делился на 2 части, одна из которых помещалась в 10 % раствор формалина для проведения гистологического исследования, вторая часть помещалась в криобрирки для хранения в жидком азоте в Биобанке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с целью дальнейших исследований.

Для оценки биохимических показателей крови использовали биохимический анализатор VetScanVS2 (ABAXIS Inc., Германия).

Для проведения гистологического анализа выделенный опухолевый материал проходил пробоподготовку, а именно подвергался фиксации в 10 %-м растворе формалина, обезвоживанию, пропитке парафином, после чего заключался в парафиновые блоки. Далее изготавливали при помощи роторного микротомы срезы, которые в дальнейшем подвергали депарафинизации и окрашиванию гематоксилином и эозином. При помощи светового микроскопа ZEISS Axio проводили гистологическое исследование донорской опухоли человека, PDX-моделей интактных и с воздействием исследуемого соединения. Для получения изображений использовали сканер Aperio Scan Scope XT и программное обеспечение ImageScope.

При статистическом анализе результатов оценивали средние значения, стандартные отклонения.

Для определения межгрупповых различий использовали критерий Манна-Уитни. Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019, Statistica (<https://statsoft.ru/products/statsoft.ru>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования токсических эффектов трополона не было выявлено летальной дозы, поскольку в течение всего периода наблюдения отсутствовал падеж животных, а также не было обнаружено отклонений в состоянии здоровья. При проведении некропсии не отмечались патологические изменения цвета слизистых оболочек и кожи, структуры, цвета и консистенции внутренних органов, экссудата во внутренних полостях и следов вещества в желудке и кишечнике. В связи с этим при проведении эксперимента по исследованию противоопухолевой активности трополона на PDX-модели рака легкого человека были выбраны такие же дозы данного соединения.

Оценку противоопухолевого эффекта трополона проводили, используя показатели среднего объема опухолевых узлов и торможения роста опухолей. Объемы ксенографтов среди самцов и самок статистически значимо отличались в группе 1 на 3, 6, 9, 12, 15, 18, 33 и 36-е сутки наблюдения, в группе 2 – на 9, 15, 24, 27, 33 и 36-е сутки, в группе 3 – на 6, 9, 15, 21, 27, 33 и 36-е сутки, в группе 4 – на 6, 15, 18, 24, 33 и 36-е сутки, в группе 5 – на 3, 9, 12, 15, 18, 24, 27, 33 и 36-е сутки (табл. 1). Объемы опухолей статистически значимо не отличались между самцами и самками на 30-е сутки эксперимента. Таким образом, на протяжении всего эксперимента наблюдалась статистически значимая разница объемов опухолей между самцами и самками, что может быть объяснено их физиологическими отличиями, а, следовательно, и различным характером роста ксенографтов. Ввиду этого нами был проведен анализ динамики изменений размеров опухолевых узлов в зависимости от применяемой дозы трополона отдельно для самцов и самок.

Средний объем опухолей самок мышей Balb/c Nude, представленный на рисунке 1, на 3 сутки

Таблица 1. Статистическая значимость отличий объема опухолей между самцами и самками (критерий Манна-Уитни)
Table 1. Statistical significance of differences in tumor volume between males and females (Mann-Whitney criterion)

№ гр. / group No.	Сутки эксперимента/р-критерий / Days of experiment/p value											
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
1	0,012	0,012	0,012	0,012	0,012	0,022	0,403	0,676	0,676	0,144	0,012	0,012
2	0,060	0,144	0,012	0,144	0,012	0,095	0,060	0,012	0,012	0,095	0,037	0,210
3	0,060	0,012	0,037	0,144	0,012	0,095	0,012	0,210	0,012	0,060	0,012	0,012
4	0,060	0,037	0,403	0,531	0,012	0,012	0,403	0,012	0,403	0,095	0,012	0,012
5	0,022	0,060	0,012	0,012	0,012	0,012	0,531	0,037	0,012	1,000	0,012	0,012

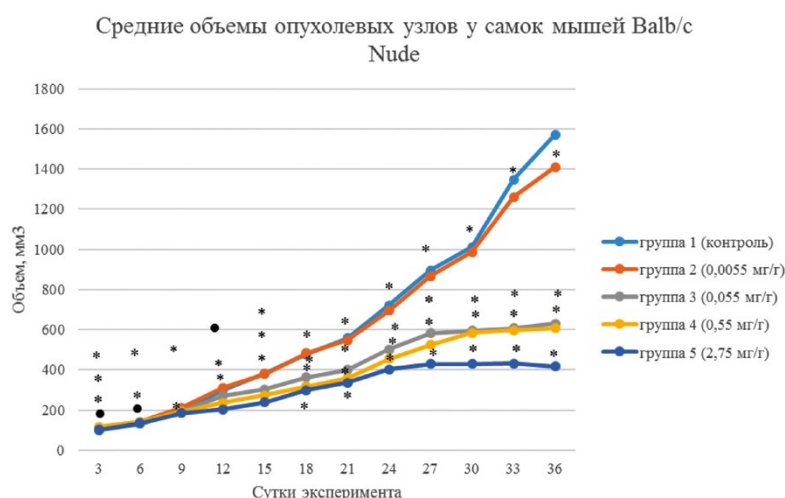


Рис. 1. Средние объемы опухолевых узлов у самок мышей Balb/c Nude в динамике.
Примечание: * – достоверные отличия между опытной группой и группой контроля, $p \leq 0,01$ (критерий Манна-Уитни), • – достоверные отличия между опытной группой и группой контроля, $p \leq 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Fig. 1. Average volumes of tumor nodes in female Balb/c Nude mice in dynamics.
Note: * – significant differences between the experimental group and the control group, $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney criterion), • – significant differences between the experimental group and the control group, $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney criterion).

эксперимента варьировался от 100,7 до 115,9 мм³, статистически значимо отличаясь во всех опытных группах от группы контроля ($p \leq 0,01$). На 36-е сутки наблюдения средние объемы опухолевых узлов самок составляли в группах 1, 2, 3, 4 и 5 1570,2 ± 1,3; 1408,7 ± 2; 629,3 ± 1,3; 606,6 ± 1,1 и 416,5 ± 2,4 мм³ соответственно, статистически значимо отличаясь во всех опытных группах по сравнению с контрольной ($p \leq 0,01$).

Статистическая значимость отличий объемов опухолей у самок мышей при разных дозах трополона с помощью критерия Манна-Уитни показана в таблице 2. Проведенный статистический анализ данных показал, что объемы опухолей у самок мышей значимо отличались между всеми опытными группами, за исключением группы 3 и 4. Таким образом, трополон в дозах от 0,055 мг/г до 0,55 мг/г оказывает на опухоль соизмеримое воздействие.

Средний объем опухолевых узлов самцов мышей Balb/c Nude составлял на 3 сутки эксперимента от 104,5 до 113,5 мм³, статистически значимо отличаясь

во 2 и 4-й опытных группах от группы контроля ($p \leq 0,01$) (рис. 2). На 36-е сутки эксперимента средние объемы ксенографтов у самцов в группах 1, 2, 3, 4 и 5 составляли 1578,5 ± 1,6; 1410 ± 1,6; 633,6 ± 1,3; 610,2 ± 1,8 и 404,2 ± 2,6 мм³ соответственно, статистически значимо отличаясь во всех опытных группах по сравнению с контрольной ($p \leq 0,01$).

Попарное сравнение объемов опухолей у самцов мышей при разных дозах трополона с помощью критерия Манна-Уитни представлено в таблице 3. В результате проведенного статистического анализа данных было обнаружено, что объемы опухолей у самцов мышей значимо отличались между всеми опытными группами, за исключением группы 3 и 4. Таким образом, трополон в дозах от 0,055 мг/г до 0,55 мг/г оказывает на опухоль соизмеримое воздействие.

Показатель торможения роста опухолей, представленный на рисунке 3, постепенно увеличивался в каждой опытной группе в течение всего периода наблюдения, что вероятно может свидетельствовать

Таблица 2. Статистическая значимость отличий объема опухолей у самок мышей при разных дозах трополона (критерий Манна-Уитни)

Table 2. Statistical significance of differences in tumor volume in female mice at different doses of tropolone (Mann-Whitney criterion)

	Группа 2 (0,0055 мг/г) / Group 2 (0.0055 mg/g)	Группа 3 (0,055 мг/г) / Group 3 (0.055 mg/g)	Группа 4 (0,55 мг/г) / Group 4 (0.55 mg/g)	Группа 5 (2,75 мг/г) / Group 5 (2.75 mg/g)
Группа 1 (контроль) / Group 1 (control)	0,01	0,003	0,003	0,003
Группа 2 (0,0055 мг/г) / Group 2 (0.0055 mg/g)	---	0,03	0,01	0,01
Группа 3 (0,055 мг/г) / Group 3 (0.055 mg/g)	---	---	0,26	0,01
Группа 4 (0,55 мг/г) / Group 4 (0.55 mg/g)	---	---	---	0,01

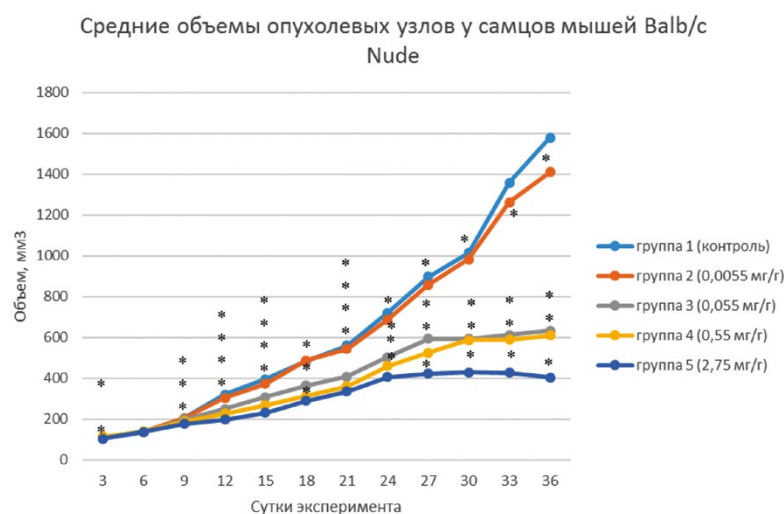


Рис. 2. Средние объемы опухолевых узлов у самцов мышей Balb/c Nude в динамике.
Примечание: * – достоверные отличия между опытной группой и группой контроля, $p \leq 0,01$ (критерий Манна-Уитни), • – достоверные отличия между опытной группой и группой контроля, $p \leq 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Fig. 2. Average volumes of tumor nodes in male Balb/c Nude mice in dynamics.
Note: * – significant differences between the experimental group and the control group, $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney criterion), • – significant differences between the experimental group and the control group, $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney criterion).

о накопительном эффекте исследуемого соединения. Наибольшее торможение роста опухоли – 73,5 и 74,4 % для самок и самцов соответственно – наблюдалось на 36-е сутки эксперимента в 5 группе, которой вводили 2,75 мг/г трополона. В данной группе у особей обоего пола отмечалось торможение роста опухолей, средние объемы которых у самок достигали максимального значения – $431,3 \pm 1,1 \text{ мм}^3$ на 33-е

сутки эксперимента, у самцов – $428,9 \pm 1,7 \text{ мм}^3$ на 30-й день, после чего объемы опухолевых узлов уменьшались. При этом в 5-й группе самок наблюдалась незначительная регрессия опухолей у 3 из 5 особей на 0,1; 0,1 и 0,4 %, а у самцов – у 4 из 5 мышей на 0,5; 1; 1,1 и 1,6 %. Таким образом, при воздействии трополона в дозе 2,75 мг/г можно добиться не только торможения, но и незначительной регрессии роста

Таблица 3. Статистическая значимость отличий объема опухолей у самцов мышей при разных дозах трополона (критерий Манна-Уитни)

Table 3. Statistical significance of differences in tumor volume in male mice at different doses of tropolone (Mann-Whitney criterion)

	Группа 2 (0,0055 мг/г) / Group 2 (0.0055 mg/g)	Группа 3 (0,055 мг/г) / Group 3 (0.055 mg/g)	Группа 4 (0,55 мг/г) / Group 4 (0.55 mg/g)	Группа 5 (2,75 мг/г) / Group 5 (2.75 mg/g)
Группа 1 (контроль) / Group 1 (control)	0,01	0,003	0,003	0,003
Группа 2 (0,0055 мг/г) / Group 2 (0.0055 mg/g)	---	0,01	0,003	0,003
Группа 3 (0,055 мг/г) / Group 3 (0.055 mg/g)	---	---	0,26	0,03
Группа 4 (0,55 мг/г) / Group 4 (0.55 mg/g)	---	---	---	0,03

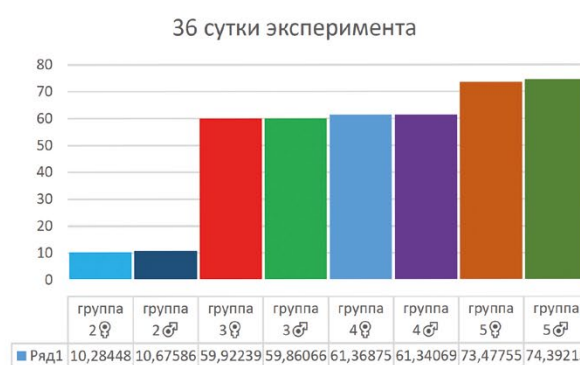
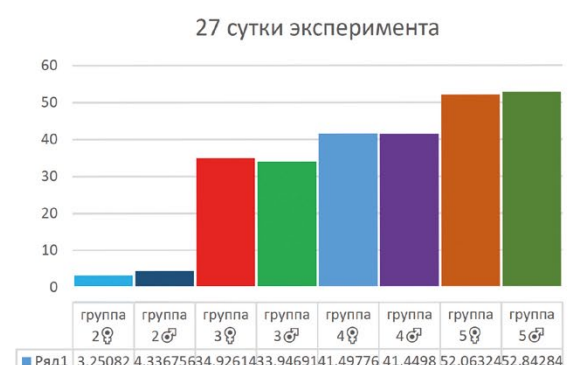
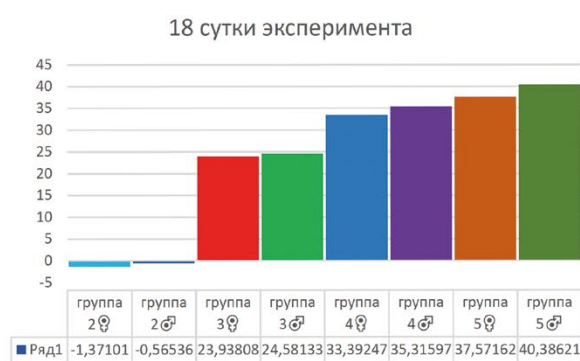
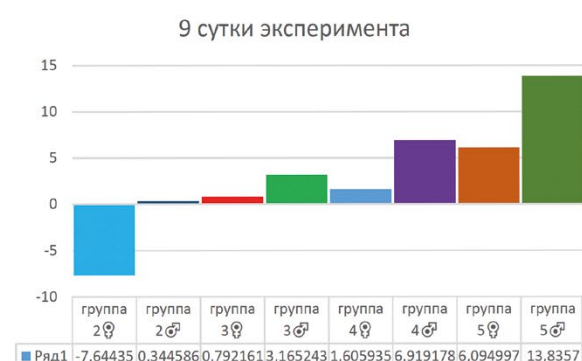


Рис. 3. Показатель торможения роста опухоли в исследуемых группах мышей Balb/c Nude с имплантированными ксенографтами НМРЛ человека на 9, 18, 27 и 36-е сутки эксперимента.

Fig. 3. The indicator of inhibition of tumor growth in the studied groups of Balb/c Nude mice with implanted xenografts of human NSCLC on the 9th, 18th, 27th and 36th days of the experiment.

опухоли. Наблюдаемая в ходе исследования динамика роста опухолей отражает дозозависимый эффект исследуемого соединения.

На рисунке 4 представлена обратная зависимость между дозой трополона и объемом опухолевых узлов у самцов и самок мышей Balb/c Nude на 36-е сутки эксперимента. При этом наибольший противоопухолевый эффект достигается при максимальной дозе трополона – 2,75 мг/г. При увеличении дозы от 0,0055 до 0,055 мг/г происходит значительное уменьшение объема опухолей – в 2,2 раза. Дальнейшее увеличение дозы сначала в 10, а затем в 5 раз ведет к более постепенному уменьшению объемов опухолевых узлов – в 1,04 и 1,5 раз соответственно. Применение наибольшей дозы трополона приводит к уменьшению объемов опухолей по сравнению с таковыми в контрольной группе в 3,9 раз, что свидетельствует о высоком противоопухолевом эффекте.

Все биохимические показатели крови мышей Balb/c Nude с имплантированным НМРЛ человека на 36-е сутки эксперимента во всех группах, представленные в таблице 4, среди самцов и самок статистически значимо не отличались. Содержание белка в крови в 1, 2, 3, 4 и 5 группах увеличивалось соответственно, при этом значимо отличаясь в группах 2 ($p \leq 0,05$), 3, 4 и 5 ($p \leq 0,01$) от группы контроля. Дозозависимое увеличение данного показателя крови может быть связано с некротическими процессами, происходящими вследствие воздействия исследуемого трополона. Также в группах 1, 2, 3, 4 и 5 соответственно увеличивалось содержание креатинина (от $0,55 \pm 0,01$ мг/дл у самок, $0,6 \pm 0,1$ мг/дл у самцов – в группе 1 (контроль) до $1,1 \pm 0,3$ мг/дл

у самок и $1,05 \pm 0,25$ мг/дл у самцов – в 5-й группе) и мочевины в крови (от $0,3 \pm 0,1$ мг/дл у самок и $0,4 \pm 0,1$ мг/дл у самцов – в 1-й (контрольной) группе до $1,3 \pm 0,3$ мг/дл у самок и $1,4 \pm 0,2$ мг/дл у самцов – в 5-й группе) соответственно. Повышение этих показателей может быть связано с наличием некротических процессов в организме животных опухоленосителей, в результате которых высвобождается большое количество белка. Также повышается содержание в крови аланинаминотрансферазы (АЛТ) в группах 1, 2, 3, 4 и 5 и составляет у самок $49 \pm 5,5$, $47 \pm 5,5$, $52 \pm 6,2$, 56 ± 7 и $61 \pm 7,5$ ед/л соответственно и у самцов $48 \pm 5,4$, $48 \pm 5,7$, $53 \pm 6,1$, $58 \pm 7,1$ и $61 \pm 7,4$ ед/л соответственно. Дозозависимое увеличение всех описанных выше биохимических показателей крови мышей, вероятно, связано с активными процессами распада опухолевой ткани под воздействием трополона с высвобождением большого количества белка. При этом уровень мочевины в 3 ($p \leq 0,05$), 4 и 5-й ($p \leq 0,01$) группах, уровень креатинина – в 3, 4 и 5-й ($p \leq 0,01$) группах и АЛТ – во 2 и 3 ($p \leq 0,05$), 4 и 5-й ($p \leq 0,01$) группах соответственно статистически значимо отличались от такового в 1-й (контрольной) группе. Содержание глюкозы в крови мышей во всех группах варьировалось незначительно – от 178 ± 10 до 184 ± 14 мг/дл и статистически значимо не отличалось в группах 2, 3, 4 и 5 от такового в группе 1 (контроль), как и уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), который составлял $67 \pm 5,7$ – $71 \pm 5,5$ ед/л. Таким образом, уровень АСТ и глюкозы в крови мышей не коррелирует с развитием опухоли и воздействием исследуемым соединением. Уровень щелочной фосфатазы в крови статистически значимо отличался в группах

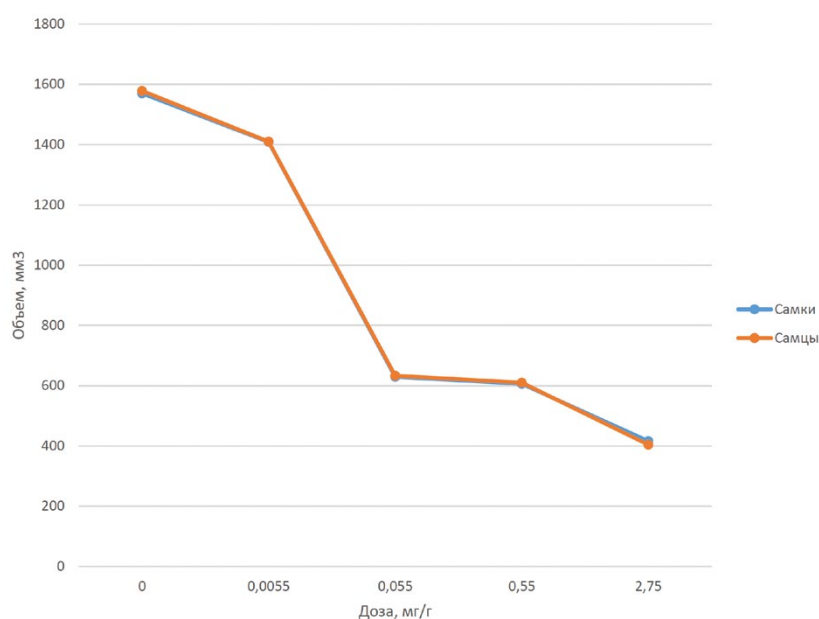


Рис. 4. Зависимость между дозой трополона и объемом опухолевых узлов у самцов и самок мышей Balb/c Nude на 36-е сутки эксперимента.

Fig. 4. The relationship between the dose of tropolone and the volume of tumor nodes in male and female Balb/c Nude mice on the 36th day of the experiment.

3 ($p \leq 0,05$), 4 и 5 ($p \leq 0,01$) от 1-й группы (контроль), снижаясь в группах 1, 2, 3, 4 и 5 и составляя у самок $63 \pm 7,1$, $60 \pm 8,1$, $57 \pm 6,9$, $52 \pm 6,8$ и $49 \pm 6,2$ ед/л соответственно, у самцов $62 \pm 6,7$, $61 \pm 7,9$, $56 \pm 7,5$, $52 \pm 6,5$ и $47 \pm 6,4$ ед/л соответственно. Таким образом, при увеличении дозы трополона снижается активность щелочной фосфатазы, что может являться следствием физиологических нарушений в организме животных, развивающейся на фоне воздействия исследуемым соединением [17].

Первичная донорская опухоль, отобранная для создания PDX-модели НМРЛ человека на иммунодефицитных мышах Balb/c Nude, была верифицирована как плоскоклеточный рак легкого с очагами ороговения и некроза (рис. 5).

Полученные PDX-модели НМРЛ человека на иммунодефицитных мышах Balb/c Nude по гистотипу совпадали с донорской опухолью, представляя собой

плоскоклеточный рак легкого с ороговением, выраженным, однако, менее четко по сравнению с первичной опухолью (рис. 6). Клетки опухоли в PDX-моделях имели полигональную форму. При этом клеток вытянутой и веретеновидной формы было значительно меньше по сравнению с первичной опухолью. В полях зрения встречалось много клеток с признаками протекающего митоза, что свидетельствовало о пролиферативной активности малигнизированной ткани. В подавляющем большинстве опухолевых клеток ядра были центрально расположены, полиморфными и гиперхромными, а цитоплазма была плотной с четкими контурами и мелкими эозинофильными гранулами («кератиновый жемчуг»). Такие морфологические особенности являются характерными для плоскоклеточного рака легкого. На препарате встречаются отдельные опухолевые клетки с признаками ороговения. При этом, «раковые жемчужины», являющиеся

Таблица 4. Изменение биохимических показателей крови мышей Balb/c Nude с имплантированным НМРЛ человека на 36-е сутки эксперимента
Table 4. Changes in biochemical blood parameters of Balb/c Nude mice with implanted human NSCLC on the 36th day of the experiment

Группа / Group	Белок, мг/дл / Protein, mg/dL	Мочевина, мг/дл / Urea, mg/dL	Креатинин, мг/дл / Creatinine, mg/dL	Глюкоза, мг/дл / Glucose, mg/dL	АЛТ, ед/л / ALT, u/L	АСТ, ед/л / AST, u/L	ЩФ, ед/л / Alk.Phos, u/L
Группа 1♀ (контроль) / Group 1♀ (control)	5,1 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,55 ± 0,01	180 ± 9	49 ± 5,5	68 ± 5,2	63 ± 7,1
Группа 1♂ (контроль) / Group 1♂ (control)	5,1 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,1	178 ± 10	48 ± 5,4	69 ± 5,3	62 ± 6,7
Группа 2♀ (0,0055 мг/г) / Group 2♀ (0.0055 mg/g)	5,2 ± 0,1**	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,05	183 ± 13	47 ± 5,5**	69 ± 5,2	60 ± 8,1
Группа 2♂ (0,0055 мг/г) / Group 2♂ (0.0055 mg/g)	5,3 ± 0,2**	0,5 ± 0,1	0,65 ± 0,1	184 ± 14	48 ± 5,7**	70 ± 5,1	61 ± 7,9
Группа 3♀ (0,055 мг/г) / Group 3♀ (0.055 mg/g)	5,5 ± 0,2*	0,7 ± 0,2**	0,8 ± 0,1*	183 ± 12	52 ± 6,2**	68 ± 5,5	57 ± 6,9**
Группа 3♂ (0,055 мг/г) / Group 3♂ (0.055 mg/g)	5,7 ± 0,4*	0,8 ± 0,2**	0,85 ± 0,2*	179 ± 9	53 ± 6,1**	70 ± 5,4	56 ± 7,5**
Группа 4♀ (0,55 мг/г) / Group 4♀ (0.55 mg/g)	6,1 ± 0,3*	1 ± 0,1*	0,9 ± 0,25*	182 ± 11	56 ± 7*	71 ± 5,5	52 ± 6,8*
Группа 4♂ (0,55 мг/г) / Group 4♂ (0.55 mg/g)	6,2 ± 0,4*	1,1 ± 0,2*	0,9 ± 0,2*	180 ± 10	58 ± 7,1*	70 ± 5,5	52 ± 6,5*
Группа 5♀ (2,75 мг/г) / Group 5♀ (2.75 mg/g)	6,5 ± 0,3*	1,3 ± 0,3*	1,1 ± 0,3*	179 ± 10	61 ± 7,5*	67 ± 5,7	49 ± 6,2*
Группа 5♂ (2,75 мг/г) / Group 5♂ (2.75 mg/g)	6,5 ± 0,3*	1,4 ± 0,2*	1,05 ± 0,25*	183 ± 13	61 ± 7,4*	69 ± 5,6	47 ± 6,4*

Примечание: * – отличается от значений в контрольной группе, $p \leq 0,01$; критерий Манна-Уитни, ** – отличается от значений в контрольной группе, $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни.

Note: * – differs from the values in the control group, $p \leq 0.01$; Mann-Whitney criterion, ** – differs from the values in the control group, $p \leq 0.05$; Mann-Whitney criterion.

отличительным признаком для плоскоклеточного рака легкого, не наблюдаются ни в PDX-модели НМРЛ, ни в опухоли донора.

В PDX-модели НМРЛ мышей из 1-й (контрольной) группы не отмечалось признаков некроза (рис. 6), тогда как в PDX-моделях из опытных групп наблюдались значительные очаги некроза и ороговения (рис. 7).

Результаты проведенного нами исследования, позволившие выявить дозозависимый противоопухолевый эффект 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона, являются сопоставимыми с литературными данными. А именно, на 36-е сутки эксперимента средний объем опухоли

в 5-й группе (2,75 мг/г – максимальная использованная нами доза трополона) был равен $416,5 \pm 2,4 \text{ мм}^3$ у самок и $404,2 \pm 2,6 \text{ мм}^3$ у самцов, что составляло 26,5 % и 25,6 % от среднего объема ксенографта в контрольной группе у самок и самцов соответственно. Zhang G. и соавторы показали, что при воздействии аналогичного соединения – β -туяплицина (хиноктиола) в дозе 5 мг/кг массы тела на ксенографты, полученные в результате трансплантации культуры опухолевых клеток НерG2, объем опухоли в опытной группе составлял 16 % от объема ксенографтов в контроле [18]. Помимо этого, результаты данного исследования согласуются с данными, полученными ранее нами в исследовании противоопухолевого эффекта 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на подкожных ксенографтах культуры клеток немелкоклеточного рака легкого A549 [19]. Согласно этим данным, на 36-е сутки исследования средний объем ксенографтов в группе 4 с воздействием изучаемого соединения в максимальной дозе (2,75 мг/г) был равен $678,9 \text{ мм}^3$, что составляло 24,8 % от среднего объема опухолей в группе контроля. Результаты настоящего исследования, как уже было отмечено выше, согласуются с результатами указанных других исследований, а различия показателей могут быть связаны с разницей в химическом строении веществ, дозах, а также различии используемых в экспериментах моделях (PDX-и CDX-моделях).

Максимальное торможение роста опухоли – 73,5 и 74,4 % для самок и самцов соответственно, наблюдалось на 36-е сутки эксперимента в 5 группе (2,75 мг/г). В проведенном нами ранее исследовании

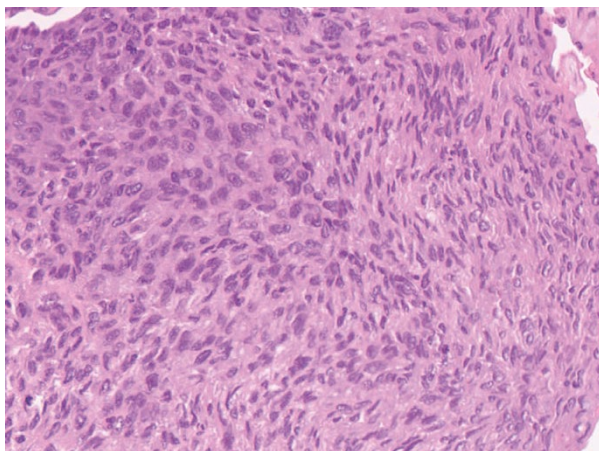


Рис. 5. Плоскоклеточный рак легкого человека – донора опухолевого материала. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение: $\times 200$.

Fig. 5. Squamous cell lung cancer of a human donor of tumor material. H&E staining. Magnification: $\times 200$.

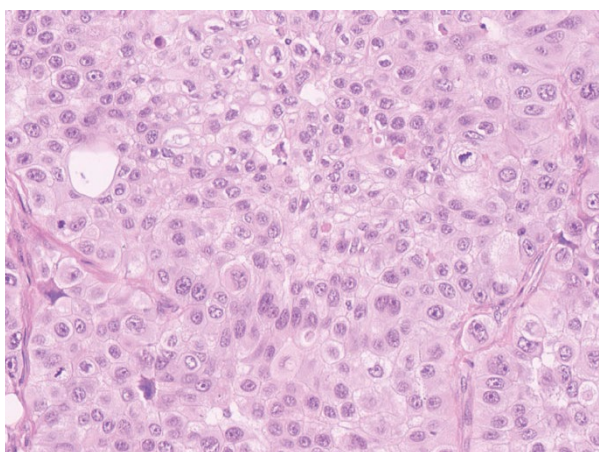


Рис. 6. PDX-модель немелкоклеточного рака легкого на иммунодефицитных мышах Balb/c Nude из 1-й (контрольной) группы. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение: $\times 400$.

Fig. 6. PDX model of non-small cell lung cancer in immunodeficient Balb/c Nude mice from the 1st (control) group. H&E staining. Magnification: $\times 400$.

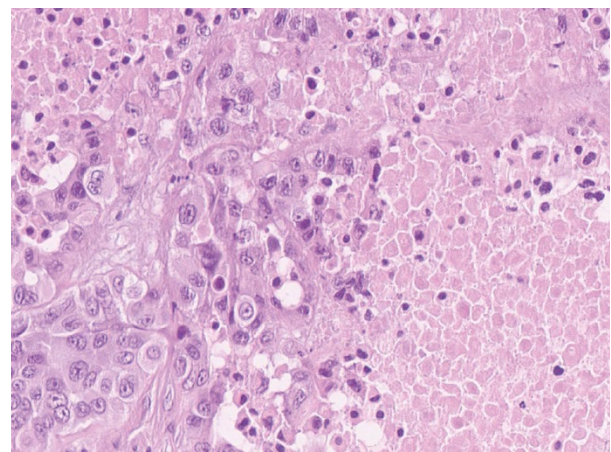


Рис. 7. PDX-модель немелкоклеточного рака легкого на иммунодефицитных мышах Balb/c Nude из 5-й (2,75 мг/г) группы. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение: $\times 400$.

Fig. 7. PDX model of non-small cell lung cancer in immunodeficient Balb/c Nude mice from the 5th (2.75 mg/g) group. H&E staining. Magnification: $\times 400$.

противоопухолевого эффекта 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на подкожных ксенографтах культуры клеток немелкоклеточного рака легкого A549 при воздействии данного соединения в наибольшей дозе наблюдалось торможение роста опухоли до 75,1 % [20]. Таким образом, результаты проведенных нами исследования противоопухолевой активности трополона на различных моделях рака легкого являются близкими по значению. При сравнении противоопухолевого эффекта исследуемого нами трополона с таковым доксорубина, используемого в клинической практике цитостатика, показало выраженный противоопухолевый эффект трополона, тогда как при оценке действия доксорубина в дозе LD10 на сингенной модели карциномы легкого Льюис у мышей линии C57Bl/6 ТРО составлял только 44,1 % [21].

Проведенные биохимический анализ крови и гистологическое исследование опухолевой ткани мышей-реципиентов в определенной степени отражают выраженность противоопухолевого эффекта в зависимости от дозы исследуемого трополона, которая может быть обусловлена различными механизмами действия вещества на опухолевые клетки. Известно, что соединение, относящееся к группе трополонов, хиноктиол проявляет высокую противоопухолевую активность по отношению к различным злокачественным новообразованиям за счет индукции им каспазозависимого апоптоза [22; 23], а также аутофагии, остановки клеточного цикла в S-фазе, повреждения и деметилирования ДНК опухолевых клеток [12; 23; 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование токсических эффектов 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в выбранном диапазоне доз (0,0055, 0,055, 0,55 и 2,75 мг/г), ограниченном ввиду его нерастворимости в воде, не позволило выявить полумлетальную дозу (LD_{50}), поскольку у всех животных на протяжении эксперимента не было выявлено отклонений в состоянии здоровья и летальных исхо-

дов. Учитывая полученные данные, для исследования противоопухолевой активности трополона *in vivo* был выбран такой же диапазон доз. В исследовании противоопухолевой активности трополона были продемонстрированы половые отличия в изменениях динамики роста ксенографтов при воздействии испытуемым веществом. Были показаны статистически значимые отличия объемов опухолевых узлов во всех опытных группах в течение всего периода наблюдения по сравнению с контрольной группой. Максимальный противоопухолевый эффект наблюдается при использовании трополона в наибольшей концентрации – 2,75 мг/г. При этом происходит уменьшение объемов опухолевых узлов в сравнении с контрольной группой в 3,9 раз. Наибольшее значение показателя торможения роста опухолей было отмечено для 5 группы мышей, которым вводили исследуемый трополон в максимальной дозе – 2,75 мг/г, и составляло 73,5 и 74,4 % для самок и самцов соответственно. Помимо этого, в данной группе животных была отмечена незначительная регрессия роста опухоли, свидетельствующая о высоком противоопухолевом эффекте исследуемого соединения.

Исследованные биохимические показатели крови, такие как белок, мочевины, креатинин, АЛТ и щелочная фосфатаза, имели ряд межгрупповых различий, отражающих дозозависимое влияние исследуемого соединения на опухоль и организм мышей-реципиентов опухолевого материала в целом. Гистологический анализ PDX-моделей НМРЛ в опытных группах продемонстрировал наличие в опухолевой ткани значительных очагов некроза, что может быть связано с проявлением противоопухолевой активности исследуемого соединения.

Таким образом, в ходе исследований была продемонстрирована противоопухолевая активность 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в отношении подкожных PDX-моделей НМРЛ человека. Выявленные зависимости между дозой трополона и противоопухолевым эффектом могут быть использованы в дальнейшем для поиска эффективных режимов применения данного соединения в клинической практике.

Список источников

1. Кит О. И., Франциянц Е. М., Меньшенина А. П., Моисеенко Т. И., Ушакова Н. Д., Попова Н. Н. и др. Роль плазмолитической и ксенолитолизной терапии в коррекции острых последствий хирургической менопаузы у больных раком шейки матки. Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2016;(117):472–486.
2. 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>
3. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. 2019. Доступно по: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>, Дата обращения: 23.03.2022.

4. Gonzalez-Rajal A, Hastings JF, Watkins DN, Croucher DR, Burgess A. Breathing New Life into the Mechanisms of Platinum Resistance in Lung Adenocarcinoma. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:305. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00305>
5. Бурнашева Е. В., Шатохин Ю. В., Снежко И. В., Мацура А. А. Поражение почек при противоопухолевой терапии. *Нефрология.* 2018;22(5):17–24. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24>
6. Kit OI, Shikhlyarova AI, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, Kuzmenko TS, Zhukova GV, et al. Theory of health: successful translation into the real life. General biological prerequisites. *Cardiometry.* 2015;(7):11–17. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.1117>
7. Haney SL, Allen C, Varney ML, Dykstra KM, Falcone ER, Colligan SH, et al. Novel tropolones induce the unfolded protein response pathway and apoptosis in multiple myeloma cells. *Oncotarget.* 2017 Sep 29;8(44):76085–76098. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18543>
8. Zhang G, He J, Ye X, Zhu J, Hu X, Shen M, et al. β -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2019 Mar 15;10(4):255. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1492-6>
9. Maldonado EN, Patnaik J, Mullins MR, Lemasters JJ. Free tubulin modulates mitochondrial membrane potential in cancer cells. *Cancer Res.* 2010 Dec 15;70(24):10192–10201. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2429>
10. Kurek J, Kwaśniewska-Sip P, Myszkowski K, Cofta G, Barczyński P, Murias M, et al. Antifungal, anticancer, and docking studies of colchicine complexes with monovalent metal cation salts. *Chem Biol Drug Des.* 2019 Sep;94(5):1930–1943. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13583>
11. Ido Y, Muto N, Inada A, Kohroki J, Mano M, Odani T, et al. Induction of apoptosis by hinokitiol, a potent iron chelator, in teratocarcinoma F9 cells is mediated through the activation of caspase-3. *Cell Prolif.* 1999 Feb;32(1):63–73. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2184.1999.3210063.x>
12. Zhang G, He J, Ye X, Zhu J, Hu X, Shen M, et al. β -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2019 Mar 15;10(4):255. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1492-6>
13. Патент РФ. RU 2741311 C1. Заявка № 2020123736 от 17.07.20 г. Минкин В. И., Кит О. И., Гончарова А. С., Лукбанова Е. А., Саяпин Ю. А., Гусаков Е. А. и др. Средство, обладающее цитотоксической активностью в отношении культуры клеток немелкоклеточного рака легких А 549. Доступно по: <https://patenton.ru/patent/RU2741311C1.pdf>, Дата обращения: 23.03.2022.
14. Li L-H, Wu P, Lee J-Y, Li P-R, Hsieh W-Y, Ho C-C, et al. Hinokitiol induces DNA damage and autophagy followed by cell cycle arrest and senescence in gefitinib-resistant lung adenocarcinoma cells. *PLoS One.* 2014;9(8):e104203. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104203>
15. Патент RU № 2712916, опубл. 03.02.2020, Бюл. № 4. Колесников Е. Н., Лукбанова Е. А., Ванжа Л. В., Максимов А. Ю., Кит С. О., Гончарова А. С. и др. Способ проведения наркоза у мышей Balb/c Nude при оперативных вмешательствах. Доступно по: <https://patenton.ru/patent/RU2712916C1.pdf>, Дата обращения: 23.03.2022.
16. Трещалина Е. М., Жукова О. С., Герасимова Г. К., Андропова Н. В., Гарин А. М. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Хабриева Р. У. М: Медицина, 2005, 637–651 с.
17. Чибуновский В. А. Интерпретация результатов клинко-биохимических лабораторных исследований. Алматы, 1998.
18. Zhang G, He J, Ye X, Zhu J, Hu X, Shen M, et al. β -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2019 Mar 15;10(4):255. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1492-6>
19. Лукбанова Е. А., Заикина Е. В., Саяпин Ю. А., Гусаков Е. А., Филиппова С. Ю., Златник Е. Ю. и др. Оценка противоопухолевого эффекта 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на подкожных ксенографтах культуры опухолевых клеток А-549. *Альманах клинической медицины.* 2021;49(6):396–404. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-021>
20. Заборовский А. В., Кокорев А. В., Бродовская Е. П., Фирстов С. А., Минаева О. В., Куликов О. А. и др. Направленная доставка доксорубина с помощью экзогенных биосовместимых нановекторов при экспериментальных неоплазиях. *Вестник Мордовского университета.* 2017;27(1):93–107. <https://doi.org/10.15507/0236-2910.027.201701.093-107>
21. Ido Y, Muto N, Inada A, Kohroki J, Mano M, Odani T, et al. Induction of apoptosis by hinokitiol, a potent iron chelator, in teratocarcinoma F9 cells is mediated through the activation of caspase-3. *Cell Prolif.* 1999 Feb;32(1):63–73. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2184.1999.3210063.x>
22. Chen S-M, Wang B-Y, Lee C-H, Lee H-T, Li J-J, Hong G-C, et al. Hinokitiol up-regulates miR-494-3p to suppress BMI1 expression and inhibits self-renewal of breast cancer stem/progenitor cells. *Oncotarget.* 2017 Sep 29;8(44):76057–76068. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18648>
23. Lee Y-S, Choi K-M, Kim W, Jeon Y-S, Lee Y-M, Hong J-T, et al. Hinokitiol inhibits cell growth through induction of S-phase arrest and apoptosis in human colon cancer cells and suppresses tumor growth in a mouse xenograft experiment. *J Nat Prod.* 2013 Dec 27;76(12):2195–2202. <https://doi.org/10.1021/np4005135>
24. Seo JS, Choi YH, Moon JW, Kim HS, Park S-H. Hinokitiol induces DNA demethylation via DNMT1 and UHRF1 inhibition in colon cancer cells. *BMC Cell Biol.* 2017 Feb 27;18(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12860-017-0130-3>

References

1. Kit OI, Frantsiyants EM, Menshenina AP, Moiseenko TI, Ushakova ND, Popova NN, et al. Role of plasmapheresis and xenon therapy in correcting the acute effects of surgical menopause in patients with cervical cancer. Polythematic online electronic scientific journal of the Kuban State Agrarian University. 2016;(117):472–486. (In Russ.).
2. 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>
3. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. 2019. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>, Accessed: 23.03.2022.
4. Gonzalez-Rajal A, Hastings JF, Watkins DN, Croucher DR, Burgess A. Breathing New Life into the Mechanisms of Platinum Resistance in Lung Adenocarcinoma. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:305. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00305>
5. Burnasheva EV, Shatokhin YuV, Snezhko IV, Matsuga AA. Kidney injury in cancer therapy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(5):17–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24>
6. Kit OI, Shikhlyarova AI, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, Kuzmenko TS, Zhukova GV, et al. Theory of health: successful translation into the real life. General biological prerequisites. *Cardiometry*. 2015;(7):11–17. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.1117>
7. Haney SL, Allen C, Varney ML, Dykstra KM, Falcone ER, Colligan SH, et al. Novel tropolones induce the unfolded protein response pathway and apoptosis in multiple myeloma cells. *Oncotarget*. 2017 Sep 29;8(44):76085–76098. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18543>
8. Zhang G, He J, Ye X, Zhu J, Hu X, Shen M, et al. β -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*. 2019 Mar 15;10(4):255. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1492-6>
9. Maldonado EN, Patnaik J, Mullins MR, Lemasters JJ. Free tubulin modulates mitochondrial membrane potential in cancer cells. *Cancer Res*. 2010 Dec 15;70(24):10192–10201. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2429>
10. Kurek J, Kwaśniewska-Sip P, Myszkowski K, Cofta G, Barczyński P, Murias M, et al. Antifungal, anticancer, and docking studies of colchicine complexes with monovalent metal cation salts. *Chem Biol Drug Des*. 2019 Sep;94(5):1930–1943. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13583>
11. Ido Y, Muto N, Inada A, Kohroki J, Mano M, Odani T, et al. Induction of apoptosis by hinokitiol, a potent iron chelator, in teratocarcinoma F9 cells is mediated through the activation of caspase-3. *Cell Prolif*. 1999 Feb;32(1):63–73. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2184.1999.3210063.x>
12. Zhang G, He J, Ye X, Zhu J, Hu X, Shen M, et al. β -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*. 2019 Mar 15;10(4):255. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1492-6>
13. Patent of the Russian Federation. RU 2741311 C1. Application No. 2020123736 dated 17.07.20 Minkin VI, Kit OI, Goncharova AS, Lukyanova EA, Sayapin YuA, Gusakov EA., et al. A drug with cytotoxic activity against cell culture of non-small cell lung cancer A 549. Available at: <https://patenton.ru/patent/RU2741311C1.pdf>, Accessed: 23.03.2022. (In Russ.).
14. Li L-H, Wu P, Lee J-Y, Li P-R, Hsieh W-Y, Ho C-C, et al. Hinokitiol induces DNA damage and autophagy followed by cell cycle arrest and senescence in gefitinib-resistant lung adenocarcinoma cells. *PLoS One*. 2014;9(8):e104203. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104203>
15. Patent RU No. 2712916, publ. 03.02.2020, Byul. No. 4. Kolesnikov EN, Lukyanova EA, Vanzha LV, Maksimov AYU, Kit SO, Goncharova AS, et al. The method of anesthesia in Balb/c Nude mice during surgical interventions. Available at: <https://patenton.ru/patent/RU2712916C1.pdf>, Accessed: 23.03.2022. (In Russ.).
16. Treshchalina EM, Zhukova OS, Gerasimova GK, Andronova NV, Garin AM. Methodological guidelines for the study of antitumor activity of pharmacological substances. In: Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Ed. by Khabrieva RU. Moscow: Medicine, 2005, 637–651 p. (In Russ.).
17. Chibunovsky VA. Interpretation of the results of clinical and biochemical laboratory studies. Almaty, 1998.
18. Zhang G, He J, Ye X, Zhu J, Hu X, Shen M, et al. β -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*. 2019 Mar 15;10(4):255. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1492-6>
19. Lukyanova EA, Zaikina EV, Sayapin YuA, Gusakov EA, Filippova SYu, Zlatnik EYu, et al. Assessment of an antitumor effect of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in A-549 tumor cell subcutaneous xenografts. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(6):396–404. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-021>
20. Zaborovsky AV, Kokorev AV, Brodovskaya EP, Firstov SA, Minaeva OV, Kulikov OA, et al. Targeted delivery of doxorubicin using exogenous biocompatible nanovectors in experimental neoplasias. *Bulletin of the Mordovian University*. 2017;27(1):93–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.15507/0236-2910.027.201701.093-107>
21. Ido Y, Muto N, Inada A, Kohroki J, Mano M, Odani T, et al. Induction of apoptosis by hinokitiol, a potent iron chelator, in teratocarcinoma F9 cells is mediated through the activation of caspase-3. *Cell Prolif*. 1999 Feb;32(1):63–73. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2184.1999.3210063.x>

cinoma F9 cells is mediated through the activation of caspase-3. *Cell Prolif.* 1999 Feb;32(1):63–73.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-2184.1999.3210063.x>

22. Chen S-M, Wang B-Y, Lee C-H, Lee H-T, Li J-J, Hong G-C, et al. Hinokitiol up-regulates miR-494-3p to suppress BMI1 expression and inhibits self-renewal of breast cancer stem/progenitor cells. *Oncotarget.* 2017 Sep 29;8(44):76057–76068.

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.18648>

23. Lee Y-S, Choi K-M, Kim W, Jeon Y-S, Lee Y-M, Hong J-T, et al. Hinokitiol inhibits cell growth through induction of S-phase arrest and apoptosis in human colon cancer cells and suppresses tumor growth in a mouse xenograft experiment. *J Nat Prod.* 2013 Dec 27;76(12):2195–2202. <https://doi.org/10.1021/np4005135>

24. Seo JS, Choi YH, Moon JW, Kim HS, Park S-H. Hinokitiol induces DNA demethylation via DNMT1 and UHRF1 inhibition in colon cancer cells. *BMC Cell Biol.* 2017 Feb 27;18(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12860-017-0130-3>

Информация об авторах:

Лукбанова Екатерина Алексеевна ✉ – научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>, SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861

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

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

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

Комарова Екатерина Федоровна – профессор РАН, д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709, ResearcherID: T-4520-2019

Минкин Владимир Исаакович – академик РАН, д.х.н., научный руководитель НИИ ФОХ Южного Федерального университета, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6096-503X>, SPIN: 1226-7767, AuthorID: 45587

Саяпин Юрий Анатольевич – к.х.н., руководитель лаборатории Южного научного центра РАН, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-1762>, SPIN: 4877-3959, AuthorID: 121929

Гусаков Евгений Александрович – научный сотрудник НИИ ФОХ Южного Федерального университета, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7593-1334>, SPIN: 1690-9488, AuthorID: 789745

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

Киблицкая Александра Андреевна – научный сотрудник, 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 – младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258

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

Волошин Марк Витальевич – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-3542>, SPIN: 6122-4084, AuthorID: 969003

Шапошников Александр Васильевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8857-9691>, SPIN: 8756-9438, AuthorID: 712823

Лысенко Ирина Борисовна – д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6605-3573>, SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669

Николаева Надежда Владимировна – д.м.н., врач-онкогематолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6323-4862>, SPIN: 4295-5920, AuthorID: 733869.

Information about authors:

Ekaterina A. Lukbanova ✉ – researcher, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>, SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861

Elena A. Dzenkova – Dr. Sci. (Biol.), associate professor, scientific secretary National Medical Research Center 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

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

Alexei Yu. Maksimov – Dr. Sci. (Med.), professor, deputy general director for advanced scientific research of the department of oncurology 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 Author ID: 56579049500

Ekaterina F. Komarova – professor of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biol.), professor, senior research fellow at the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709, ResearcherID: T-4520-2019

Vladimir I. Minkin – academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), scientific supervisor, Research Institute of Physical and Organic Chemistry of the Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6096-503X>, SPIN: 1226-7767, AuthorID: 45587

Lukbanova E. A.[✉], Dzhenkova E. A., Goncharova A. S., Maksimov A. Yu., Komarova E. F., Minkin V. I., Sayapin Yu. A., Gusakov E. A., Kurbanova L. Z., Kiblitckaya A. A., Zaikina E. V., Mindar M. V., Voloshin M. V., Shaposhnikov A. V., Lysenko I. B., Nikolaeva N. V. / Study of biological activity of 2-quinoline-2-yl-derivative 1,3-tropolone in experiment

Yury A. Sayapin – Cand. Sci. (Chem.), head of laboratory, Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-1762>, SPIN: 4877-3959, AuthorID: 121929

Evgeny A. Gusakov – researcher, research institute of physical and organic chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7593-1334>, SPIN: 1690-9488, AuthorID: 789745

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

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

Ekaterina V. Zaikina – junior researcher, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258

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

Mark V. Voloshin – oncologist, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-3542>, SPIN: 6122-4084, AuthorID: 969003

Alexander V. Shaposhnikov – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the thoracoabdominal department, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8857-9691>, SPIN: 8756-9438, AuthorID: 712823

Irina B. Lysenko – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of oncohematology, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6605-3573>, SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669

Nadezhda V. Nikolaeva – Dr. Sci. (Med.), oncohematologist, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6323-4862>, SPIN: 4295-5920, AuthorID: 733869

Вклад авторов:

Лукбанова Е. А. – оформление рукописи, проведение эксперимента;
Дженкова Е. А. – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи;
Гончарова А. С. – концепция и дизайн исследования;
Максимов А. Ю. – редактирование рукописи;
Комарова Е. Ф. – дизайн исследования, написание рукописи, проведение эксперимента;
Минкин В. И. – концепция и дизайн исследования;
Саяпин Ю. А. – синтез вещества, написание рукописи;
Гусаков Е. А. – синтез вещества, написание рукописи;
Курбанова Л. З. – редактирование рукописи;
Киблицкая А. А. – проведение эксперимента, статистический анализ данных;
Заикина Е. В. – проведение эксперимента, оформление рукописи;
Миндарь М. В. – оформление библиографии, редактирование рукописи;
Волошин М. В. – проведение гистологического анализа, написание рукописи;
Шапошников А. В. – концепция и дизайн рукописи
Лысенко И. Б. – редактирование рукописи;
Николаева Н. В. – дизайн исследования, редактирование рукописи.

Authors contribution:

Lukbanova E. A. – manuscript preparation, experiment;
Dzhenkova E. A. – concept and design of the study, manuscript editing;
Goncharova A. S. – study concept and design;
Maksimov A. Yu. – manuscript editing;
Komarova E. F. – study design, manuscript writing, experiment;
Minkin V. I. – study concept and design;
Sayapin Yu. A. – compound synthesis, manuscript writing;
Gusakov E. A. – compound synthesis, manuscript writing;
Kurbanova L. Z. – manuscript editing;
Kiblitckaya A. A. – experiment, statistical analysis;
Zaikina E. V. – experiment, manuscript preparation;
Mindar M. V. – reference list preparation, manuscript editing;
Voloshin M. V. – conducting histological analysis, writing the manuscript;
Shaposhnikov A. V. – manuscript concept and design;
Lysenko I. B. – manuscript editing;
Nikolaeva N. V. – study design, manuscript editing.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ ПОДКОЖНОГО КСЕНОГРАФТА НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Е. А. Лукбанова[✉], М. В. Миндарь, Е. А. Дженкова, А. Ю. Максимов, А. С. Гончарова, Ю. С. Шатова, А. А. Маслов, А. В. Шапошников, Е. В. Заикина, Ю. Н. Лазутин

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

✉ katya.samarskaja@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Создание Patient Derived Xenograft (PDX)-модели немелкоклеточного рака легкого на иммунодефицитных мышцах, адаптированной к росту на иммунодефицитных мышцах.

Материалы и методы. Для проведения данной работы использовали опухолевый материал от 14 доноров, имплантированный подкожно 132 иммунодефицитным мышам линии Balb/c Nude. Ксенографты поддерживали до 3-го пассажа. Для проверки чувствительности созданных моделей к цисплатину использовали PDX от 3-х пациентов 3-го пассажа. Был проведен гистологический анализ и генетическое исследование на наличие мутаций в гене EGFR донорских опухолей от 3-х пациентов и соответствующих ксенографтов 3-го пассажа.

Результаты. В нашей работе заметный рост PDX отмечался уже на 8-е сутки после перевивки опухолевого материала. При этом успешное приживление ксенографтов отмечалось у 21 мыши из 42, что составляет 50 %. Данные показатели являются довольно успешным результатом. Проведенный сравнительный гистологический анализ опухолевого материала от 3-х пациентов показал сохранение PDX-моделями первоначального гистотипа. Также нами была продемонстрирована идентичность полученных ксенографтов от 3-х пациентов донорской опухоли в аспекте анализа наличия мутаций в гене EGFR, что доказывает ценность данных PDX-моделей для использования для доклинических исследований веществ с потенциальной противоопухолевой активностью. В исследовании чувствительности полученных ксенографтов к цисплатину-цитостатику, в ксенографтах, полученных от двух пациентов из 3-х, наблюдалось статистически значимое замедление скорости роста по сравнению с контролем.

Заключение. Созданные нами PDX-модели могут быть рекомендованы в качестве тест-систем для доклинических исследований эффективности новых фармакологических субстанций с потенциальной противоопухолевой активностью.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, Patient Derived Xenograft, мутация, гистотип, цисплатин

Для корреспонденции:

Лукбанова Екатерина Алексеевна – научный сотрудник, 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: katya.samarskaja@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>

SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания № 121031100253-3 «Изучение противоопухолевой активности фармакологических субстанций *in vivo* и *in vitro*».

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: выражаем слова благодарности переводчику Осовской Олесе Андреевне – перевод текста рукописи на английский язык.

Для цитирования:

Лукбанова Е. А., Миндарь М. В., Дженкова Е. А., Максимов А. Ю., Гончарова А. С., Шатова Ю. С., Маслов А. А., Шапошников А. В., Заикина Е. В., Лазутин Ю. Н. Экспериментальный подход к получению подкожного ксенографта немелкоклеточного рака легкого. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 65–76. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-5>

Статья поступила в редакцию 16.03.2022; одобрена после рецензирования 10.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Лукбанова Е. А., Миндарь М. В., Дженкова Е. А., Максимов А. Ю., Гончарова А. С., Шатова Ю. С., Маслов А. А., Шапошников А. В., Заикина Е. В., Лазутин Ю. Н., 2022

EXPERIMENTAL APPROACH TO OBTAINING SUBCUTANEOUS XENOGRAFT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

E. A. Lukbanova[✉], M. V. Mindar, E. A. Dzhenkova, A. Yu. Maksimov, A. S. Goncharova, Yu. S. Shatova, A. A. Maslov, A. V. Shaposhnikov, E. V. Zaikina, Yu. N. Lazutin

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

✉ katya.samarskaja@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. Was was the creation of a Patient Derived Xenograft (PDX) model of non-small cell lung cancer in immunodeficient mice adapted to growth in immunodeficient mice.

Materials and methods. The study was performed using the tumor material from 14 donors implanted subcutaneously to 132 immunodeficient Balb/c Nude mice. Xenografts were maintained until the third passage. PDXs in the third passage from 3 patients were used to assess the model sensitivity to cisplatin. A histological analysis and genetic tests for the presence of EGFR mutations were performed for donor tumors from 3 patients and the corresponding xenografts in the third passage.

Results. We observed a noticeable PDX growth already on the 8th day after the tumor material implantation. Successful xenograft engraftment was noted in 21 of 42 mice (50 %), which were rather successful results. A comparative histological analysis of tumor material from 3 patients showed that the PDX models retained the original histotype. We also demonstrated the identity of the EGFR mutations in the established xenografts from 3 patients and the donor tumors, which proved the value of these PDX models for preclinical studies of substances with potential antitumor activity. The analysis of the xenograft sensitivity to cytostatic cisplatin showed a statistically significant decrease in the growth rate in the xenografts obtained from 2 out of 3 patients, in comparison with the control.

Conclusions. The created PDX models can be recommended as test systems for preclinical studies of the effectiveness of new pharmacological substances with potential antitumor activity.

Keywords:

non-small cell lung cancer, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, Patient Derived Xenograft, mutation, histotype, cisplatin

For correspondence:

Ekaterina A. Lukbanova – Researcher, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: katya.samarskaja@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>

SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861

Funding: the study study was conducted as part of the state assignment No. 121031100253-3 "Study of antitumor activity of pharmacological substances *in vivo* and *in vitro*".

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

Gratitudes: we express our gratitude to Olesya A. Ossovskaya, translator, for the help with the manuscript translation in English.

For citation:

Lukbanova E. A., Mindar M. V., Dzhenkova E. A., Maksimov A. Yu., Goncharova A. S., Shatova Iu. S., Maslov A. A., Shaposhnikov A. V., Zaikina E. V., Lazutin Yu. N. Experimental approach to obtaining subcutaneous xenograft of non-small cell lung cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 65-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-5>

The article was submitted 16.03.2022; approved after reviewing 10.04.2022; accepted for publication 07.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость раком легких является серьезной современной проблемой [1; 2]. Число пациентов с диагностированным раком легких с каждым годом возрастает. По данным Международного агентства по изучению рака, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) в последнее время в мире находится на первом месте по заболеваемости и смертности от онкозаболеваний, составляя около 11,6 % от общего числа случаев и 18,4 % от общего числа смертей от рака, соответственно [3]. На 2020 год рак легкого охватывал 12 % от общей заболеваемости населения различными злокачественными новообразованиями [4]. Ежегодно в России диагностируется более 60 000 случаев рака легких. Смертность от данного заболевания составляет 50 000 человек в год [5]. Несмотря на наличие широкого арсенала и его постоянное усовершенствование противоопухолевых агентов, общая 5-летняя выживаемость больных НМРЛ составляет всего 19 % [6; 7]. Поэтому актуальным в настоящее время является поиск новых средств, обладающих высокой противоопухолевой активностью и имеющих незначительные побочные эффекты.

Доклинические исследования новых фармакологических субстанций с потенциальным противоопухолевым эффектом на этапе *in vivo* требуют создания модели, максимально близкой по своим характеристикам к человеческому заболеванию. Такими моделями являются ксенографты человеческих опухолей на иммунодефицитных мышах. В настоящее время наиболее адекватными считаются ксенографты, получаемые в результате имплантации опухолевого материала, взятого непосредственно от онкобольного – Patient Derived Xenograft (PDX) [8]. Подобные модели позволяют обойти существующее ограничение ксенографтов, созданных путем трансплантации клеточных линий опухолей человека, полученных в результате избирательной селекции *in vitro* и потерявших в конечном итоге свойства первичной опухоли. Таким образом доклинические исследования фармакологических субстанций на клеточных линиях теряют свою прогностическую значимость. Испытания веществ на PDX-моделях проводятся перед началом клинических исследований [9]. Бесспорным преимуществом PDX является способность воспроизводить все многообразие биологических характеристик опухолей пациентов благодаря гетерогенности их клеточного состава [10; 11], в том числе гистологические и генетические характеристики [12–14]. Одним из факторов, отражающих признание перспективности PDX-моделей, является тенденция к переходу от использования NCI-60 панелей клеточных линий, которые применяли в течение последних трех де-

сятилетий, к использованию PDX, прослеживаемая в работах Национального института онкологии США (NCI) [15]. Рядом ученых было создано и исследовано около 1000 PDX, а также доказана их клиническая значимость, достигающая 90 % [15; 16]. В связи с этим актуальной является разработка и стандартизация PDX-моделей опухолей различных нозологий, в том числе и НМРЛ.

Цель исследования: создание PDX-модели немелкоклеточного рака легкого на иммунодефицитных мышах, адаптированной к росту на иммунодефицитных мышах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опухолевый материал

Для проведения данной работы использовали опухолевый материал от 14 доноров (табл. 1). От больных было получено письменное согласие на передачу биологического материала, в том числе и опухолевого. При хирургическом удалении опухоли легкого, ее фрагмент, отделенный от некротических масс и кровеносных сосудов, помещали в питательную среду RPMI (англ. Roswell Park Memorial Institute medium) с добавлением антибиотика (гентамицина 5 %). Для трансплантации использовали фрагменты опухоли – НМРЛ объемом 27 мм³. Важным условием успешного приживления ксенотрансплантата являлась имплантация опухолевого фрагмента в организм иммунодефицитной мыши не позднее 20 минут с момента его выделения из организма донора.

Животные

Для создания ортотопической PDX-модели рака легкого было использовано 132 самок мышей линии Balb/c Nude. Данная линия характеризуется развитием у животных частичного иммунодефицита, что обуславливает высокую вероятность приживления опухоли [17]. Возраст мышей составил 4 недели, средняя масса – 21–23 г. Животные содержались в SPF виварии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, в индивидуально вентилируемых клетках при температуре 21–23 °С, в условиях свободного доступа к корму и воде.

Имплантация

Имплантацию опухолевого фрагмента осуществляли под кожу животного. Операцию проводили с применением инъекционной анестезии для лабораторных животных при помощи препаратов ксилазин и «Золетил-100» в дозировке 1,5 мл/кг и 67,5 мг/кг соответственно [18]. После введения животных в хирургическую фазу наркоза осуществляли рассечение кожи в области бедра животного-реципиента. Далее тупым методом препарирования создавали карман, в который помещали фрагмент опухоли пациента

(рис. 1). Далее операционную рану ушивали скорняжным швом. При достижении опухолевыми узлами объема 300 мм³ перепассировали ксенографт.

Рандомизация и кодировка

Для создания первого пассажа рака легкого животные были распределены на 14 групп по 3 особи в каждой. Для создания 2-го и 3-го пассажей отбирали модели с наилучшими трансплантационными характеристиками (скорость роста опухолевого узла) ксенографта, после чего опухолевый узел от животных-опухоленосителей предшествующей генерации разделяли на фрагменты и имплантировали подкожно каждому животному в группе следующего пассажа. Для второго пассажа животные были разделены на 3 группы по 10 животных; для 3 пассажа животные были разделены на 6 групп по 10 животных. 3 пассаж PDX-модели рака легкого от 3 разных доноров опухолевого материала использовали для определения чувствительности ксенографта к цисплатину, для чего мышей разделили на 2 группы – контрольную и экспериментальную. Цисплатин вводили внутривентриально в дозе 5 мг/кг. Контрольная группа получала физ. Раствор, который вводили внутривентриально. Объем вводимых жидкостей составлял 200 мкл.

Наблюдение динамики роста опухолевых узлов и введение препаратов

Подкожные опухолевые узлы измеряли 2 раза в неделю в трех плоскостях, после чего рассчитывали объемы ксенографтов по формуле: $\pi/6 \times L \times W \times H$, где L – длина, W – ширина, H – высота опухоли.

При проведении исследования влияния цисплатина на рост ксенографтов использовали метод оценки противоопухолевого эффекта по индексу прироста опухоли (I), который вычисляется по формуле: $I_i = V_i / V_0$, где i – сутки эксперимента, V_0 – объем опухоли в день начала лечения, V_i – объем опухоли на i – е сутки эксперимента.

Для оценки степени роста опухолевых узлов использовали показатель Т/С %:

$$T/C \% = (V \text{ опыта}) / (V \text{ контроля}) \times 100 \%$$

Гистологический анализ

Выделенные опухолевые фрагменты от донора и от PDX-модели фиксировали в 10 %-м растворе формалина в течение 24 ч, по истечению которых их обезжизивали, путем их проводки через батарею спиртов и ксилола, пропитывали в парафине. После этого образцы опухолей заключали в парафин и изготавливали их срезы, которые депарафинизировали и окрашивали гематоксилином и эозином. При помощи светового микроскопа ZEISS Axio проводили гистологическое исследование донорской опухоли человека, PDX-моделей интактных и с воздействием исследуемого соединения. Для получения изображений использовали сканер Aperio Scan Scope XT и программное обеспечение ImageScope.

Генетический анализ

Опухолевые фрагменты от донора анализировали методом ПЦР в реальном времени на мутации гена EGFR: exon 19 deletions, L858R, L861Q, G719X, S768I, exon 20 insertions, T790M. Анализ проводили с использованием набора реагентов для анализа мутаций в гене EGFR в пробах ДНК therascreen EGFR RGQ PCR, согласно его протоколу. Для очистки геномной ДНК использовали набор QIAamp DSP DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN). Далее проводили оценку общей амплифицируемой ДНК в образце с помощью контрольной реакции с использованием контрольной ДНК-матрицы. Затем проводили ПЦР.

Статистический анализ

При статистическом анализе данных оценивали средние значения. Для определения межгрупповых различий использовали критерий Манна-Уитни. Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019, Statistica (statsoft.ru).

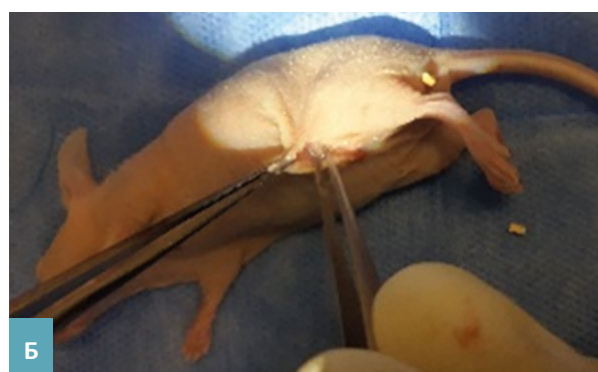


Рис. 1. Создание PDX-модели рака легкого человека: А – формирование подкожного кармана, Б – имплантация фрагмента опухоли под кожу животного.

Fig. 1. Creation of a PDX model of human lung cancer: A – formation of a subcutaneous pocket, B – implantation of a tumor fragment under the animal skin.

Таблица 1. Характеристика ортотопической ксенотрансплантации опухолевого материала от пациентов иммунодефицитным мышам
Table 1. Characteristics of orthotopic xenotransplantation of tumor material from patients to immunodeficient mice

Общие характеристики ортотопической ксенотрансплантации опухолевого материала от пациентов иммунодефицитным мышам / General characteristics of orthotopic xenotransplantation of tumor material from patients to immunodeficient mice

Характеристики пациентов-доноров опухолевого материала / Tumor material donor patients' characteristics							Оценка результатов имплантации (1-я генерация) / Implantation results assessment (1 st generation)
Порядковый номер процедуры / Procedure number	Код пациента* / Пол / Patient's code* / gender	Пациента / Patient	Способ получения образца / Sample extraction method	Размер новообразования / Neoplasm size	Стадия TNM / TNM staging	Гистология / Histology	Результаты имплантации кол-во приживления / общ. кол-во / Implantation results number of engraftment / total number
1	Бн / Bn	М / M	Удаление опухоли / Tumor removal	4,3 × 8,2 × 4,4 см / 4.3 × 8.2 × 4.4 cm	pT3N2M0	G1 плоскоклеточная карцинома с орогованием / G1 squamous cell keratinizing carcinoma	3/3
2	Ю / Yu	М / M	Удаление опухоли / Tumor removal	2,2 × 1,6 см / 2.2 × 1.6 cm	pT4N2M0	G2 аденокарцинома / G2 adenocarcinoma	0/3
3	К / K	М / M	Удаление опухоли / Tumor removal	7,0 × 6,0 см / 7.0 × 6.0 cm	pT3N2M0	Плоскоклеточная карцинома / Squamous cell carcinoma	2/3
4	М / M	М / M	Удаление опухоли / Tumor Removal	18 × 2 мм / 18 × 2 mm	pT3N0M0	Плоскоклеточная карцинома / Squamous cell carcinoma	1/3
5	Бв / Bv	Ж / F	Удаление опухоли / Tumor removal	3,0 × 3,5 см / 3.0 × 3.5 cm	pT4N2M1	Аденокарцинома / Adenocarcinoma	1/3
6	У / U	М / M	Удаление опухоли / Tumor removal	4,8 × 4,7 × 4,2 см / 4.8 × 4.7 × 4.2 cm	pT2aN0M0	Умеренно дифференцированная (G2) плоскоклеточная ороговевающая карцинома / Moderately differentiated (G2) squamous cell keratinizing carcinoma	0/3
7	Т / T	М / M	Удаление опухоли / Tumor removal	2,7 × 2,5 × 3,8 см / 2.7 × 2.5 × 3.8 cm	cT2N2M0	G2 плоскоклеточная карцинома с инвазией стенки бронха / G2 squamous cell carcinoma with bronchial wall invasion	2/3
8	Ст / St	М / M	Удаление опухоли / Tumor removal	6,6 × 7,4 × 4,1 мм / 6.6 × 7.4 × 4.1 mm	pT3N2M0	Низкодифференцированная плоскоклеточная неороговевающая карцинома G3 / Low differentiated squamous cell nonkeratinizing carcinoma G3	1/3
9	Н / N	М / M	Удаление опухоли / Tumor removal	2,1 × 1,9 см / 2.1 × 1.9 cm	pT2N2M0	Аденокарцинома / Adenocarcinoma	2/3
10	Бр / Br	Ж / F	Удаление опухоли / Tumor removal	1,7 × 1,5 × 1,5 см / 1.7 × 1.5 × 1.5 cm	pT2bN1M0	Плоскоклеточная карцинома / Squamous cell carcinoma	0/3
11	Р / R	М / M	Удаление опухоли / Tumor removal		T2bN0M1	Аденокарцинома / Adenocarcinoma	3/3
12	Пх / Pkh	Ж / F	Удаление опухоли / Tumor removal	4,5 × 3,5 × 5,0 см / 4.5 × 3.5 × 5.0 cm	cT1N1M0	Плоскоклеточный рак / Squamous cell cancer	2/3
13	Е / E	Ж / F	Удаление опухоли / Tumor removal	3 × 3,2 см / 3 × 3.2 cm	cT2N2M0	Аденокарцинома, с наличием мутации в 19 экзоне гена EGFR / Adenocarcinoma with mutation in the 19th exon of EGFR gene	1/3
14	Мл / Ml	Ж / F	Удаление опухоли / Tumor removal	3,5 × 3,0 × 3,0 см / 3.5 × 3.0 × 3.0 cm	cT2N2M0	Аденокарцинома / Adenocarcinoma	3/3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования была проведена трансплантация опухолевого материала иммунодефицитным мышам для создания PDX-модели НМРЛ от 14 пациентов, от 11 из которых наблюдалось успешное приживание. Лишь ксенографты, полученные от 3-х доноров (Бн; Р; Мл), в 100 % случаев показали успешную адаптацию и рост (табл. 1). Последние были взяты нами для создания дальнейших генераций PDX. При этом в случаях успешной трансплантации опухолевого материала рост наблюдался уже с 8 суток после имплантации. Всего нами было зарегистрировано приживание опухолевого материала у 21 мыши из 42, что составляет 50 %.

Для определения чувствительности PDX-моделей к цисплатину была создана их третья генерация от каждого из трех доноров (Бн; Р; Мл). Экспериментальные данные, характеризующие динамику показателя индекса прироста опухоли в опытных ($n = 10$) и контрольных ($n = 10$) группах, приведены на рисунке 2.

Значения индекса прироста опухолевых узлов у мышей с трансплантированным PDX от пациента Бн. в группе с воздействием цисплатина были статистически значимо ниже в сравнении с группой контроля, через 8 суток, с момента введения препарата и до окончания эксперимента ($p = 0,00005$; $0,035$; $0,00004$; $0,00004$; $0,0003$; $0,0002$; $0,0006$). Максимальные различия между группами наблю-

Таблица 2. Средние значения индекса прироста опухолей – PDX рака легкого от пациентов Бн., Мл. и Р. в контрольных и опытных группах

Table 2. Mean values of the tumor growth index – PDX of lung cancer from patients Bn., Jr. and R. in the control and experimental groups

Пациенты / Patients	Группы / Groups	Индекс прироста / Growth index								
		1	4	8	11	15	18	22	25	29
Бн. / Bn.	Контроль / Control	1	1,2	2,9	4,0	6,5	9,8	10,3	11,4	16,1
	Цисплатин / Cisplatin	1	1,1	1,4	2,3	3,3	5,3	8,9	10,0	12,0
Мл. / Ml.	Контроль / Control	1	1,1	2,8	4,1	6,4	9,8	10,2	11,5	15,8
	Цисплатин / Cisplatin	1	1,2	2,6	3,8	5,8	6,6	8,0	9,3	11,0
Р. / R.	Контроль / Control	1	1,7	3,3	4,4	6,2	8,5	10,4	15,3	18,2
	Цисплатин / Cisplatin	1	1,4	2,7	3,7	4,8	7,4	9,3	14,6	17,1

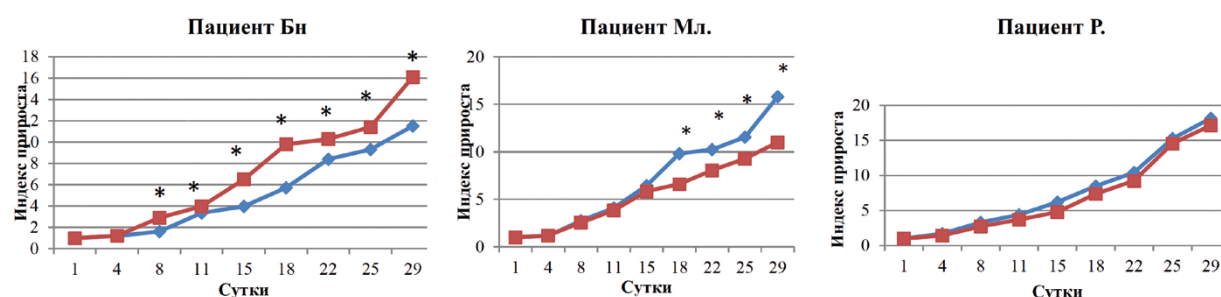


Рис. 2. Динамика роста PDX рака легкого контрольной группы ($n = 10$) и группы с воздействием цисплатина ($n = 10$). А – пациент Бн., В – пациент Мл., С – Пациент Р.

Примечания: синяя кривая отражает динамику прироста опухоли в группе, получавшей Цисплатин, красная – в группе контроля; * – статистически значимые различия между экспериментальной и контрольной группой по критерию Манна-Уитни ($p < 0,001$).

Fig. 2. Growth dynamics of lung cancer PDX in the control group ($n = 10$) and the group with cisplatin ($n = 10$). А – patient Bn., В – patient Ml., С – patient R. Notes: the blue curve shows the dynamics of tumor growth in the group receiving cisplatin, the red curve – dynamics in the control group; * – statistically significant differences between the experimental and control groups by the Mann-Whitney criterion ($p < 0.001$).

дались на 8, 15 и 18-е сутки после начала введения препаратов (индекс прироста опухоли экспериментальной группы был меньше, чем индекс прироста опухоли группы контроля в 1,8, 1,6 и 1,7 раз соответственно ($p < 0,01$)) (табл. 2).

Значения индекса прироста ксенографтов от пациента Мл. в группе с воздействием цисплатина были статистически значимо ниже в сравнении с группой контроля на 18-е сутки с момента введения препарата и до окончания эксперимента ($p = 0,00004$; $0,00006$; $0,0001$; $0,00004$). Максимальные различия между группами наблюдались на 18-е и 29-е сутки после начала воздействия: индекс прироста опухоли экспериментальной группы был меньше по сравнению с индексом прироста опухоли группы контроля в 1,5 и 1,4 раза соответственно ($p < 0,01$) (табл. 2).

У ксенографтов от пациента Р. статистически значимых различий индекса прироста опухолей между контрольной и опытной группами обнаружено не было (табл. 2). Таким образом, данная PDX-модель оказалась нечувствительной к воздействию цисплатина.

Для оценки противоопухолевой эффективности цисплатина в отношении PDX-моделей рака легкого от пациентов Бн., Р. и Мл. был рассчитан показатель Т/С % в последний день эксперимента (рис. 3).

Наименьшее значение показателя Т/С % – 66,8 % наблюдалось в группе, в которой донором был пациент Мл. Наибольшее значение данного показателя отмечали в группе донора Р. – Т/С % = 90,51 %. Значение Т/С % в третьей группе составило 68,98 %. Таким образом, наибольший противоопухолевый эффект цисплатина достигается в группах, в которых донорами опухолевого материала были пациенты Мл. и Бн. Интересно, что в этих группах были опухоли разного гистотипа, а именно Мл. – аденокарцинома легкого, Бн. – плоскоклеточный рак легкого.

Нами был проведен сравнительный гистологический анализ донорских опухолей PDX рака легкого, который продемонстрировал сохранение первоначального гистотипа всеми ксенографтами, полученными от трех пациентов: Бн.; Р.; Мл. (рис. 4).

Злокачественное новообразование, полученное от пациента Бн., как и ксенографт, были диагностированы как плоскоклеточная карцинома с ороговением. Первичные опухоли и созданные ксенографты от пациентов Мл. и Р. были верифицированы как низкодифференцированная аденокарцинома с некротическими очагами.

EGFR – трансмембранный рецептор, активирующийся при связывании с эпидермальным фактором роста, трансформирующим фактором роста- α , амфирегулином. При активации EGFR внутри клетки запускается каскад биохимических реакций, приводящих к повышению пролиферации малигнизированных (опухолевых) клеток, росту опухоли, стимуляции процессов инвазии, патологического ангиогенеза и метастазирования. Известны активирующие мутации гена EGFR, связанные с чувствительностью либо устойчивостью к ингибиторам тирозинкиназы [19].

При анализе донорского материала и PDX рака легкого от пациентов Бн., Мл. и Р. был проведен ПЦР-тест в реальном времени для идентификации некоторых мутаций в гене EGFR: Del Ex_19; L858R; T790M; L861Q; G719X; S798I; инсерции в 20 экзоне. Белок EGFR является трансмембранным рецептором, при активации которого происходит ряд биохимических процессов в малигнизированных клетках, способствующих прогрессии опухоли [17]. Согласно полученным данным во всех образцах (по 3 образца опухоли донора и реципиента) перечисленные выше мутации обнаружены не были. Таким образом, можно говорить о соответствии донорских опухолей полученным нами ксенографтам в аспекте отсутствия мутаций в гене EGFR. Данный факт может косвенно указывать на единообразие ответной реакции человеческих опухолей и PDX-моделей на

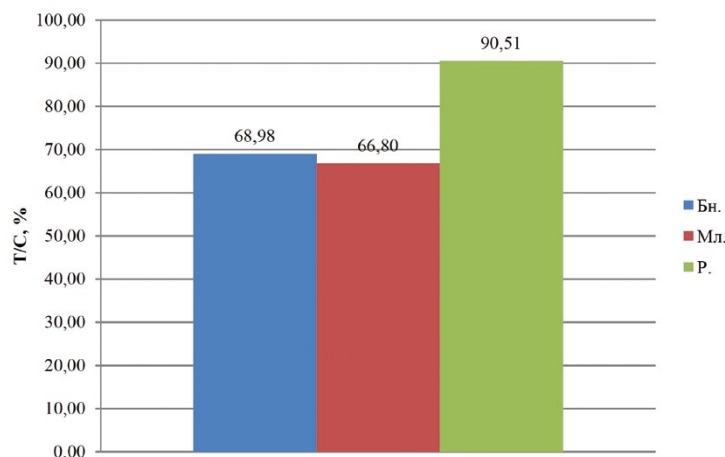


Рис. 3. Показатель Т/С % в экспериментальных группах в последний день эксперимента.

Fig. 3. T/C % in the experimental groups on the last day of the experiment.

противоопухолевую терапию, например, на воздействие ингибиторами тирозинкиназы [20].

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, приживление ксенотрансплантата происходит в течение 2–4 мес. и зависит от гистотипа опухоли, ее агрессивности, линии мышей-реципиентов, процентного соотношения малигнизированных клеток в имплантируемом материале [21; 22]. В нашей работе заметный рост PDX отмечался уже на 8-е сутки после перевивки опухолевого материала. При этом успешное приживление ксенографтов отмечалось у 21 мыши из 42, что составляет 50 % (. Данные показатели явля-

ются довольно успешным результатом в сравнении с литературными данными [23].

Проведенный сравнительный гистологический анализ опухолевого материала от 3-х пациентов показал сохранение PDX-моделями первоначального гистотипа, что согласуется с результатами работ других ученых [24]. Также нами было продемонстрировано идентичность полученных ксенографтов от 3-х пациентов донорской опухоли в аспекте анализа наличия мутаций в гене EGFR, что доказывает ценность данных PDX-моделей для использования для доклинических исследований веществ с потенциальной противоопухолевой активностью [25].

В исследовании чувствительности PDX-моделей к цисплатину – цитостатику, широко используемому

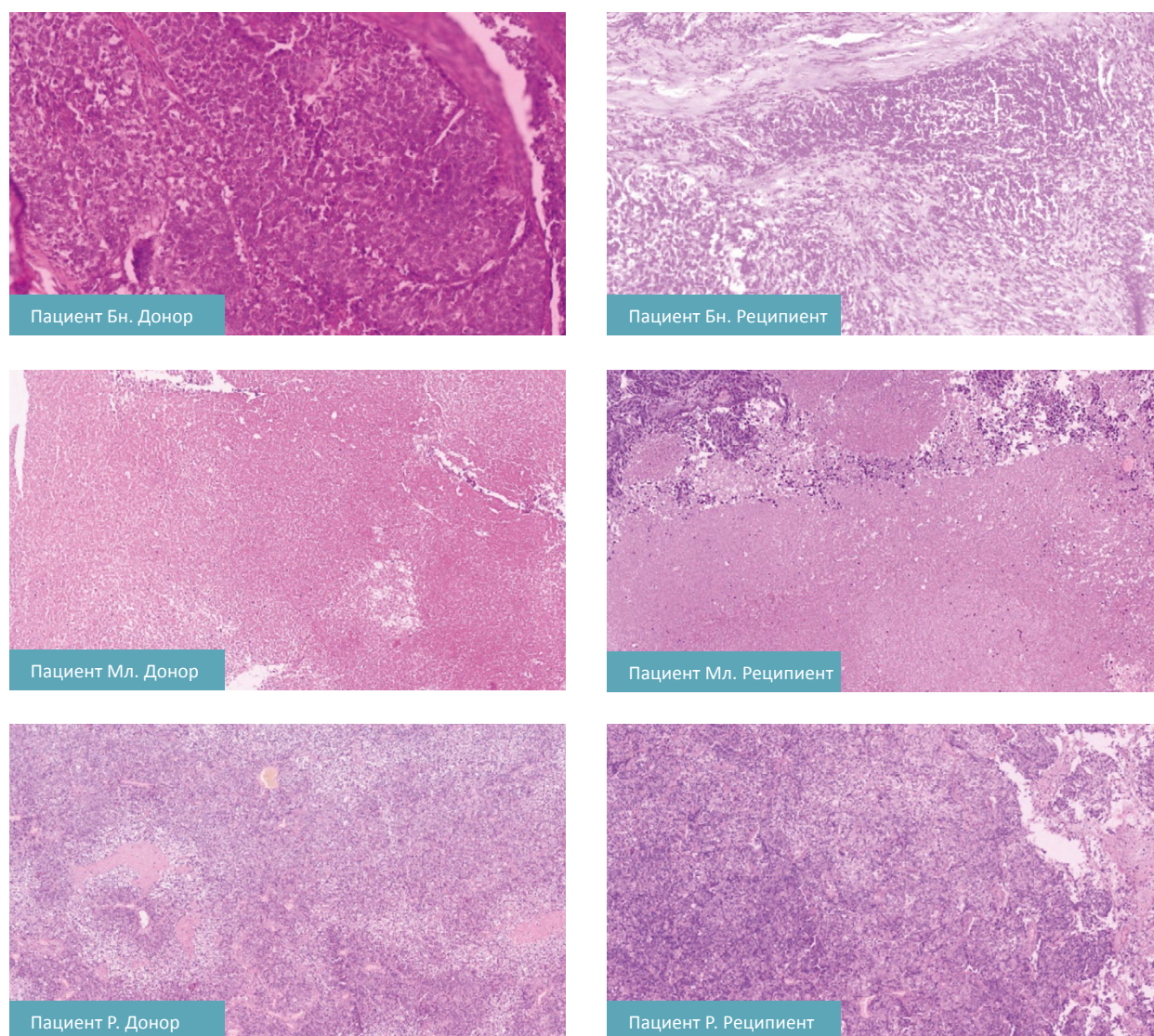


Рис. 4. Немелкоклеточный рак легкого: опухолевые узлы доноров и реципиентов (PDX). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 200$.

Fig. 4. Non-small cell lung cancer: tumor nodes in donors and recipients (PDX). H&E staining. Magnification: $\times 200$.

в клинической практике, в том числе и терапии НМРЛ, в ксенографтах, полученных от двух пациентов из трех и подвергшихся воздействию цисплатина, наблюдалось статистически значимое замедление скорости роста по сравнению с контролем. Таким образом, реакция данных PDX-моделей на химиотерапию может отражать реакцию пациентов на подобное воздействие в различных клинических испытаниях [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования было отмечено успешное приживление опухолевого материала (НМРЛ) в организме иммунодефицитных мышей от 11 па-

циентов из 14. При этом 100 %-й успех имплантации был достигнут уже в 1-м пассаже при ксенотрансплантации от 3-х пациентов: Бн., Мл. и Р. Данные ксенографты были взяты для создания следующих генераций и дальнейших исследований, которые выявили идентичность PDX-моделей и донорских опухолей по гистотипу и наличию мутаций в гене EGFR. Ксенографты от 2-х пациентов (Бн. и Мл.) проявили чувствительность к цисплатину. Таким образом, данные PDX-модели могут быть рекомендованы в качестве тест-систем для доклинических исследований эффективности новых фармакологических субстанций с потенциальной противоопухолевой активностью.

Список источников

1. Кит О. И., Франциянц Е. М., Меньшенина А. П., Миосеенко Т. И., Ушакова Н. Д., Попова Н. Н. и др. Роль плазмолитической ксенотерапии в коррекции острых последствий хирургической менопаузы у больных раком шейки матки. Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2016;(117):472–486.
2. Тихонова С. Н., Розенко Д. А., Ушакова Н. Д., Попова Н. Н., Скопинцев А. М., Шульга А. В., и др. Оптимизация анестезиологической тактики в хирургическом лечении первично-множественного немелкоклеточного рака лёгкого. Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer. 2021;2(2):42–49. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-5>
3. Трахтенберг А. Х., Колбанов К. И., Седых С. А. Особенности диагностики и лечения рака легкого. Пульмонология. 2008;(4):5–17. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-4-5-17>
4. 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>
5. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. 2019. Доступно по: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>, Дата обращения: 11.04.2022.
6. Kit OI, Shikhlyarova AI, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, Kuzmenko TS, Zhukova GV, et al. Theory of health: successful translation into the real life. General biological prerequisites. Cardiometry. 2015;(7):11–17. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.1117>
7. Hidalgo M, Amant F, Biankin AV, Budinská E, Byrne AT, Caldas C, et al. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research. Cancer Discov. 2014 Sep;4(9):998–1013. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0001>
8. Lee NP, Chan CM, Tung LN, Wang HK, Law S. Tumor xenograft animal models for esophageal squamous cell carcinoma. J Biomed Sci. 2018 Aug 29;25(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0468-7>
9. Кит О. И., Колесников Е. Н., Максимов А. Ю., Протасова Т. П., Гончарова А. С., Лукбанова Е. А. Методы создания ортотопических моделей рака пищевода и их применение в доклинических исследованиях. Современные проблемы науки и образования. 2019;(2):96.
10. Williams SA, Anderson WC, Santaguida MT, Dylla SJ. Patient-derived xenografts, the cancer stem cell paradigm, and cancer pathobiology in the 21st century. Lab Invest. 2013 Sep;93(9):970–982. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.92>
11. Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval. 2004. <https://doi.org/10.1007/978-1-59259-739-0>
12. Qiu W, Su GH. Challenges and advances in mouse modeling for human pancreatic tumorigenesis and metastasis. Cancer Metastasis Rev. 2013 Jun;32(1–2):83–107. <https://doi.org/10.1007/s10555-012-9408-2>
13. DeRose YS, Wang G, Lin Y-C, Bernard PS, Buys SS, Ebbert MTW, et al. Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes. Nat Med. 2011 Oct 23;17(11):1514–1520. <https://doi.org/10.1038/nm.2454>
14. Li S, Shen D, Shao J, Crowder R, Liu W, Prat A, et al. Endocrine-therapy-resistant ESR1 variants revealed by genomic characterization of breast-cancer-derived xenografts. Cell Rep. 2013 Sep 26;4(6):1116–1130. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.08.022>
15. Ledford H. US cancer institute to overhaul tumour cell lines. Nature. 2016 Feb 25;530(7591):391. <https://doi.org/10.1038/nature.2016.19364>
16. Ji X, Chen S, Guo Y, Li W, Qi X, Yang H, et al. Establishment and evaluation of four different types of patient-derived xenograft models. Cancer Cell Int. 2017;17:122. <https://doi.org/10.1186/s12935-017-0497-4>
17. Миндарь М. В., Лукбанова Е. А., Кит С. О., Анисимов А. Е., Егоров Г. Ю., Воловик В. Г. Значение иммунодефицитных мы-

шей для экспериментальных и доклинических исследований в онкологии. Сибирский научный медицинский журнал. 2020;40(3):10–20. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200302>

18. Колесников Е. Н., Лукбанова Е. А., Ванжа Л. В., Максимов А. Ю., Кит С. О., Гончарова А. С. и др. Способ проведения наркоза у мышей Balb/c Nude при оперативных вмешательствах. Патент RU № 2712916, опубликовано 03.02.2020, Бюллетень № 4.

19. Сакаева Д. Д., Гордиев М. Г. Основные механизмы резистентности к ингибиторам тирозинкиназы EGFR. Фарматека. 2017;(8(341)):59–65.

20. Якунина Е. Ю., Мошев А. В., Модестов А. А. Определение мутации гена EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Сибирское медицинское обозрение. 2016;(5(101)):112–113.

21. Morton CL, Houghton PJ. Establishment of human tumor xenografts in immunodeficient mice. Nat Protoc. 2007;2(2):247–250. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.25>

22. Marangoni E, Poupon M-F. Patient-derived tumour xenografts as models for breast cancer drug development. Curr Opin Oncol. 2014 Nov;26(6):556–561. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000133>

23. 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>

24. Ji X, Chen S, Guo Y, Li W, Qi X, Yang H, et al. Establishment and evaluation of four different types of patient-derived xenograft models. Cancer Cell Int. 2017;17:122. <https://doi.org/10.1186/s12935-017-0497-4>

25. Zhang J, Jiang D, Li X, Lv J, Xie L, Zheng L, et al. Establishment and characterization of esophageal squamous cell carcinoma patient-derived xenograft mouse models for preclinical drug discovery. Lab Invest. 2014 Aug;94(8):917–926. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.77>

References

1. Kit OI, Frantsiyants EM, Menshenina AP, Moiseenko TI, Ushakova ND, Popova NN, et al. Role of plasmapheresis and xenon therapy in correcting the acute effects of surgical menopause in patients with cervical cancer. Polythematic Online Electronic Scientific Journal of the Kuban State Agrarian University. 2016;(117):472–486. (In Russ.).

2. Tikhonova SN, Rozenko DA, Ushakova ND, Popova NN, Skopintsev AM, Shulga AV, et al. Optimization of anesthetic tactics in the surgical treatment of multiple primary non-small cell lung cancer. South Russian Journal of Cancer. 2021;2(2):42–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-5>

3. Trakhtenberg AK, Kolbanov KI, Sedykh SA. Character features of diagnosis and treatment of lung carcinoma. Pulmonologiya. 2008;(4):5–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-4-5-17>

4. 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>

5. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. 2019. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>, Accessed: 11.04.2022.

6. Kit OI, Shikhlyarova AI, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, Kuzmenko TS, Zhukova GV, et al. Theory of health: successful translation into the real life. General biological prerequisites. Cardiometry. 2015;(7):11–17. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.1117>

7. Hidalgo M, Amant F, Biankin AV, Budinská E, Byrne AT, Caldas C, et al. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research. Cancer Discov. 2014 Sep;4(9):998–1013. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0001>

8. Lee NP, Chan CM, Tung LN, Wang HK, Law S. Tumor xenograft animal models for esophageal squamous cell carcinoma. J Biomed Sci. 2018 Aug 29;25(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0468-7>

9. Kit OI, Kolesnikov EN, Maksimov AYU, Protasova TP, Goncharova AS, Lukbanova EA. Methods of creation and application of orthotopic models of esophageal cancer in preclinical studies. Modern Problems of Science and Education. 2019;(2):96. (In Russ.).

10. Williams SA, Anderson WC, Santaguida MT, Dylla SJ. Patient-derived xenografts, the cancer stem cell paradigm, and cancer pathobiology in the 21st century. Lab Invest. 2013 Sep;93(9):970–982. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.92>

11. Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval. 2004. <https://doi.org/10.1007/978-1-59259-739-0>

12. Qiu W, Su GH. Challenges and advances in mouse modeling for human pancreatic tumorigenesis and metastasis. Cancer Metastasis Rev. 2013 Jun;32(1–2):83–107. <https://doi.org/10.1007/s10555-012-9408-2>

13. DeRose YS, Wang G, Lin Y-C, Bernard PS, Buys SS, Ebbert MTW, et al. Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes. Nat Med. 2011 Oct 23;17(11):1514–1520. <https://doi.org/10.1038/nm.2454>

14. Li S, Shen D, Shao J, Crowder R, Liu W, Prat A, et al. Endocrine-therapy-resistant ESR1 variants revealed by genomic characterization of breast-cancer-derived xenografts. Cell Rep. 2013 Sep 26;4(6):1116–1130. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.08.022>

15. Ledford H. US cancer institute to overhaul tumour cell lines. Nature. 2016 Feb 25;530(7591):391. <https://doi.org/10.1038/nature.2016.19364>

16. Ji X, Chen S, Guo Y, Li W, Qi X, Yang H, et al. Establishment and evaluation of four different types of patient-derived xenograft models. *Cancer Cell Int.* 2017;17:122. <https://doi.org/10.1186/s12935-017-0497-4>
17. Mindar MV, Lukbanova EA, Kit SO, Anisimov AE, Egorov GYu, Volovik VG. Importance of immunodeficient mice for experimental and preclinical studies in oncology. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2020;40(3):10–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200302>
18. Kolesnikov EN, Lukyanova EA, Vanzha LV, Maksimov AY, Kit SO, Goncharova AS, et al. The method of anesthesia in Balb/c Nude mice during surgical interventions. Patent RU No. 2712916, published 03.02.2020, Bulletin No. 4. (In Russ.).
19. Sakaeva DD, Gordiev MG. Basic mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Pharmateca.* 2017;(8(341)):59–65. (In Russ.).
20. Yakunina EYu, Moshev AV, Modestov AA. Defining EGFR mutations for patients with non-small cell lung cancer. *Siberian Medical Review.* 2016;(5(101)):112–113. (In Russ.).
21. Morton CL, Houghton PJ. Establishment of human tumor xenografts in immunodeficient mice. *Nat Protoc.* 2007;2(2):247–250. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.25>
22. Marangoni E, Poupon M-F. Patient-derived tumour xenografts as models for breast cancer drug development. *Curr Opin Oncol.* 2014 Nov;26(6):556–561. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000133>
23. 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>
24. Ji X, Chen S, Guo Y, Li W, Qi X, Yang H, et al. Establishment and evaluation of four different types of patient-derived xenograft models. *Cancer Cell Int.* 2017;17:122. <https://doi.org/10.1186/s12935-017-0497-4>
25. Zhang J, Jiang D, Li X, Lv J, Xie L, Zheng L, et al. Establishment and characterization of esophageal squamous cell carcinoma patient-derived xenograft mouse models for preclinical drug discovery. *Lab Invest.* 2014 Aug;94(8):917–926. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.77>

Информация об авторах:

Лукбанова Екатерина Алексеевна ✉ – научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>, SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861

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

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

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

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

Шатова Юлия Сергеевна – д.м.н., врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>, SPIN: 8503-3573, AuthorID: 294376

Маслов Андрей Александрович – д.м.н., профессор, главный врач ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-4578-9832>, SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Шапошников Александр Васильевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8857-9691>, SPIN: 8756-9438, AuthorID: 712823

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

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Information about authors:

Ekaterina A. Lukbanova ✉ – research fellow, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>, SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861

Maria V. Mindar – junior research fellow, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-9210>, SPIN: 5148-0830, AuthorID: 1032029

Elena A. Dzhenskova – Dr. Sci. (Biol.), associate professor, scientific secretary National Medical Research Center 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

Alexei Yu. Maksimov – Dr. Sci. (Med.), professor, deputy general director for advanced scientific research of the department of oncology 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 Author ID: 56579049500

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

Yuliana S. Shatova – Dr. Sci. (Med.), oncologist, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>, SPIN: 8503-3573, Author ID: 294376

Andrey A. Maslov – Dr. Sci. (Med.), professor, chief physician, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-4578-9832>, SPIN: 5963-5915, Author ID: 817983

Alexander V. Shaposhnikov – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the thoracoabdominal department, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8857-9691>, SPIN: 8756-9438, AuthorID: 712823

Ekaterina V. Zaikina – junior research fellow, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258

Yury N. Lazutin – Cand. Sci. (Med.), chief researcher, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, Author ID: 364457

Вклад авторов:

Лукбанова Е. А. – оформление рукописи, проведение эксперимента и гистологического анализа;

Миндарь М. В. – написание рукописи, оформление библиографии, редактирование рукописи;

Дженкова Е. А. – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи;

Максимов А. Ю. – редактирование рукописи;

Гончарова А. С. – концепция и дизайн исследования;

Шатова Ю. С. – дизайн исследования, написание рукописи, проведение эксперимента;

Маслов А. А. – концепция и дизайн исследования;

Шапошников А. В. – концепция и дизайн рукописи;

Заикина Е. В. – проведение эксперимента, оформление рукописи;

Лазутин Ю. Н. – редактирование рукописи.

Authors contribution:

Lukbanova E. A. – preparation of the manuscript, experiment and histological analysis;

Mindar M. V. – writing the manuscript, preparing the bibliography, editing the manuscript;

Dzhenkova E. A. – concept and design of the study, manuscript editing;

Maksimov A. Yu. – editing of the manuscript;

Goncharova A. S. – concept and design of the study;

Shatova Yu. S. – design of the study, writing the manuscript, conducting the experiment;

Maslov A. A. – concept and design of the study;

Shaposhnikov A. V. – concept and design of the manuscript;

Zaikina E. V. – carrying out the experiment, preparing the manuscript;

Lazutin Yu. N. – editing the manuscript.



МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В НАБЛЮДЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСАНАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ОПУХОЛЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ

С. А. Мясина^{1✉}, Т. П. Березовская¹, А. А. Невольских¹, В. А. Авдеенко²,
С. А. Иванов^{1,3,4}, А. Д. Каприн^{3,4,5}

1. МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация
 2. Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация
 3. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация
 4. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
 5. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
- ✉ samyalina@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) прямой кишки после трансанальной полнотолстой резекции опухоли.

Материалы и методы. В отделении МРТ МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России были отобраны МРТ изображения таза 25 больных раком прямой кишки после органосохраняющего хирургического лечения в объеме полнотолстой резекции опухоли за период с 2015 по 2020 гг.; из них 13 больных получили дополнительное лечение в объеме химиолучевой терапии и брахитерапии; у 13 больных проводились исследования в динамике для оценки процесса после проведенного лечения. МРТ картина оценивалась по Т2-ВИ в трех плоскостях и ДВИ с ИКД картой в области малого таза и прицельно в зоне иссечения опухоли. Показаниями к проведению МРТ были исключение продолженного роста опухоли в зоне хирургического вмешательства и клинические проявления несостоятельности швов в зоне иссечения опухоли.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы: 11 больных с нормальным течением послеоперационного периода у которых визуализировалась зона рубцовых изменений в области хирургического вмешательства с гипоинтенсивным сигналом в режиме Т2-ВИ, без признаков истинного ограничения диффузии, гипер- и средней интенсивности сигнала и 14 пациентов с выявленными отклонениями от нормальной картины. В их число входили 10 пациентов с выявленным рецидивом после проведенного хирургического лечения, у которых на фоне фиброзных изменений определялись дополнительные образования с признаками патологического МР сигнала, истинного ограничения диффузии, которые были расценены как рецидивные образования в зоне иссечения опухоли. У 4-х пациентов в зоне иссечения опухоли на фоне гипоинтенсивного сигнала от зоны фиброзных изменений визуализировался дефект в стенке прямой кишки с формированием жидкостных затеков, свидетельствующих о несостоятельности швов.

Заключение. МРТ может быть рекомендована как метод выбора для оценки состояния области таза после трансанальной эндоскопической микрохирургии (ТЭМ), позволяющий с высокой точностью исключить продолженный рост опухоли; оценить область таза на наличие отдаленных метастазов; определить дефект стенок в зоне иссечения опухолей. При этом МРТ обеспечивает безопасный динамический контроль.

Ключевые слова:

магнитно-резонансная томография, трансанальная резекция опухоли, рак прямой кишки

Для корреспонденции:

Мясина София Анатольевна – младший научный сотрудник отделения магнитно-резонансной томографии 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: samyalina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6686-5419>

SPIN: 9668-3834, AuthorID: 1105132

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Мясина С. А., Березовская Т. П., Невольских А. А., Авдеенко В. А., Иванов С. А., Каприн А. Д. Магнитно-резонансная томография в наблюдении больных после трансанальных резекций опухолей прямой кишки. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 77-85.

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-6>

Статья поступила в редакцию 24.02.2022; одобрена после рецензирования 07.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Мясина С. А., Березовская Т. П., Невольских А. А., Авдеенко В. А., Иванов С. А., Каприн А. Д., 2022

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN TERMS OF OBSERVATION OF PATIENTS AFTER TRANSANAL RESECTIONS OF RECTAL TUMORS

S. A. Myalina^{1✉}, T. P. Berezovskaya¹, A. A. Nevolskikh¹, V. A. Avdeenko², S. A. Ivanov^{1,3,4}, A. D. Kaprin^{3,4,5}

1. A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

2. National Research Nuclear University "MEPhI", Obninsk, Russian Federation

3. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

4. Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

5. P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

✉ samyalina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Was to study the results of magnetic resonance imaging (MRI) of the patients with malignant neoplasms (MN) of the rectum after transanal full-layer resection of the tumor.

Materials and methods. MRI images of the pelvis of 25 patients with rectal cancer after organ-preserving surgical treatment in the volume of full-layer excision of the tumor for the period from 2015 to 2020 of the MRI department of the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 13 patients received additional treatment in the volume of chemoradiotherapy and brachytherapy; 13 patients underwent dynamic studies to assess the process after treatment.

The MRI picture was evaluated by T2-WI in three planes and DWI with an ADC map in the pelvic region and aimed at the excision zone of the tumor.

Indications for MRI were the exclusion of continued tumor growth in the surgical intervention area and clinical manifestations of suture failure in the tumor excision area.

Results. All patients were divided into two groups: 11 patients with a normal course of the postoperative period where visualized a zone of scar changes in the area of surgical intervention with a low intensity signal in the T2-WI mode, without signs of true diffusion restriction, hyper- and the average intensity of the signal and 14 patients with identified deviations from the normal picture: of these 10 patients with a relapse after surgical treatment, who had additional formations with signs of pathological MR signal, true diffusion restriction, which were regarded as recurrent formations in the tumor excision zone, as well as 4 patients in the tumor excision zone, a defect in the rectal wall was visualized against the background of a low intensity signal from the zone of fibrous changes, with the formation of liquid leaks, indicating the insolvency of the seams.

Conclusion. The method of MRI can be recommended as the method of choice for assessing the pelvic region after transanal endoscopic microsurgery (TEM), which allows for high accuracy to exclude continued tumor growth; to assess the pelvic region for the presence of distant metastases; to determine the defect of the walls in the excision zone of tumors. MRI provides safe dynamic control.

Keywords:

magnetic resonance imaging, transanal resection of tumor, rectal cancer

For correspondence:

Sofiya A. Myalina – junior researcher of the magnetic resonance imaging department 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: samyalina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6686-5419>

SPIN: 9668-3834, AuthorID: 1105132

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Myalina S. A., Berezovskaya T. P., Nevolskikh A. A., Avdeenko V. A., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Magnetic resonance imaging in terms of observation of patients after transanal resections of rectal tumors. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 77-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-6>

The article was submitted 24.02.2022; approved after reviewing 07.04.2022; accepted for publication 07.06.2022.

Основным методом лечения больных раком прямой кишки (РПК) является хирургический [1]. На сегодняшний день существуют различные варианты радикального хирургического лечения опухолевых образований прямой кишки, такие как передняя резекция прямой кишки, низкая передняя резекция прямой кишки, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки и др. [2]. При аденомах и ранних формах РПК органосохраняющей альтернативой радикальной хирургии с резекцией/экстирпацией прямой кишки является трансанальная резекция опухоли, в том числе методом трансанальной эндоскопической микрохирургии (ТЭМ) [3], разработанным и внедренным профессором G. Buess в начале 1980-х гг. [4]. Для раннего РПК полнослойную резекцию опухоли рассматривают как адекватный метод хирургического лечения, позволяющий сохранить орган и его функцию. Вместе с тем, частота местных рецидивов при таком объеме операции является достаточно высокой, варьируясь от 4,7 % до 26 % в зависимости от глубины инвазии опухоли (категории Т) [5], что требует тщательного динамического наблюдения после хирургического лечения. Кроме того, не исключена возможность развития послеоперационных осложнений, включающих расхождение швов, формирование абсцессов и пр. [6], также нуждающихся в своевременном выявлении для коррекции лечения. До настоящего времени не существует единых рекомендаций по наблюдению таких пациентов после операции, как правило, проводится клиническое наблюдение с эндоскопическим исследованием каждые 6 мес. в течение 2 лет, рекомендации по использованию лучевых методов диагностики ограничены включением трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) [5].

В настоящее время оптимальным методом визуализации при РПК считается магнитно-резонансная томография (МРТ), рекомендуемая для оценки распространенности опухоли и эффективности неоадьювантного лечения и обеспечивающая точную диагностическую информацию для выбора лечебной тактики [7]. Отсутствие лучевой нагрузки при МРТ позволяет обеспечить безопасное динамическое наблюдение. Однако возможности метода в мониторинговании больных РПК, получивших хирургическое лечение в объеме трансанальной резекции опухоли изучены недостаточно.

Цель исследования: изучить результаты МРТ наблюдения больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) прямой кишки после трансанальной полнослойной резекции опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для включения в исследование в базе данных отделения МРТ МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России были отобраны МРТ изображения таза 25 больных РПК после органосохраняющего хирургического лечения в объеме полнослойного иссечения опухоли за период с 2015 по 2020 гг. Основными показаниями к МРТ у больных в процессе наблюдения после хирургического лечения были:

- клиническое подозрение на наличие несостоятельности швов в зоне иссечения опухоли;
- исключение продолженного роста опухоли в зоне хирургического вмешательства.

МРТ исследование было выполнено на 1,5 Тл МР-томографе с получением T2-ВИ малого таза в трех ортогональных плоскостях, T1-ВИ в коронарной плоскости, ДВИ с картой ИКД и прицельного T2-ВИ с высоким разрешением зоны иссечения опухоли, как минимум, в аксиальной плоскости.

Критериями включения были:

- а) наличие гистологически подтвержденного ЗНО прямой кишки, локализованного в пределах 15 см от анального края;
- б) хирургическое лечение, выполненное в объеме полнослойной трансанальной резекции опухоли.

Критерием исключения было наличие выраженных артефактов МР-изображения, препятствовавшее его адекватной интерпретации; отсутствие данных клинико-лабораторного наблюдения и гистологической верификации рецидива.

В исследование было включено 25 больных (16 женщин и 9 мужчин в возрасте от 24 до 88 лет). В предоперационном периоде 7 больных получили неоадьювантную химиолучевую терапию (ХЛТ). В послеоперационном периоде 5 пациентов получили адьювантную ХЛТ, 1 пациент прошел курс брахитерапии. Из 25 пациентов 23 больных имели гистологически подтвержденную аденокарциному прямой кишки

Таблица 1. Распределение больных РПК в зависимости от категории Т (по классификации TNM)
Table 1. Distribution of RC patients depending on category T (according to TNM classification)

pT n	TinSitu	T1	T2	T3	Стадия не уточнена / Stage not defined	Bcero / Total of
	1	8	6	5	5	25

Примечание: n – количество пациентов. Note: n – is the number of patients.

и 2 пациента – плоскоклеточный рак. Распределение больных РПК в зависимости от патоморфологической категории Т (по классификации TNM) представлено в таблице 1.

Всего 25 больным было проведено 45 МРТ-исследований в сроки от 2-х дней до 46 мес. после проведенного лечения. У 13 больных проводились исследования в динамике (табл. 2).

Анализ МР-картины

При анализе МР-картины в зоне удаленной опухоли считали нормальным наличие гипоинтенсивного сигнала на Т2-ВИ, соответствовавшего рубцово-фиброзным изменениям, отсутствие признаков ограничения диффузии, отсутствие дефектов стенки кишки и пристеночных скоплений жидкости и газа; в области таза нормальной МР-картине соответствовало отсутствие дополнительных образований и отграниченных скоплений жидкости, увеличенных лимфоузлов у стенок таза (более 7 мм по короткой оси) и в мезоректуме (более 5 мм).

Все отклонения от указанной в качестве нормы МР-картины считали признаками патологии, которые требовали гистологического подтверждения или динамического наблюдения.

Верификация результатов МРТ была проведена у всех пациентов в рамках клинического наблюдения с комплексным клинико-лабораторным обследованием, в том числе у 8 больных с использованием эндоскопических и патоморфологических методов диагностики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании анализа МР-картины все пациенты были разделены на две группы: с нормальной МР-картиной (11 больных) и с отклонениями от нее (14 больных).

В группу с нормальной МР-картиной было отнесено 11 больных. При клинико-лабораторном и эндо-

скопическом обследовании у них на момент проведения МРТ признаков послеоперационных осложнений и прогрессирования опухолевого процесса выявлено не было.

У пациентов с нормальным течением послеоперационного периода в зоне резекции опухоли визуализировались рубцовые ткани, с гипоинтенсивным сигналом в режиме Т2-ВИ, без признаков истинного ограничения диффузии, без включений высокой и средней интенсивности сигнала, без увеличения и структурных изменений в мезоректальных и латеральных тазовых лимфоузлах.

В группу с отклонениями от нормальной МР-картины было отнесено 14 пациентов: у 4 пациентов были выявлены признаки несостоятельности швов в зоне иссечения опухоли; у 10 пациентов – признаки рецидива после проведенного хирургического лечения.

МР-картина при несостоятельности швов

У 4 пациентов на участке ушитой кишечной стенки визуализировался дефект протяженностью от 2 мм до 2 см, характеризовавшийся Т2-гиперинтенсивным сигналом за счет заполнявшей его жидкости. У троих из них рядом со стенкой кишки на уровне дефекта сформировались жидкостные затеки, содержащие пузырьки газа (рис. 2).

МРТ-наблюдение было проведено у троих из 4 пациентов, одна пациентка вышла из-под наблюдения. Восстановление целостности кишки в зоне дефекта, сопровождавшееся резорбцией скопления жидкости у стенки кишки, было отмечено у двоих пациентов после наложения разгрузочной колостомы в срок до 19 недель (рис. 2); у одной пациентки при наблюдении в течение 6 месяцев после ТЭМ восстановления стенки кишки достигнуто не было, вследствие чего ей была выполнена передняя резекция прямой кишки.

Кроме того, у двоих пациентов с несостоятельностью швов кишечной стенки определялись изменения в пресакральной и забрюшинной клетчатке в виде отека и множественных пузырьков газа, что было

Таблица 2. Распределение обследованных больных РПК по срокам после выполнения ТЭМ

Table 2. Distribution of examined RC patients by time after TEM

МРТ / MRI	До 1 нед / Up to 1 week	От 1 нед до 4 нед / From 1 week up to 4	От 4 до 8 нед / From 4 weeks up to 8	От 8 нед до 1 года / From 8 weeks up to 1 year	От 1 до 2 лет / From 1 year up to 2 years	От 2 до 3 лет / From 2 years up to 3 years	Более 3 лет / Greater than 3 year	Всего / Total of
Первичное, n / Primary, n	3	–	1	12	5	1	–	22
Повторное, n / Repetitive, n	1	2	1	9	5	4	1	23

Примечание: n – количество исследований. Note: n – is the number of studies.

расценено как пресакральная и ретроперитонеальная эмфизема, возникшая за счет попадания углекислого газа при его инсуфляции в просвет кишки во время проведения процедуры (рис. 2). Эти изменения не

потребовали дополнительного лечения. Самопроизвольная резорбция газа в пресакральной клетчатке была отмечена в обоих случаях при повторных МРТ исследованиях на сроке 3 и 19 недель.

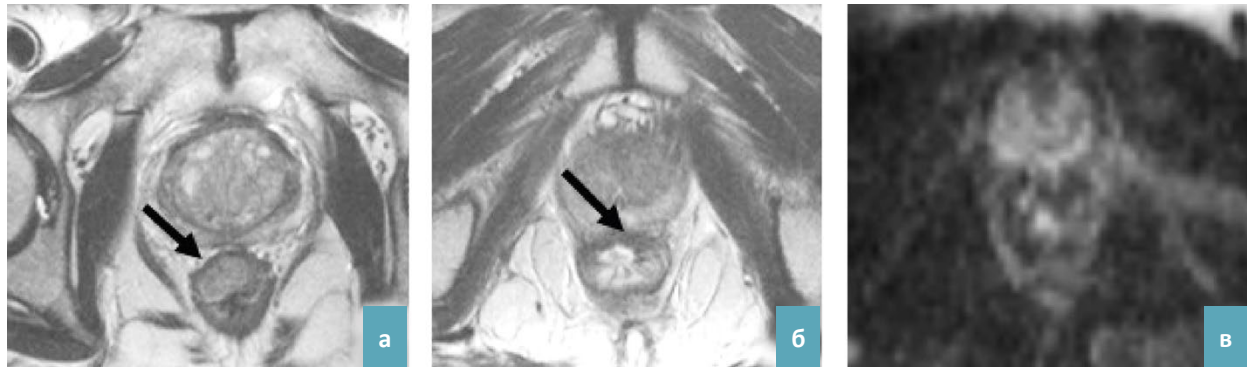


Рис. 1. МРТ таза больного С, 64 лет с диагнозом РПК рТ3 до лечения (а) и через 12 недель после ТЭМ (б, в): Т2-ВИ высокого разрешения в аксиальной плоскости на уровне опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки (а, стрелка); на уровне формирования фиброзного рубца после иссечения опухоли (б, стрелка), ДВИ (в) – ограничение диффузии на уровне рубца отсутствует.

Fig. 1. MRI of the pelvis of a 64-year-old patient with a diagnosis of RC RT3 after treatment (a) and 12 weeks after TEM (b, c): High-resolution T2-WI in the axial plane at the level of the tumor in the lower ampullary rectum (a, arrow); at the level of formation of a fibrous scar after excision of the tumor (b, arrow), DWI (c) – there is no restriction of diffusion at the level of the scar.

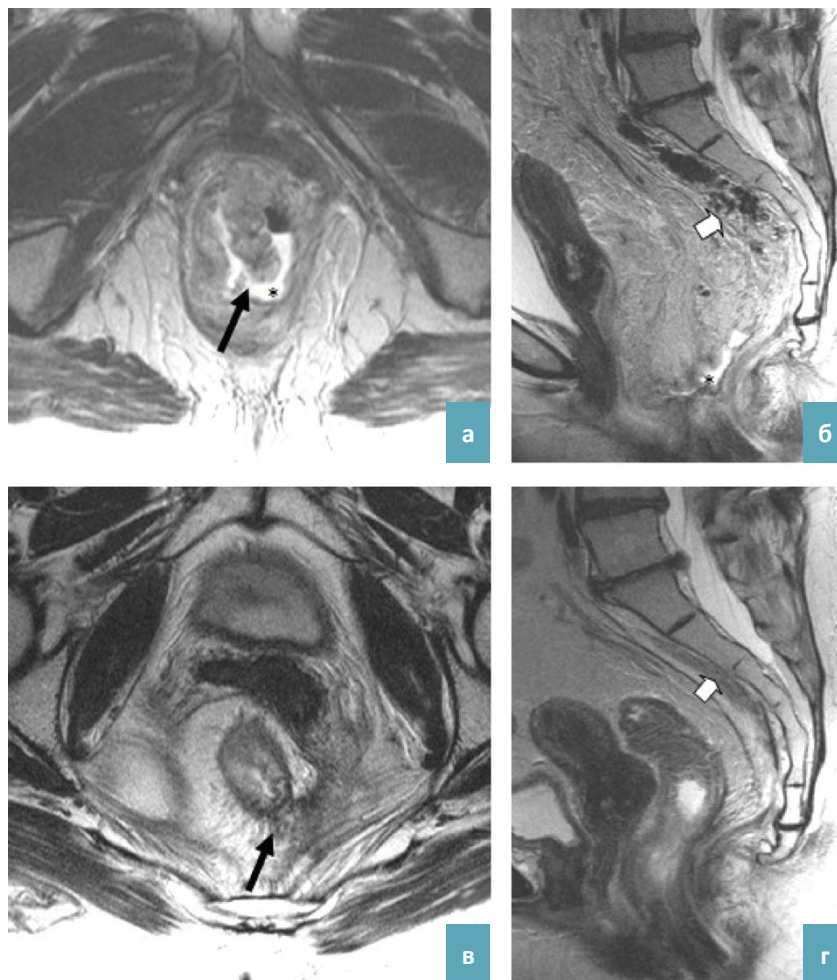


Рис. 2. МРТ таза больной Г, 45 лет с диагнозом РПК рТ1 через 4 дня после ТЭМ (а, б) и через 12 нед. после разгрузочной колостомы (в,г): Т2-ВИ высокого разрешения в аксиальной плоскости на уровне иссечения опухоли – а) дефект стенки кишки (черная стрелка) с пристеночным скоплением жидкости и газа (звездочка) и в) последующая регрессия указанных изменений с формированием рубцовых изменений в стенке кишки и мезоректальной клетчатке (черная стрелка); Т2-ВИ в сагиттальной плоскости – б) пристеночное скопление жидкости (звездочка) и пузырьки газа в пресакральной клетчатке (белая стрелка) и г) резорбция скопления жидкости и пузырьков газа с фиброзными изменениями в пресакральной клетчатке.

Fig. 2. MRI of the pelvis of patient G, 45 years old with a diagnosis of RC RT1 4 days after TEM (a, b) and 12 weeks after unloading colostomy (c,d): High-resolution T2-WI in the axial plane at the level of excision of the tumor – a) defect of the intestinal wall (black arrow) with parietal accumulation of fluid and gas (asterisk) and c) subsequent regression of these changes with the formation of cicatricial changes in the intestinal wall and mesorectal tissue (black arrow); T2-WI in the sagittal plane – b) parietal fluid accumulation (asterisk) and gas bubbles in the presacral tissue (white arrow) and d) resorption of fluid accumulation and gas bubbles with fibrous changes in the presacral tissue.

Таблица 3. Характеристика рецидивов после ТЭМ по данным МРТ
Table 3. Characteristics of relapses after TEM according to MRI data

№	Срок после ТЭМ, мес. / Time after TEM, mon.	Локализация рецидива в стенке кишки / Relapse localisation in rectal wall	Расстояние от анального края, см / Distance from the anal edge, cm	Размер, см / Size, cm	Экстрамуральное распространение / Extramural distribution	Поражение лимфоузлов / Lymphnodes damage
1	12	Передне-левая / Left anterior	5	1,0	-	-
2	16	Левая / Left	6	0,7	-	-
3	11	Задняя / Posterior	6,5	2,0	+	-
4	1	Задняя / Posterior	1	0,8	+	+
5	13	Передняя / Anterior	6	2,0	+	+
6	14	Задне-левая / Left posterior	3	0,8	-	-
7	24	Передне-левая / Left anterior	8	1,7	+	-
8	1	Задне-левая / Left posterior	5	2,5	-	-
9	3	Задняя / Posterior	9	0,9	-	-
10	46	Передне-правая / Right anterior	5,5	2,8	-	-

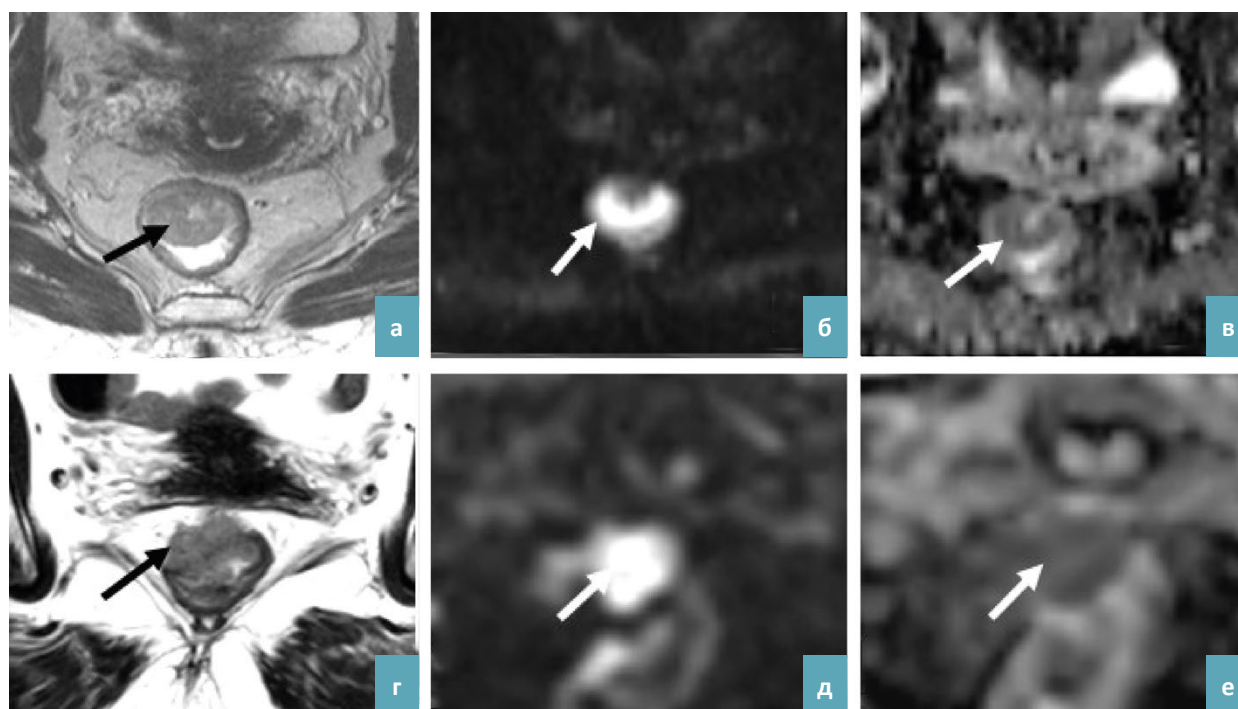


Рис. 3. МРТ больной К, 52 лет с диагнозом РПК rT1 до лечения (а–в) и через 13 мес. после ТЭМ (г–е): Т2-ВИ, аксиальная плоскость – а) экзофитная опухоль по передней стенке среднеампулярного отдела (стрелка) и г) рецидивная опухоль в области иссечения (стрелка) с признаками экстрамурального распространения и подрастанием к заднему своду влагалища; ДВИ (b = 1000), высокий сигнал от – б) первичной опухоли (стрелка) и д) рецидивной опухоли (стрелка); карта ИКД, низкий сигнал от – в) первичной опухоли (стрелка) и е) рецидивной опухоли (стрелка).

Fig. 3. MRI of patient K, 52 years old with a diagnosis of RC rT1 before treatment (a–b) and 13 months after TEM (d–e): T2-VI, axial plane – a) exophytic tumor along the anterior wall of the middle ampullary (arrow) and d) recurrent tumor in the area excision (arrow) with signs of extramural spread and growth to the posterior vaginal arch; DWI (b = 1000), high signal from – b) primary tumor (arrow) and e) recurrent tumor (arrow); ADC map, low signal from – c) primary tumor (arrow) and e) recurrent tumors (arrow).

МРТ-картина при рецидиве опухоли

По данным МРТ исследования рецидивы опухоли были заподозрены у 10 пациентов, у 8 из них было получено гистологическое подтверждение, 2 пациента вышли из-под наблюдения. Минимальный срок обнаружения местного прогрессирования при МРТ составил 1 месяц после операции, максимальный – 46 мес. Основным МР-признаком рецидива у этих пациентов было дополнительное образование размером от 7 мм до 28 мм с сигналом средней интенсивности на T2-ВИ и с признаками истинного ограничения диффузии, определявшееся в зоне хирургического вмешательства на фоне фиброзных изменений (рис. 3). Подробная МР-характеристика выявленных рецидивов приведена в таблице 3. Помимо рецидивной опухоли в зоне иссечения у 4 из 10 пациентов были выявлены признаки экстрамурального распространения, а у 2 из 10 пациентов определялись мезоректальные лимфоузлы с признаками поражения. У 7 больных с рецидивными опухолями было выполнено повторное хирургическое лечение, у одного – ХЛТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной статье мы представили результаты наблюдения больных после полнослойных трансанальных резекций опухолей прямой кишки с применением метода МРТ. Полученные данные позволяют считать МРТ высокоинформативным методом для наблюдения пациентов после органосохраняющего хирургического лечения, как для выявления послеоперационных осложнений, так и для диагностики рецидивов, которые, согласно данным литературы, у таких пациентов встречаются чаще, чем после радикального хирургического лечения. Наличие у большинства пациентов, вошедших в исследование, предоперационных изображений, полученных с использованием стандартных протоколов исследования, включающих T2-ВИ высокого разрешения в косо-аксиальной плоскости перпендикулярно стенке кишки на уровне опухоли, позволило лучше интерпретировать послеоперационную картину за счет точного представления о локализации и местном распространении первичной опухоли и исходном состоянии мезоректальных и тазовых лимфоузлов.

Признаком рецидива после иссечения опухоли на T2-ВИ является участок средней интенсивности сигнала в фиброзном рубце. Трудности, возникающие при дифференциации фиброзно-рубцовых изменений и рецидивной опухоли на T2-ВИ, помогает разрешить добавление режима ДВИ, увеличивающее эффективность диагностики рецидива за счет истинного ограничения диффузии в опухоли. Наши данные согласуются с результатами, полученными В. Nipkens и соавт. [8],

свидетельствующими об эффективности метода МРТ для динамического наблюдения пациентов после ТЭМ. В своей работе они рекомендуют проведение первого контрольного МРТ-исследования через 3 мес. после операции, не только с целью выявления раннего рецидива, но и для получения базовой МР-картины, сравнение с которой позволяет более точно интерпретировать результаты динамического наблюдения. В нашей работе у пациентов не было регламентированных сроков для прохождения МРТ, необходимость направления на МРТ определялась онкологом, осуществляющим динамическое наблюдение пациента.

В отличие от эндоскопического метода исследования, МРТ позволяет выявить не только внутрипросветные рецидивные опухоли, но и рецидивы в глубоких слоях стенки кишки и с экстрамуральной локализацией, а также наличие подозрительных лимфатических узлов. Осложнения после органосохраняющего лечения, выявленные при МРТ, характеризовались несостоятельностью швов кишечной стенки. При этом не только непосредственно визуализировался сам дефект за счет наличия в нем жидкости, но и определялись пристеночные жидкостные затеки, которые должны рассматриваться как косвенные признаки несостоятельности швов в зоне хирургического вмешательства. При подозрении на наличие дефекта швов в зоне резекции опухоли исследование может быть затруднено в связи с артефактами выпадения сигнала шовного материала, однако в нашем исследовании наличие таких артефактов не было критичным.

Наблюдавшиеся нами в раннем послеоперационном периоде признаки эмфиземы забрюшинной клетчатки самостоятельно регрессировали и не требовали дополнительного лечения.

Таким образом, оценка прямой кишки после ТЭМ с использованием метода МРТ позволяет с высокой точностью оценить послеоперационную анатомию таза и обеспечивает своевременное выявление послеоперационных осложнений и рецидива, что позволяет рекомендовать ее для включения в объем обследования при динамическом наблюдении больных после органосохраняющего хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ может быть рекомендована в качестве метода выбора для оценки области таза после ТЭМ, обеспечивающего безопасный контроль в различные сроки после проведенного лечения, позволяющего определить дефект швов в зоне иссечения опухоли, исключить продолженный рост опухоли или наличие дополнительных образований в зоне проведенного хирургического лечения и выявить лимфогенные метастазы в области таза.

Список источников

1. Авдеенко В. А., Невольских А. А., Бродский А. Р., Зибиров Р. Ф., Орехов И. А., Почуев Т. П. и др. Трансанальная эндоскопическая микрохирургия в лечении больных с доброкачественными новообразованиями и ранним раком прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2021;20(6):13–22. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-6-13-22>
2. Оточкин В. В., Розенгауз Е. В. Варианты изменений МРТ-картины малого таза после резекции прямой кишки. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2016;8(2):60–68.
3. Tsai BM, Finne CO, Nordenstam JF, Christoforidis D, Madoff RD, Mellgren A. Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations. Dis Colon Rectum. 2010 Jan;53(1):16–23. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181bbd6ee>
4. Steele SR, Hull TL, Read TE, Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow ChB. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. Springer, 2016, 1292 p.
5. Keeping AC, Johnson PM, Kenyon CR, Neumann K. Timing of recurrences of TEM resected rectal neoplasms is variable as per the surveillance practices of one tertiary care institution. Sci Rep. 2021 Mar 22;11(1):6509. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85885-0>
6. Шелыгин Ю. А., Чернышов С. В., Майновская О. А., Зароднюк И. В., Орлова Л. П., Рыбаков Е. Г. Лечение раннего рака прямой кишки: может ли трансанальная эндомиохирургия являться методом выбора. Вестник РАМН. 2016;71(4):323–331. <https://doi.org/10.15690/vramn719>
7. Балясникова С. С., Дронова Е. Л., Лукьянченко А. Б., Долгушин Б. И., Барсуков Ю. А., Царюк В. Ф. и др. Возможности стандартных режимов магнитно-резонансной томографии совместно с диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографией в оценке местной распространенности рака прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология. 2013;(1):19–30. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2013-0-1-19-30>
8. Hupkens BJP, Maas M, Martens MH, Deserno WMLLG, Leijtens JWA, Nelemans PJ, et al. MRI surveillance for the detection of local recurrence in rectal cancer after transanal endoscopic microsurgery. Eur Radiol. 2017 Dec;27(12):4960–4969. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4853-5>

References

1. Avdeenko VA, Nevolskikh AA, Brodsky AR, Zibirov RF, Orekhov IA, Pochuev TP, et al. Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of patients with benign neoplasms and early rectal cancer. Siberian journal of oncology. 2021;20(6):13–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-6-13-22>
2. Otochkin VV, Rosengauz EV. Variants of changes in the MRI picture of the pelvis after rectal resection. Bulletin of the I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University. 2016;8(2):60–68. (In Russ.).
3. Tsai BM, Finne CO, Nordenstam JF, Christoforidis D, Madoff RD, Mellgren A. Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations. Dis Colon Rectum. 2010 Jan;53(1):16–23. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181bbd6ee>
4. Steele SR, Hull TL, Read TE, Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow ChB. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. Springer, 2016, 1292 p.
5. Keeping AC, Johnson PM, Kenyon CR, Neumann K. Timing of recurrences of TEM resected rectal neoplasms is variable as per the surveillance practices of one tertiary care institution. Sci Rep. 2021 Mar 22;11(1):6509. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85885-0>
6. Shelygin YA, Chernyshov SV, Mainovskaya OA, Zарodnyuk IV, Orlova LP, Rybakov EG. Early Rectal Cancer: Can Transanal Endoscopic Microsurgery Become the Standard Treatment? Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(4):323–331. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn719>
7. Balyasnikova SS, Dronova YL, Lukyanchenko AB, Dolgushin BI, Barsukov YuA, Tsaryuk VF, et al. Local staging of rectal cancer with conventional and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Pelvic Surgery and Oncology. 2013;(1):19–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2013-0-1-19-30>
8. Hupkens BJP, Maas M, Martens MH, Deserno WMLLG, Leijtens JWA, Nelemans PJ, et al. MRI surveillance for the detection of local recurrence in rectal cancer after transanal endoscopic microsurgery. Eur Radiol. 2017 Dec;27(12):4960–4969. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4853-5>

Информация об авторах:

Мялина София Анатольевна ✉ – младший научный сотрудник отделения магнитно-резонансной томографии МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6686-5419>, SPIN: 9668-3834, AuthorID: 1105132

Березовская Татьяна Павловна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник магнитно-резонансной томографии МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3549-4499>, SPIN: 5837-3465, AuthorID: 273912

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

Авдеенко Виолетта Андреевна – студентка ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2678-016X>

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; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

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

Information about authors:

Sofiya A. Myalina ✉ – junior researcher of the magnetic resonance imaging department A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6686-5419>, SPIN: 9668-3834, AuthorID: 1105132

Tatiana P. Berezovskaya – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the Magnetic Resonance Imaging department A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3549-4499>, SPIN: 5837-3465, AuthorID: 273912

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

Violetta A. Avdeenko – student, National Research Nuclear University "MEPhI", Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2678-016X>

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; professor of the department of oncology and x-ray radiology named after V. P. Kharchenko Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

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 oncology of the Medical Institute, 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

Вклад авторов:

Мялина С. А., Березовская Т. П. – концепция и дизайн исследования;
Березовская Т. П., Мялина С. А., Авдеенко В. А. – сбор и обработка материала;

Мялина С. А., Березовская Т. П. – написание текста;
Невольских А. А., Иванов С. А., Каприн А. Д. – редактирование.

Authors contribution:

Myalina S. A., Berezovskaya T. P. – concept and design of the study;
Berezovskaya T. P., Myalina S. A., Avdeenko V. A. – collection and processing of material;

Myalina S. A., Berezovskaya T. P. – writing the text;
Nevolskikh A. A., Ivanov S. A., Kaprin A. D. – editing.



БУККАЛЬНАЯ УРЕТЕРОПЛАСТИКА – ВАРИАНТЫ, ТЕХНИКИ, ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А. А. Волков^{1,2✉}, Н. В. Будник¹, О. Н. Зубань², И. Д. Мустапаев¹,
М. А. Абдулаев¹, А. В. Музиев¹

1. Госпиталь для ветеранов войн, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, г. Москва, Российская Федерация

✉ Volkov73a@bk.ru

Резюме

Цель исследования. Хирургическое лечение протяженных стриктур и облитераций мочеточника по-прежнему является сложной проблемой в современной урологии. Целью исследования явилось проведение анализа собственного опыта заместительной пластики мочеточника буккальным графтом буккальной уретеропластики (БУ) при его протяженных стриктурах/облитерациях.

Пациенты и методы. Мы наблюдали 25 пациентов, которым выполнена БУ. В 3 (12,0 %) случаях была поражена нижняя треть мочеточника, у 7 человек (28,0 %) – нижняя треть и устье мочеточника, у 2 (8,0 %) – средняя треть, у 5 пациентов (20,0 %) верхняя треть, сочетанное поражение верхней трети мочеточника и лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) было у 8 (32,0 %) больных. Все пациенты перенесли неоднократные операции на данном мочеточнике, у всех выявлен значительный коморбидный фон. У 13 (52,0 %) операция выполнена тубуляризованным буккальным графтом, у 12 (48,0 %) использовалась методика onlay. У 10 (40,0 %) пациентов выполнена лапароскопическая БУ, у 15 (60 %) оперативное пособие осуществлено открытым способом.

Результаты. Тяжелые осложнения по классификации Clavien-Dindo, требующие госпитализации пациентов в отделение интенсивной терапии с нарушениями функции органов, а также летальные исходы отсутствовали. Период наблюдения пациентов составил от 1 до 57 мес. (в среднем 14,7 мес.). У одной пациентки после лапароскопической БУ тубулярным графтом возник короткий (1 мм) стеноз в области анастомоза на 6 мес. наблюдения, который был успешно ликвидирован лазерной эндоуретеротомией. За весь период наблюдения остаточный гидронефроз зафиксирован у 4 пациентов (16,0 %) на фоне полной проходимости анастомоза. Контрольная гибкая уретероскопия, выполненная у 16 (64,0 %) пациентов, не выявила отторжение буккального графта. Под нашим наблюдением продолжает оставаться 20 пациентов.

Заключение. Наш опыт показывает, что выполнение БУ возможно на любом участке ВМП, используя различные техники. Эту операцию можно расценивать как «вторую» линию хирургического лечения стриктур и облитераций мочеточника, особенно после неудачных попыток других реконструкций у группы пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Ключевые слова:

буккальная уретеропластика, буккальный графт, стриктура мочеточника, облитерация мочеточника, лапароскопическая уретеропластика

Для корреспонденции:

Волков Андрей Александрович – к.м.н., начальник хирургического центра ГБУ РО «Госпиталь для ветеранов войн», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 26-я линия, д. 27

Адрес: 107014, Российская Федерация, г. Москва, ул. Строммынка, д. 10

E-mail: Volkov73a@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>

SPIN: 2345-7451, AuthorID: 1038724

ResearcherID: AAG-8321-2021

Scopus Author ID: 57197444695

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: выражаем слова благодарности Кижеватовой Е. А. за помощь в статистической обработке данных.

Для цитирования:

Волков А. А., Будник Н. В., Зубань О. Н., Мустапаев И. Д., Абдулаев М. А., Музиев А. В. Буккальная уретеропластика – варианты, техники, отдаленные результаты. Исследования и практика в медицине. 2022; 9 (2): 86–95. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-7>

Статья поступила в редакцию 19.10.2021; одобрена после рецензирования 29.03.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Волков А. А., Будник Н. В., Зубань О. Н., Мустапаев И. Д., Абдулаев М. А., Музиев А. В., 2022

BUCCAL URETEROPLASTY OPTIONS, TECHNIQUES, LONG-TERM RESULTS

A. A. Volkov^{1,2✉}, N. V. Budnik¹, O. N. Zuban², I. D. Mustapaev¹, M. A. Abdulaev¹, A. V. Muziev¹

1. Hospital for War Veterans, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation

✉ Volkov73a@bk.ru

Abstract

Purpose of the study. Surgical treatment of extended strictures and obliterations of the ureter is still a complicated problem of modern urology. The aim of the study was to analyze our own experience of ureteral replacement plastic surgery with buccal graft, i.e. buccal ureteroplasty (BU) with its extended strictures/obliterations.

Patients and methods. We've observed 25 patients who underwent BU. The lower third of the ureter was affected in 3 (12.0 %) cases, the lower third and the mouth of the ureter was affected in 7 people (28.0 %), the middle third in 2 (8.0 %), the upper third in 5 patients (20.0 %), the combined lesion of the upper third of the ureter and the pelvic-ureteral segment (PUS) was in 8 (32.0 %) patients. All patients underwent repeated operations on a ureter, all revealed a significant comorbid background. The surgery was performed with a tubularized buccal graft in 13 (52.0 %), the onlay technique was applied in 12 (48.0 %). Laparoscopic surgery was performed in 10 (40.0 %) patients, surgical aid was carried out in an open way in 15 (60 %).

Results. Severe complications according to the Clavien-Dindo classification, requiring hospitalization of patients in the intensive care unit with organ dysfunction, as well as lethal outcomes were absent. The follow-up period of patients ranged from 1 to 57 months (an average of 14.7 months). One patient after laparoscopic BU with a tubular graft had a short (1 mm) stenosis in the anastomosis area for 6 months of follow-up, which was successfully eliminated by laser endoureterotomy. During the entire follow-up period, residual hydronephrosis was recorded in 4 patients (16.0 %) against the background of complete patency of the anastomosis. A control flexible ureteroscopy performed in 16 (64.0 %) patients did not reveal rejection of the buccal graft. There are still 20 patients under our supervision.

Conclusion. Our experience shows that the implementation of BU is possible on any part of the VMP using various techniques. This operation can be regarded as the "second" line of surgical treatment of strictures and obliterations of the ureter, especially after unsuccessful attempts of other reconstructions in a group of patients with severe concomitant pathology.

Keywords:

buccal ureteroplasty, buccal graft, ureteral stricture, ureteral obliteration, laparoscopic ureteroplasty

For correspondence:

Andrey A. Volkov – Cand. Sci. (Med.), head of the Surgical Center of the Hospital for War Veterans, Rostov-on-Don, Russian Federation; researcher, Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation.

Address: 27 26-ya liniya str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Address: 10 Stromynka str., Moscow 107014, Russian Federation

E-mail: Volkov73a@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>

SPIN: 2345-7451, AuthorID: 1038724

ResearcherID: AAG-8321-2021

Scopus Author ID: 57197444695

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

Gratitudes: we express our gratitude to Kizhevatova E. A. for her help in statistical data processing.

For citation:

Volkov A. A., Budnik N. V., Zuban O. N., Mustapaev I. D., Abdulaev M. A., Muziev A. V. Buccal ureteroplasty options, techniques, long-term results. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 86–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-7>

The article was submitted 19.10.2021; approved after reviewing 29.03.2022; accepted for publication 07.06.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема протяженных стриктур и облитераций мочеточников остается, несмотря на, казалось бы, ее тщательную разработку многими авторами на протяжении 150 лет, все же весьма актуальной и в наше время. Собственная ткань мочевых путей является не возобновляемым и ограниченным ресурсом и любой воспалительный и деструктивный процесс в ней приводит к ее дефициту [1; 2]. Неудачные попытки использования аутоматериала верхних мочевых путей (ВМП) при протяженных их сужениях и отказ по различным причинам от реконструкции кишечными сегментами неизбежно приводят хирурга к идее заместительной уретеропластики различными свободными трансплантатами – графтами [3].

Один из таких графтов – это свободный трансплантат слизистой оболочки рта, который не имеет волос, легко доступен для забора и подходит для постоянного нахождения во влажной среде. Обычно используется графт слизистой оболочки щеки или губы – Buccal Mucosa Graft (BMG), либо графт слизистой оболочки боковой или вентральной поверхности языка – Lingual Mucosa Graft (LMG). Графты слизистой оболочки рта имеют толстый эпителий, высокое содержание эластичных волокон, тонкую собственную пластинку и высокую плотность капилляров, что способствует хорошей реваскуляризации при его применении [4].

Многими авторами доказано, что использование BMG при уретеропластиках является возможным методом, исключает ишемизирующее натяжение тканей в зоне анастомоза, обеспечивает адекватную васкуляризацию и показывает хорошие результаты, в том числе и при рецидивирующей обструкции ВМП [5–8].

Цель исследования: изучение эффективности применения BMG при протяженных рецидивных стриктурах и облитерациях ВМП, базируясь на собственном опыте буккальных уретеропластик и полученных результатах.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 2013 по 2021 гг. хирургическому лечению с использованием свободного трансплантата слизистой ротовой полости было подвергнуто 25 человек: 12 мужчин (48,0 %) и, соответственно, 13 женщин (52 %) в возрасте от 26 до 90 лет (средний возраст $49 \pm 14,6$ лет) с рецидивными протяженными стриктурами или облитерациями мочеточника. Основное количество пациентов было прооперировано в урологической клинике ГБУ «Госпиталь для Ветеранов Войн» Ростовской области, г. Ростов-на-Дону. Стриктуры мочеточника отмечены у 15 больных (60,0 %). У остальных 10 (40,0 %) пациентов имели место протяженные облитерации мочеточника.

Этиология стриктур/облитераций мочеточника в данной группе пациентов была различная: у 6 (24,0 %) они возникли после ятрогенной травмы мочеточника, у 5 (20,0 %) причиной был туберкулез мочевой системы, у 4 (16,0 %) – мочекаменная болезнь, у 3 (12,0 %) пациентов поражение произошло после операций по поводу аномалий развития ВМП, в 2 случаях (8 %) имелась постлучевая облитерация мочеточника, еще в 2 (8 %) – поражение энергией лазера, в 1 случае (4,0 %) причиной стриктуры явилась абдоминальная операция. У 2 человек (8,0 %) этиология заболевания осталось неизвестной.

По уровню обструкции ВМП пациенты разделились следующим образом: в 3 (12,0 %) случаях в патологический процесс оказалась вовлечена нижняя треть мочеточника, у 7 человек (28,0 %) – нижняя треть и устье мочеточника, у 2 (8,0 %) пациентов была поражена средняя треть. Обструкция в верхней трети мочеточника выявлена у 5 пациентов (20,0 %), а сочетанное поражение верхней трети мочеточника и ЛМС было у 8 (32,0 %) больных.

У всех оперированных пациентов был выявлен существенный коморбидный фон. Гипертоническая болезнь диагностирована у 13 (52,0 %), мочекаменная болезнь (МКБ) – у 8 (32,0 %) пациентов. Сахарным диабетом страдали 5 (20,0 %) пациентов; тяжелая кардиоваскулярная патология была у 9 (40,0 %) человек; нарушение сердечного ритма – у 3 (12,0 %); туберкулезом других локализаций, который ранее потребовал хирургического лечения, страдали 5 (20,0 %) человек. Ожирение наблюдалось у 5 (20 %) пациентов, генерализованный атеросклероз с эпизодами нарушения мозгового кровообращения был у 3 (12,0 %), туберкулез легких – у 4 (16,0 %), хронический панкреатит – у 2 (8,0 %), хроническая анемия – у 3 (12 %), хронический вирусный гепатит выявлен у 3 (12 %) больных, тяжелый гипотиреоз был у 1 (4,0 %) человека.

У 14 (56 %) пациентов была поражена правая почечно-мочеточечниковая единица (ПМЕ), у 11 (44 %) – левая.

У 16 пациентов (64,0 %) имелась выраженная патология другой почки. У 11 (44,0 %) диагностирован хронический рецидивирующий пиелонефрит, у 6 (24,0 %) – МКБ, у 1 пациента (4,0 %) – туберкулез почки.

В общей сложности пациентам до выполнения буккальной уретропластики (БУ) выполнено 82 (в среднем 4,9) различной операции на данной ПМЕ, в которые вошли как реконструктивные вмешательства, так и эндоскопические и перкутанные оперативные пособия (табл. 1).

Большинство пациентов – 20 (80,0 %) человек перенесли ряд достаточно травматических операций на органах таза, брюшной полости и позвоночнике. У двух (14,3 %) пациенток ранее выполнена пангистерэктомия

по поводу злокачественной опухоли женской половой системы с последующей лучевой терапией, у 6 (24, 0 %) – открытая аппендэктомия. Четверо (16,0 %) пациентов перенесли тораколюмботомию, резекцию позвонков, 2 (8,0 %) – открытую резекцию кишечника, 2 (8,0 %) – открытую нефрэктомия, 2 (8,0 %) – открытую гистерэктомию, 1 (4,0 %) – открытую резекцию желудка, дренирование абсцесса подвздошной области выполнено у 1 (4,0 %) больного, открытое грыжесечение дважды выполнялось у одного (4,0 %) пациента и 1 (4,0 %) пациентка дважды перенесла кесарево сечение. Все эти оперативные вмешательства в той или иной степени усложняли оперативный доступ к пораженной ПМЕ и могли ухудшать послеоперационные результаты.

Все пациенты на момент поступления и в различные сроки после операции прошли комплексное урологическое обследование, включающее в себя: сбор жалоб и анамнеза, лабораторную диагностику, бактериологическое исследование мочи, УЗИ почек с триплексным сканированием почечных артерий, ретроградную уретеропиелографию, цистоскопию и уретроскопию, компьютерную томографию с контрастированием, внутривенную урографию, радионуклидные методы исследования (по показаниям), морфологические исследования биоптатов.

Уретероскопия выполнялась, используя ригидный уретроскоп 8 Ch («Karl Storz», Германия), цистоскопию осуществляли ригидными цистоскопами 19–22 Ch («Karl Storz», Германия). Нами использовалась эндоскопическая стойка с оборудованием и принадлежностями для эндовидеохирургии («Karl Storz», Германия), модель Image 1 SCONNECT, IMAGE 1S H3-LINK, IMAGE 1S H3-Z, PowerLED 175 SCB, Radiance 32», ENDOFLATOR 40, HAMOUEndomat, VIO 300 D. УЗИ почек и их сосудов выполняли с использованием ультразвуковой системы экспертного класса «Philips EPIQ 5 Elite» (производство Нидерланды), внутривенная урография выполнялась на рентгеновском диагностическом телеуправляемом комплексе «ТелеКоРД-МТ» (производство Российская Федерация). Спиральная компьютерная томография (СКТ) забрюшинного пространства выполнялась на томографе Philips Brilliance 64 (производство Нидерланды) в режиме аксиального сканирования с толщиной срезов 2 мм и последующей реконструкцией по 0,75 мм, с болюсным усилением раствором Омнипак-300, 100 мл.

Всем пациентам выполнялась БУ. Данные пациенты прооперированы одной операционной бригадой. У 10 (40,0 %) человек выполнена лапароскопическая пластика мочеточника буккальным графтом, у 15

Таблица 1. Операции на пораженной ПМЕ, выполненные до БУ
Table 1. The surgeries on defected RUU performed before BU

Операции / Surgeries	Количество / Number	Пациенты / Patients	%
Чрескожная нефростомия / Percutaneous nephrostomy	25	19	76,0
Контактная уретеролитотрипсия / Contact ureteric lithotripsy	18	12	48,0
Стентирование мочеточника / Ureteric stenting	12	7	28,0
Открытая пластика ЛМС / PUS open plasty	4	4	16,0
Операция Боари / Boari surgical procedure	3	3	12,0
Нефролитолапаксия / Nephrolitholapaxia	3	2	8,0
Уретеролитотомия / Ureterolithotomy	2	2	8,0
Пиелолитотомия / Pyelolithotomy	2	2	8,0
Лазерная уретеролитотрипсия / Laser ureterolithotripsy	2	2	8,0
Эндотомия мочеточника / Ureteric endotomy	2	2	8,0
Лапароскопическая пластика ЛМС / PUS laparoscopic palsty	1	1	4,0
Уретероуретроанастомоз / Ureteroureteroanastomosis	1	1	4,0
Уретероцистоанастомоз / Ureterocystic anastomosis	1	1	4,0
Резекция почки / Kidney resection	1	1	4,0
Установка стента-эндопротеза / Installation of an endoprosthesis stent	1	1	4,0
ТУР устья мочеточника / Ureteric ostium TUR	1	1	4,0

(60 %) оперативное пособие осуществлено открытым способом. Выбор способа операции определялся возможностью осуществления лапароскопического доступа у конкретного пациента. По мере освоения данной методики практически все оперативные вмешательства проводятся лапароскопически.

Выполненные операции различались по локализации обструкции мочеточника и техники выполнения – onlay или тубуляризация BMG (табл. 2). Выбор техники БУ с использованием тубуляризованного BMG напрямую зависел от степени сужения мочеточника. Наличие протяженной облитерации ВМП, по нашему мнению, является показанием к резекции пораженного участка и его замещению тубуляризованным BMG такой протяженности, которая не вызовет избыточного натяжения в зоне анастомозов. В случае стриктуры мочеточника методом выбора его реконструкции является onlay уретеропластика.

Дефект мочеточника, требующий замещения BMG, протяженность которого была окончательно установлена интраоперационно, был от 3 до 9 см ($5,2 \pm 1,4$ см).

Забор BMG выполнялся по общепринятой методике, с помощью гидропрепаровки новокаином-адреналиновым раствором, использовалась слизистая щеки, при необходимости забор аутоотрансплантата продолжался с захватом слизистой нижней губы. Гемостаз осуществлялся биполярной коагуляцией, в основном без ушивания дефекта слизистой.

В послеоперационном периоде проводились полоскания ротовой полости раствором хлоргексидина биглюконата 0,05 %.

Во всех случаях проводилась дополнительная реваскуляризация BMG. В 11 (44 %) операциях мы использовали прядь сальника, в 8 (32,0 %) – аутоотрансплантат фиксировался к пояснично-подвздошной мышце, в 6 (24 %) применялась комбинированная реваскуляризация сальником и мышцей. При реваскуляризации графта с помощью пояснично-подвздошной мышцы фиксация BMG к мышце осуществлялось с помощью внутренних одиночных монокриловых 4/0 швов. При использовании сальника мы всегда фиксировали его к BMG.

В послеоперационном периоде больным назначались антибактериальные препараты и симптоматическое лечение. Мочеточниковый стент удаляли через 6 недель.

Степень тяжести послеоперационных осложнений в стационаре оценивалась согласно стандартной классификации хирургических осложнений по Clavien-Dindo [9].

Эффективность оперативных вмешательств мы оценивали отсутствием рецидива заболевания и необходимости повторно использовать стентирование мочеточника или чрескожную нефростомию.

От всех пациентов получено информированное согласие на оперативное вмешательство и на участие в исследовании.

Таблица 2. Виды БУ в данной группе пациентов
Table 2. BU type in the patient group

Вид БУ / BU type	n	%
Открытая верхней трети мочеточника и ЛМС onlay / Open upper ureteric third and PUS onlay technique	3	12,0
Открытая верхней трети мочеточника и ЛМС тубуляризованным графтом / Open upper ureteric third and PUS with a tubularized graft	2	8,0
Открытая верхней трети мочеточника onlay / Open upper ureteric third	4	16,0
Открытая средней трети мочеточника тубуляризованным графтом / Open middle ureteric third with a tubularized graft	2	8,0
Открытая нижней трети мочеточника и устья тубуляризованным графтом / Open lower ureteric third and ostium with tubularized graft	3	12,0
Открытая нижней трети мочеточника onlay / Open lower ureteric third onlay	1	4,0
Лапароскопическая верхней трети мочеточника и ЛМС onlay / Laparoscopic upper ureteric third and PUS onlay technique	2	8,0
Лапароскопическая верхней трети мочеточника и ЛМС тубуляризованным графтом / Laparoscopic upper ureteric third and PUS with a tubularized graft	2	8,0
Лапароскопическая нижней трети мочеточника onlay / Laparoscopic lower ureteric third onlay technique	2	8,0
Лапароскопическая нижней трети мочеточника и устья тубуляризованным графтом / Laparoscopic lower ureteric third and ostium with tubularized graft	4	16,0

Формирование базы данных пациентов проводили при помощи электронных таблиц MS Excel 16.0 (производитель Microsoft, США). Статистический анализ выполнялся с использованием программы IBM SPSS Statistic 26.0 (Производитель США).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (так как число нашей группы пациентов было менее 50). При $p > 0,05$ считалось, что выборки подчиняются нормальному закону распределения (НЗР), в обратном случае, что выборки не подчиняются НЗР.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) в виде $M \pm SD$. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты данной группы находятся под нашим наблюдением от 1 до 57 мес., в среднем – $17 \pm 12,9$ мес. На настоящий момент под контролем остается 20 человек (80,0 %). Один пациент умер от сердечно-сосудистой патологии в возрасте 92 лет – 29 мес. наблюдения, одна пациентка умерла от тромбоэмболии легочной артерии в возрасте 62 лет – через 21 мес. наблюдения. Трое пациентов выбыло из исследования на различных сроках их наблюдения по неизвестным нам причинам. У этих пятерых пациентов на

момент выбытия из группы не наблюдалось рецидива обструкции ВМП.

Осложнения, возникшие у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде, на момент нахождения в стационаре, распределились следующим образом (табл. 3).

Как следует из представленных данных, количество ранних осложнений, согласно данной классификации, достигало 40 %. Однако, практически все осложнения у наших пациентов были предсказуемы, учитывая сложный коморбидный статус больных, не относились к тяжелым и успешно ликвидированы.

Осложнения после забора BMG мы наблюдали у 1 (4,0 %) пациентки в виде парестезий в области щеки и затруднения открывания рта, в дальнейшем устраненное рассечением рубцовой ткани. Оценив данный случай, мы отказались от ушивания слизистой ротовой полости после забора графта, которое проводилось у первых 7 пациентов. Больше осложнений такого типа мы не наблюдали.

У одной пациентки после лапароскопической уретеропластики тубулярным BMG возник короткий (1 мм) стеноз в области буккально-уретрального анастомоза на 6 мес. наблюдения, который был успешно ликвидирован лазерной уретроэнדותомией.

Эффективность БУ мы оценивали не только с помощью ретроградной уретеропиелографии, доказывая проходимость анастомоза. Мы использовали оценку состояния буккального трансплантата – его васкуляризацию и наличие стеноза, применяя гибкую уретероскопию. Жизнеспособность буккального трансплан-

Таблица 3. Осложнения у пациентов после БУ в стационаре
Table 3. Complications in patients after BU at the stay-in hospital

Вид осложнения (Clavien-Dindo) / Complication kind (Clavien-Dindo)	n	%	Степень / Grade	Лечебная тактика / Therapeutic strategy
Примесь мочи в отделяемом по дренажу / Urine admixtures in derange discharge	3	12,0	I	Дислокация дренажа / Drenage discharge
Обострение пиелонефрита / Pyelonephritis exacerbation	2	8,0	II	Дополнительная антибактериальная терапия / Additional antibacterial therapy
Анемия / Anemia	1	4,0	II	Гемотрансфузии / Blood transfusion
Миграция стента / Stent migration	1	4,0	IIIa	Переустановка стента / Stent reimplantation
Ущемление грыжи передней брюшной стенки / Anterior abdominal wall hernia compression	1	4,0	IIIb	Герниопластика / Hernia repair
Обострение панкреатита / Pancreatitis exacerbation	1	4,0	II	Дополнительная терапия / Additional therapy
Псевдомембранозный колит / Pseudomembranous colitis	1	4,0	II	Дополнительная терапия / Additional therapy

5. Tracey AT, Eun DD, Stifelman MD, Hemal AK, Stein RJ, Motttrie A, et al. Robotic-assisted laparoscopic repair of ureteral injury: an evidence-based review of techniques and outcomes. *Minerva Urol Nefrol.* 2018 Jun;70(3):231–241. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03137-5>
6. Bryk DJ, Yamaguchi Y, Zhao LC. Tissue transfer techniques in reconstructive urology. *Korean J Urol.* 2015 Jul;56(7):478–486. <https://doi.org/10.4111/kju.2015.56.7.478>
7. Волков А. А., Зубань О. Н., Будник Н. В., Саенко Г. И. Хирургическое лечение протяженных стриктур и облитераций мочеточника с использованием графта слизистой ротовой полости – собственный опыт. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;(3):124–131. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-124-131>
8. Lee Z, Keehn AY, Sterling ME, Metro MJ, Eun DD. A Review of Buccal Mucosa Graft Ureteroplasty. *Curr Urol Rep.* 2018 Mar 1;19(4):23. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0772-5>
9. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187–196. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>
10. Somerville JJ, Naude JH. Segmental ureteric replacement: an animal study using a free non-pedicled graft. *Urol Res.* 1984;12(2):115–119. <https://doi.org/10.1007/BF00257176>
11. Naude JH. Buccal mucosal grafts in the treatment of ureteric lesions. *BJU Int.* 1999 May;83(7):751–754. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00019.x>
12. Kroepfl D, Loewen H, Klevecka V, Musch M. Treatment of long ureteric strictures with buccal mucosal grafts. *BJU Int.* 2010 May;105(10):1452–1455. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08994.x>
13. Hefermehl LJ, Tritschler S, Kretschmer A, Beck V, Stief CG, Schlenker B, et al. Open ureteroplasty with buccal mucosa graft for long proximal strictures: A good option for a rare problem. *Investig Clin Urol.* 2020 May;61(3):316–322. <https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.3.316>
14. Катибов М. И., Богданов А. Б., Довлатов З. А. Буккальная уретеропластика: обновленная версия обзора литературы 2020. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;(3):118–123. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-118-123>
15. Lee M, Lee Z, Koster H, Jun M, Asghar AM, Lee R, et al. Intermediate-term outcomes after robotic ureteral reconstruction for long-segment (≥4 centimeters) strictures in the proximal ureter: A multi-institutional experience. *Investig Clin Urol.* 2021 Jan;62(1):65–71. <https://doi.org/10.4111/icu.20200298>
16. Катибов М. И., Поляков Н. В., Кешишев Н. Г., Аполихин О. И., Каприн А. Д. Использование буккального графта при стриктурах мочеточника. Урология. 2018;1:138–142. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.1.138-142>
17. Del Pozo Jiménez G, Castellón-Vela I, Carballido Rodríguez J. Buccal mucosa graft for the treatment of long ureteral stenosis: Bibliographic review. *Arch Esp Urol.* 2017 May;70(4):445–453.
18. Fahmy O, Schubert T, Khairul-Asri MG, Stenzl A, Gakis G. Total proximal ureter substitution using buccal mucosa. *Int J Urol.* 2017 Apr;24(4):320–323 <https://doi.org/10.1111/iju.13307>
19. Гулиев Б. Г., Комяков Б. К., Авазханов Ж. П. Буккальная пластика протяженных сужений проксимального отдела мочеточника (Обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология. 2019;(4):86–91. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-86-91>
20. Tsaturyan A, Akopyan K, Levonyan A, Tsaturyan A. Long ureteric stricture replacement by buccal mucosa graft: an Armenian experience case series report. *Cent European J Urol.* 2016;69(2):217–220. <https://doi.org/10.5173/cej.2016.757>
21. Трапезникова М. Ф., Базаев В. В., Шибяев А. Н., Лукьянчиков А. Г., Виноградов А. В. Заместительная пластика протяженных стриктур мочеточника аутоотрансплантатом буккальной слизистой. Урология. 2014;(2):16–19.
22. Волков А. А., Будник Н. В., Зубань О. Н., Абдулаев М. А., Плоткин Д. В., Решетников М. Н. Буккальная уретеропластика при рецидивных протяженных стриктурах и облитерациях дистального отдела мочеточника. Вестник РГМУ. 2020;(6):117–125. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.079>
23. Волков А. А., Будник Н. В., Мустапаев И. Д. Буккальная уретеропластика у пациента с протяженной стриктурой проксимального отдела мочеточника единственной почки. Инновационная медицина Кубани. 2021;(3):52–56. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-52-56>
24. Волков А. А., Зубань О. Н., Будник Н. В., Музиев А. В. Применение буккального графта в хирургии туберкулеза мочеточника. Туберкулёз и болезни лёгких. 2021;99(9):15–22. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-15-22>

References

1. Nishimura Y, Moriya K, Nakamura M, Kitta T, Kanno Y, Chiba H, et al. Laparoscopic ureterocalicostomy for ureteropelvic junction obstruction in a 10-year-old female patient: a case report. *BMC Res Notes.* 2017 Jul 6;10(1):247. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2569-x>
2. Srivastava D, Sureka SK, Yadav P, Bansal A, Gupta S, Kapoor R, et al. Ureterocalicostomy for Reconstruction of Complicated Ureteropelvic Junction Obstruction in Adults: Long-Term Outcome and Factors Predicting Failure in a Contemporary Cohort. *J Urol.* 2017 Dec;198(6):1374–1378. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.06.079>

3. Xiong S, Wang J, Zhu W, Yang K, Ding G, Li X, et al. Onlay Repair Technique for the Management of Ureteral Strictures: A Comprehensive Review. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6178286. <https://doi.org/10.1155/2020/6178286>
4. Ganpule AP, Singh AG, Islam MR, Sonawane P, Sabnis RB, Desai MR. Robotic buccal mucosa graft ureteroplasty (inlay and onlay) for upper ureteric stricture: Point of technique. *J Minim Access Surg.* 2018 Dec;14(4):357–361. https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_188_17
5. Tracey AT, Eun DD, Stifelman MD, Hemal AK, Stein RJ, Motttrie A, et al. Robotic-assisted laparoscopic repair of ureteral injury: an evidence-based review of techniques and outcomes. *Minerva Urol Nefrol.* 2018 Jun;70(3):231–241. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03137-5>
6. Bryk DJ, Yamaguchi Y, Zhao LC. Tissue transfer techniques in reconstructive urology. *Korean J Urol.* 2015 Jul;56(7):478–486. <https://doi.org/10.4111/kju.2015.56.7.478>
7. Volkov AA, Zuban ON, Budnik NV, Saenko GI. Surgical treatment of extended strictures and ureteral obliterations using oral mucosa graft. Our own experience. *Experimental and Clinical Urology.* 2020;(3):124–131. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-124-131>
8. Lee Z, Keehn AY, Sterling ME, Metro MJ, Eun DD. A Review of Buccal Mucosa Graft Ureteroplasty. *Curr Urol Rep.* 2018 Mar 1;19(4):23. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0772-5>
9. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187–196. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>
10. Somerville JJ, Naude JH. Segmental ureteric replacement: an animal study using a free non-pedicled graft. *Urol Res.* 1984;12(2):115–119. <https://doi.org/10.1007/BF00257176>
11. Naude JH. Buccal mucosal grafts in the treatment of ureteric lesions. *BJU Int.* 1999 May;83(7):751–754. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00019.x>
12. Kroepfl D, Loewen H, Klevecka V, Musch M. Treatment of long ureteric strictures with buccal mucosal grafts. *BJU Int.* 2010 May;105(10):1452–1455. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08994.x>
13. Hefermehl LJ, Tritschler S, Kretschmer A, Beck V, Stief CG, Schlenker B, et al. Open ureteroplasty with buccal mucosa graft for long proximal strictures: A good option for a rare problem. *Investig Clin Urol.* 2020 May;61(3):316–322. <https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.3.316>
14. Katibov MI, Bogdanov AB, Dovlatov ZA. Buccal urethroplasty: 2020 literature review update. *Experimental and clinical urology.* 2020;(3):118–123. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-118-123>
15. Lee M, Lee Z, Koster H, Jun M, Asghar AM, Lee R, et al. Intermediate-term outcomes after robotic ureteral reconstruction for long-segment (≥4 centimeters) strictures in the proximal ureter: A multi-institutional experience. *Investig Clin Urol.* 2021 Jan;62(1):65–71. <https://doi.org/10.4111/icu.20200298>
16. Katibov MI, Polyakov NV, Keshishev NG, Apolikhin OI, Kaprin AD. Use of buccal graft for the management of ureteral strictures. *Urology.* 2018;1:138–142. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2018.1.138-142>
17. Del Pozo Jiménez G, Castillón-Vela I, Carballido Rodríguez J. Buccal mucosa graft for the treatment of long ureteral stenosis: Bibliographic review. *Arch Esp Urol.* 2017 May;70(4):445–453.
18. Fahmy O, Schubert T, Khairul-Asri MG, Stenzl A, Gakis G. Total proximal ureter substitution using buccal mucosa. *Int J Urol.* 2017 Apr;24(4):320–323 <https://doi.org/10.1111/iju.13307>
19. Guliev BG, Komyakov BK, Avazkhanov ZhP. Buccal grafting of extended strictures of proximal ureter (Review). *Experimental and Clinical Urology.* 2019;(4):86–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-86-91>
20. Tsaturyan A, Akopyan K, Levonyan A, Tsaturyan A. Long ureteric stricture replacement by buccal mucosa graft: an Armenian experience case series report. *Cent European J Urol.* 2016;69(2):217–220. <https://doi.org/10.5173/cej.2016.757>
21. Trapeznikova MF, Bazaev VV, Shibaev AN, Lukyanchikov AG, Vinogradov AV. Replacement plastic reconstruction of extended ureteral stricture using buccal mucosa autograft. *Urology.* 2014;(2):16–19. (In Russ.).
22. Volkov AA, Budnik NV, Zuban ON, Abdulaev MA, Plotkin DV, Reshetnikov MN. Buccal ureteroplasty for recurrent extended strictures and obliterations of distal ureter. *Bulletin of RSMU.* 2020;(6):117–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.079>
23. Volkov AA, Budnik NV, Mustapaev ID. Buccal ureteroplasty in a patient with an extended stricture of the proximal ureter of a solitary kidney. *Innovative Medicine of Kuban.* 2021;(3):52–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-52-56>
24. Volkov AA, Zuban ON, Budnik NV, Muziev AV. Buccal mucosal grafts in surgery of urethral tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2021;99(9):15–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-15-22>

Информация об авторах:

Волков Андрей Александрович ✉ – к.м.н., начальник хирургического центра ГБУ РО «Госпиталь для ветеранов войн», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>, SPIN: 2345-7451, AuthorID: 1038724, ResearcherID: AAG-8321-2021, Scopus Author ID: 57197444695

Будник Николай Валерьевич – к.м.н., начальник ГБУ РО «Госпиталь для ветеранов войн», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9672-2571>

Зубань Олег Николаевич – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4459-0244>, SPIN: 3014-0363, AuthorID: 584866

Мустапаев Ирбайхан Даниялович – врач-уролог хирургического центра ГБУ РО «Госпиталь для ветеранов войн», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4974-4310>

Абдулаев Магомед Абдулаевич – врач-уролог хирургического центра ГБУ РО «Госпиталь для ветеранов войн», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4119-9146>, AuthorID: 252738

Музиев Ахмед Вахмурадович – врач-уролог хирургического центра ГБУ РО «Госпиталь для ветеранов войн», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3747-925X>

Information about authors:

Andrey A. Volkov ✉ – Cand. Sci. (Med.), head of the Surgical Center at the Hospital for War Veterans, Rostov-on-Don, Russian Federation; researcher Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>, SPIN: 2345-7451, AuthorID: 1038724, ResearcherID: AAG-8321-2021, Scopus Author ID: 57197444695

Nikolay V. Budnik – Cand. Sci. (Med.), head of the State Budgetary Institution Hospital for War Veterans, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9672-2571>

Oleg N. Zuban – Dr. Sci. (Med.), professor, deputy chief physician for Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4459-0244>, SPIN: 3014-0363, AuthorID: 584866

Irbaykhan D. Mustapaev – MD, urologist of the State Budgetary Institution Hospital for War Veterans, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4974-4310>

Magomed A. Abdulaev – MD, urologist of the State Budgetary Institution Hospital for War Veterans, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4119-9146>, AuthorID: 252738

Ahmed V. Muziev – MD, urologist of the State Budgetary Institution Hospital for War Veterans, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3747-925X>

Вклад авторов:

Волков А. А. – разработка концепции и дизайна исследования, общая ответственность, сбор и обработка данных, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, написание текста;

Будник Н. В. – разработка концепции и дизайна исследования, общая ответственность;

Зубань О. Н. – научное редактирование;

Мустапаев И. Д. – сбор и обработка данных;

Абдулаев М. А. – сбор и обработка данных;

Музиев А. В. – сбор и обработка данных.

Authors contribution:

Volkov A. A. – the concept and design of the study elaboration, general responsibility, data collection and processing, technical editing, bibliography design, preparation of illustrations, text writing;

Budnik N. V. – the concept and design of the study elaboration, shared responsibility;

Zuban O. N. – scientific editing;

Mustapaev I. D. – collection and processing of data;

Abdulaev M. A. – collection and processing of data;

Muziev A. V. – collection and processing of data.



ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА – β ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

А. И. Тарасенко¹, А. Н. Россоловский^{2✉}, О. Л. Березинец², А. Б. Бучарская², С. С. Пахомий², А. О. Ефимова³, Г. Н. Маслякова²

1. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

2. Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация

3. Центральный клинический госпиталь ФТС России, г. Москва, Российская Федерация

✉ rossol@list.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение степени экспрессии тканевых и сывороточных маркеров онкогенеза и нефрофиброза трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и матриксного металлопротеиназа-9 (MMP-9) у больных, оперированных по поводу различных стадий ПКР.

Материалы и методы. В исследование включены данные клинических исследований 60 больных раком почки с T1–3N0M0, получивших хирургическое лечение в клинике урологии КБ им. С. Р. Миротворцева СГМУ с 2016 по 2019 гг. Пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа – 20 пациентов, подвергнутых лапароскопической резекции почки; 2-я группа – 20 пациентов, которым была выполнена лапароскопическая нефрэктомия; 3-я группа – 20 больных, которым была выполнена открытая нефрэктомия. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых добровольцев, не имеющих хронического заболевания почек. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам на дооперационном этапе, в раннем (7–10-е сутки) и отдаленном послеоперационных периодах (через 1 и 2 года) методом твердофазного ИФА, на анализаторе StatFax 4200 с использованием наборов реактивов eBiosense и Cloud-Clone Corp. произведено исследование концентрации в сыворотке крови маркеров онкогенеза MMP-9 и TGF- β 1.

Результаты. Во всех группах больных ПКР выявлено исходное повышение концентрации MMP-9 по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). По результатам проведенного ROC анализа данный показатель обладает высокой специфичностью и чувствительностью в отношении прогнозирования ПКР на дооперационном этапе. Чувствительность и специфичность MMP-9 составили соответственно 87,5 % и 62 %, а диагностически значимый уровень MMP-9 при этом составил 958 нг/мл. Проведенный комплексный анализ содержания маркеров онкогенеза MMP-9 и TGF- β 1 в сыворотке крови и клетках опухоли выявил взаимосвязь данных показателей в различных биологических объектах.

Заключение. Маркеры онкогенеза и нефрофиброза TGF- β 1 и MMP-9 обеспечивают возможность неинвазивного мониторинга опухолевой прогрессии и вероятности метастазирования в условиях клиники. Сывороточные MMP-9 являются достоверным предиктором опухолевого роста. Концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови не является достаточно достоверным маркером опухолевой прогрессии.

Ключевые слова:

почечно-клеточный рак, MMP-9, резекция почки, биомаркеры, маркеры почечной функции

Для корреспонденции:

Россоловский Антон Николаевич – д.м.н., заместитель директора, доцент кафедры урологии НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация.

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: rossol@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-4363>

SPIN: 4622-7095, AuthorID: 665930

ResearcherID: AAD-4866-2021

Scopus Author ID: 57203353149

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания Минздрава России по теме НИР «Разработка алгоритмов применения молекулярно-генетических маркеров опухолевого микроокружения в клинической практике для прогнозирования распространенности и развития осложнений при лечении больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями с поражением мочеполовых органов» (№ 121032600197-2).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Тарасенко А. И., Россоловский А. Н., Березинец О. Л., Бучарская А. Б., Пахомий С. С., Ефимова А. О., Маслякова Г. Н. Прогностическое значение матриксных металлопротеиназ и трансформирующего фактора роста – β при раке почки. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 96–106. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-8>

Статья поступила в редакцию 21.03.2022; одобрена после рецензирования 27.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Тарасенко А. И., Россоловский А. Н., Березинец О. Л., Бучарская А. Б., Пахомий С. С., Ефимова А. О., Маслякова Г. Н., 2022

PROGNOSTIC VALUE OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR – β IN KIDNEY CANCER

A. I. Tarasenko¹, A. N. Rossolovskiy^{2✉}, O. L. Berezinets², A. B. Bucharskaya², S. S. Pakhomiy²,
A. O. Efimova³, G. N. Maslyakova²

1. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

2. Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

3. Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ rossol@list.ru

Abstract

Purpose of the study. The study's objective is to investigate the expression level of tissue and serum markers of oncogenesis and nephrofibrosis transforming growth factor beta (TGF- β) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients operated for various stages of renal cell carcinoma.

Materials and methods. The study prospectively included medical data of 60 patients with kidney cancer with T1–3N0M0 who received surgical treatment in the Clinic of Urology named after S. R. Mirotvortsev of the State Medical University from 2016 to 2019. The patients were divided into 3 groups: Group 1 included 20 patients who underwent laparoscopic kidney resection; Group 2–20 patients who underwent laparoscopic nephrectomy; Group 3–20 patients who underwent open nephrectomy. The control group consisted of 15 healthy volunteers without chronic kidney diseases. All patients signed an informed consent to participate in the study. All patients at the preoperative stage, in the early (7–10 days) and remote postoperative periods (after 1 and 2 years) were tested by solid-phase ELISA on a StatFax 4200 analyzer using eBioscience and Cloud-Clone Corp reagent kits for the serum concentration of oncogenesis markers MMP-9 and TGF- β 1.

Results. Initial increase of MMP-9 concentration was detected in all groups of PCC patients compared to the control group ($p \leq 0.05$). According to the results of ROC analysis, this indicator has high specificity and sensitivity for prognosis of preoperative stage of renal cell carcinoma. The sensitivity and specificity of MMP-9 were 87.5 % and 62 %, respectively, and the diagnostically significant level of MMP-9 was 958 ng/ml. A comprehensive analysis of the content of MMP-9 and TGF- β 1 oncogenesis markers in serum and tumor cells revealed the correlation of these indicators in various biological objects.

Conclusion. Markers of oncogenesis and nephrofibrosis TGF- β 1 and MMP-9 provide an opportunity for non-invasive monitoring of tumor progression and probability of metastasis in the clinical setting. Serum MMP-9 are a reliable predictor of tumor growth. Serum TGF- β 1 concentration isn't a sufficiently reliable marker of tumor progression.

Keywords:

renal cell carcinoma, MMP-9, kidney resection, biomarkers, markers of renal function

For correspondence:

Anton N. Rossolovskiy – Dr. Sci. (Med.), deputy director, associate professor of the department of urology of the Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation.

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

E-mail: rossol@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-4363>

SPIN: 4622-7095, AuthorID: 665930

ResearcherID: AAD-4866-2021

Scopus Author ID: 57203353149

Funding: the study was financially supported within the framework of the state task of the Ministry of Health of Russia on the topic of research "Development of algorithms for the use of molecular genetic markers of the tumor microenvironment in clinical practice to predict the prevalence and development of complications in the treatment of patients with primary multiple malignant neoplasms with lesions of the genitourinary organs" (No 121032600197-2).

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Tarasenko A. I., Rossolovskiy A. N., Berezinets O. L., Bucharskaya A. B., Pakhomiy S. S., Efimova A. O., Maslyakova G. N. Prognostic value of matrix metalloproteinases and transforming growth factor – β in kidney cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 96–106. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-8>

ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных направлений развития современной биомедицины является поиск универсальных биомаркеров, позволяющих создать основу объективного подхода, в частности, при формировании хирургической стратегии лечения почечно-клеточного рака (ПКР) и определить оптимальный баланс между онкологической безопасностью и максимальным сохранением массы функционирующих нефронов.

Многочисленными исследованиями последних лет определены основные прогностические факторы, достоверно влияющие на показатели выживаемости больных ПКР. В настоящее время общепризнанными критериями прогноза являются соматический статус пациента по шкале Карновского, гистологический тип опухоли, стадия заболевания [1]. Однако использование существующих факторов не всегда обеспечивает возможность точного предсказания течения ПКР у конкретного пациента. Практически отсутствуют исследования количественных и качественных изменений различных клеток (макрофагов, тучных клеток, нейтрофилов), инфильтрирующих опухоль, экспрессии в них матриксных металлопротеиназ, во взаимосвязи с важнейшими клинико-морфологическими факторами почечно-клеточного рака, которые могут оказывать влияние на дальнейший прогноз заболевания [2].

Среди маркеров опухолевой прогрессии и нефрофиброза с наиболее изученными эффектами, в настоящее время можно выделить трансформирующий фактор роста β 1 (Transforming growth factor beta – TGF- β 1) и матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases – MMP-9). TGF- β 1 представляет собой плейотропный цитокин, который участвует в широком спектре биологических функций [3]. TGF- β 1 ассоциируется, как правило, с развитием почечного фиброза, как исхода многочисленных прогрессирующих заболеваний почек, играя важную роль в регуляции синтеза белков матрикса, ингибируя деградацию матрикса и изменяя межклеточное взаимодействие [4]. Кроме того, следует отметить, что цитокин TGF- β 1 принимает участие в создании толерогенной среды в организме хозяина с помощью уклонения от иммунитета опухоли при многих типах рака. TGF- β 1 способствует размножению и накоплению популяций иммуносупрессивных регуляторных клеток в микроокружении опухоли и является ключевым регулятором опухолевого метаболизма [5].

Многочисленные исследования показали, что деградация внеклеточного матрикса, вызванная определенными ферментами, имеет ключевое значение в метастазировании опухоли. Семейство матриксных металлопротеиназ играет решающую роль в развитии опухолевой прогрессии, в том числе и ангиогенезе

новообразования [6]. MMP-9 является наиболее важным компонентом ремоделирования опухолевой ткани, способной катализировать типы V, VII, IX, X и IV коллагена, эластин, фибрин, фибриноген и плазминоген, способствуя инвазии и метастазированию злокачественных клеток [7].

Имеются данные о том, что ингибирование металлопротеиназ ослабляет инвазию опухолевых клеток, что позволяет рассматривать MMP-9 как в качестве потенциального маркера рака, так и терапевтической мишени [8]. Кроме того, было замечено, что MMP-9 вносит вклад в патогенез почечного фиброза за счет рекрутирования макрофагов и расщепления остеопонтина. Существует также положительная корреляция между экскрецией с мочой MMP-9 и TGF- β , что подтверждает его профибротическое действие [9]. Учитывая вышеуказанные данные, повышенная экспрессия MMP-9 теоретически должна коррелировать с плохим прогнозом и высокой стадией опухоли. Тем не менее, несколько исследований показали, что высокая экспрессия MMP-9 не коррелировала с неблагоприятными клинико-морфологическими особенностями или плохим прогнозом, особенно при оценке MMP-9 в сыворотке крови пациента, что может быть обусловлено небольшим размером выборки в отдельных исследованиях [6].

Таким образом, определение концентрации биомаркеров TGF- β и MMP-9 в различных биологических средах может существенно различаться, что требует дальнейшего изучения данных показателей для их использования в прогнозировании течения ПКР.

Цель исследования: изучение степени экспрессии тканевых и сывороточных маркеров онкогенеза и нефрофиброза TGF- β и MMP-9 у больных, оперированных по поводу различных стадий ПКР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало данные клинических исследований 60 больных раком почки с T1–3N0M0, получивших хирургическое лечение в клинике урологии КБ им. С. П. Миротворцева СГМУ с 2016 по 2019 гг. При этом 20 (33,3 %) пациентам основной группы выполнялось органосохраняющее вмешательство – лапароскопическая резекция почки, 20 (33,3 %) больным – лапароскопическая нефрэктомия, остальным 20 (33,3 %) больным – открытая нефрэктомия. Группу контроля составили 15 практически здоровых добровольцев, не имеющих хронического заболевания почек.

С помощью нефрометрических шкал PADUA и RENAL определяли техническую сложность органосохраняющих вмешательств и прогнозировали возможность послеоперационных осложнений. При этом у 20 (33,3 %) пациентов, локализация и разме-

ры опухоли по шкале PADUA – 4–6 баллов, по шкале RENAL – 4–9 баллов по нефрометрическому индексу. У 40 пациентов (66,6 %) опухоли почек – 4–8 баллов по шкале PADUA, 6–11 баллов нефрометрического индекса по шкале RENAL. Средний возраст 60 больных, вошедших в исследование, составил 57,8 (41–77) лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1,2:1. В ходе обследования пациентов диагностированы опухоли почечной паренхимы (справа – 37 (61,6 %), слева – 23 (38,4 %)).

У пациентов, которым выполняли резекцию почки, преобладали новообразования среднего сегмента (34 (56,7 %)), опухоли верхнего полюса составили 23,3 % (14 пациентов) и нижнего полюсов почки в 20 % (12 пациентов) наблюдений. Большая часть опухолей выходила за полюсную линию (12 (60 %)), в том числе более чем на 50 % (5 (25 %)). Средняя величина диаметра опухолевых очагов составила 3,41 (2,0–5,2) см. Стадия T1a диагностирована у 14 (70 %), T1b – у 6 (30 %) пациентов. Отдаленные и регионарные метастазы не выявлены.

У пациентов подвергшихся нефрэктомии также преобладали новообразования среднего сегмента (48 (80 %)), опухоли верхнего полюса наблюдались у 13,3 % (8 пациентов), нижнего полюса почки у 6,7 % (4 пациента) наблюдений. У пациентов, которым выполняли нефрэктомию, большинство опухолей располагалось интрапаренхиматозно, в непосредственной близости от магистральных сосудов. Средняя величина диаметра опухолевых очагов составила 4,64 (от 3,0 – до 7,7) см. Категория больных со стадией T1 составила 41 (68,2 %) человек, с T2 стадией – 11 (18,2 %), стадия T3 диагностирована у 8 (13,6 %) пациентов. Отдаленные и регионарные метастазы не выявлены.

Всем пациентам на дооперационном этапе, в раннем (7–10-е сутки) и отдаленном послеоперационных периодах (через 1 и 2 года) методом твердофазного ИФА, на анализаторе StatFax 4200 с использованием наборов реактивов eBiosence и Cloud-Clone Corp. произведено исследование концентрации в сыворотке крови маркеров онкогенеза MMP-9 и TGF- β 1.

Всем пациентам выполнялось морфологическое исследование операционного материала на макроскопическом и микроскопическом уровнях. При макроскопическом исследовании оценивали внешний вид опухоли и вид на разрезе, определяли ее объем, наличие инвазивного роста в лоханку и паранефральную клетчатку, наличие вторичных изменений (некрозов, кровоизлияний). Для микроскопического исследования забирали фрагменты опухоли (не менее 3-х) и условно неизменной ткани почки и фиксировали 10 % забуференным формалином. После стандартной гистологической проводки в спиртах возрастающей

концентрации материал заливали парафином. К проведению обзорного морфологического исследования на ротаторном микротоме были подготовлены серийные срезы толщиной 5–7 мкм с окрашиванием гематоксилином и эозином. При гистологическом исследовании операционного материала определяли степень ядерной атипии по Фурману, наличие очагов воспаления, некрозов, кровоизлияний, инвазии опухоли в окружающие структуры.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) операционного материала (16 случаев светло-клеточного рака почки со степенью ядерной атипии по Фурману G1–3) выполняли на парафиновых срезах с использованием безбиотинной системы детекции REVEAL Polyvalent HRP-DAB Detection System (Spring Bioscience, USA) с антителами Anti-MMP9 antibody (1:500, Abcam, UK) и Anti-TGF beta 1 antibody (1:500, Abcam, UK). Демаскировку клеточных антигенов, осуществляли путем нагревания срезов в микроволновой печи в специализированном буфере (Target retrieval solution, pH = 9,0).

Экспрессия маркеров MMP-9 и TGF- β 1 была представлена в виде диффузной или очаговой реакции с гомогенным окрашиванием мембран клеток и гранулярными включениями в цитоплазме коричневого цвета. В препаратах определяли интенсивность экспрессии маркеров MMP-9 и TGF- β 1 в опухолевых клетках с помощью полуколичественных критериев выраженности признака, где: «0» – признак отсутствует; «1» – слабо выраженный признак; «2» – умеренно выраженный признак; «3» – сильно выраженный признак и далее высчитывали процент клеток с разной степенью экспрессии. Результаты реакций оценивали системой гистосчета Histochemical score:
$$\text{Histochemical score} = \sum P(i) \times i$$

где, i – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0–3; $P(i)$ – процент клеток, окрашенных с различной степенью интенсивности.

Результат H счет трактовался следующим образом:

от 0 до 10 – отрицательный;

от 10 до 100 – слабopоложительный;

от 100 до 300 – положительный.

Морфометрическое исследование ИГХ препаратов выполняли в 10-ти полях зрения с использованием системы анализа цифровых изображений Микровизора медицинского μ Vizo-101 ЛОМО.

Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения Microsoft Office Excel и SPSS 13.0 for Windows. Нормальность распределения показателей в группах была проверена с использованием теста Колмогорова-Смирнова, равенство генеральных дисперсий определяли с помощью F-критерия Фишера. В случаях, когда распределение не соответствовало нормальному, для каждого пока-

зателя в исследуемых группах вычисляли медиану и квартили, оценку различия между выборками проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Исследование корреляционных взаимосвязей между признаками осуществляли при помощи метода Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе сывороточной концентрации MMP-9 выявлено ее исходное повышение в сыворотке крови на дооперационном этапе у большинства больных ПКР по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$) (рис. 1). С помощью проведенного ROC-анализа установлено,

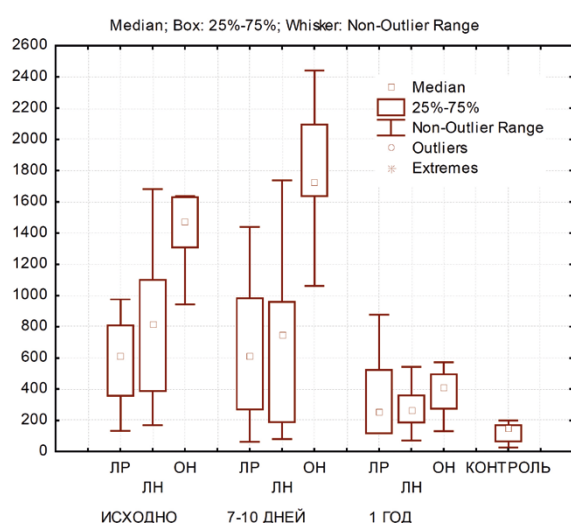


Рис. 1. Содержание MMP-9 в сыворотке крови больных ПКР после оперативного лечения.

Fig. 1. The content of MMP-9 in the blood serum of patients with RCC after surgical treatment.

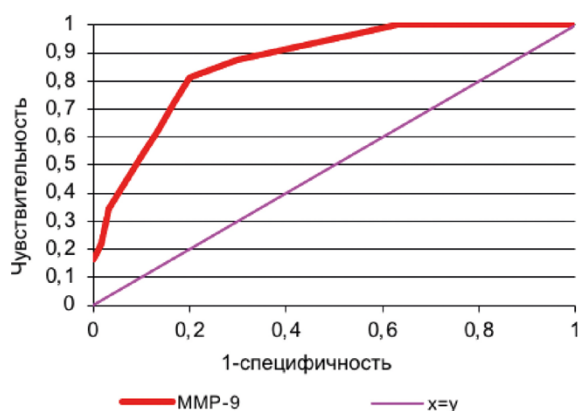


Рис. 3. ROC-анализ. Чувствительность и специфичность MMP-9 в сыворотке крови для прогнозирования прогрессирования ПКР.

Fig. 3. ROC analysis. Sensitivity and specificity of MMP-9 in blood serum for predicting the progression of RCC.

что данный показатель обладает высокой специфичностью и чувствительностью в отношении прогнозирования ПКР на дооперационном этапе (рис. 2).

Для MMP-9 чувствительность составила 96 %, специфичность – 85 %. Точкой отсечения (Cut-off value), соответствующей максимальным показателями чувствительности и специфичности, было 275 нг/мл (диагностически значимый уровень для прогнозирования ПКР на дооперационном этапе в качестве скрининга).

Следует отметить, что повышение уровня MMP-9 в сыворотке крови ассоциировалось с высокой градацией опухоли G₃ по Фурману и лимфоваскулярной инвазией, что также выявлялось в основном у больных с «открытой» нефрэктомией. Через 1 год после

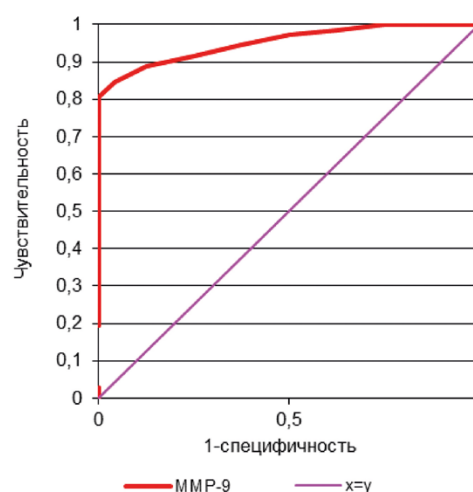


Рис. 2. ROC-анализ. Чувствительность и специфичность MMP-9 в сыворотке крови для прогнозирования ПКР на дооперационном этапе.

Fig. 2. ROC analysis. Sensitivity and specificity of MMP-9 in blood serum for predicting RCC at the preoperative stage.



Рис. 4. Содержание TGF- β 1 в сыворотке крови больных ПКР после оперативного лечения.

Fig. 4. The content of TGF- β 1 in the blood serum of patients with RCC after surgical treatment.

вмешательства происходит значительное снижение концентрации данного маркера у больных ПКР. При этом уровень MMP-9 также достоверно превышал контрольные значения ($p \leq 0,05$). При выявлении взаимосвязи MMP-9 с размером опухоли (Т) оказалось, что наиболее высокие его уровни наблюдали у больных со стадией Т3. Кроме того, значения данного маркера коррелировали со степенью дифференцировки опухоли по Fuhrman.

При проведении ROC-анализа для выявления прогрессирования опухоли чувствительность и специфичность MMP-9 составили соответственно 87,5 % и 62 %, а диагностически значимый уровень MMP-9 при этом составил 958 нг/мл.

Таким образом, сывороточная экспрессия MMP-9 является высокочувствительным и специфичным маркером в отношении прогнозирования прогрессирования ПКР, что подтверждается результатами ROC анализа (рис. 3).

Уровень TGF- β 1 в сыворотке крови у больных ПКР на дооперационном этапе был значительно повышен по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$) (рис. 4, табл. 1, 2).

Отсутствие значимого нарастания концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови в послеоперационном периоде и через 1 год после вмешательства также

демонстрируют низкий риск дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса и метастазирования у всех пациентов. При корреляционном анализе уровень TGF- β 1 в сыворотке крови продемонстрировал значимое нарастание данного показателя в зависимости от стадии опухолевого процесса, а также от степени дифференцировки опухоли по Фурману ($p \leq 0,001$). По данным проведенного ROC-анализа, чувствительность и специфичность TGF- β 1 в сыворотке крови в отношении прогнозирования дальнейшего течения ПКР составили соответственно 88 % и 83 % при его повышении более 49,1 пг/мл (рис. 5)

При морфологическом исследовании операционного материала светлоклеточного рака почки в 26-ти случаях (43,3 %) степень ядерной атипии по Фурману определялась на уровне G_1 , в 20-ти случаях (33,3 %) – на уровне G_2 , в 14 случаях (23,3 %) – на уровне G_3 . Наличие в ткани опухоли воспалительного клеточного инфильтрата, очагов некрозов и кровоизлияний не зависело от степени ядерной атипии и определялось в 8 % случаев. Повышение степени ядерной атипии по Фурману до G_3 сопровождалось увеличением количества случаев инвазивного роста опухоли в капсулу и окружающие структуры, а также увеличением объема опухоли. При ядерной атипии

Таблица 1. Уровни маркеров онкогенеза MMP-9 и TGF- β 1 у больных ПКР в зависимости от объема опухоли ($n = 60$)
Table 1. Levels of oncogenesis markers MMP-9 and TGF- β 1 in patients with RCC, depending on the volume of the tumor ($n = 60$)

Показатель / Indicator	MMP-9 (нг/мл) / MMP-9 (ng/ml)	TGF- β 1 (нг/мл) / TGF- β 1 (pg/ml)	Число больных ПКР / RCC patients number
Стадия Т1 / Stage T1	M = 808 (368–1628)	M = 56,5 (22–68)	41 (68,2 %)
Стадия Т2 / Stage T2	M = 821 (591–1174)	M = 58,6 (38–76)	11 (18,2 %)
Стадия Т3 / Stage T3	M = 1281 (906–1636)	M = 63,8 (42–209)	8 (13,6 %)
Контроль / Stage	M = 141 (24,7–198,6)	M = 8,7 (5,7–13,4)	15 (100 %)

Примечание: М – медиана значения, в скобках указаны верхний и нижний квартиль.
Note: M is the median of the value, the upper and lower quartile are indicated in parentheses.

Таблица 2. Уровни маркеров онкогенеза MMP-9 и TGF- β 1 в сыворотке крови у больных ПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Фурману ($n = 60$)
Table 2. Levels of oncogenesis markers MMP-9 and TGF- β 1 in blood serum in patients with RCC, depending on the degree of Furman tumor differentiation ($n = 60$)

Показатель / Indicator	MMP-9 (нг/мл) / MMP-9 (ng/ml)	TGF- β 1 (нг/мл) / TGF- β 1 (pg/ml)	Число больных ПКР / RCC patients number
G1	M = 1048 (386–1468)	M = 41 (22–76)	26 (43,3 %)
G2	M = 842 (582–982)	M = 63 (25–158)	20 (33,3 %)
G3	M = 1250 (808–1306)	M = 74,3 (34–209)	14 (23,3 %)
Контроль / Control	M = 141 (24,7–198,6)	M = 8,7 (5,7–13,4)	15 (100 %)

Примечание: М – медиана значения, в скобках указаны верхний и нижний квартиль.
Note: M is the median of the value, the upper and lower quartile are indicated in parentheses.

G₁ инвазия опухолевого роста в капсулу отмечалась в 58 % случаев, при G₂ – в 87,5 % случаев, при G₃ – в 100 %. Объем опухоли при ядерной атипии G₁ и G₂ достоверно не различался (медиана 32,1 мм³ и 11,1 мм³ соответственно). Максимальные размеры опухоли наблюдались при степени ядерной атипии по Фурману G₃ (медиана 416,6 мм³).

При иммуногистохимическом исследовании положительная реакция с маркерами MMP-9 и TGF- β 1 наблюдалась во всех случаях светлоклеточного рака почки и была представлена в виде диффузного цитоплазматического и мембранного окрашивания коричневого цвета разной степени интенсивности. Положительная экспрессия маркеров MMP-9 и TGF- β 1 была отмечена не только в опухолевых клетках, но и в эпителиальных клетках канальцев почки.

Результаты иммуногистохимического исследования и иммуноферментного анализа MMP-9 и TGF- β 1 в сыворотке крови на дооперационном этапе представлены в таблице 3.

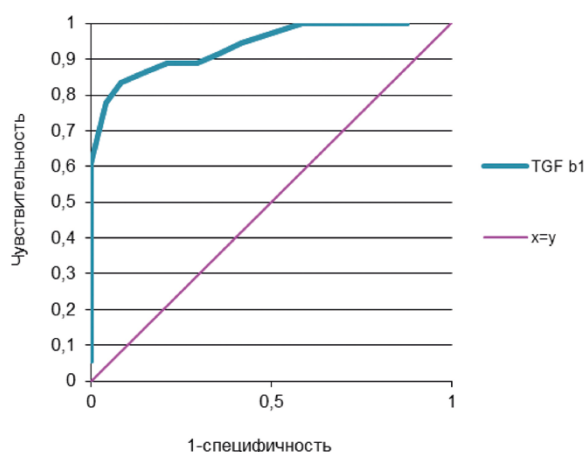


Рис. 5. ROC-анализ. Чувствительность и специфичность TGF- β 1 в сыворотке крови для прогнозирования ПКР.

Fig. 5. ROC analysis. Sensitivity and specificity of TGF- β 1 in blood serum for the prediction of RCC.

При анализе выраженности экспрессии маркера MMP-9 в опухолевых клетках установлено, что увеличение степени ядерной атипии по Фурману наблюдается при увеличении интенсивности экспрессии (рис. 6а, б, с).

Незначительная и умеренная степень экспрессии маркера отмечалась при степени ядерной атипии G₁–G₂ (медиана гистосчета составила 81 [0;226] и 83 [0;146] соответственно). Наибольшее значение опухолевых клеток экспрессирующих MMP-9 с выраженной интенсивностью окрашивания наблюдалось при степени ядерной атипии G₃ (медиана гистосчета составила 145 [0;294]).

При проведении корреляционного анализа установлена положительная зависимость между степенью экспрессии маркера MMP-9 и объемом опухоли: наибольшее число клеток, экспрессирующих MMP-9 с выраженной степенью окрашивания, было обнаружено при объеме опухоли свыше 400 мм³ ($r = 0,55$, $p = 0,0001$).

При сравнении результатов ИГХ экспрессии маркера онкогенеза MMP-9 (данные гистосчета) с показателями, полученными методом ИФА в сыворотке крови пациентов до оперативного вмешательства, установлено наличие положительной корреляционной зависимости между ними ($r = 0,26$, $p = 0,004$).

При исследовании концентрации маркера онкогенеза MMP-9 в сыворотке крови с другими морфологическими показателями также установлена положительная зависимость со степенью ядерной атипии по Фурману ($r = 0,41$, $p = 0,000$), объемом опухоли ($r = 0,91$, $p = 0,000$) и клинической стадией опухолевого процесса ($r = 0,34$, $p = 0,001$).

Мембранная и цитоплазматическая экспрессия маркера TGF- β 1 в опухолевых клетках варьировалась от незначительной до выраженной степени (рис. 6д, е, ф). Однако, при статистическом анализе достоверной зависимости между степенью экспрессии маркера TGF и степенью ядерной атипии по Фурману,

Таблица 3. Маркеры MMP-9 и TGF β в опухолевой ткани и сыворотке в зависимости от степени ядерной атипии и объема опухоли (n = 16)

Table 3. Markers of MMP-9 and TGF β in tumor tissue and serum, depending on the degree of nuclear atypia and tumor volume (n = 16)

Степень ядерной атипии по Фурману / The degree of nuclear atypia according to Furman	Объем опухоли, мм ³ / Tumor volume, mm ³	MMP-9 (гистосчет) / MMP-9 (histocount)	TGF (гистосчет) / TGF (histocount)	MMP-9 в сыворотке / serum MMP-9	TGF в сыворотке / serum TGF
G1	32,1 [29,7; 110,8]	81 [0; 226]	135,5 [0; 300]	368 [168; 1284]	45 [22,1; 75,4]
G2	11,1 [11,1; 121,7]	83 [0; 146]	100 [0; 300]	131,2 [131,2; 582]	60,3 [38,3; 83,8]
G3	416,6 [318,6; 1169,9]	145 [0; 294]	100 [0; 262]	1306 [1306; 1636]	76 [41; 102,2]

объемом опухоли и клинической стадией опухолевого процесса не обнаружено.

Анализ концентрации маркера TGF- β 1 в сыворотке крови пациентов до оперативного вмешательства показал положительную корреляционную зависи-

мость с объемом опухоли ($r = 0,36$, $p = 0,002$) и клинической стадией опухолевого процесса ($r = 0,49$, $p = 0,000$) и степенью ядерной атипии по Фурману ($r = -0,45$, $p = 0,000$).

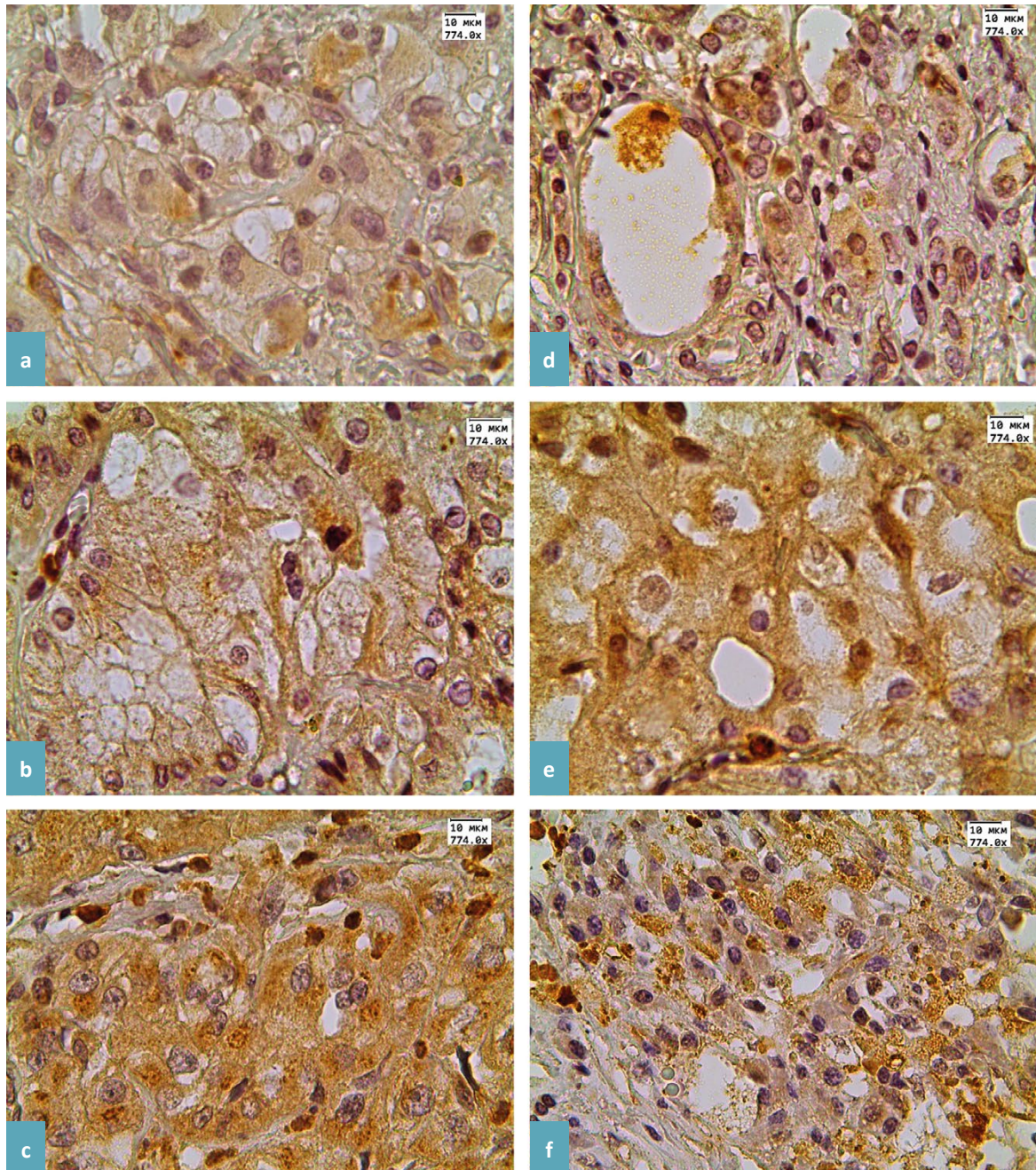


Рис. 6. Экспрессия маркера MMP-9 в клетках ПРК а) при степени ядерной атипии по Фурману G1, б) при степени ядерной атипии по Фурману G2, в) при степени ядерной атипии по Фурману G3. ($\times 774,0$) Экспрессия маркера TGF в клетках ПРК д) при степени ядерной атипии по Фурману G1, е) при степени ядерной атипии по Фурману G2, ф) при степени ядерной атипии по Фурману G3. ($\times 774,0$).

Fig. 6. Expression of the MMP-9 marker in the cells of PRK a) with the degree of nuclear atypia according to Furman G1, b) with the degree of nuclear atypia according to Furman G2, c) with the degree of nuclear atypia according to Furman G3. ($\times 774,0$) Expression of the TGF marker in the cells of PRK d) with the degree of nuclear atypia according to Furman G1, e) with the degree of nuclear atypia according to Furman G2, f) with the degree of nuclear atypia according to Furman G3. ($\times 774,0$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный комплексный анализ содержания маркеров онкогенеза MMP-9 и TGF- β 1 в сыворотке крови и клетках опухоли выявил взаимосвязь данных показателей в различных биологических объектах, и они могут быть использованы для определения прогноза течения ПКР. Так, уровни маркера онкогенеза MMP-9 в сыворотке крови на дооперационном этапе имели положительную зависимость со следующими клинико-морфологическими показателями: степенью ядерной атипии по Фурману, объемом опухоли и клинической стадией опухолевого процесса. Выявленные в исследовании изменения подтверждают доказательства того, что у MMP-9 имеется сильная корреляция между экспрессией гена, стадией опухоли и ее агрессивностью [10]. Также данные проведенного исследования могут иметь практически применимое значение в условиях урологических стационаров и повышение уровня маркера MMP-9 при ПКР свидетельствует о худшем прогнозе заболевания, включая сокращение времени выживаемости пациента [11]. Результаты проведенного исследования согласуются с данными Т. М. Черданцевой и соавт., (2018), которые с помощью компьютерного анализа иммуногистохимических изображений определяли интегральную оптическую плотность MMP-9 непосредственно в цитоплазме опухолевых клеток, что дало возможность получить объективные данные для каждого элемента злокачественного новообразования [12]. В указанной работе также проведены клинико-морфологические сопоставления, показавшие, что оптическая плотность MMP-9 непосредственно в цитоплазме опухолевых клеток взаимосвязана с рядом важных клинико-морфологических характеристик неоплазий и послеоперационной выживаемостью больных ПКР.

Показатели маркера TGF- β 1 в сыворотке крови пациентов до оперативного вмешательства также продемонстрировали положительную корреляционную зависимость с объемом опухоли и клинической стадией опухолевого процесса, и, несколько меньше, со степенью ядерной атипии по Фурману. С увеличением степени выраженности атипии по Фурману уровень TGF- β 1 в сыворотке крови пациентов возрастал. При этом известны разнонаправленные эффекты данного цитокина на стадиях развития

онкогенеза. Так, на ранних этапах формирования опухоли TGF- β 1 подавляет пролиферацию опухолевых клеток, выступая в качестве фактора супрессии опухолей [13]. На более поздних стадиях ПКР инактивация сигнального каскада TGF- β 1 исчезает, и раковые клетки становятся способными избежать этих ингибирующих эффектов. Происходит потеря ответа опухолевых клеток на TGF- β 1, что вызывает увеличение секреции этого фактора, способствуя пролиферации и инвазии клеток, и прогрессированию опухоли [14]. Следует отметить, что среди больных, вошедших в исследование, ни в одном случае не было выявлено отдаленных метастазов. Это в значительной степени может объяснять отсутствие значимого нарастания маркера TGF- β у исследуемых больных и четкой корреляционной связи с ядерной градацией по Фурману. Более того, следует отметить, что TGF- β 1 является известным профибротическим медиатором, концентрация которого коррелирует со степенью нефросклероза. В проведенной работе не было выявлено пациентов, имеющих стадии ХБП, превышающие СЗБ, исходно и в отдаленном послеоперационном периоде что также может влиять на концентрацию данного маркера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение степени экспрессии тканевых и сывороточных маркеров онкогенеза и нефрофиброза TGF- β 1 и MMP-9 у больных, оперированных по поводу различных стадий ПКР продемонстрировало их стойкую взаимосвязь, обеспечивающую возможность неинвазивного мониторинга опухолевой прогрессии и вероятности метастазирования в условиях клиники. Установлена значимая корреляция между степенью ядерной атипии по Фурману, объемом опухоли и клинической стадией опухолевого процесса, и концентрацией MMP-9. Таким образом доказана роль сывороточных MMP-9 как достоверного предиктора опухолевого роста.

В то же время роль TGF- β 1 на ранних стадиях ПКР может быть нивелирована его супрессорными эффектами, ингибирующими пролиферацию и рост опухоли, и его профибротическими свойствами, в связи с чем концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови не является достаточно достоверным маркером опухолевой прогрессии.

Список источников

1. Евсюкова О. И., Матвеев В. Б. Рак почки: что нового в 2019 году. Онкоурология. 2019;15(4):120–125. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-4-120-125>
2. Казарцев А. В., Черданцева Т. М., Бобров И. П., Лазарев А. Ф., Климачев В. В. Интратуморальные стромальные тучные клетки при почечно-клеточном раке: клинико-морфологические сопоставления. Российский онкологический журнал. 2017;22(1):21–24. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-21-24>

3. Gómez-Gil V. Therapeutic Implications of TGF β in Cancer Treatment: A Systematic Review. *Cancers* (Basel). 2021 Jan 20;13(3):379. <https://doi.org/10.3390/cancers13030379>
4. Isaka Y. Targeting TGF- β Signaling in Kidney Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 27;19(9):2532. <https://doi.org/10.3390/ijms19092532>
5. Angioni R, Sánchez-Rodríguez R, Viola A, Molon B. TGF- β in Cancer: Metabolic Driver of the Tolerogenic Crosstalk in the Tumor Microenvironment. *Cancers* (Basel). 2021 Jan 22;13(3):401. <https://doi.org/10.3390/cancers13030401>
6. Gong L, Wu D, Zou J, Chen J, Chen L, Chen Y, et al. Prognostic impact of serum and tissue MMP-9 in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Apr 5;7(14):18458–18468. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7607>
7. Vandooren J, Van den Steen PE, Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013 Jun;48(3):222–272. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.770819>
8. Shi M, Cao M, Song J, Liu Q, Li H, Meng F, et al. PinX1 inhibits the invasion and metastasis of human breast cancer via suppressing NF- κ B/MMP-9 signaling pathway. *Mol Cancer*. 2015 Mar 26;14:66. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0332-2>
9. Bieniaś B, Sikora P. Selected Metal Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases as Potential Biomarkers for Tubulointerstitial Fibrosis in Children with Unilateral Hydronephrosis. *Dis Markers*. 2020;2020:9520309. <https://doi.org/10.1155/2020/9520309>
10. Wu D, Pan H, Zhou Y, Zhou J, Fan Y, Qu P. microRNA-133b downregulation and inhibition of cell proliferation, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase-9 in renal cell carcinoma. *Mol Med Rep*. 2014 Jun;9(6):2491–2498. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2116>
11. Kallakury BV, Karikehalli S, Haholu A, Sheehan CE, Azumi N, Ross JS. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2001 Oct;7(10):3113–3119.
12. Черданцева Т. М., Бобров И. П., Варламов С. В., Мяделец М. Н., Климачев И. В., Авдалян А. М. и др. Прогностическое значение исследования матричной металлопротеиназы 9 при почечно-клеточном раке. *Онкоурология*. 2018;14(3):17–24. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-3-17-24>
13. Ning J, Zhao Y, Ye Y, Yu J. Opposing roles and potential antagonistic mechanism between TGF- β and BMP pathways: Implications for cancer progression. *EBioMedicine*. 2019 Mar;41:702–710. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.02.033>
14. Gómez-Gil V. Therapeutic Implications of TGF β in Cancer Treatment: A Systematic Review. *Cancers* (Basel). 2021 Jan 20;13(3):379. <https://doi.org/10.3390/cancers13030379>

References

1. Evsyukova OI, Matveev VB. Renal cell carcinoma: what's new in 2019. *Cancer Urology*. 2019;15(4):120-125. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-4-120-125>
2. Kazarcev AV, Cherdanceva TM, Bobrov IP, Lazarev AF, Klimachev VV. Intratumoral stromal mast cells in renal cell carcinoma: clinical and morphological comparisons. *Russian Journal of Oncology*. 2017;22(1):21–24. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-21-24>
3. Gómez-Gil V. Therapeutic Implications of TGF β in Cancer Treatment: A Systematic Review. *Cancers* (Basel). 2021 Jan 20;13(3):379. <https://doi.org/10.3390/cancers13030379>
4. Isaka Y. Targeting TGF- β Signaling in Kidney Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 27;19(9):2532. <https://doi.org/10.3390/ijms19092532>
5. Angioni R, Sánchez-Rodríguez R, Viola A, Molon B. TGF- β in Cancer: Metabolic Driver of the Tolerogenic Crosstalk in the Tumor Microenvironment. *Cancers* (Basel). 2021 Jan 22;13(3):401. <https://doi.org/10.3390/cancers13030401>
6. Gong L, Wu D, Zou J, Chen J, Chen L, Chen Y, et al. Prognostic impact of serum and tissue MMP-9 in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Apr 5;7(14):18458–18468. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7607>
7. Vandooren J, Van den Steen PE, Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013 Jun;48(3):222–272. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.770819>
8. Shi M, Cao M, Song J, Liu Q, Li H, Meng F, et al. PinX1 inhibits the invasion and metastasis of human breast cancer via suppressing NF- κ B/MMP-9 signaling pathway. *Mol Cancer*. 2015 Mar 26;14:66. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0332-2>
9. Bieniaś B, Sikora P. Selected Metal Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases as Potential Biomarkers for Tubulointerstitial Fibrosis in Children with Unilateral Hydronephrosis. *Dis Markers*. 2020;2020:9520309. <https://doi.org/10.1155/2020/9520309>
10. Wu D, Pan H, Zhou Y, Zhou J, Fan Y, Qu P. microRNA-133b downregulation and inhibition of cell proliferation, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase-9 in renal cell carcinoma. *Mol Med Rep*. 2014 Jun;9(6):2491–2498. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2116>
11. Kallakury BV, Karikehalli S, Haholu A, Sheehan CE, Azumi N, Ross JS. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2001 Oct;7(10):3113–3119.
12. Cherdantseva TM, Bobrov IP, Varlamov SV, Myadelets MN, Klimachev IV, Avdalyan AM, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 in renal cell carcinoma. *Cancer Urology*. 2018;14(3):17–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-3-17-24>

13. Ning J, Zhao Y, Ye Y, Yu J. Opposing roles and potential antagonistic mechanism between TGF- β and BMP pathways: Implications for cancer progression. *EBioMedicine*. 2019 Mar;41:702–710. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.02.033>

14. Gómez-Gil V. Therapeutic Implications of TGF β in Cancer Treatment: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 20;13(3):379. <https://doi.org/10.3390/cancers13030379>

Информация об авторах:

Тарасенко Артём Игоревич – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

Росоловский Антон Николаевич ✉ – д.м.н., заместитель директора, доцент кафедры урологии НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-4363>, SPIN: 4622-7095, AuthorID: 665930, ResearcherID: AAD-4866-2021, Scopus Author ID: 57203353149

Березинец Оксана Леонидовна – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1053-2874>, SPIN: 9793-7772, AuthorID: 759235, ResearcherID: AAD-4898-2021, Scopus Author ID: 36665823100

Бучарская Алла Борисовна – к.б.н., старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6486>, Scopus Author ID: 11738772400

Пахомий Светлана Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-6901>, Scopus Author ID: 56048180800

Ефимова Алена Олеговна – к.м.н., врач-дерматовенеролог, ГКУ «Центральный клинический госпиталь ФТС России», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0548-8231>, SPIN: 6877-0056, AuthorID: 1039569

Маслякова Галина Никифоровна – д.м.н., старший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8834-1536>, Scopus Author ID: 8960549800

Information about authors:

Artem I. Tarasenko – Cand. Sci. (Med.), deputy director for innovative development of the Institute of Urology and Reproductive Health I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

Anton N. Rossolovskiy ✉ – Dr. Sci. (Med.), deputy director, associate professor of the department of urology of the Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-4363>, SPIN: 4622-7095, AuthorID: 665930, ResearcherID: AAD-4866-2021, Scopus Author ID: 57203353149

Oksana L. Berezinets – Cand. Sci. (Med.), senior research fellow at the Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1053-2874>, SPIN: 9793-7772, AuthorID: 759235, ResearcherID: AAD-4898-2021, Scopus Author ID: 36665823100

Alla B. Bucharskaya – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6486>, Scopus Author ID: 11738772400

Svetlana S. Pakhomiy – Cand. Sci. (Med.), associate professor at the department of pathological anatomy Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-6901>, Scopus Author ID: 56048180800

Alena O. Efimova – Cand. Sci. (Med.), dermatovenerologist Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0548-8231>, SPIN: 6877-0056, AuthorID: 1039569

Galina N. Maslyakova – Dr. Sci. (Med.), senior research fellow Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8834-1536>, Scopus Author ID: 8960549800

Вклад авторов:

Тарасенко А. И., Росоловский А. Н., Березинец О. Л., Маслякова Г. Н. – концепция и дизайн исследования;

Тарасенко А. И., Росоловский А. Н., Березинец О. Л., Бучарская А. Б., Пахомий С. С., Ефимова А. О. – написание статьи;

Тарасенко А. И., Росоловский А. Н., Ефимова А. О. – утверждение рукописи для публикации.

Authors contribution:

Tarasenko A. I., Rossolovskiy A. N., Berezinets O. L., Maslyakova G. N. – research concept and design;

Tarasenko A. I., Rossolovskiy A. N., Berezinets O. L., Bucharskaya A. B., Pakhomiy S. S., Efimova A. O. – writing an article;

Tarasenko A. I., Rossolovskiy A. N., Efimova A. O. – approval of the manuscript for publication.



ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВАКУУМНО-АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТОК В 3 И 4а КАТЕГОРИЯХ ПО ШКАЛЕ BIRADS

С. С. Скурихин[✉], И. А. Болотин, О. Л. Чагунава, А. Б. Гуслев

Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ mollimed@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить перспективы применения вакуумно-аспирационной биопсии для диагностики рака молочной железы у пациенток с очаговыми изменениями молочных желез 3 и 4а категорий по шкале BIRADS.

Материалы и методы. С февраля 2020 по июль 2021 гг. 41 ($n = 41$) пациентке с узловыми образованиями 3 и 4а категорий по BIRADS нами проведена 41 вакуумно-аспирационная биопсия (ВАБ) ($n = 41$) под местной инфильтрационной анестезией с ультразвуковой навигацией. В 17 % ($n = 7$) узловые новообразования носили множественный характер. Проведение ультразвукового исследования являлось обязательным для всех пациенток и в 17 % ($n = 7$) это сочеталось с маммографией. У 5 пациенток ранее была выполнена инвазивная диагностика тканевого материала из опухолей подлежащих проведению ВАБ. В 4 случаях была выполнена трепан-биопсия и в 1 случае проведена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). Во всех случаях атипии выявлено не было.

Результаты. В 85,3 % ($n = 35$) случаев удаленные образования имели доброкачественный характер. Рак молочной железы выявлен в 4,8 % случаев ($n = 2$), в 9,7 % ($n = 4$) диагностирован рак in situ. Случаи инвазивного рака наблюдались в обеих категориях по шкале BIRADS, в тоже время рак in situ диагностирован только в 4а категории BIRADS. Остаточная ткань образования выявлена в 1 случае ($n = 1$). Во время проведения процедуры осложнений не выявлено, в раннем послеоперационном периоде у 2-х пациенток 4,8 % ($n = 2$) произошло формирование серомы. Все пациентки отметили хорошую переносимость манипуляции.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что вакуумно-аспирационная биопсия обладает высокой диагностической точностью и имеет определенные преимущества у данной категории пациенток, в особенности при необходимости проведения более прецизионной инвазивной диагностики без выполнения эксцизионной биопсии.

Ключевые слова:

новообразования молочных желез, вакуумно-аспирационная биопсия, ультразвуковое исследование, биопсия молочной железы, рак молочной железы, удаление новообразований молочных желез

Для корреспонденции:

Скурихин Семен Сергеевич – онколог, заведующий отделением заболеваний молочных желез ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Адрес: 194017, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 72

E-mail: mollimed@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8896-1759>

SPIN: 5039-1933, AuthorID: 1049479

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Скурихин С. С., Болотин И. А., Чагунава О. Л., Гуслев А. Б. Перспективы применения вакуумно-аспирационной биопсии для диагностики злокачественных новообразований молочных желез у пациенток в 3 и 4а категориях по шкале BIRADS. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 107–112. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-9>

Статья поступила в редакцию 19.08.2021; одобрена после рецензирования 24.03.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Скурихин С. С., Болотин И. А., Чагунава О. Л., Гуслев А. Б., 2022

PROSPECTS OF THE VACUUM ASPIRATION BIOPSY IN TERMS OF MAKING THE DIAGNOSIS OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE MAMMARY GLANDS IN PATIENTS CATEGORISED 3 AND 4a ACCORDING TO BIRADS SCALE

S. S. Skurikhin✉, I. A. Bolotin, O. L. Chagunava, A. B. Guslev

St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

✉ mollimed@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. Was to assess the prospects for the use of vacuum aspiration biopsy in terms of breast cancer diagnosis in patients with focal breast changes categorised by 3 and 4a according to the BIRADS scale.

Materials and methods. In the period from February 2020 to July 2021, 41 ($n = 41$) the patient with nodules of 3 and 4a categories according to BIRADS has been passed 41 vacuum aspiration biopsies (VAB) ($n = 41$) under local infiltration anesthesia with ultrasound navigation. The 17 % ($n = 7$) of the nodular neoplasms were represented by multiple lesions. The ultrasound examination was mandatory for all the patients and the 17 % ($n = 7$) was combined with mammography. Invasive diagnostics of tissue material from tumors subject to VAB was previously performed in 5 patients. Trephine biopsy was also performed in 4 cases and the fine needle aspiration biopsy (TAB) was performed in 1 case. Tissue atypia was not detected in all cases.

Results. The removed lesions were benign in 85.3 % ($n = 35$) of the cases. Breast cancer was diagnosed in 4.8 % of cases ($n = 2$), cancer in situ was diagnosed in 9.7 % ($n = 4$). The cases of invasive cancer were observed in both BIRADS categories, while in situ cancer was diagnosed in only 4a BIRADS categories. The residual tissue of the formation was detected in 1 case ($n = 1$). During the procedure, no complications were revealed. Moreover, in the early postoperative period, seroma formation has occurred in 2 patients 4.8 % ($n = 2$). All the patients noted the satisfactory tolerance to the manipulation.

Conclusion. The data obtained suggest that vacuum aspiration biopsy has a high diagnostic accuracy and certain advantages in this category of patients, in particular cases of urgent need to conduct more precise invasive diagnostics without performing the excisional biopsy examination.

Keywords:

breast neoplasms, vacuum aspiration biopsy, ultrasound, breast biopsy, breast cancer, breast neoplasms removal

For correspondence:

Semen S. Skurikhin – oncologist, head of the department of breast diseases, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation.

Address: 72 Torez Ave., Saint Petersburg 194017, Russian Federation

E-mail: mollimed@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8896-1759>

SPIN: 5039-1933, AuthorID: 1049479

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Skurikhin S. S., Bolotin I. A., Chagunava O. L., Guslev A. B. Prospects of the vacuum aspiration biopsy in terms of making the diagnosis of malignant neoplasms of the mammary glands in patients categorised 3 and 4 according to BIRADS scale. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 107–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-9>

The article was submitted 19.08.2021; approved after reviewing 24.03.2022; accepted for publication 07.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы сохраняет ведущую роль среди онкопатологии у женщин. В 2019 г. общее количество выявленных случаев в абсолютных цифрах составило 73918 (21,2 % от общего числа онкозаболеваний у пациенток женского пола) [1].

Максимально раннее обнаружение опухоли имеет ведущее значение для улучшения прогноза, а активное проведение инвазивной диагностики обеспечивает высокую частоту морфологической верификации при данном заболевании [3].

Современные технологии, связанные с визуальной оценкой получаемого изображения, позволяют оценить те или иные изменения ткани молочных желез в режиме реального времени, однако, к сожалению, это не приводит к отказу от инвазивной диагностики с целью установления окончательного диагноза [4]. Следует признать, что на сегодняшний день выбор того или иного метода получения тканевого материала зависит от предпочтений практикующего специалиста и сопровождается определенными погрешностями, связанными с объективными недостатками методик.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) является недорогой и простой в использовании методикой, что, к сожалению, нивелируется низкой диагностической точностью, зависимостью от оператора и компетенции цитолога.

Для трепан-биопсии характерна высокая диагностическая чувствительность и меньший уровень неточности по сравнению с ТАБ при диагностике непальпируемых образований, но в тоже время она имеет уязвимые места в виде неадекватной оценки инвазивного компонента и зависимостью от квалификации специалиста, проводящего манипуляцию.

Рутинное проведение эксцизионных биопсий признано нецелесообразным по причине значительного эстетического вреда, сложности проведения, высокой частоты осложнений и стоимости метода.

Внедрение вакуумно-аспирационной биопсии в 1995 г. позволило повысить диагностическую точность гистологической оценки тканевого материала, не прибегая к иссечению тканей молочной железы [5–7]. В настоящее время разработаны четкие показания к проведению инвазивной диагностики очаговых образований молочных желез в зависимости от их градации по шкале BIRADS [8]. В тоже время вопрос о необходимости выполнения биопсии образований 3 и 4а категорий некоторыми авторами рассматривается не совсем однозначно. Данные новообразования представляют собой весьма гетерогенную группу очаговых изменений молочных желез с общим риском малигнизации от 9 до 35 % [8–11].

На сегодняшний день сохраняются разночтения в оценке применения различных средств как для диагностики, так и окончательных методов лечения в указанных группах [9; 12–14]. Учитывая литературные данные о морфологической гетерогенности, а также высокий риск выявления злокачественных опухолей молочных желез у этой категории пациенток, вопрос о повышении качества диагностики представляется весьма актуальным.

Цель исследования: оценить перспективы применения вакуумно-аспирационной биопсии для диагностики рака молочной железы у пациенток с очаговыми изменениями молочных желез 3 и 4а категорий по шкале BIRADS.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С февраля 2020 по июль 2021 гг. 41 ($n = 41$) пациентке с узловыми образованиями 3 и 4а категорий по BIRADS нами проведена 41 вакуумно-аспирационная биопсия (ВАБ) ($n = 41$) под местной инфильтрационной анестезией с ультразвуковой навигацией. Все первичные инструментальные исследования проводились в различных регионах Российской Федерации в соответствии с местом проживания пациенток и не подвергались повторному анализу в нашем учреждении. К 3 категории по шкале BIRADS отнесены 19 пациенток и 22 пациентки принадлежали к категории 4а. Ранжирование осуществлялось по данным инструментальной диагностики. Ультразвуковое исследование проведено у 100 % пациенток, и в 17 % случаев оно сочеталось с выполнением маммографии. Показаниями к проведению ВАБ в 3 категории служили жалобы пациенток на боли и дискомфорт в проекции новообразования, канцерофобия, планируемая беременность или подготовка к экстракорпоральному оплодотворению.

Возраст женщин колебался от 25 до 73 лет (42,5 года). Все процедуры выполнены в условиях перевязочного кабинета на аппарате BARD Encor Ultra с иглами 7,10 G диаметром 4,6 и 3,4 мм. До проведения процедуры все пациентки подписывали установленную форму добровольного информированного согласия. Манипуляции выполнялись под местной инфильтрационной анестезией. Кожа широко обрабатывалась спиртовым раствором антисептика. Стереотаксическая игла проводилась к опухоли через прокол кожных покровов и глубжележащих тканей и располагалась непосредственно под новообразованием. Размер удаленных образований составил от 7 до 26 мм ($13,5 \text{ мм} \pm 4,8$). Затраченное время на проведение вакуумно-аспирационной биопсии составило от 1 до 35 минут ($7,59 \pm 4,8$). В расчете учитывалось только время на проведения самой манипуляции, без

учета затраченного времени на подготовительный этап. После проведения процедуры мы выполняли стандартное закрытие раны асептической наклейкой с эластичным бинтованием на 30 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациенток составил от 25 до 73 лет (42,5 года). Размер удаленных образований варьировался от 7 до 26 мм (13,5 мм $\pm$ 4,8). В 85,3 % ($n = 35$) все удаленные опухоли имели доброкачественную природу. В 9,7 % ($n = 4$) случаях нами выявлена преинвазивная карцинома молочной железы. Рак молочной железы выявлен в 4,8 % случаев ($n = 2$). Случаи злокачественных опухолей наблюдались в обеих категориях по шкале BIRADS, в то время как рак *in situ* только в 4а категории BIRADS. Во всех случаях непосредственно после проведения манипуляции, мы наблюдали локальные гематомы равные по размерам объему удаленной ткани. В раннем послеоперационном периоде у 2-х пациенток 4,8 % ($n = 2$) произошло формирование серомы. Все пациентки отметили хорошую переносимость манипуляции и отсутствие болевого синдрома. Гистологические данные и соотношение по системе BIRADS приведены в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе мы проводили вакуумно-аспирационную биопсию у достаточно узкой категории пациенток с целью улучшения диагностики инвазивного рака молочной железы. На сегодняшний

день риск выявления РМЖ в указанных категориях варьирует от 0 до 2 % для 3 категории и до 10 % для категории 4а. Следует отметить, что абсолютными показаниями к проведению инвазивной диагностики являются образования 4 и 5 категорий по шкале BIRADS, тогда как 3 категория является «серой» зоной и требует более пристального изучения. Случаи карциномы молочной железы, выявленные в нашем исследовании в 3 и 4а категориях, видимо, связаны с ошибочной трактовкой данных УЗИ и маммографии [8]. В нашем исследовании мы не смогли статистически достоверно определить четкие критерии проведения БАБ у пациенток с образованиями 3 категории по BIRADS, так как показания к проведению данной процедуры основывались на субъективных жалобах пациенток и недостаточно большой выборке. На наш взгляд проведение вакуумно-аспирационной биопсии у данных пациенток, возможно, позволит избежать выполнения двух открытых хирургических вмешательств (с целью диагностики и для удаления образования) и как следствие, снизит нагрузку на стационар [15]. Мы не получили значимого количества осложнений, что является следствием наработки практических навыков, и соответствует данным мировой литературы, где также показано их снижение при увеличении опыта работы [2; 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение вакуумно-аспирационной биопсии у пациенток с новообразованиями 3 и 4а категориях по шкале BIRADS, возможно, будет иметь определенные диагностические преимущества, однако для бо-

Таблица 1. Результаты гистологического исследования в категориях BIRADS
Table 1. The histological study results categorised by BIRADS scale

№	Морфология / Morphology	Всего / Total of					
		3		4а			
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1	Фиброаденома / Fibroadenoma	9	21,9	6	14,6	15	36,6
2	Локализованный фиброаденоматоз / Localised fibroadenomatosis	4	9,7	2	4,9	6	14,6
3	Фиброзно-кистозные изменения / Fibrous cystic changes	2	4,9	6	14,6	8	19,5
4	Внутрипротоковая папиллома / Intraductal papilloma	0	0	2	4,9	2	4,8
5	Инвазивный рак / Invasive cancer	1	2,4	1	2,4	2	4,8
6	Рак <i>in situ</i> / Cancer <i>in situ</i>	0	0	4	9,7		9,7
7	Склерозирующий аденоз / Sclerosing adenosis	3	7,3	1	2,4	4	9,7

лее детального анализа требуется большая выборка пациентов. Вероятно, более активное использование вакуумно-аспирационной биопсии на этапах инвазивной диагностики у указанных категорий пациенток снизит необходимость проведения эксцизионной

биопсии в условиях операционного блока стационара. Необходимо отметить, что 3 категория по шкале BIRADS нуждается в более детальном анализе с целью формирования более четких критериев для проведения инвазивной диагностики.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 252 с.
2. Скурихин С. С., Суворова Ю. В. Вакуумно-аспирационная биопсия в маммологической практике. Анализ 3-летнего опыта применения. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020;16(2):19–24. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-2-19-24>
3. Fang M, Liu G, Luo G, Wu T. Feasibility and safety of image-guided vacuum-assisted breast biopsy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of 20 000 population from 36 longitudinal studies. *Int Wound J.* 2019 Dec;16(6):1506–1512. <https://doi.org/10.1111/iwj.13224>
4. Nakano S, Imawari Y, Mibu A, Otsuka M, Oinuma T. Differentiating vacuum-assisted breast biopsy from core needle biopsy: Is it necessary? *Br J Radiol.* 2018 Dec;91(1092):20180250. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180250>
5. Bennett IC, Saboo A. The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy. *World J Surg.* 2019 Apr;43(4):1054–1061. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-04892-x>
6. Bennett I, de Viana D, Law M, Saboo A. Surgeon-Performed Vacuum-Assisted Biopsy of the Breast: Results from a Multicentre Australian Study. *World J Surg.* 2020 Mar;44(3):819–824. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05266-7>
7. Pistolese CA, Castrignanò A, Ricci F, Meucci R, Croce G, Mondillo M, et al. Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy in Small Breast: A Cost-Saving Solution. *Clin Breast Cancer.* 2019 Apr;19(2):e352–357. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.12.002>
8. ACR BI-RADS Atlas Fifth Edition Quick Reference [Internet]. Доступно по: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/BIRADS-Reference-Card.pdf>. Дата обращения: 06.08.2021
9. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Mundinger A, Decker T, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Apr;174(2):279–296. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05071-1>
10. Pozzi G, Castellano I, D'Anna MR, De Matteis A, Milanese L, Durando M, et al. B3-lesions of the breast: Risk of malignancy after vacuum-assisted breast biopsy versus core needle biopsy diagnosis. *Breast J.* 2019 Nov;25(6):1308–1309. <https://doi.org/10.1111/tbj.13476>
11. Hodorowicz-Zaniewska D, Siarkiewicz B, Brzuszkiewicz K, Szpor J. Underestimation of breast cancer in intraductal papillomas treated with vacuum-assisted core needle biopsy. *Ginekolog Pol.* 2019;90(3):122–127. <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0022>
12. Lucioni M, Rossi C, Lomoro P, Ballati F, Fanizza M, Ferrari A, et al. Positive predictive value for malignancy of uncertain malignant potential (B3) breast lesions diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB): is surgical excision still recommended? *Eur Radiol.* 2021 Feb;31(2):920–927. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07161-5>
13. McCroskey Z, Sneige N, Herman CR, Miller RA, Venta LA, Ro JY, et al. Flat epithelial atypia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: surgical excision may not be necessary. *Mod Pathol.* 2018 Jul;31(7):1097–1106. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0035-5>
14. Lucioni M, Rossi C, Lomoro P, Ballati F, Fanizza M, Ferrari A, et al. Positive predictive value for malignancy of uncertain malignant potential (B3) breast lesions diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB): is surgical excision still recommended? *Eur Radiol.* 2021 Feb;31(2):920–927. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07161-5>
15. Krischer B, Forte S, Singer G, Kubik-Huch RA, Leo C. Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy in Ductal Carcinoma in situ: Residual Microcalcifications and Intraoperative Findings. *Breast Care (Basel).* 2020 Aug;15(4):386–391. <https://doi.org/10.1159/000502944>
16. Papathelemis T, Heim S, Lux MP, Erhardt I, Scharl A, Scharl S. Minimally Invasive Breast Fibroadenoma Excision Using an Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy Device. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017 Feb;77(2):176–181. <https://doi.org/10.1055/s-0043-100387>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. A. Herzen MNIIOI – Branch of the National Medical Research Radiological Center, 2020, 252 p. (In Russ.).
2. Skurikhin SS, Suvorova YuV. Vacuum-assisted aspiration biopsy in mammology practice. Analysis of 3-year experience. Tumors of female reproductive system. 2020;16(2):19–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-2-19-24>
3. Fang M, Liu G, Luo G, Wu T. Feasibility and safety of image-guided vacuum-assisted breast biopsy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of 20 000 population from 36 longitudinal studies. *Int Wound J.* 2019 Dec;16(6):1506–1512. <https://doi.org/10.1111/iwj.13224>

4. Nakano S, Imawari Y, Mibu A, Otsuka M, Oinuma T. Differentiating vacuum-assisted breast biopsy from core needle biopsy: Is it necessary? *Br J Radiol.* 2018 Dec;91(1092):20180250. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180250>
5. Bennett IC, Saboo A. The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy. *World J Surg.* 2019 Apr;43(4):1054–1061. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-04892-x>
6. Bennett I, de Viana D, Law M, Saboo A. Surgeon-Performed Vacuum-Assisted Biopsy of the Breast: Results from a Multicentre Australian Study. *World J Surg.* 2020 Mar;44(3):819–824. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05266-7>
7. Pistolesi CA, Castrignanò A, Ricci F, Meucci R, Croce G, Mondillo M, et al. Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy in Small Breast: A Cost-Saving Solution. *Clin Breast Cancer.* 2019 Apr;19(2):e352–357. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.12.002>
8. ACR BI-RADS Atlas Fifth Edition Quick Reference [Internet]. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/BIRADS-Reference-Card.pdf>, Accessed: 06.08.2021
9. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Munding A, Decker T, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Apr;174(2):279–296. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05071-1>
10. Pozzi G, Castellano I, D'Anna MR, De Matteis A, Milanesio L, Durando M, et al. B3-lesions of the breast: Risk of malignancy after vacuum-assisted breast biopsy versus core needle biopsy diagnosis. *Breast J.* 2019 Nov;25(6):1308–1309. <https://doi.org/10.1111/tbj.13476>
11. Hodorowicz-Zaniewska D, Siarkiewicz B, Brzuszkiewicz K, Szpor J. Underestimation of breast cancer in intraductal papillomas treated with vacuum-assisted core needle biopsy. *Ginekol Pol.* 2019;90(3):122–127. <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0022>
12. Lucioni M, Rossi C, Lomoro P, Ballati F, Fanizza M, Ferrari A, et al. Positive predictive value for malignancy of uncertain malignant potential (B3) breast lesions diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB): is surgical excision still recommended? *Eur Radiol.* 2021 Feb;31(2):920–927. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07161-5>
13. McCroskey Z, Sneige N, Herman CR, Miller RA, Venta LA, Ro JY, et al. Flat epithelial atypia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: surgical excision may not be necessary. *Mod Pathol.* 2018 Jul;31(7):1097–1106. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0035-5>
14. Lucioni M, Rossi C, Lomoro P, Ballati F, Fanizza M, Ferrari A, et al. Positive predictive value for malignancy of uncertain malignant potential (B3) breast lesions diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB): is surgical excision still recommended? *Eur Radiol.* 2021 Feb;31(2):920–927. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07161-5>
15. Krischer B, Forte S, Singer G, Kubik-Huch RA, Leo C. Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy in Ductal Carcinoma in situ: Residual Microcalcifications and Intraoperative Findings. *Breast Care (Basel).* 2020 Aug;15(4):386–391. <https://doi.org/10.1159/000502944>
16. Papathelemis T, Heim S, Lux MP, Erhardt I, Scharl A, Scharl S. Minimally Invasive Breast Fibroadenoma Excision Using an Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy Device. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017 Feb;77(2):176–181. <https://doi.org/10.1055/s-0043-100387>

Информация об авторах:

Скурихин Семен Сергеевич ✉ – онколог, заведующий отделением заболеваний молочных желез ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8896-1759>, SPIN: 5039-1933, AuthorID: 1049479

Болотин Илья Александрович – онколог ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7807-231X>, SPIN: 4782-5136, AuthorID: 1115270

Чагунава Олег Леонтьевич – к.м.н., главный врач ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. AuthorID: 470553

Гуслев Александр Борисович – к.м.н., доцент, заместитель главного врача по науке ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0846-3814>, SPIN: 1954-2082, AuthorID: 573877

Information about authors:

Semyon S. Skurikhin ✉ – oncologist, head of the department of breast diseases, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8896-1759>, SPIN: 5039-1933, AuthorID: 1049479

Ilya A. Bolotin – oncologist of the St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7807-231X>, SPIN: 4782-5136, AuthorID: 1115270

Oleg L. Chagunava – Cand. Sci. (Med.), chief physician of the St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation. AuthorID: 470553

Alexander B. Guslev – Cand. Sci. (Med.), associate professor, deputy chief physician for science of the St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0846-3814>, SPIN: 1954-2082, AuthorID: 573877

Вклад авторов:

Скурихин С. С. – концепция и дизайн статьи, написание текста, обработка материалов;

Болотин И. А. – техническое редактирование, оформление библиографии;

Чагунава О. Л. – научное редактирование;

Гуслев А. Б. – техническое редактирование, научное редактирование.

Authors contribution:

Skurikhin S. C. – the article design and concept, article writing, material processing;

Bolotin E. A. – technical editing, shaping bibliographies;

Chagunava O. L. – scientific editing;

Guslev A. B. – technical editing, scientific editing.



ПРОБЛЕМА РЕДКИХ ОПУХОЛЕЙ В ГИНЕКОЛОГИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ЗАБРЮШИННОЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕЙ ПЕКОМЫ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИНЫ 49 ЛЕТ

В. И. Ланчинский¹, Ю. В. Чушков^{1✉}, А. Б. Пономарев¹, Ю. И. Османов¹,
А. И. Ищенко¹, Н. В. Воробьев²

1. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация

2. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

✉ chushkov_yu_v@staff.sechenov.ru

Резюме

В настоящее время опухолевое поражение органов репродуктивной системы занимает ведущее место в структуре гинекологических заболеваний. Одной из редких опухолей, которая может поражать органы репродуктивной системы, является пэкома – опухоль мезенхимального происхождения. Именно из-за своей редкой встречаемости врачи-гинекологи зачастую неправильно интерпретируют клинические данные и результаты обследования больных, расценивая опухоль как миому до получения результатов гистологического исследования. В статье описан клинический случай пациентки, которой был поставлен предварительный диагноз миомы матки, в связи с чем было проведено плановое оперативное лечение. Однако во время операции была выявлена забрюшинная опухоль, исходящая из маточной вены. Проведенное в дальнейшем гистологическое и иммуногистохимическое исследования позволили установить диагноз склерозирующей пэкомы. В статье анализируются клинические особенности течения заболевания у пациентки, а также имеющиеся результаты инструментальных методов обследования, которые могли свидетельствовать о наличии пэкомы, а также отмечаются трудные вопросы постановки диагноза и тактика диагностического поиска.

Приводятся данные литературы о частоте выявления пэком, особенностях их структуры. Также отмечается возможность их локализации в различных органах, например, легких, печени, почек, а также мягких тканей. Подчеркивается возможность множественных поражений – пэкоматоза. Отмечается, что среди органов малого таза матка поражается наиболее часто, однако помимо нее в патологический процесс могут быть вовлечены лимфатические узлы таза, широкая связка матки, большой сальник, брюшина малого таза и стенка прямой кишки. Отдельно рассматривается вопрос о риске озлокачествления пэком, выделяется наличие трех видов пэком, что существенно влияет на вероятность рецидива заболевания после оперативного удаления, соответственно и тактику послеоперационного наблюдения.

Ключевые слова:

оперативная гинекология, онкология, пэкома, диагностика пэком малого таза, оперативное лечение пэком малого таза, опухоль малого таза, забрюшинная опухоль, мезенхимальная опухоль

Для корреспонденции:

Чушков Юрий Васильевич – доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: chushkov_yu_v@staff.sechenov.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8125-1829>

SPIN: 6066-9273, AuthorID: 908350

ResearcherID: AAJ-9276-2021

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Ланчинский В. И., Чушков Ю. В., Пономарев А. Б., Османов Ю. И., Ищенко А. И., Воробьев Н. В. Проблема редких опухолей в гинекологии: клинический случай доброкачественной забрюшинной склерозирующей пэкомы малого таза у женщины 49 лет. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 113-124. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-10>

Статья поступила в редакцию 11.01.2021; одобрена после рецензирования 10.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Ланчинский В. И., Чушков Ю. В., Пономарев А. Б., Османов Ю. И., Ищенко А. И., Воробьев Н. В., 2022

THE PROBLEM OF RARE TUMORS IN GYNECOLOGY: A CLINICAL CASE OF BENIGN RETROPERITONEAL SCLEROSING PELVIC PECOMA IN 49-YEAR-OLD WOMAN

V. I. Lanchinsky¹, Yu. V. Chushkov^{1✉}, A. B. Ponomarev¹, Yu. I. Osmanov¹, A. I. Ishchenko¹, N. V. Vorobev²

1. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

2. P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

✉ chushkov_yu_v@staff.sechenov.ru

Abstract

The tumor lesions of the reproductive system organs carry the leading position in the structure of gynecological diseases. One of the rare tumors that can affect the organs of the reproductive system is pecoma, which is a tumor of mesenchymal origin. Because of its rare occurrence the gynecologists often misinterpret available clinical data and the results of patient's examination, diagnosing and treating the tumor as a myoma before having received the results of the histological examination. Our article describes a clinical case of a patient who had a preliminary diagnosis of uterine fibroids, and because of this fact the planned surgical treatment was carried out. But a retroperitoneal tumor originating from the uterine vein was detected during the surgery. The diagnosis of sclerosing pecoma was established by histological and immunohistochemical studies. The article analyzes the clinical features of the patient's disease, as well as the available results of instrumental methods of examination which can lead to final diagnosis of pecoma, also difficult issues of diagnosis and tactics of diagnostic search are noted.

The literature data on the frequency of detection of pecomas, the features of their structure are presented. It is marked, that there is also a possibility of pecoma's localization in various organs, for example, lungs, liver, kidneys, as well as in soft tissues. The possibility of multiple lesions – pecomatosis is emphasized. It is noted that among the pelvic organs the uterus is affected most often, but furthermore, the pelvic lymph nodes, the broad ligament, the omentum, the peritoneum of the pelvis and the rectum wall can be also involved in the pathological process. Risk factor of pecomas malignancy is discussed separately, the presence of three types of pecomas is determined. This fact significantly effects the probability of relapse of the tumor after surgical removal and, respectively, the tactics of postoperative follow-up of such patients.

Keywords:

operative gynecology, oncology, pecoma, diagnosis of pelvic pecoma, surgical treatment of pelvic pecomas, pelvic tumor, retroperitoneal tumor, mesenchymal tumor

For correspondence:

Yury V. Chushkov – associate professor at the department of obstetrics and gynecology No. 1 of the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

E-mail: chushkov_yu_v@staff.sechenov.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8125-1829>

SPIN: 6066-9273, AuthorID: 908350

ResearcherID: AAJ-9276-2021

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Lanchinsky V. I., Chushkov Yu. V., Ponomarev A. B., Osmanov Yu. I., Ishchenko A. I., Vorobev N. V. The problem of rare tumors in gynecology: a clinical case of benign retroperitoneal sclerosing pelvic pecoma in 49-year-old woman. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 113-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-10>

The article was submitted 11.01.2021; approved after reviewing 10.04.2022; accepted for publication 07.06.2022.

В настоящее время миома матки является частой патологией внутренних половых органов у женщин. Согласно данным литературы, данное заболевание занимает второе место по частоте встречаемости среди всех гинекологических болезней и уступает лишь воспалительным процессам органов репродуктивной системы. Среди женщин репродуктивного возраста миома матки является самой распространенной опухолью органов репродуктивной системы – 25–30 % женщин страдают данной патологией [1]. Именно поэтому миома матки является ведущим показанием к плановому оперативному лечению больных гинекологического стационара. В большинстве случаев при постановке клинического диагноза опухоль, поражающая тело матки, определяется гинекологами как миома несмотря на то, что на момент постановки диагноза не имеется ее гистологической верификации. На практике в большинстве случаев диагноз миомы матки полностью подтверждается гистологическим исследованием, однако в ряде случаев опухоль матки представляет собой иное по структуре новообразование, которые несет совсем другие риски и требует более углубленного обследования больных.

Цель исследования: демонстрация особенностей клинического случая, в котором данные предоперационного обследования были типичны для миомы матки и не позволяли заподозрить наличие редкой опухоли малого таза – пекомы.

Считаем целесообразным поделиться нашим наблюдением, одной из пациенток, поступившей в отделение гинекологии ГБУЗ «51 ГКБ ДЗМ» для оперативного лечения в плановом порядке. У пациентки было получено информированное согласие на представление в научных публикациях её медицинских данных в обезличенном виде.

Больная В., 49 лет, при поступлении в стационар активных жалоб не предъявляет.

Из анамнеза известно, что отец болел раком желудка, сама пациентка в детстве страдала частыми пневмониями, в 24 года перенесла флебэктомию на правой нижней конечности. На протяжении жизни с 25 лет произведено удаление 12 зубов со сформированными в области корней кистами, что потребовало проведение последующей установки имплантов.

В возрасте 26 лет при осмотре гинеколога была обнаружена киста влагалища, которая пациентку не беспокоила. В 36 лет по поводу лейкоплакии и рубцовой деформации шейки матки была выполнена биопсия шейки матки, диагностическое выскабливание эндометрия, одновременно была удалена киста влагалища. При операции было обнаружено, что киста влагалища расположена в толще передней стенки влагалища, имеет размеры до 2 см в диаметре, тесно прилежит к наружной трети уретры. По данным гистологического исследования – серозная киста влагалища.

Рост – 168 см, вес – 72 кг. Менструации начались в 14 лет, регулярные, по 4–5 дней, через 28 дней, умеренные, безболезненные. Беременностей – 3: родов – 1 (роды через естественные родовые пути), аборт – 2 – без осложнений. Вредные привычки – табакокурение, злоупотребление алкоголем – отрицает. Регулярный или постоянный прием лекарственных препаратов отрицает. Профессиональные вредности – отрицает. В настоящее время не работает.

Со слов женщины впервые опухоль в малом тазу обнаружена случайно при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза в сентябре 2018 г.: в проекции правого яичника определяется образование овоидной формы, с достаточно ровными контурами, повышенной эхогенности, размерами 87 × 47 × 78 мм, при ЦДК васкуляризация не усилена, цветные локусы расположены преимущественно по периферии образования. Кровоток в центре: $V_{max} = 56,9$, $IP = 0,61$, по периферии $V_{max} = 31,7$, $IP = 0,63$. Образование было расценено как интралигаментарно расположенный миоматозный узел (рис. 1). Начато динамическое наблюдение, выполнено несколько УЗИ.

Данные повторного УЗИ в октябре 2018 г.: в проекции правых придатков, вдоль правого ребра матки и выше, тесно к ней определяется объемное образование, с четким ровным контурами округлой формы, сопоставимое по эхогенности с миометрием, размерами 90 × 60 × 31 см, структура его гомогенная (образование яичника?). При цветном дуплексном картировании указанного образования определяется умеренная васкуляризация интрадулярного типа (рис. 2), неизменные ткани яичника достоверно не определяются. Опухоль расценена как образование яичника или миома матки на ножке.

При УЗИ в ноябре 2018 г.: тело матки в anteflexio, отклонено влево, размеры не увеличены. Длина – 57 см, толщина – 41 см, ширина – 53 см. По передней стенке в области дна определяется интерстициальный миоматозный узел диаметром 14 мм, по задней левой боковой стенке – интерстициальный узел диаметром до 10 мм. М-Эхо 7 мм, контуры эндометрия четкие, ровные. Полость не расширена, седловидной формы. Шейка матки 34 мм, строение изменено за счет кист эндоцервикса размерами до 8 мм. Цервикальный канал расширен до 4 мм за счет слизи, по передней стенке включение овальной формы, повышенной эхогенности, размерами 8 × 4 × 5 мм. Правый яичник определяется в типичном месте, размеры длина – 25, толщина – 15 мм, ширина – 21 мм, с единичными фолликулами до 8 мм. Жидкость в позадиматочном пространстве не определяется.

В проекции правого яичника определяется образование овоидной формы, с достаточно четкими ровными контурами, повышенной эхогенности, размерами

87 × 47 × 78 см, при ЦДК васкуляризация не усилена, цветные локусы расположены преимущественно по периферии образования. Кровоток в центре: $V_{\max} = 56,9$, IP = 0,61, по периферии $V_{\max} = 31,7$, IP = 0,63 (интралигаментарно расположенный миоматозный узел?). Заключение: объемное образование малого таза, миома матки.

Приводим данные дополнительного обследования от ноября 2018 г. Клинический анализ крови: эритроциты – 3,98 г/л, гемоглобин – 114 г/л, тромбоциты – 295 г/л, скорость оседания эритроцитов – 31 мм/ч, лейкоциты – 5,56 г/л; лейкоцитарная формула: эозинофилы – 1,8 %, моноциты – 4,5 %, базофилы – 0,5 %, лимфоциты – 26,7 %. Глюкоза в крови – 4,06 ммоль/л. Общий анализ мочи, биохимический анализ крови без особенностей. Онкомаркеры: РЭА, СА-19-9, СА-125, СА-153-3, НЕ-4, ROMA, Cyfra21-1 в пределах нормы, однако наблюдалось увеличение СА72-4 – 8,47 (0–6,9 Ед/мл).

Проведены эзофагогастродуоденоскопия, ректороманоскопия, ирригоскопия – патологии не выяв-

лено. УЗ-ДГ вен нижних конечностей: варикозная болезнь нижних конечностей.

При влагалищном исследовании обнаружено: слизистая оболочка влагалища розовая, шейка матки подтянута высоко вверх и смещена вправо, тело матки смещено влево, ограничено в подвижности, нормальных размеров, в едином конгломерате тугоэластическим образованием, занимающим положение от области правых придатков и до правого бокового свода влагалища.

На основании имеющихся данных обследования поставлен диагноз: Опухоль правого яичника; субсерозный узел миомы на ножке?

Планируемый объем операции: чревосечение, пангистерэктомия с цитодиагностикой. В плановом порядке выполнена срединная лапаротомия и по вскрытию брюшной полости обнаружено: тело матки увеличено до 6 недель за счет множественных миоматозных узлов и диффузного аденомиоза, подвижное, серозный покров гладкий, блестящий. Придатки без видимых патологических изменений. Справа

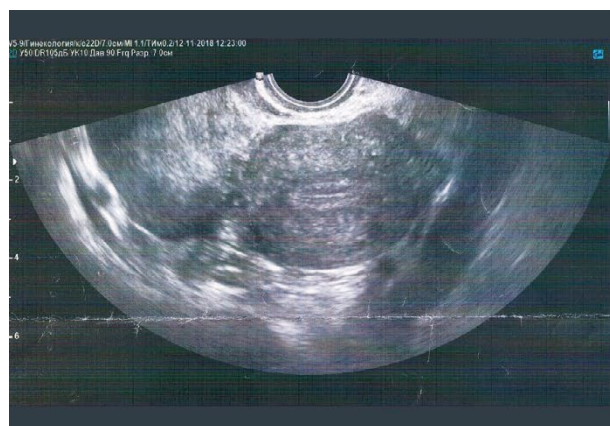


Рис. 1. Данные УЗИ органов малого таза – опухоль, расположенная по ребру матки.

Fig. 1. Ultrasound image of the pelvic organs shows a tumor located along the edge of the uterus.

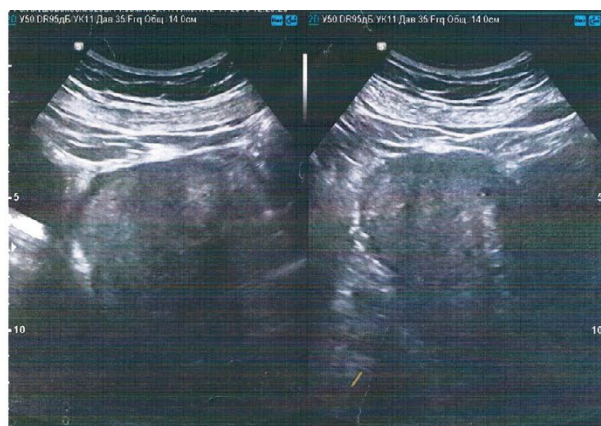


Рис. 2. Данные УЗИ органов малого таза – активное кровоснабжение миометрия и опухоли.

Fig. 2. Ultrasound image of the pelvic organs detects active blood supply to the myometrium and tumor.

забрюшинно между листками широкой маточной связки определяется мягкоэластичное образование до 10 см в диаметре, интимно прилегающее к правому ребру и шейке матки и занимающее весь правый параметрий и достигающее до нижнего полюса правого яичника. Операционный диагноз: забрюшинная опухоль малого таза, множественная миома матки с некрозом большого узла, аденомиоз. Решено произвести экстирпацию матки с маточными трубами, удаление опухоли параметрия. После мобилизации матки путем клемирования, пресечения, лигирования круглой маточной связки, собственной связки яичника, мезосальпинкса, пучков маточных сосудов и кардинальных и крестцово-маточных связок с обеих сторон, тупым и острым путем выделена и мобилизована опухоль в правом параметрии. Опухоль имеет тонкую серозную оболочку, консистенцию – напоминающую тесто, интимно спаяна с шейкой и ребром матки, занимая весь правый параметрий. После отделения от матки и окружающих тканей опухоль стала доступна детальному осмотру. При этом обнаружено, что она состоит из двух идентичных опухолей 7 см и 3 см, интимно прилегающих друг к другу, но не связанных между собой (рис. 3).

Данные опухоли исходят из разных частей маточной вены на расстоянии 1 см друг от друга (рис. 4).

Опухоли поочередно удалены с участками вены, откуда они исходили. Послеоперационный период протекал гладко, больная выписана на 7-е сутки после операции. При осмотре через 1 мес. после операции жалоб не предъявляет. Гинекологический статус: слизистая оболочка влагалища не изменена, купол влагалища сформирован, подвижен, безболезненный при осмотре, параметрии свободны, инфильтратов в малом тазу нет. Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение, УЗИ-контроль органов брюшной полости.

Патогистологическое исследование

Макроскопическое описание: тело матки с мелкими узлами миомы; забрюшинная опухоль состоит из двух округлых образований диаметром 7 и 3 см, в тонкой серозной капсуле, красновато-синюшного цвета. На разрезе определяется сероватая дольчатого вида опухолевидная ткань, меньшее образование в тонкой серой капсуле, на разрезе темного и красного цвета, однородного вида.

Гистологическое заключение: фибролейомиома матки, участки эндометриоза. В полости матки железисто-фиброзный полип эндометрия, в шейке матки явления эндоцервикоза с эндоцервицитом, наботиевы кисты. Забрюшинная опухоль представляет собой фиброзную ткань, с множеством разнокалиберных сосудов венозного и артериального типа.

В виду неясной гистологической структуры опухоли решено пересмотреть препараты на кафедре патологоанатомической анатомии в ФГАОУ Первом МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также выполнить гистоиммуногистологическое исследование препаратов опухоли (рис. 5–9).



Рис. 3. Фотография удаленной пекомы: на разрезе крупная опухоль, представленная плотной волокнистой тканью.

Fig. 3. Removed pecoma picture: there is a large tumor on the incision, represented by dense fibrous tissue.



Рис. 4. Фотография удаленной пекомы: видны крупные венозные сосуды, питающие опухоль и являющиеся ее составной частью.

Fig. 4. Removed pecoma picture: large venous vessels are visible that nourish the tumor and are an integral part of it.

Гистологическое заключение: Опухоль представлена тяжами и трабекулами мonomорфных эпителиоидных клеток с гранулированной цитоплазмой и округлыми ядрами. Некоторые ядра опухолевых клеток содержат одно или два маленьких ядрышка. Эпителиоидные клетки образуют скопления вокруг стенок кровеносных сосудов. Между пластами и тяжами опухолевых клеток видно разрастание волокнистой соединительной ткани.

При иммуногистохимическом исследовании выявлена диффузная положительная экспрессия виментина, десмина, MiTF (микрофтальмия-ассоциированный

транскрипционный фактор), SMA (гладкомышечный актин). Отрицательная реакция на HMB-45 и мелан-А.

Заключение: склерозирующий вариант опухоли с периваскулярной эпителиоидно-клеточной дифференцировкой – ПЭКомы (опухоль из периваскулярных эпителиоидных клеток).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) пэкомы пред-

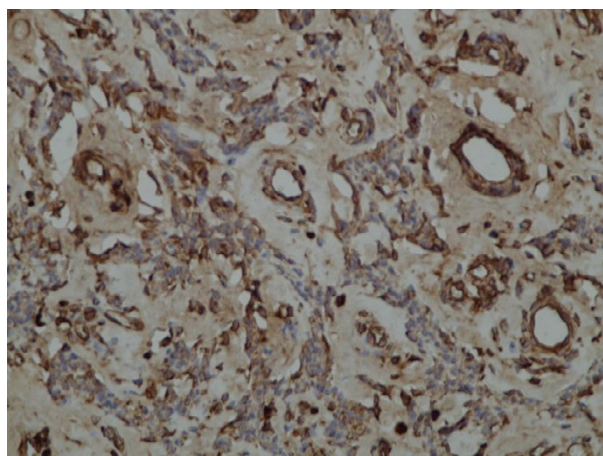


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование, клетки опухоли имеют диффузное распределение виментина (иммуногистохимическое исследование, $\times 400$).

Fig.5 Immunohistochemical study shows how tumor cells have a diffuse distribution of vimentin (immunohistochemical study, $\times 400$).

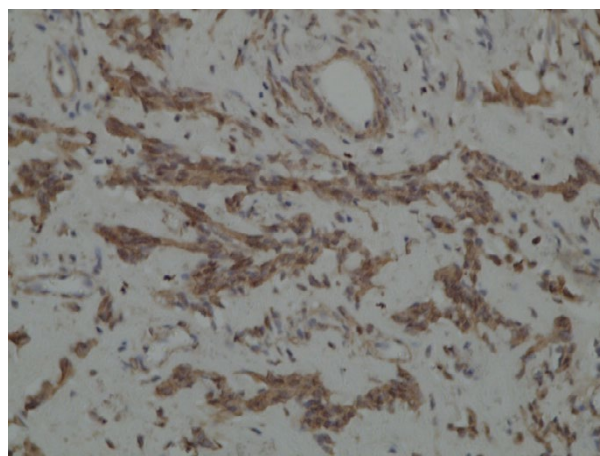


Рис. 6. Окрашивание ядра и цитоплазмы клеток (иммуногистохимическое исследование, микрофтальмия-ассоциированный фактор транскрипции, $\times 400$).

Fig. 6. Staining of the cellular nucleus and cytoplasm (immunohistochemical examination, microphthalmia-associated transcription factor, $\times 400$).

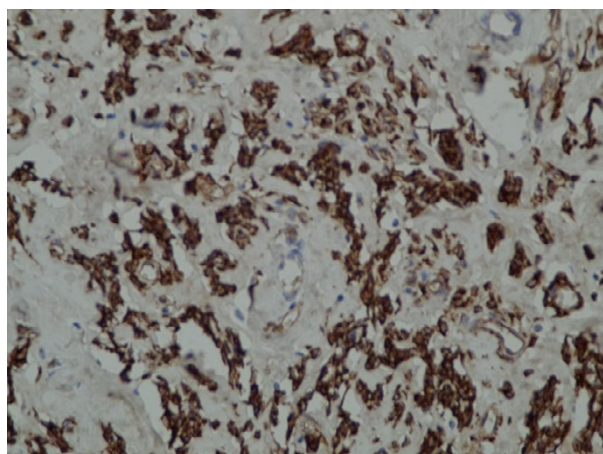


Рис. 7. Периваскулярные эпителиальноклеточные клетки склерозирующей ПЭКомы диффузно окрашиваются десмином (иммуногистохимическое исследование, $\times 400$).

Fig. 7. Perivascular epithelial cell cells of sclerosing pecoma are diffusely stained with desmin (immunohistochemical study, $\times 400$).

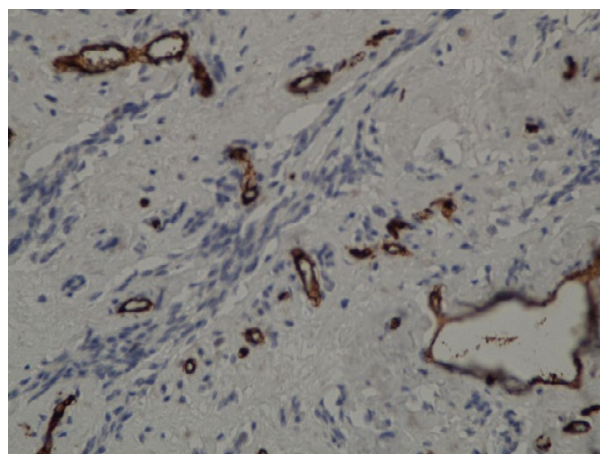


Рис. 8. Негативное окрашивание клеток склерозирующей ПЭКомы (иммуногистохимическое исследование, CD34, $\times 400$).

Fig. 8. Negative staining of sclerosing PEComa cells (immunohistochemical study, CD34, $\times 400$).

ставляют собой группу редких опухолей мезенхимального происхождения, берущих основу из периваскулярных эпителиоидных клеток, объединенных схожей гистологической и иммуногистохимической картиной. В настоящее время группа пэком представлена различными типами новообразований: ангиомиолипомы, светлоклеточная «сахарная» опухоль легкого, лимфангиолейомиоматоз. К пэком относятся и более редкие опухоли, например светлоклеточную миомеланоцитарную опухоль круглой связки матки связки печени, брюшно-тазовую саркому из периваскулярных эпителиоидных клеток и первично внелегочную светлоклеточную «сахарную» опухоль.

Первые описания пэком относятся к 1991 г., когда М. Pea et al. впервые описали эти изменения в ангиомиолипоме почки и светлоклеточной «сахарной» опухоли легких. Работы по изучению новообразований продолжились и уже через год в 1992 г. Bonetti et al. удалось выявить сходство картины при ангиомиолипоме почки и светлоклеточной «сахарной» опухоли легких и лимфангиолейомиоматозом. Исследователями было отмечено, что все эти новообразования различной локализации объединяет ряд общих признаков, а именно светлая эозинофильная клеточная цитоплазма клеток опухоли, наличие меланоцитарных и мышечных маркеров, а также рост опухоле-

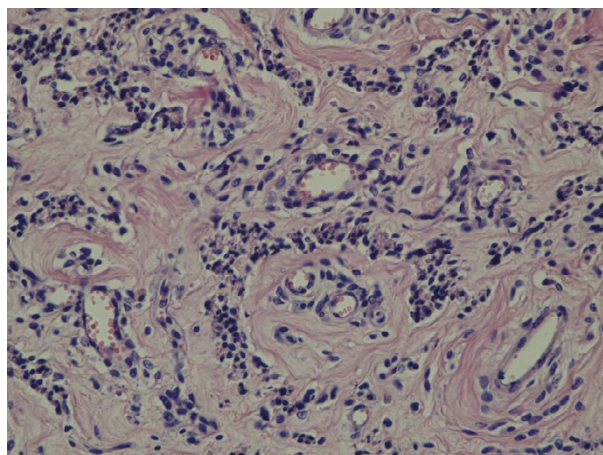


Рис. 9. Опухоль, состоящая из тяжей и трабекул цитологически однородных мягких эпителиоидных клеток с бледно-эозинофильной, зернистой до прозрачной цитоплазмы и круглых ядер с мелкими ядрышками, внедренных в обильную густо склеротическую строму. Опухоль содержит веретенообразный клеточный компонент. Клетки опухоли очагов расположены вокруг кровеносных сосудов. Митозов не определяется (иммуногистохимическое исследование, $\times 400$).

Fig. 9. A tumor consisting of strands and trabeculae of lithologically homogeneous soft epithelioid cells with pale-eosinophilic, granular to transparent cytoplasm and round nuclei with small nucleoli embedded in an abundant densely sclerotic stroma. The tumor contains a fusiform cellular component. The tumor cells of the foci are located around the blood vessels. Mitosis is not determined (immunohistochemical study, $\times 400$).

вых клеток вокруг тонкостенных сосудов. Еще через четыре года в 1996 г. G. Zamboni et al. описали схожие признаки у другой опухоли светлоклеточной «сахарной» опухоли поджелудочной железы, что позволило авторам объединить данные злокачественные новообразования в общее семейство – пэкомы. При дальнейшем исследовании в 2015 г. K. Thway и C. Fisher было показано, что клетки пэком прорастают в стенки кровеносных сосудов, часто инфильтрируя гладкие мышцы сосудов мелкого и среднего калибров [2]. Далее, по мере изучения свойств этих новообразований и накопления практических данных, в 2002 г. эти опухоли были включены в Международную классификацию сарком мягких тканей и костей.

Как показали дальнейшие исследования пэкомы имеют ряд иммуногистохимических особенностей, а именно определенные соотношения экспрессии меланоцитарных и мышечных маркеров, наличием виментина и рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Последнее обстоятельство может иметь существенное значение и, возможно, дает шанс рассмотреть вопрос о проведении терапии гормональными препаратами. Другая особенность пэком заключается в связи данного опухолевого процесса с туберозным склерозом – редким генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, которое вызывается мутациями генов туберозного склерозного комплекса-1 и -2 (TSC1 и TSC2) [3]. Однако не все исследователи с этим согласны – по мнению ряда авторов не все пэкомы имеют такую тесную связь с туберозным склерозом, а только ангиомиолипома, светлоклеточная «сахарная» опухоль и лимфангиолейомиоматоз с ним ассоциированы, причем чаще всего с TSC2 [4]. Было доказано, что гены TSC1 и TSC2 ответственны за кодировку выработки специфических белков – гамартина и туберина, – которые контролируют рост и пролиферацию клеток через другой внутриклеточный сигнальный комплекс mTORC1 (комплекс мишени рапамицина млекопитающих). Было показано, что мутации в генах туберозного комплекса запускают mTOR-сигнальный путь, который приводит к озлокачествлению опухолей [2].

В литературе описана возможность изменений гена TFE3 в клетках пэком – транскрипционного фактора E3 из семейства MiTF-TFE, который принимает участие в развитие таких клеток, как меланоциты. Такого рода опухоли имеют характерные клинко-морфологические особенности, в частности, более молодой возраст пациентов и минимальный уровень мышечных маркеров. Также в таких новообразованиях не имеется мутаций в генах TSC2, что сводит к минимуму эффективность таргетной терапии mTOR-ингибиторами [4].

Клинические исследования последних лет выявили неожиданное свойство пэком. Оказывается, что кро-

ме привычных для них локализаций – легкие, печень, почки – встречаются и так называемые пэкомы без дополнительного уточнения или PECOMA-NOS, которые могут встречаться в различных висцеральных органах, мягких тканях, включая кожу, а также в костях [3; 5].

В литературе описаны единичные случаи поражения орбиты глаза, сердца, молочной железы и брыжейки. Кроме того, были выявлены и представлено 5 случаев пекоматоза – множественных поражений организма, при этом патологический процесс в сочетании с туберозным склерозом чаще всего был локализован в малом тазу и половых органах [5; 7].

Согласно накопленным наблюдениям именно у женщин наиболее часто наблюдаются пэкомы. По данным литературы женщины страдают этим заболеванием в 6 раз чаще вне зависимости от локализации процесса. При этом средний возраст выявления болезни составляет 46–54 года, хотя описаны пэкомы у женщин практически всех возрастов: от 15 до 97 лет. Обращает на себя внимание тот факт, что до 38 % всех PECOMA-NOS представляли собой поражения матки [3].

В настоящее время выделяют три вида пэком в зависимости от степени злокачественности: доброкачественные, злокачественные и опухоли с неясным злокачественным потенциалом. К сожалению, еще окончательно не определены критерии малигнизации пэком вследствие небольшого числа зарегистрированных случаев этой патологии.

Общепризнанными факторами риска рецидива и метастазирования пэкомы являются значительный ее размер – более 5 см – и высокая митотическая активность – более 1 митоза на 50 полей зрения – при наличии участков некроза.

Второстепенными факторами являются клеточная атипия, инфильтративный рост пэкомы и инвазия кровеносных сосудов [2; 4].

Не имеющие ни одного из перечисленных признаков пэкомы считаются доброкачественными, новообразования с хотя бы одним из этих признаков относят к опухолям с неясным прогнозом. При наличии всех указанных критериев у 71 % больных развиваются метастазы или рецидив пэкомы, что подтверждает надежность этих признаков [5].

Первое сообщение о поражении матки пэкомами было сделано М. Реа с соавт. в 1996 г. До настоящего времени в зарубежной литературе описано 78 случаев пэком матки [5].

Показано, что большинство пэком органов репродуктивной системы женщин имеют спорадический характер и в настоящее время не доказана их связь с туберозным склерозом.

Необходимо признать, что настоящее время недостаточно наблюдений для системного анализа проявлений пэком вследствие редкой их встречаемости.

Среди уже описанных случаев пэком матки клиническая картина была неспецифична [6].

Размеры пэкомы наиболее часто находятся в границах от 0,8 до 6 см, при этом опухоль наиболее часто формируется в виде полиповидного новообразования эндометрия. В отличие от поражения матки пэкомы других органов репродуктивной системы – яичников, влагалища и вульвы – встречаются значительно реже.

Проведенный R. Vang и R. L. Kempson [6] анализ данных позволил разделить пэкомы матки на две группы в зависимости от их структуры: группу А, в которую вошли HMB45-позитивные клетки опухоли, группа В – пэкомы матки с фокусами HMB45-позитивных клеток и выраженной реакцией на актин и десмин.

Согласно имеющимся данным литературы в большинстве своем пэкомы матки имеют доброкачественное течение при первичном обращении, однако это не исключает выявление метастазов пэком при дообследовании больных. Указанное обстоятельство еще раз подчеркивает возможность злокачественного течения заболевания [7; 8]. Также было отмечено, что у больных, страдающих пэкомами женских половых органов, в ряде случаев выявляются склерозирующие пэкомы, и эти случаи требуют дополнительного изучения из-за неясного прогноза заболевания.

Среди публикаций мало сообщений о связи пэкомы матки с TSC, при этом в случае наличия такого сочетания заболевание имеет агрессивное течение [9].

Кроме типичного для пэком поражения матки в патологический процесс могут быть вовлечены и другие ткани: широкая связка матки, стенка кишечника, париетальная брюшина и большой сальник. N. Conlon с соавт. полагает, что пекоматоз следует рассматривать отдельно от пэком, как обособленную патологию гинекологического тракта [5].

После первого описания светлоклеточной «сахарной» опухоли в поджелудочной железе G. Zamboni с соавт. активное изучение и описание пэком активно продолжилось. С 1996 г. по настоящее время описано большое число анатомических областей, где была выявлена светлоклеточная «сахарная» опухоль легкого (Clear cell «sugar» lung trouble, CCST). Для упорядочения классификации этих разнообразных новообразований было решено выделить данные поражения из классических опухолей, используя термин Clear cell «sugar» lung trouble (CCST) или пэкомы других локализаций. В литературе описаны поражения опухолевым процессом круглой связки печени, печени, прямой кишки, вульвы, влагалища, яичника, сердца, молочной железы, общего желчного протока, мочевого пузыря, простаты, уретры, основания черепа, орбиты, кожи, костей, мягких тканей бедра, передней брюшной стенки и т.д. [10; 11].

Используя результаты публикаций и собственные данные J. L. Hornick и C. D. Fletcher проанализировали наиболее частые локализации PEComa-NOS [12]. По их данным в большинстве случаев опухоль располагается забрюшинно, поражая органы брюшной полости и малого таза: в 33 % наблюдений выявлялось поражение мягких тканей, в 23 % – желудочно-кишечного тракта и брыжейки, в 19 % отмечено забрюшинное расположение, в 9 % – поражения малого таза, а в 7 % – матки. В малом тазу пекомы могут располагаться в стенке таза или в дугласовом пространстве, нарушая функции окружающих органов [13; 14]. Учитывая имеющуюся информацию о различных локализациях пэкомы стали называть «вездесущей опухолью».

Согласно данным литературы и раньше, и в настоящее время основным и наиболее надежным методом лечения неметастатических пэком по-прежнему остается хирургическое лечение [5; 12].

При беглом анализе данных нашей больной ничего не предвещало того, что мы наблюдаем такую редкую опухоль, как пэкома. На первый взгляд клиническая картина указывала на наличие миоматозного узла, расположенного в толще широкой маточной связки, а именно: интралигаментарного миоматозного узла. Также можно было предположить наличие опухоли яичника – именно такой диагноз и был установлен перед операцией на основании имеющихся данных обследования. К тому же отсутствие жалоб, отсутствие изменений в онкомаркерах CA-125, CA 19-9 и HE4, отсутствие выраженных изменений со стороны органов желудочно-кишечного тракта не давало нам оснований подозревать наличие опухоли половых органов, заслуживающей повышенного внимания. После визуального осмотра внутренних половых органов стало понятно, данное новообразование не является опухолью яичника: придатки на стороне поражения были не изменены, а образование находилось забрюшинно в толще широкой маточной связки. Соответственно, на первоначальном этапе перед операцией диагноз был сформулирован как миома матки. Первые сомнения в правильности диагноза появились во время операции. Действительно, мягкость и неоднородность консистенции сначала дали повод подозревать наличие вторичных изменений в миоматозном узле, а именно: некроза узла. Однако при выделении опухоли из окружающих тканей новые данные поставили под сомнения нашу первоначальную диагностику – миома матки. Во-первых, нетипичным для миомы было расположение опухоли, а именно то обстоятельство, что она прилежала, а не исходила из маточного ребра, как миома. Во-вторых, факт того, что опухоль исходила из венозного сплетения, факт, также установленный только интра-

операционно, дал нам возможность предположить, что источником новообразования не являются ткани матки, и следует думать о внегенитальном происхождении опухоли. Обращает на себя внимание тот факт, что стандартного гистологического исследования оказалось недостаточно для морфологической верификации опухоли и только выполнение иммуногистохимического исследования дало возможность поставить правильный диагноз, а именно склерозирующий вариант опухоли с периваскулярной эпителиоидно-клеточной дифференцировкой. С другой стороны, имеющиеся данные анамнеза – указание на опухоль желудка у отца, удаление 12 кист зубов, частые пневмонии в детстве, флэбэктомия правой нижней конечности на стороне опухоли малого таза в раннем возрасте – 24 года – могли свидетельствовать о предрасположенности к опухолевому процессу, а также к туберозному склерозу у этой пациентки.

Также обращало на себя внимание повышение уровня CA 72-4 – 8,47 (0–6,9) Ед/мл, что имеет место при доброкачественных образованиях и муцинозном раке яичников.

Приведенное клиническое наблюдение еще раз подчеркивает необходимость более широкого применения дополнительных методик обследования в предоперационном периоде. Возможно, выполнение МРТ органов малого таза позволило бы получить более точное представление о структуре этой опухоли. Полагаем, что в случаях нетипичной макроскопической картины опухоли всегда следует рассматривать вопрос о проведении иммуногистохимического исследования тканей для точной ее верификации опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая представление нашего клинического наблюдения, хотелось бы подчеркнуть, что многое в патогенезе, структуре и рисках развития пэком остается невыясненным несмотря на накопление данных клинических наблюдений и значительный прогресс в изучении морфологии. Полагаем, что и в настоящее время остается актуальным сбор и накопление данных об этой редкой опухоли, что позволит более точно описать их клинические проявления и даст практикующим врачам надежные критерии диагностики этих опухолей до проведения оперативного лечения.

Отдельный важный вопрос – риски их возникновения и риски малигнизации – также нуждается в дальнейшем изучении. Имеющиеся данные научных исследований и клиническая практика отмечают важность оценки всех данных анамнеза и перенесенных ранее заболеваний, даже тех, которые, как

может показаться на первый взгляд, не могут иметь никакого влияния на формирование диагностического поиска и тактику лечения и относятся к нарушению других органов и систем. В настоящее же время все пациенты, которые проходили лечение по поводу пэком, нуждаются в тщательном и продолжительном наблюдении вне зависимости от локализации пэкомы с учетом возможного риска развития рецидива заболевания либо появления метастазов. Кроме того, необходимо помнить, что любая опухоль любой локализации может иметь особое, нетипичное строение и может представлять собой такую редкую опухоль, как пэкома.

В приведенном случае опухоль у пациентки не проявляла себя активными жалобами, при обследовании

по данным УЗИ органов малого таза имела картину, схожую с миомой матки. Полагаем, что у пациенток с локализацией опухоли в толще широкой маточной связки и/или выявлении активного кровотока в опухоли при УЗИ органов малого таза целесообразно выполнение МРТ малого таза для получения дополнительных сведений о структуре и границе опухоли. Также приведенный клинический случай еще раз подтверждает важность выполнения иммуногистохимического исследования в случаях нетипичных узлов для верного определения структуры опухоли.

Именно привлечение внимания врачей к проблеме своевременной диагностики и эффективного лечения больных с редко встречающимися опухолями и явилось целью написания этой статьи.

Список источников

- Ищенко А. И., Ботвин М. А., Ланчинский В. И. Миома матки. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. М.: Издательский дом Видар-М, 2010, 244 с.
- Thway K, Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann Diagn Pathol*. 2015 Oct;19(5):359–368. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003>
- Armah HB, Parwani AV. Perivascular epithelioid cell tumor. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Apr;133(4):648–654. <https://doi.org/10.5858/133.4.648>
- Schoolmeester JK, Dao LN, Sukov WR, Wang L, Park KJ, Murali R, et al. TFE3 translocation-associated perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: morphology, immunophenotype, differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2015 Mar;39(3):394–404. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000349>
- Conlon N, Soslow RA, Murali R. Perivascular epithelioid tumours (PEComas) of the gynaecological tract. *J Clin Pathol*. 2015 Jun;68(6):418–426. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202945>
- Vang R, Kempson RL. Perivascular epithelioid cell tumor ('PEComa') of the uterus: a subset of HMB-45-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol*. 2002 Jan;26(1):1–13. <https://doi.org/10.1097/00000478-200201000-00001>
- Folpe AL, Mentzel T, Lehr H-A, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005 Dec;29(12):1558–1575. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000173232.22117.37>
- Cossu A, Paliogiannis P, Tanda F, Dessole S, Palmieri G, Capobianco G. Uterine perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): report of two cases and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(3):309–312.
- Bosincu L, Rocca PC, Martignoni G, Nogales FF, Longa L, Maccioni A, et al. Perivascular epithelioid cell (PEC) tumors of the uterus: a clinicopathologic study of two cases with aggressive features. *Mod Pathol*. 2005 Oct;18(10):1336–1342. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800433>
- Давыденко П. И., Кармазановский Г. Г., Широков В. С., Паклина О. В., Вишневский В. А. Опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток: проблемы диагностики. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2013;(7):4–12.
- Mentzel T, Reissbauer S, Rütten A, Hantschke M, Soares de Almeida LM, Kutzner H. Cutaneous clear cell myxoid melanocytic tumour: a new member of the growing family of perivascular epithelioid cell tumours (PEComas). *Clinicopathological and immunohistochemical analysis of seven cases. Histopathology*. 2005 May;46(5):498–504. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02105.x>
- Hornick JL, Fletcher CDM. PEComa: what do we know so far? *Histopathology*. 2006 Jan;48(1):75–82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02316.x>
- Kim H-S, Park M-I, Suh K-S. Lymphangiomyomatosis arising in the pelvic cavity: a case report. *J Korean Med Sci*. 2005 Oct;20(5):904–907. <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.5.904>
- Gronchi A, Diment J, Colecchia M, Fiore M, Santinami M. Atypical pleomorphic epithelioid angiosarcoma localized to the pelvis: a case report and review of the literature. *Histopathology*. 2004 Mar;44(3):292–295. <https://doi.org/10.1111/j.0309-0167.2004.01801.x>

References

- Ishchenko AI, Botvin MA, Lanchinsky VI. Uterine fibroids. Etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. Moscow: Vidar-M Publishing House, 2010, 244 p. (In Russ.).

2. Thway K, Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann Diagn Pathol.* 2015 Oct;19(5):359–368. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003>
3. Armah HB, Parwani AV. Perivascular epithelioid cell tumor. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Apr;133(4):648–654. <https://doi.org/10.5858/133.4.648>
4. Schoolmeester JK, Dao LN, Sukov WR, Wang L, Park KJ, Murali R, et al. TFE3 translocation-associated perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: morphology, immunophenotype, differential diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2015 Mar;39(3):394–404. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000349>
5. Conlon N, Soslow RA, Murali R. Perivascular epithelioid tumours (PEComas) of the gynaecological tract. *J Clin Pathol.* 2015 Jun;68(6):418–426. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202945>
6. Vang R, Kempson RL. Perivascular epithelioid cell tumor ('PEComa') of the uterus: a subset of HMB-45-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol.* 2002 Jan;26(1):1–13. <https://doi.org/10.1097/00000478-200201000-00001>
7. Folpe AL, Mentzel T, Lehr H-A, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2005 Dec;29(12):1558–1575. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000173232.22117.37>
8. Cossu A, Paliogiannis P, Tanda F, Dessole S, Palmieri G, Capobianco G. Uterine perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): report of two cases and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(3):309–312.
9. Bosincu L, Rocca PC, Martignoni G, Nogales FF, Longa L, Maccioni A, et al. Perivascular epithelioid cell (PEC) tumors of the uterus: a clinicopathologic study of two cases with aggressive features. *Mod Pathol.* 2005 Oct;18(10):1336–1342. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800433>
10. Davydenko PI, Karmazanovskii GG, Shirokov VS, Paklina OV, Vishnevskii VA. Problems of the diagnostics of perivascular epithelial cell tumors. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2013;(7):4–12. (In Russ.).
11. Mentzel T, Reisschauer S, Rütten A, Hantschke M, Soares de Almeida LM, Kutzner H. Cutaneous clear cell myomelanocytic tumour: a new member of the growing family of perivascular epithelioid cell tumours (PEComas). *Clinicopathological and immunohistochemical analysis of seven cases. Histopathology.* 2005 May;46(5):498–504. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02105.x>
12. Hornick JL, Fletcher CDM. PEComa: what do we know so far? *Histopathology.* 2006 Jan;48(1):75–82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02316.x>
13. Kim H-S, Park M-I, Suh K-S. Lymphangiomyomatosis arising in the pelvic cavity: a case report. *J Korean Med Sci.* 2005 Oct;20(5):904–907. <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.5.904>
14. Gronchi A, Diment J, Colecchia M, Fiore M, Santinami M. Atypical pleomorphic epithelioid angiomyolipoma localized to the pelvis: a case report and review of the literature. *Histopathology.* 2004 Mar;44(3):292–295. <https://doi.org/10.1111/j.0309-0167.2004.01801.x>

Информация об авторах:

Ланчинский Виктор Иванович – доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2997-9086>, AuthorID: 206143

Чушков Юрий Васильевич ✉ – доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8125-1829>, SPIN: 6066-9273, AuthorID: 908350, ResearcherID: AAJ-9276-2021

Пonomarev Андрей Борисович – доцент кафедры патологической анатомии имени академика А. И. Струкова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-5723>, AuthorID: 202700

Османов Юсиф Исламович – доцент кафедры патологической анатомии имени академика А. И. Струкова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7269-4190>, SPIN: 4998-9564, AuthorID: 1084766

Ищенко Анатолий Иванович – профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5733-953X>, SPIN: 3294-3251, AuthorID: 333464

Воробьев Николай Владимирович – заведующий отделением, врач-уролог Урологического отделения с химиотерапией Отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>, SPIN: 3426-9843, AuthorID: 195018

Information about authors:

Victor I. Lanchinsky – associate professor of the department of obstetrics and gynecology No. 1 named after N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2997-9086>, AuthorID: 206143

Yury V. Chushkov ✉ – associate professor of the department of obstetrics and gynecology No. 1 named after N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8125-1829>, SPIN: 6066-9273, AuthorID: 908350, ResearcherID: AAJ-9276-2021

Andrey B. Ponomarev – associate professor of the department of pathological anatomy named after Academician A. I. Strukov I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-5723>, AuthorID: 202700

Yuseef I. Osmanov – associate professor of the department of pathological anatomy named after Academician A. I. Strukov I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7269-4190>, SPIN: 4998-9564, AuthorID: 1084766

Anatoliy I. Ishchenko – professor of the department of obstetrics and gynecology No. 1 named after N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5733-953X>, SPIN: 3294-3251, AuthorID: 333464

Nikolai V. Vorobev – head of the department, urologist at the urological department with chemotherapy courses at the department of tumors of the reproductive and urinary organs P. A. Herzen MNIOL – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>, SPIN: 3426-9843, AuthorID: 195018

Вклад авторов:

Ланчинский В. И. – выполнение операции, финальная правка статьи;

Чушков Ю. В. – написание текста, ассистенция на операции, анализ и интерпретация данных литературы;

Пономарев А. Б. – проведение гистологического и иммуногистохимического исследований;

Османов Ю. И. – подготовка иллюстраций гистологического и иммуногистохимического исследований;

Ищенко А. И. – формирование концепции статьи, научное редактирование;

Воробьев Н. В. – оформление библиографии, техническое редактирование текста.

Authors contribution:

Lanchinsky V. I. – performing the surgery, the final editing of the article;

Chushkov Yu. V. – text writing and formation the article, surgery assistance, analysis and interpretation of literature data;

Ponomarev A. B. – conducting histological and immunohistochemical studies;

Osmanov Yu. I. – editing and finalization of histological and immunohistochemical studies illustrations;

Ishenko A. I. – formation of the article concept, scientific editing;

Vorobov N. V. – design of the bibliography, technical text editing.



ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ВЕРХУШЕЧНОГО СЕГМЕНТА ПРАВОГО ЛЕГКОГО

Е. А. Епифанцев^{1✉}, В. Ю. Грицун¹, С. В. Дерябин¹, Ю. В. Иванов^{1,2}

1. ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация

2. ЦНИИ Туберкулеза, г. Москва, Российская Федерация

✉ epifantsev.e@gmail.com

Резюме

Опухоль верхней борозды легкого является атипичной формой рака, которая характеризуется инвазией в аперттуру грудной клетки и средостение, что в свою очередь определяет манифестацию заболевания неврологической симптоматики. Тактические подходы в лечении данного заболевания хорошо известны. На сегодняшний день используется комплексное лечение, которое включает в себя проведение неоадьювантной химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением. Такой подход дает наилучший результат в отношении прогноза и выживаемости пациентов.

Учитывая местную инвазию планирование хирургического этапа в лечении данной группы пациентов является трудной задачей и требует мультидисциплинарного подхода для определения оптимальной хирургической тактики.

В данной работе представлено собственное клиническое наблюдение успешного хирургического лечения пациента, 54 лет, с опухолью верхней борозды правого легкого. С целью адекватной визуализации патологического процесса, безопасности и удобства оперативного вмешательства использован доступ Hemi-Clamshell, который соединил в себе преимущества стернотомии и торакотомии. Учитывая топическое расположение опухоли, наибольшие технические сложности во время операции возникли при выполнении мобилизации верхней доли правого легкого, адекватной лимфодиссекции вблизи крупных артериальных и венозных сосудов, удалении части грудной стенки купола плевральной полости.

Также одним из немаловажных вопросов при планировании хирургического лечения этой группы пациентов является определение показаний для восстановления каркасной функции грудной клетки после резекции ребер. В нашем случае, несмотря на резекцию задних отрезков I–III ребер были сохранены все мышцы передней грудной стенки, которые взяли на себя часть каркасной функции грудной клетки. В послеоперационном периоде не отмечалось развития парадоксального дыхания.

Операции такого объема должны проводиться в специализированных торакальных онкологических клиниках и многопрофильных медицинских учреждениях. При этом необходим мультидисциплинарный подход врачей различных специальностей, опыт операционной бригады в выполнении подобных операций и соответствующая анестезиолого-реанимационная служба.

Ключевые слова:

рак верхней борозды легкого, рак верхушечного сегмента легкого, рак Панкоста, оперативное лечение, мультидисциплинарный подход

Для корреспонденции:

Епифанцев Евгений Андреевич – врач-хирург отделения хирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 115682, Москва, ул. Ореховый бульвар, д. 28, Российская Федерация

E-mail: epifantsev.e@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-7440>

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Епифанцев Е. А., Грицун В. Ю., Дерябин С. В., Иванов Ю. В. Особенности хирургического лечения рака верхушечного сегмента правого легкого. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 125–132. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-11>

Статья поступила в редакцию 12.10.2021; одобрена после рецензирования 14.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Епифанцев Е. А., Грицун В. Ю., Дерябин С. В., Иванов Ю. В., 2022

FEATURES OF SURGICAL TREATMENT OF THE APICAL RIGHT LUNG CANCER

E. A. Epifantsev^{1✉}, V. Yu. Gritsun¹, S. V. Deryabin¹, Yu. V. Ivanov^{1,2}

1. Federal Scientific and Clinical Center of Specialized types of Medical care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

2. Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

✉ epifantsev.e@gmail.com

Abstract

The tumor of the upper sulcus of the lung is an atypical form of cancer, which is characterized by invasion into the aperture of the chest and mediastinum, which in turn determines the manifestation of the disease of neurological symptoms. Tactical approaches in the treatment of this disease are well known. To date, complex treatment is used, which includes neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgical treatment. This approach gives the best result in terms of prognosis and survival of patients.

Considering the local invasion, planning the surgical stage in the treatment of this group of patients is a difficult task and requires a multidisciplinary approach to determine the optimal surgical tactics.

This paper presents our own clinical observation of the successful surgical treatment of a 54-year-old patient with a tumor of the upper sulcus of the right lung. In order to adequately visualize the pathological process, safety and convenience of surgical intervention, Hemi-Clamshell access was used, which combined the advantages of sternotomy and thoracotomy. Taking into account the topical location of the tumor, the greatest technical difficulties during the operation arose when performing mobilization of the upper lobe of the right lung, adequate lymph dissection near large arterial and venous vessels, removal of part of the chest wall of the pleural cavity dome.

Also, one of the important issues when planning surgical treatment of this group of patients is to determine the indications for restoring the skeletal function of the chest after rib resection. In our case, despite the resection of the posterior segments of the I–III ribs, all the muscles of the anterior chest wall were preserved, which took over part of the skeletal function of the chest. There was no development of paradoxical breathing in the postoperative period.

Surgical interventions of this amount should be performed in specialized thoracic oncology clinics and multidisciplinary medical institutions. At the same time, a multidisciplinary approach of doctors of various specialties, the experience of the operating team in performing such operations and the appropriate anesthesiological and resuscitation service is needed.

Keywords:

superior sulcus lung tumor, apical lung cancer, Pancoast tumor, surgical management, multidisciplinary approach

For correspondence:

Epifantsev A. Evgeny – surgeon at the department of surgery Federal Scientific and Clinical Center of Specialized types of Medical care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation.

Address: 28 Orekhovy Boulevard, Moscow 115682, Russian Federation

E-mail: epifantsev.e@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-7440>

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Epifantsev E. A., Gritsun V. Yu., Deryabin S. V., Ivanov Yu. V. Features of surgical treatment of the apical right lung cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 125-132. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-11>

The article was submitted 12.10.2021; approved after reviewing 14.04.2022; accepted for publication 07.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого является одной из самых распространенных опухолей в структуре онкологических заболеваний в мире. В настоящий момент разработана четкая тактика лечения данной патологии в зависимости от стадии заболевания. Не смотря на явные успехи в хирургическом лечении рака легких, еще остается немало нерешенных вопросов. Одним из них является вопрос об оперативных вмешательствах у пациентов с верхушечным раком легкого (рак верхней борозды легкого, рак Панкоста).

Рак Панкоста – злокачественная опухоль, характеризующаяся ростом из 1–2 сегментов легкого с инвазией I–III ребер и распространением на структуры верхней апертуры грудной клетки с развитием неврологической симптоматики, а именно: появлением синдрома Горнера. Частота встречаемости рака легкого данной локализации – не велика и по данным литературы составляет порядка 5 % от всех злокачественных опухолей легкого [1]. Тактические подходы в лечении рака Панкоста хорошо известны. На сегодняшний день используется комплексное лечение, которое включает в себя проведение неоадъювантной химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением. Такой подход дает наилучший результат в плане выживаемости пациентов [2].

В настоящее время хирургическая техника операций на легких хорошо отработана и не вызывает дискуссий в профессиональном сообществе. Оперативные вмешательства, как правило носят открытый (торакотомия, стернотомия) характер, но в последнее время стали появляться отдельные сообщения о применении торакоскопического доступа в лечении данной патологии. Объем оперативного вмешательства может быть различен, что обусловлено степенью местного распространения онкологического процесса. Немаловажным фактором, напрямую влияющим на результаты хирургического лечения пациентов с раком Панкоста, является возможность участия в операции врачей других специальностей, а именно: сосудистого хирурга, травматолога и пр.

В качестве примера успешного лечения пациента с опухолью верхушечного сегмента правого легкого, приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

В отделение хирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России 02.08.2021 г. госпитализирован пациент Ч, 54 лет с жалобами на общую слабость, онемение 4 и 5 пальца правой верхней конечности, кашель с отделением прожилок крови. Из анамнеза известно, что заболевание манифестировало за 3 недели до госпитализации в клинику. При дообследовании, по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной

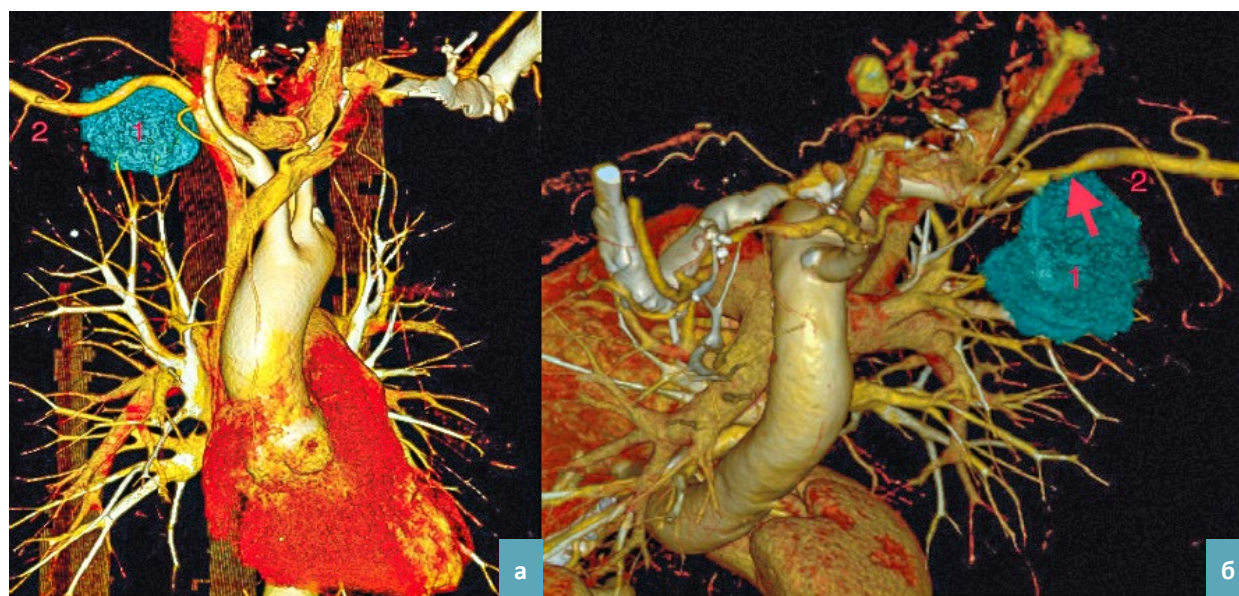


Рис. 1. а, б – 3D реконструкция опухоли верхушечного сегмента правого легкого в разных плоскостях. 1 – опухоль; 2 – подключичная артерия; стрелкой указано место предполагаемой инвазии в подключичную артерию.

Fig. 1. a, b – 3D reconstruction of the tumor of the apical segment of the right lung in different planes. 1 – tumor; 2 – subclavian artery; the arrow indicates the place of the invasion into the subclavian artery.

клетки, выявлена опухоль верхушечного сегмента правого легкого, максимальным размером 60 × 50 мм с бугристыми, лучистыми контурами и возможной инвазией в правую подключичную артерию, деструкцией I ребра (рис. 1).

По данным трансбронхиальной биопсии – гистологическая картина немелкоклеточной карциномы. Учитывая отсутствие данных за увеличение медиастинальных лимфоузлов по данным КТ органов грудной клетки предоперационное стадирование

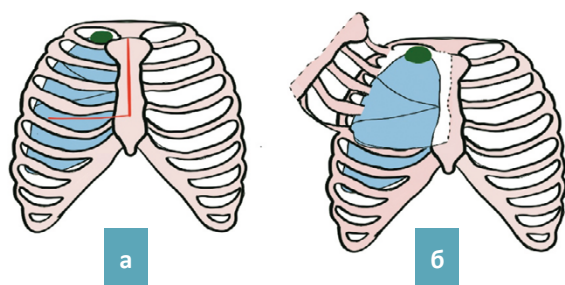


Рис. 2. а, б – схема операционного доступа (доступ Hemi-Clamshell).

Fig. 2. a, b – operational access scheme (Hemi-Clamshell access).

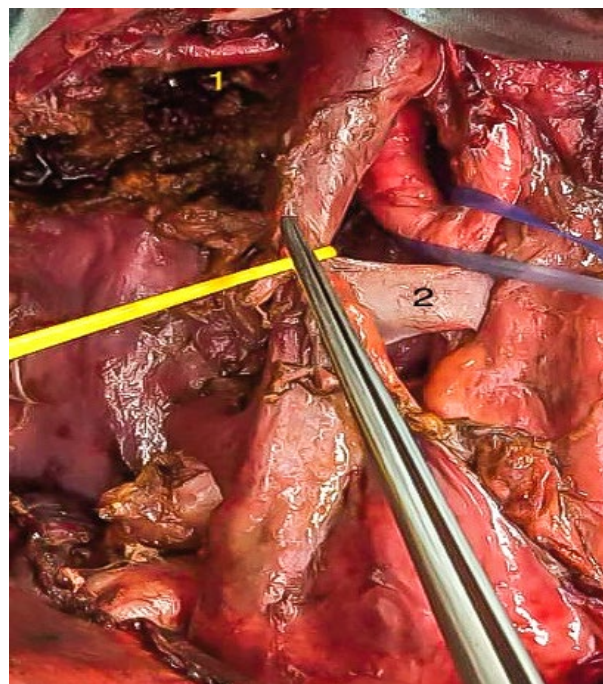


Рис. 3. Этап диссекции верхних паратрахеальных и преваскулярных лимфоузлов. Желтая держалка – правая плечеголовная вена; синяя держалка – подключичная артерия; 1 – дистальная часть подключичной артерии; 2 – левая плечеголовная вена.

Fig. 3. The stage of dissection of the upper paratracheal and perivascular lymph nodes. Yellow holder – right brachiocephalic vein; blue holder – subclavian artery; 1 – distal part of subclavian artery; 2 – left brachiocephalic vein.

не проводилось. Пациент комплексно обследован, данных за экстраторакальную патологию не получено. Онкологический консилиум постановил, что, учитывая эпизоды кровохарканья, отсутствие данных за распространенный онкологический процесс и отдаленные метастазы, возможность выполнения радикальной операции показана комплексная терапия с проведением хирургического лечения на первом этапе.

05.08.2021 г. выполнена частичная срединная стернотомия, дополненная переднебоковой торакотомией в IV межреберье справа (рис. 2).

Положение пациента на операционном столе – лежа на спине с подложенным небольшим валиком под правую половину туловища и отведенной вверх правой верхней конечностью. Наркоз – эндотрахеальный с раздельной интубацией правого и левого главных бронхов. На уровне IV–V грудных позвонков установлен эпидуральный катетер для пролонгированной аналгезии в послеоперационном периоде. При интраоперационной ревизии данных за генерализацию онкологического процесса не получено. В области верхушечного сегмента правого легкого имеется опухоль максимальным размером 60 × 50 мм с инвазией в задние отрезки I–III ребер. Кроме того, опухоль интимно прилежит к дистальному сегменту правой подключичной артерии на протяжении 2 см. Первым этапом выделен корень верхней доли правого легкого с поэтапной мобилизацией и пересечением верхней легочной вены, при этом визуализировано место отхождения вены средней доли. Далее выделены с последующей обработкой артерии I и III сегментов, затем произведена обработка артерии II сегмента. Выполнена лимфодиссекция трахеобронхиального угла с визуализацией правого главного бронха и места отхождения верхнедолевого бронха. Выделен с последующей обработкой и пересечением аппаратом бронх верхней доли правого легкого. Продолжена мобилизация опухоли вместе с верхней долей, при помощи реберных кусачек произведено пересечение задних отрезков I–III ребер, при этом задние отрезки I–II ребер удалены вместе с головкой из области реберно-позвоночного сочленения, дополнительно в пределах здоровых тканей иссечены мягкие ткани грудной стенки. Острым путем удалось отойти от дистальной порции правой подключичной артерии, истинной инвазии (прорастания) в стенку сосуда не было. В область ложа удаленного первого ребра установлены две металлические клипсы с целью разметки для дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Макропрепарат удален единым блоком. Выполнена медиастинальная лимфодиссекция (2, 3а, 4, 7 групп лимфоузлов) (рис. 3, 4).

При интраоперационной ревизии отмечено отсутствие пульсации в дистальном сегменте подключич-

ной артерии, пульс на лучевой артерии не определялся. Ситуация расценена, как интраоперационный тромбоз подключичной артерии. Сосудистым хирургом выполнена поперечная артериотомия, произведена ревизия катетером Фогарти № 5, удалены белесые тромботические массы, получен удовлетворительный ретроградный и мощный центральный кровоток. Артериотомическое отверстие ушито нитью Prolen 6/0 двумя П-образными швами в поперечном направлении. При проверке аэростаза под уровнем жидкости – поступление воздуха из десерозированных участков легкого в месте разделения междолевой борозды и зоне бронхиальных швов не отмечается. Правая плевральная полость дренирована 2 силиконовыми дренажами по задней и передней поверхности легкого. Грудина сведена металлическими швами.

Таким образом, пациенту удалось выполнить удаление опухоли верхушечного сегмента правого легкого с медиастинальной лимфодиссекцией из переднего доступа (рис. 5).

Общая кровопотеря во время операции составила 600 мл, в состав операционной бригады входили: торакальные хирурги и сосудистый хирург.

По данным планового гистологического исследования выявлена аденокарцинома преимущественно солидного строения, grade III, верхней доли правого легкого, с лимфоваскулярной инвазией (LV1), распространением на париетальную плевру. Опухоль

не прорастала в костную ткань I, II, III рёбер (рис. 6).

По линиям резекции опухолевого роста не выявлено. В 83 исследованных регионарных лимфатических узлах (14 долевых, 4 междолевых, 8 – корня лёгкого, 23 – бифуркационных, 6 – преваскулярных и ретро-трахеальных, 28 – верхних и нижних паратрахеальных) метастатического поражения не выявлено.

Послеоперационный период протекал гладко, пациент был выписан из стационара на 12 сутки после операции. При контрольном осмотре через 1 мес. после операции, перед началом лучевой терапии, состояние пациента удовлетворительное, явлений дыхательной недостаточности, пареза правой верхней конечности нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургический этап в лечение пациентов с опухолью верхушечного сегмента легкого остается трудной проблемой современной онкохирургии поскольку все эти пациенты имеют местное распространение онкологического процесса и требуют мультидисциплинарного подхода при планировании оперативного вмешательства.

Ввиду отсутствия поражения медиастинальных лимфатических узлов и наличия кровохарканья по решению онкологического консилиума было принято решение о проведении хирургического лечения



Рис. 4. Этап диссекции паратрахеальной области и области трахеобронхиального угла (верхняя полая вена отведена инструментом). 1 – трахея; 2 – непарная вена; 3 – культя артериального переднего ствола; 4 – зона бифуркационной диссекции; 5 – культя верхнедолевого бронха.

Fig. 4. The stage of dissection of the paratracheal region and the tracheobronchial angle (the superior vena cava is withdrawn by the instrument). 1 – trachea; 2 – unpaired vein; 3 – stump of the arterial anterior trunk; 4 – zone of bifurcation dissection; 5 – stump of the upper lobe bronchus.

первым этапом. Учитывая вышесказанное, одной из задач была ранняя активизация пациента с целью быстрого начала адъювантной лучевой терапии на область верхней апертуры грудной клетки. Пациента удалось провести через относительно гладкий послеоперационный период, выписка состоялась на 12 сутки после операции и уже через 1 мес. после операции была начата лучевая терапия.

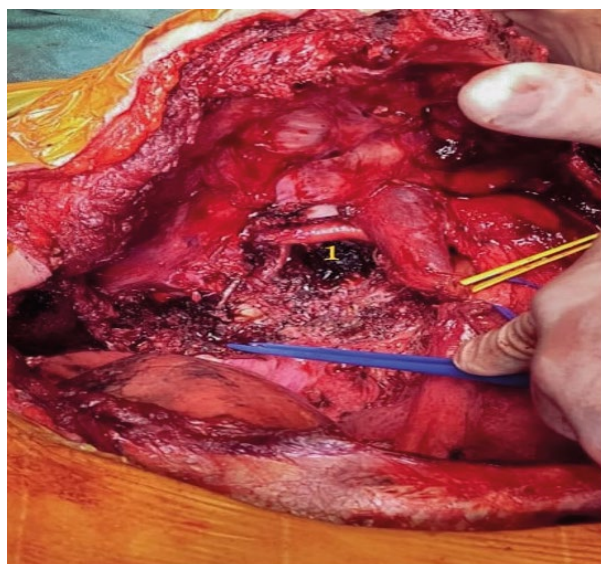


Рис. 5. Общий вид операционного поля после удаления комплекса. 1 – подключичная артерия; желтая держалка – правая плечеголовная вена.

Fig. 5. General view of the operating field after the removal of the complex. 1 – subclavian artery; yellow holder – right brachiocephalic vein.

Рассуждая о тактике хирургического лечения рака верхушечного сегмента легкого, на передний план выступает выбор адекватного операционного доступа [3–5]. Для достижения радикализма при удалении опухоли и безопасности пациента применяют различные хирургические подходы. Следует понимать, что выбор того или иного операционного доступа первоначально зависит от локализации первичного очага и наличия поражения той или иной анатомической структуры верхней апертуры грудной клетки. Таким образом, если мы говорим о хирургическом лечении опухоли Панкоста стандартные операционные доступы, такие как торакотомия или стернотомия не соответствуют задачам лечения и не могут быть использованы. Оба классических доступа не позволяют в должной мере адекватно и безопасно работать на структурах верхней апертуры грудной клетки, следовательно, не позволяют достичь радикализма операции. Наибольшее распространение получили комбинированные подходы, которые соединяют в себе преимущества торакотомии и стернотомии и таким образом дополняют друг друга. Исходя из преимущественной зоны поражения чаще всего выбирают передний или задний доступы. При задней локализации опухоли наиболее оптимально использовать доступ по Shaw-Paulsen [1], неоспоримым преимуществом которого является наилучшая визуализация задней поверхности грудной стенки и поперечных отростков за счет разреза от уровня С7 с обходом угла лопатки. Однако работа на подключичных сосудах в этих условиях сложна и не безопасна ввиду их плохой визуализации. Передний доступ и его многочисленные вариации используются пре-

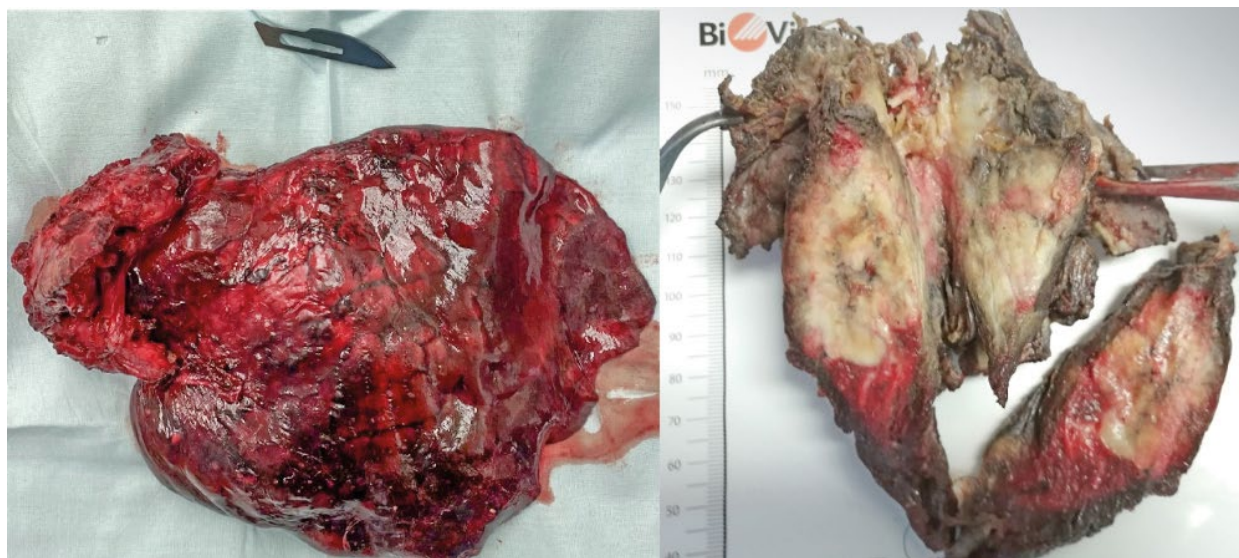


Рис. 6. Общий вид макропрепарата. а – верхняя доля правого легкого; б – участок передней грудной стенки с ребрами.

Fig. 6. General view of the macropreparation. a – the upper lobe of the right lung; b – a section of the anterior chest wall with ribs.

имущественно при переднем расположении опухоли верхней борозды легкого. Данный способ позволяет свободно манипулировать на корне верхней доли, передних отрезков ребер и подключичных сосудах [5].

Учитывая преимущественно переднее расположение опухоли, возможную инвазию в подключичную артерию в нашем клиническом случае при планировании оперативного вмешательства была выбрана комбинация частичной стернотомии с переходом в переднебоковую торакотомию в I–IV межреберье справа. В литературе данная комбинация получила название доступа по Hemi-Clamshell. Учитывая возможную инвазию в подключичную артерию, критически важно безопасное выделение сосуда на протяжении с целью проведения реконструктивного этапа. Также одной из триггерных точек в выборе именно этого операционного доступа явилась необходимость работы на корне правого легкого и проведение адекватной медиастинальной лимфодиссекции. Одним из важных вопросов является определение показаний для восстановления каркасной функции грудной стенки после резекции ребер. В нашем случае, несмотря на резекцию задних отрезков I–III ребер были сохранены все мышцы передней грудной стенки, которые взяли на себя часть каркасной функции

грудной клетки. В послеоперационном периоде не отмечалось развития парадоксального дыхания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли верхушечного сегмента легкого являются редкой локализацией в общей массе злокачественных образований легких. Подход к хирургическому лечению должен быть строго дифференцирован по анатомическому расположению опухоли и местному распространению последней, что позволяет определиться с оптимальным хирургическим доступом. Хирургическое лечение рака легкого данной локализации необходимо проводить в условиях многопрофильного хирургического стационара или специализированной торакальной онкологической клинике. Целесообразно включение в состав операционной бригады сосудистого хирурга, а при необходимости и травматолога. Мультидисциплинарный подход к хирургическому лечению пациентов с опухолью Панкоста позволяет сделать его на интраоперационном этапе более безопасным для больного и получить удовлетворительные результаты лечения в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

Список источников

1. Пищик В. Г., Аветисян А. О., Оборнев А. Д., Половцев Е. Г., Маслак О. С. Рак Пенкоста: миниинвазивное хирургическое лечение после радикальной химиолучевой терапии. Медицинский альянс. 2019;7(3):88–94. <https://doi.org/10.36422/2307-6348-2019-7-3-88-94>
2. Xue Z, Wu F, Pierson KE, Mara KC, Yang P, Roden AC, et al. Survival in Surgical and Nonsurgical Patients With Superior Sulcus Tumors. *Ann Thorac Surg*. 2017 Sep;104(3):988–997. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.03.027>
3. Kent MS, Bilsky MH, Rusch VW. Resection of superior sulcus tumors (posterior approach). *Thorac Surg Clin*. 2004 May;14(2):217–228. [https://doi.org/10.1016/S1547-4127\(04\)00013-1](https://doi.org/10.1016/S1547-4127(04)00013-1)
4. De Perrot M, Rampersaud R. Surgical approaches to apical thoracic malignancies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jul;144(1):72–80. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.03.049>
5. Пикин О. В., Глушко В. А., Колбанов К. И., Амиралиев А. М., Вурсол Д. А., Бармин В. В. и др. Хирургические доступы при опухолях верхней грудной апертуры. Поволжский онкологический вестник. 2014;(1):45–53.

References

1. Pischik VG, Avetisyan AO, Obornev AD, Polovtsev EG, Maslak OS. Pncost cancer: minimally invasive surgical treatment after radical chemoradiotherapy. *Medical Alliance*. 2019;7(3):88–94. (In Russ). <https://doi.org/10.36422/2307-6348-2019-7-3-88-94>
2. Xue Z, Wu F, Pierson KE, Mara KC, Yang P, Roden AC, et al. Survival in Surgical and Nonsurgical Patients With Superior Sulcus Tumors. *Ann Thorac Surg*. 2017 Sep;104(3):988–997. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.03.027>
3. Kent MS, Bilsky MH, Rusch VW. Resection of superior sulcus tumors (posterior approach). *Thorac Surg Clin*. 2004 May;14(2):217–228. [https://doi.org/10.1016/S1547-4127\(04\)00013-1](https://doi.org/10.1016/S1547-4127(04)00013-1)
4. De Perrot M, Rampersaud R. Surgical approaches to apical thoracic malignancies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jul;144(1):72–80. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.03.049>
5. Pikin OV, Glushko VA, Kolbanov KI, Amiraliev AM, Vursol DA, Barmin VV, et al. Surgical approaches to superior sulcus tumours. *Volga Oncological Bulletin*. 2014;(1):45–53. (In Russ).

Информация об авторах:

Епифанцев Евгений Андреевич ✉ – врач-хирург отделения хирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-7440>

Грицун Владимир Юрьевич – врач-хирург отделения хирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7647-9853>

Дерябин Сергей Владимирович – врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2754-4836>, SPIN: 4929-0910, AuthorID: 698880

Иванов Юрий Викторович – д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник ФГБНУ «ЦНИИ Туберкулеза», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>, SPIN: 3240-4335, AuthorID: 716702, ResearcherID: C-3160-2018, Scopus Author ID: 36152653200

Information about authors:

Epifantsev A. Evgeny ✉ – surgeon at the department of surgery Federal Scientific and Clinical Center of Specialized types of Medical care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-7440>

Vladimir Yu. Gritsun – surgeon at the department of surgery Federal Scientific and Clinical Center of Specialized types of Medical care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7647-9853>

Sergey V. Deryabin – cardiovascular surgeon at the department of vascular surgery Federal Scientific and Clinical Center of Specialized types of Medical care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2754-4836>, SPIN: 4929-0910, AuthorID: 698880

Yurii V. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of surgery Federal Scientific and Clinical Center of Specialized types of Medical care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; leading researcher at the Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>, SPIN: 3240-4335, AuthorID: 716702, ResearcherID: C-3160-2018, Scopus Author ID: 36152653200

Вклад авторов:

Епифанцев Е. А. – концепция и дизайн статьи, написание текста;

Грицун В. Ю. – работа с библиографическим списком, редактирование текста;

Дерябин С. В. – редактирование текста;

Иванов Ю. В. – научное редактирование, доработка текста.

Authors contribution:

Epifantsev E. A. – the concept and design of the article, writing the text;

Gritsun V. Yu. – working with the bibliographic list, editing the text;

Deryabin S. V. – editing the text;

Ivanov Yu. V. – scientific editing, final editing of the text.



СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ МАРКЕРОВ РАННЕГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Д. Н. Хотько¹, А. И. Хотько¹, А. И. Тарасенко^{2✉}, А. О. Ефимова³

1. Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация

2. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

3. Центральный клинический госпиталь ФТС России, г. Москва, Российская Федерация

✉ tar-art@yandex.ru

Резюме

Целью обзора являлось отразить современное состояние клинического значения маркеров раннего почечного повреждения у пациентов при мочекаменной болезни.

Выполнен литературный обзор статей (оригинальные исследования и обзоры), опубликованных в период с 2018 г. по февраль 2022 г., посвященных изучению провоспалительных, профибротических и ангиогенных факторов при мочекаменной болезни. Использованы методы библиографического, информационного и семантического поиска источников в базах данных Google Scholar, PubMed, Scopus и Embase.

В настоящее время основными диагностическими маркерами ренальных повреждений принято считать протеинурию или микроальбуминурию, повышение креатинина сыворотки крови и снижение скорости клубочковой фильтрации. Данные показатели широко используются для диагностики степени нарушения почечной функции и выявляют поражение уже на этапе значительного нарушения клубочковой фильтрации, когда процесс поражения практически не обратим. В настоящее время актуальным является поиск биомаркеров острого и хронического почечного повреждения, позволяющих выявлять патологические изменения в почках и определять их характер на ранних этапах диагностики.

Совершенствование диагностических технологий, направленных на детальное представление о патогенезе развития почечной дисфункции у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ), позволит на ранних этапах профилировать развитие почечной недостаточности у данной категории пациентов.

Ключевые слова:

маркеры почечного повреждения, мочекаменная болезнь, биомаркеры почечной функции

Для корреспонденции:

Тарасенко Артём Игоревич – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: tar-art@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646

Scopus Author ID: 57199647114

Финансирование: исследование выполнено в рамках НИР по государственному заданию Минздрава России №121032900062-0 «Изучение фундаментальных основ этиопатогенеза мочекаменной болезни: роль микробиома мочи и метаболических нарушений в аспекте инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений уролитиаза».

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Хотько Д. Н., Хотько А. И., Тарасенко А. И., Ефимова А. О. Современное состояние клинического значения маркеров раннего почечного повреждения. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 133–142. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-12>

Статья поступила в редакцию 29.03.2022; одобрена после рецензирования 30.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Хотько Д. Н., Хотько А. И., Тарасенко А. И., Ефимова А. О., 2022

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-12>

CURRENT STATE OF CLINICAL SIGNIFICANCE OF EARLY KIDNEY INJURY MARKERS

D. N. Khotko¹, A. I. Khotko¹, A. I. Tarasenko^{2✉}, A. O. Efimova³

1. Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

2. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

3. Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ tar-art@yandex.ru

Abstract

Study objective was to reflect the current state of the early kidney damage markers clinical significance in patients with urolithiasis. Authors performed a literature review of articles (original studies and reviews) published between 2018 and February 2022 on the study of pro-inflammatory, profibrotic and angiogenic factors in urolithiasis. Bibliographic, informational and semantic source search methods in Google Scholar, PubMed, Scopus and Embase databases were used. Analysis of a legalistic and systematic sources was carried out.

Proteinuria, serum creatinine and glomerular filtration rate are now accepted as the main diagnostic markers of renal lesions. These markers already allow to reveal lesions at the stage of chronic kidney disease, when the lesion process is practically irreversible. Today it is most relevant to conduct the search for biomarkers of acute and chronic renal lesions at patients with urolithiasis to detect pathological changes in the kidneys and to determine their nature at an early stage of diagnosis.

Improved diagnostic techniques destined to provide a detailed picture of the development of the pathological process in patients with urolithiasis will make it possible to prevent renal failure development at an early stage in this category of patients.

Keywords:

markers of renal lesions, urolithiasis, biomarkers of renal function

For correspondence:

Artem I. Tarasenko – Cand. Sci. (Med.), deputy director for Innovative development of the Institute of Urology and Reproductive Health I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

E-mail: tar-art@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646

Scopus Author ID: 57199647114

Funding: the study was carried out as research on the state order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation No.121032900062-0 "Study of the fundamental basis for the etiology and pathogenesis of urolithiasis: the significance of the urine microbiome and metabolic disorders in the aspect of infectious and cardiovascular complications of urolithiasis".

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Khotko D. N., Khotko A. I., Tarasenko A. I., Efimova A. O. Current state of clinical significance of early kidney injury markers. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 133-142. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-12>

The article was submitted 29.03.2022; approved after reviewing 30.04.2022; accepted for publication 07.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Стремительное развитие малоинвазивных методов профилактики и диагностики мочекаменной болезни в последние несколько лет изменили структуру оперативных вмешательств. Современные тенденции направлены на максимальный переход к малоинвазивным хирургическим вмешательствам (эндоскопические и лапароскопические технологии). Данная тенденция обусловлена тем, что даже в случае минимального воздействия на паренхиму почки, это сопровождается ее повреждением, изменениями воспалительного характера и, как результат, — ишемия, которая в последствии приводит к нарушениям функциональной активности почки. Пациенты с изначальными признаками почечной недостаточности, с выявленным нарушением функциональной активности паренхиматозных клеток, дает основание предположить, что данная группа может относиться к группе риска последующего почечного повреждения [1, 2].

Показано, что патоморфологическая прогрессия недостаточности функциональной активности почек определяется накоплением экстрацеллюлярного матрикса и атрофией канальцев с последующим формированием тубулоинтерстициального фиброза [3].

Также прогрессия патологии почек связана с нарушением функции эндотелия сосудов, включая перитубулярные капилляры [4; 5]. Нефрофиброз определяется увеличением синтеза медиаторов клеточного ответа, цитокинов и факторов роста [6]. Мочекаменная болезнь (МКБ) может приводить к развитию фиброза почек, в случае полной или частичной обструкции мочевыводящих путей [7–10]. Микроциркуляторные изменения, приводящие к воспалительной реакции и активации пролиферативных процессов в почке, также могут возникать на фоне конкрементов, при дискинезии [11].

Цель исследования: определить клиническое значение маркеров почечного повреждения у пациентов с мочекаменной болезнью.

Выполнен литературный обзор статей (оригинальные исследования и обзоры), опубликованных в период с 2018 г. по февраль 2022 г., посвященных изучению провоспалительных, профибротических и ангиогенных факторов при мочекаменной болезни. В ходе исследования применены методы библиографического, информационного и семантического поиска источников в базах данных Google Scholar, PubMed, Scopus и Embase, также выполнен формально-юридический и системный анализ источников.

МКБ является всемирной проблемой, занимающей одно из первых мест среди всех урологических заболеваний [1; 4; 6].

Причины возникновения МКБ могут быть как экзогенными, так и эндогенными, что подтверждает полиэтиологичность заболевания. Среди эндогенных факторов выделяют генетические, врожденные и приобретенные в процессе жизни человека. В настоящее время многочисленные исследования посвящены изучению генетических факторов, способствующих развитию полигенно наследуемых мембранопатий, врожденных и приобретенных энзимопатий, тубулопатий и метаболических нефропатий, приводящих к МКБ [12].

Патогенетическая связь МКБ и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) нашла свое подтверждение в работах многих исследователей [11; 13]. Активация механизмов почечного повреждения при урологической патологии объясняется острой обструкцией мочевыводящих путей при МКБ, сопровождающейся прогрессирующей ишемией почечной паренхимы. Также это объясняется повышением внутрилоханочного давления и нарушением уродинамики [1; 5]. Показано, что острый калькулезный пиелонефрит на фоне установленной МКБ наблюдается у почти 87 % пациентов при частичной обструкции верхних мочевыводящих. Данная патология может приводить к развитию септических осложнений, что является жизнеугрожающим состоянием [3].

Наиболее распространенным осложнением заболеваний мочевыделительной системы является острая почечная недостаточность (ОПН) [8; 14]. В 2002 г. была образована рабочая группа ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative Group), которой разработана классификация RIFLE, согласно которой ОПН определяется, как остро развивающееся снижение скорости клубочковой фильтрации и (или) объема диуреза. В 2007 г. был введен термин «острое почечное повреждение» (ОПП), а также определены критерии стадий развития патологического процесса. ОПП характеризуется острым снижением функций почек, отражающемся в том числе и на результатах лабораторной диагностики — повышением уровня креатинина (на 26,4 мкмоль/л и более) и (или) снижением уровня диуреза (менее 0,5 мл/кг в течение 6 часов).

Распространенными методами диагностики функционального состояния почек являются клиренс креатинина и формулы, основанные на определении уровня креатинина крови, формулы MDRD и CKD-EPI [6; 15; 16]. Роль креатинина в оценке функций почек имеет ряд особенностей: необходимо значительное снижение СКФ, для его влияния на уровень креатинина (снижение функциональной активности почек до 50 %); нет выраженных изменений в период острых изменений (задержка достигает 48–72 часов). Из результатов проведенных исследований можно сделать вывод, что креатинин не является определяющим маркером

ром диагностики ОПП, так как ранние проявления ОПП и дифференцировка причины ОПП не являются показателями данного метода диагностики. Формулы, оценивающие СКФ, такие как MDRD, Кокрофта-Голта в результате своего определения сопоставимы результатами измерения клиренса инулина [17; 18]. Формула CKD-EPI определяет более точную оценку СКФ при нормальном или незначительно сниженном уровне СКФ (> 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$) и рекомендована при скрининге и диагностике ХБП по рекомендациям KDIGO [1, 5, 6].

Также исследования показали, что при ОПП высока вероятность развития ХБП. Выявление пациентов с ранней стадией ОПП, является важной задачей в медицине, решение которой позволит снизить частоту неблагоприятных медицинских исходов.

Показано, что повреждение нефронов сопровождается образованием ряда веществ, представляющих особый интерес для клинической лабораторной диагностики и имеющих достаточную доказательную базу для выявления ОПП на ранней стадии [6; 19].

Цистатин С — это ингибитор цистеиновой протеазы с массой 13 кДа, который является маркером СКФ. Цистатин С экспрессируется всеми клетками с ядрами и выполняет множество биологических функций, включая контроль внеклеточного протеолиза и модуляцию иммунной системы. Его польза в оценке почечной функции обусловлена тем фактом, что после свободной фильтрации в клубочках он затем всасывается в почечных канальцах, где полностью разлагается локально [20]. Цистатин С в моче также является потенциальным маркером острого повреждения канальцев. Поскольку цистатин С обычно реабсорбируется в проксимальных канальцах, обнаружение цистатина С в моче предполагает некоторую форму повреждения проксимальных канальцев. Однако у пациентов с альбуминурией наблюдается конкурентное ингибирование поглощения цистатина С (оба переносятся мегалином), и в результате в моче могут появляться значительные количества даже при отсутствии повреждения канальцев. Этот эффект был продемонстрирован на крысах, и аналогичные эффекты были отмечены у пациентов с диабетом и у детей с нефротическим синдромом [21]. Следует отметить, что цистатин С не является единственным биомаркером мочи, на который влияет повышение уровня альбуминурии: этот процесс потенциально может повлиять на все белки с низкой молекулярной массой, исследуемые в качестве потенциальных биомаркеров мочи, включая липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (L-FABP) и $\beta 2$ микроглобулин [22].

NGAL — это белок с массой 21 кДа. Он участвует во врожденном иммунитете и экспрессируется в основном иммунными клетками, но также гепатоцитами и клетками почечных канальцев. Первоначально его идентификация проводилась с помощью транскриптомного анализа на мышинной модели ишемически-реперфузионного повреждения, где было отмечено быстрое увеличение его продукции в почечных канальцах после повреждения почек. Он легко обнаруживается в моче и устойчив к деградации протеазами, что делает его потенциально идеальным биомаркером ОПП [20; 21]. NGAL появляется в моче на ранних стадиях после травмы, и исследования культивируемых канальцевых клеток человека подтвердили, что он вырабатывается в ответ на гипоксическое повреждение. Было показано, что уровни NGAL в моче и плазме крови коррелируют со степенью повреждения почек, и уровни возвращаются к исходному уровню после разрешения ОПП. Интересно, что источник NGAL плазмы и мочи, по-видимому, различен. Большая часть NGAL в моче вырабатывается в канальцах в ответ на повреждение, в то время как большая часть NGAL в плазме крови образуется в отдаленных органах, где его выработка повышается в условиях ОПП. Увеличение NGAL в плазме крови в этих условиях, по крайней мере, частично связано со снижением клиренса из-за снижения СКФ [23].

Было показано, что NGAL в моче является возможным ранним биомаркером ОПП у взрослых и детей после кардиохирургических операций и после введения радиоконтраста. Аналогичным образом, повышение уровня NGAL предсказывает ОПП у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи. Большой метаанализ исследований NGAL при ОПП показал, что не было никакого преимущества в использовании NGAL в моче в отличие от NGAL в сыворотке крови. NGAL показал лучшие результаты у детей, хотя он оставался полезным у взрослых, что позволяет предположить, что могут быть и другие факторы, влияющие на уровни NGAL в этой популяции. В различных исследованиях использовался широкий диапазон предельных значений для NGAL, но уровень > 150 нг/мл оказался наиболее подходящим, особенно когда использовались коммерческие анализы. Интересно, что нормализация результатов по креатинину, по-видимому, не повлияла на точность теста. Повышенный NGAL в отсутствие повышенного креатинина может быть прогностически значимым и предполагает, что креатинин может неправильно классифицировать людей с текущим субклиническим заболеванием почек. Это было подтверждено метаанализом, который показал, что повышение уровня NGAL даже при отсутствии повышенного креатинина предсказывало худшие результаты [17; 24].

Н-ацетил-глюкозаминидаза (NAG) представляет собой лизосомальный фермент, преимущественно локализованный в проксимальном канальце. Глутатион-S-трансфераза (GST) представляет собой семейство ферментов с 8 различными классами, обнаруженными по всему нефрону. Однако альфа-изоформа присутствует только в проксимальных канальцевых клетках, в то время как изоформа ρ обнаруживается только в дистальных канальцевых клетках. Щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), аланинаминопептидаза (ААП) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) являются ферментами, происходящими из проксимальных канальцев, которые обычно присутствуют в моче в небольших количествах и значительно увеличиваются при ОПП. Канальцевая энзимурия отмечалась у пациентов с широким спектром диагнозов почек, включая острый канальцевый некроз, интерстициальный нефрит, нефротоксичность и острое отторжение аллотрансплантата. Во всех исследованиях не было показано, что ни один отдельный фермент не является надежным предиктором ОПП или необходимости диализа, и хотя некоторые из них показали многообещающие результаты в определенных однородных популяциях, эти результаты не были воспроизведены в гетерогенных группах. Отчасти это может быть связано с тем фактом, что энзимурия повышается во многих условиях и не является специфичной для ОПП. Также могут быть ситуации, когда активность ферментов снижается под воздействием экзогенных факторов, например, в то время как было показано, что NAG является чувствительным маркером ОПП в определенных ситуациях, присутствие тяжелых металлов и других нефротоксинов в моче подавляет его активность, снижая чувствительность анализа. Существует предположение, что группы ферментов могут быть более полезными, чем отдельные ферменты, при диагностике заболеваний почек, хотя их основное применение может заключаться в диагностике нефротоксичности лекарств, когда уровни этих ферментов повышаются до любого увеличения креатинина и могут помочь в дозировании лекарств [17; 24].

Помимо цистатина существует ряд других белков, которые обычно фильтруются в клубочке, но не появляются в моче из-за поглощения и метаболизма в проксимальном канальце. Наличие этих биомаркеров в моче свидетельствует о дисфункции канальцев (хотя, как упоминалось ранее, при наличии достаточной альбуминурии нормальный механизм поглощения может быть нарушен, и они могут присутствовать даже при нормальной функции канальцев). Наиболее важными из них являются β 2-микроглобулин и Ретинолсвязывающий белок-4 (RBP-4). β 2-микроглобулин представляет собой белковый компонент 11,8 кДа основной молекулы комплекса гистосовместимости

класса I, который свободно фильтруется в клубочках и реабсорбируется и метаболизируется канальцами с $< 1\%$, появляющимся в моче. Уровень β 2-микроглобулина в моче повышается при неселективной протеинурии, а также в результате повреждения канальцев, особенно в результате воздействия канальцевых токсинов. β 2-микроглобулин в моче изучался в широком диапазоне клинических контекстов и, по-видимому, полезен для различения преренальной азотемии от острого канальцевого некроза, но имеет неопределенную полезность у пациентов с сепсисом, где он может повышаться в отсутствие ОПП [25; 26]. RBP4 в основном синтезируется гепатоцитами и участвует в транспортировке ретинола в крови. С-терминально обработанная форма выводится с мочой и накапливается у пациентов со сниженной СКФ. RBP4 реабсорбируется в проксимальном канальце и появляется в больших количествах при значительном повреждении проксимального канальца. Он является особенно чувствительным маркером нефротоксичности и повышается при снижении функции почек, вызванном тяжелыми металлами, и повышается у пациентов с диабетической нефропатией. Одно из преимуществ, которое он имеет по сравнению с β 2-микроглобулином, заключается в том, что он более стабилен при низком pH [21; 22].

Существует большое количество других биомаркеров, которые исследуются для определения их полезности в ранней диагностике заболеваний почек, включая ОПП. Большинство из них представляют собой белки, экспрессируемые в канальцах, концентрация которых в моче изменяется в случае повреждения канальцев. Фактор трилистника 3 – это белок, участвующий в поддержании целостности поверхностей слизистой оболочки. Обычно он обнаруживается в моче, и его снижение является чувствительным маркером дисфункции проксимальных канальцев/собирающих протоков, особенно из-за нефротоксичности. L-FABP – это цитоплазматический белок, экспрессируемый в проксимальных канальцах, который связывает свободные жирные кислоты и транспортирует их в митохондрии для метаболизма. Повышенный уровень L-FABP в моче был отмечен у пациентов с ОПП (особенно ишемическим), нефротоксичностью и тяжелым сепсисом при отсутствии ОПП [12; 19].

Остеопонтин – это белок с массой тела 44 кДа, который в основном синтезируется в костях, но также в макрофагах, активированных Т-клетках и эндотелиальных клетках. В почках он экспрессируется в петле Генле и дистальных канальцах и участвует в защите почек от окислительного стресса и ишемии. Повышенный уровень остеопонтина в моче был отмечен при некоторых хронических заболеваниях почек, включая IgA-нефропатию, мембранозную нефропа-

тию и гломерулонефрит, а также у пациентов с ОПП. Нетрин-1 представляет собой молекулу, направляющую аксоны, которая не экспрессируется в нормальных канальцевых клетках, но сильно экспрессируется после повреждения почек, повышаясь в течение 2 часов после острого инсульта. Уровни коррелируют со степенью травмы и возвращаются к норме по мере устранения травмы [21; 23]. Кластерин – это белок с массой 80 кДа, который экспрессируется во время нормального развития почек. Его выработка повышается в ответ на повреждение почек, и он экспрессируется по всему нефрону. Он показал себя многообещающим в качестве биомаркера повреждения и регенерации канальцев на животных моделях, но еще не был исследован в крупных исследованиях на людях [20; 21].

В работе ученых Silverstein D. M. et al., 2003 г., и Zhou J. et al., 2021 г., межмолекулярные реакции отражены на модели односторонней обструкции у животных, подвергнутых хронической неонатальной односторонней перевязке мочеточника, которая имитирует почечный фиброз, связанный с обструктивной нефропатией [14; 24]. Выработка мРНК ряда иммуномодуляторов, включая моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) превышены в сравнении с нормально функционирующей почкой [18]. При обструкции для развития воспалительного процесса характерно активное участие моноцитов (макрофагов), Т-клеток, дендритных клеток, нейтрофилов, вероятно, что обструкция индуцирует провоспалительную среду [22]. Результаты исследований отечественных и зарубежных ученых показали, что в результате обструктивной уropатии возможна активация внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [6; 25]. Специфическая роль ангиотензина II (Ang II) как провоспалительного медиатора, ассоциирована с возможностью регуляции ряда генов, связанных с нарушением функционального состояния почек. Регуляция экспрессии генов с участием Ang II характеризуется изменением активности факторов транскрипции в ядре клеток-мишеней [5; 27]. Результаты исследований показано, что Ang II эффектор, активирующий резидентные клетки при патологическом процессе. На фоне обструкции Ang II влияет на активность нуклеарного фактора NF- κ B, и пролиферацию клеток, лейкоцитарную инфильтрацию, интерстициальный фиброз и модуляцию фенотипа мезангиальных клеток [4; 15]. Также показано, что Ang II активирует NF- κ B почек через AT1R и AT2R рецепторы, путем воздействия на мезангиальные клетки, повышая концентрации кальция и инозитол-фосфата в цитозоле, увеличивая синтез простагландинов и сокращение клеток, потенцирует продукцию межклеточного матрикса [15; 25].

В ряде исследований продемонстрировано, что выработка моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (Monocytic chemoattractant protein-1, MCP-1) и секреции Т-клеток (RANTES) [12; 28]. Кроме того, в исследованиях зарубежных ученых отмечается увеличение MCP-1 начиная со 2-го часа обструкции, тогда как показатели RANTES и MIP-1 α (макрофагальный воспалительный протеин – 1 α) возрастают, с 5-го дня [11; 13]. Внутримышечное введение мутантного гена MCP-1 блокирует макрофагальную активность и снижает фиброз почек после моностеральной обструкции [13]. Увеличение экспрессии MCP-1 может подавлять HO-1 (гемоксигеназа-1), что подтверждается результатами исследований на моделях почечной травмы [5; 6; 9].

При обструктивной уropатии у детей в механизме почечного повреждения отмечена роль колониестимулирующего фактора роста гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), который образуется тубулоцитами и фибробластами, тогда как макрофаги вырабатывают воспалительные цитокины, зависящие от уровня GM-CSF [13; 15; 26].

Цитокиновая регуляция имеет важное значение в патогенезе прогрессирования ХБП у детей, связанное с возможным воздействием на функции защиты от инфекционных агентов и восстановлению тканей [6; 23; 18]. Контроль концентрации цитокинов может использоваться в качестве прогностического маркера возможной хронизации и контроля эффективности терапии [7; 26].

К колониестимулирующим факторам также относится гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), участвующий в процессе роста и дифференцировки гемопоэтических клеток [5]. В работе Z. M. Alazouny et al., 2022 г., показано, что G-CSF участвует в обеспечении антибактериальной защиты, смягчении дегенеративного эффекта сепсиса на кору почек [17; 27]. Одним из факторов развития обструктивного процесса, участвующего в регуляции ангиогенеза и определяющего фиброваскулярный ответ на воспаление, является фактор роста эндотелия сосудов – VEGF (Vascular endothelial growth factor) [3; 23; 27]. В работах многих исследователей отмечена корреляция развития хронического гломерулонефрита между накоплением VEGF в почечных клубочках и интерстиции с иммунным ответом воспаления [27; 29]. Фактор роста эндотелия сосудов – А (VEGF-A) секретируется преимущественно подоцитами и эпителиальными клетками в почках, играет важную роль в патофизиологии почки. Также определена возможность использования VEGF-A в качестве диагностического маркера почечных патологиях [30; 31].

Отмечено, что обструкция влечет за собой образование воспалительного процесса. Взаимодействие

провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может влиять на развитие и прогрессирование ХБП. Специфические цитокины включают интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-8, способствующие воспалению, и ИЛ-10, который обычно считается противовоспалительным [2, 8]. Среди пациентов с ОПП более высокие исходные уровни ИЛ-8 и ИЛ-10 коррелируют с более высоким риском смертности [32; 33].

В случае разрешения обструктивного синдрома активизируются процессы репарации ткани, препятствующие развитию интерстициального фиброза, а также прогрессированию почечного повреждения. Изучение ряда медиаторов, участвующих в процессе почечного повреждения у больных МКБ с обструкцией ВМП представляется интересным многим ученым.

Затяжной анамнез почечного повреждения при МКБ приводит к понижению восстановительных функций почек в отдаленный послеоперационный период, тем не менее, если процесс несет непро-

должительный анамнез, то обратимость процесса более вероятна, с возможностью избежать исхода в ХБП с последующим переходом к нефросклерозу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционная концепция диагностики функционального состояния почек ассоциирована с повышением креатинина, снижением СКФ и диуреза, подтверждающими замедление экскреторной функции почек. Прогностическое значение диагноза манифестируется через 24–72 часа после выраженного падения СКФ, определяющееся экзогенным маркером.

Совершенствование диагностических технологий, направленных на детальное представление о развитии патологического процесса у пациентов с МКБ, позволит на ранних этапах профилактически предупредить развитие возможных осложнений у данной категории пациентов.

Список источников

1. Аюбян Г. Н., Аляев Ю. Г., Рапопорт Л. М., Газимиев М. А., Аюбян Г. С. Осложнения перкутанной нефролитотомии: данные литературы и собственные исследования. Вопросы урологии и андрологии. 2017;5(3):28–34. <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2017-3-28-34>
2. Буланов Н. М., Серова А. Г., Кузнецова Е. И., Буланова М. Л., Новиков П. И., Козловская Л. В. и др. Молекулы повреждения почечной ткани (KIM-1, MCP-1) и коллаген IV типа в оценке активности ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами гломерулонефрита. Терапевтический архив. 2017;89(6):48–55. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789648-55>
3. Евдокимова А. Г., Рыжова Ю. В. Кардио- и нефропротективные эффекты современной антигипертензивной терапии. CardioСоматика. 2017; 8(1):24.
4. Макарова Т. П., Ишбулдина А. В. Роль цитокинов в прогрессировании хронической болезни почек у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(4):25–31. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-25-31>
5. Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2018;(4):7–13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-7-13>
6. Жуманазаров С. Б., Жаббаров А. А., Мирзаева Г. П., Эшонов Ш. Н., Бобокулов М. Б. Прогностическое значение клиничко-патогенетических особенностей развития хронической болезни почек вследствие гломерулярных заболеваний. Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences. 2021; 2(2):175–184.
7. Саенко В. С., Песегов С. В., Вовденко С. В. Современный взгляд на механизмы образования мочевых камней и принципы общей метафилактики мочекаменной болезни. Справочник поликлинического врача. 2018;(1):33–38.
8. Хотько А. И., Хотько Д. Н., Захарова Н. Б., Тарасенко А. И., Попков В. М., Алексеев А. В. Эффективность блокатора кальциевых каналов лерканидипина в качестве нефропротектора при лечении больных уролитиазом с обструктивным синдромом и мониторинг цитокинового профиля крови. Урология. 2019;(5):48–52. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.48-52>
9. Швецов М. Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии. Consilium Medicum. 2014;16(7):51–64.
10. Alazouny ZM, Alghonamy NM, Mohamed SR, Abdel Aal SM. Mesenchymal stem cells microvesicles versus granulocytes colony stimulating factor efficacy in ameliorating septic induced acute renal cortical injury in adult male albino rats (Histological and Immunohistochemical Study). Ultrastruct Pathol. 2022 Mar 4;46(2):164–187. <https://doi.org/10.1080/01913123.2022.2039826>
11. Amin AP, Salisbury AC, McCullough PA, Gosch K, Spertus JA, Venkitachalam L, et al. Trends in the incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with acute myocardial infarction. Arch Intern Med. 2012 Feb 13;172(3):246–253. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.1202>
12. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Aparicio-Trejo OE, Ortega-Lozano AJ, Pedraza-Chaverri J. Redox signaling pathways in unilateral ureteral obstruction (UUO)-induced renal fibrosis. Free Radic Biol Med. 2021 Aug 20;172:65–81. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.034>

13. Chen TK, Estrella MM, Appel LJ, Coresh J, Luo S, Obeid W, et al. Serum levels of IL-6, IL-8 and IL-10 and risks of end-stage kidney disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Feb 20;36(3):561–563. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa260>
14. Courbebaisse M, Prot-Bertoye C, Bertocchio JP, Baron S, Maruani G, Briand S, et al. Nephrolithiasis of adult: From mechanisms to preventive medical treatment. *Rev Med Interne*. 2017 Jan;38(1):44–52. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.013>
15. D'Costa M, Savcic-Kos R, Huang J, Rule AD, Murali N. Urological Procedures in Urolithiasis and Their Association with Chronic Kidney Disease. *Clin Med Res*. 2016 Jun;14(2):75–82. <https://doi.org/10.3121/cmr.2016.1261>
16. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011 Oct;301(4):F697–707. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00448.2010>
17. Matlaga BR, Krambeck AE, Lingeman JE. Surgical Management of Upper Urinary Tract Calculi. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. Eleventh Edition. Elsevier Inc; 2016;1260–1287.
18. Ozer JS, Dieterle F, Troth S, Perentes E, Cordier A, Verdes P, et al. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function. *Nat Biotechnol*. 2010 May;28(5):486–494. <https://doi.org/10.1038/nbt.1627>
19. Goldfarb DS. Empiric therapy for kidney stones. *Urolithiasis*. 2019 Feb;47(1):107–113. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1090-6>
20. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 26;57(17):1752–1761. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.051>
21. Hsu L, Li H, Pucheril D, Hansen M, Littleton R, Peabody J, et al. Use of percutaneous nephrostomy and ureteral stenting in management of ureteral obstruction. *World J Nephrol*. 2016 Mar 6;5(2):172–181. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i2.172>
22. Jing J, Zhong X, Liu BC, Lyu LL. Research progress of vascular endothelial growth factor-A and its isoforms in kidney disease. *Sheng Li Xue Bao*. 2022 Feb 25;74(1):59–66.
23. Madsen MG. Urinary biomarkers in hydronephrosis. *Dan Med J*. 2013 Feb;60(2):B4582.
24. Merrikhi AR, Keivanfar M, Gheissari A, Mousavinasab F. Urine interleukin-8 as a diagnostic test for vesicoureteral reflux in children. *J Pak Med Assoc*. 2012 Mar;62(3 Suppl 2):S52–54.
25. Pathak S. Upper Urinary Tract Obstruction. *Basic Urological Sciences*. CRC Press. 2021, 131–137 p.
26. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ, Meddings RN, Hollins GW, Little B. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *J Endourol*. 2010 Feb;24(2):185–189. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0361>
27. Sayer JA. Progress in Understanding the Genetics of Calcium-Containing Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Mar;28(3):748–759. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016050576>
28. Perazella MA, Coca SG. Traditional urinary biomarkers in the assessment of hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jan;7(1):167–174. <https://doi.org/10.2215/CJN.09490911>
29. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, Chertow GM, Mehta RL, Paganini EP, et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2004 Apr;65(4):1357–1365. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00512.x>
30. Silverstein DM, Travis BR, Thornhill BA, Schurr JS, Kolls JK, Leung JC, et al. Altered expression of immune modulator and structural genes in neonatal unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int*. 2003 Jul;64(1):25–35. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00067.x>
31. Wang CJ, Hsu CS, Chen HW, Chang CH, Tsai PC. Percutaneous nephrostomy versus ureteroscopic management of sepsis associated with ureteral stone impaction: a randomized controlled trial. *Urolithiasis*. 2016 Oct;44(5):415–459. <https://doi.org/10.1007/s00240-015-0852-7>
32. Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Oct;49(8):720–728. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.615319>
33. Zhou J, Li R, Liu Q, Zhang J, Huang H, Huang C, et al. Blocking 5-LO pathway alleviates renal fibrosis by inhibiting the epithelial-mesenchymal transition. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jun;138:111470. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111470>

References

1. Akopyan GN, Alyaev YuG, Rapoport LM, Gazimiev MA, Akopyan GS. Complications of percutaneous nephrolithotomy: literature data and original research. *Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology)*. 2017;5(3):28–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2017-3-28-34>
2. Bulanov NM, Serova AG, Kuznetsova EI, Bulanova ML, Novikov PI, Kozlovskaya LV, et al. Kidney injury molecules (KIM-1, MCP-1) and type IV collagen in the assessment of activity of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2017;89(6):48–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201789648-55>
3. Evdokimova AG, Ryzhova YuV. Cardio- and nephroprotective effects of modern antihypertensive therapy. *CardioSomatics*. 2017; 8(1):24. (In Russ.).
4. Makarova TP, Ishbuldina AV. Cytokines and progressive chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2021;66(4):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-25-31>

5. Podzolkov VI, Bragina AE, Bragina NA. Prognostic significance of endothelial dysfunction markers in arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):7–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-7-13>
6. Zhumanazarov SB, Jabbarov AA, Mirzoeva GP, Eshonov ShN, Bobokulov MB. Prognostic significance of clinical and pathogenetic features of the development of chronic kidney disease due to glomerular diseases. *Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2021; 2(2):175–184. (In Russ.).
7. Saenko VS, Pesegov SV, Vovdenko SV. A modern view on the mechanisms of formation of urinary stones and the principles of general metaphylaxis of urolithiasis. *Reference Book of the Polyclinic Doctor*. 2018;(1):33–38. (In Russ.).
8. Khotko AI, Khotko DN, Zakharova NB, Tarasenko AI, Popkov VM, Alekseev AV. Nephroprotective effect of calcium channel blocker lercanidipine in treatment of patients with urolithiasis and urinary tract obstruction and monitoring of the serum cytokine profile. *Urology*. 2019;(5):48–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.48-52>
9. Shvetsov MYu. Chronic kidney disease as a general medical problem: modern principles of nephroprophylaxis and nephroprotective therapy. *Consilium Medicum*. 2014;16(7):51–64. (In Russ.).
10. Alazouny ZM, Alghonamy NM, Mohamed SR, Abdel Aal SM. Mesenchymal stem cells microvesicles versus granulocytes colony stimulating factor efficacy in ameliorating septic induced acute renal cortical injury in adult male albino rats (Histological and Immunohistochemical Study). *Ultrastruct Pathol*. 2022 Mar 4;46(2):164–187. <https://doi.org/10.1080/01913123.2022.2039826>
11. Amin AP, Salisbury AC, McCullough PA, Gosch K, Spertus JA, Venkitachalam L, et al. Trends in the incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2012 Feb 13;172(3):246–253. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.1202>
12. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Aparicio-Trejo OE, Ortega-Lozano AJ, Pedraza-Chaverri J. Redox signaling pathways in unilateral ureteral obstruction (UUO)-induced renal fibrosis. *Free Radic Biol Med*. 2021 Aug 20;172:65–81. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.034>
13. Chen TK, Estrella MM, Appel LJ, Coresh J, Luo S, Obeid W, et al. Serum levels of IL-6, IL-8 and IL-10 and risks of end-stage kidney disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Feb 20;36(3):561–563. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa260>
14. Courbebaisse M, Prot-Bertoye C, Bertocchio JP, Baron S, Maruani G, Briand S, et al. Nephrolithiasis of adult: From mechanisms to preventive medical treatment. *Rev Med Interne*. 2017 Jan;38(1):44–52. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.013>
15. D'Costa M, Savcic-Kos R, Huang J, Rule AD, Murali N. Urological Procedures in Urolithiasis and Their Association with Chronic Kidney Disease. *Clin Med Res*. 2016 Jun;14(2):75–82. <https://doi.org/10.3121/cmr.2016.1261>
16. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011 Oct;301(4):F697–707. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00448.2010>
17. Matlaga BR, Krambeck AE, Lingeman JE. Surgical Management of Upper Urinary Tract Calculi. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. Eleventh Edition. Elsevier Inc; 2016;1260–1287.
18. Ozer JS, Dieterle F, Troth S, Perentes E, Cordier A, Verdes P, et al. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function. *Nat Biotechnol*. 2010 May;28(5):486–494. <https://doi.org/10.1038/nbt.1627>
19. Goldfarb DS. Empiric therapy for kidney stones. *Urolithiasis*. 2019 Feb;47(1):107–113. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1090-6>
20. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 26;57(17):1752–1761. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.051>
21. Hsu L, Li H, Pucheril D, Hansen M, Littleton R, Peabody J, et al. Use of percutaneous nephrostomy and ureteral stenting in management of ureteral obstruction. *World J Nephrol*. 2016 Mar 6;5(2):172–181. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i2.172>
22. Jing J, Zhong X, Liu BC, Lyu LL. Research progress of vascular endothelial growth factor-A and its isoforms in kidney disease. *Sheng Li Xue Bao*. 2022 Feb 25;74(1):59–66.
23. Madsen MG. Urinary biomarkers in hydronephrosis. *Dan Med J*. 2013 Feb;60(2):B4582.
24. Merrikhi AR, Keivanfar M, Gheissari A, Mousavinasab F. Urine interleukin-8 as a diagnostic test for vesicoureteral reflux in children. *J Pak Med Assoc*. 2012 Mar;62(3 Suppl 2):S52–54.
25. Pathak S. Upper Urinary Tract Obstruction. *Basic Urological Sciences*. CRC Press. 2021, 131–137 p.
26. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ, Meddings RN, Hollins GW, Little B. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *J Endourol*. 2010 Feb;24(2):185–189. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0361>
27. Sayer JA. Progress in Understanding the Genetics of Calcium-Containing Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Mar;28(3):748–759. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016050576>
28. Perazella MA, Coca SG. Traditional urinary biomarkers in the assessment of hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jan;7(1):167–174. <https://doi.org/10.2215/CJN.09490911>
29. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, Chertow GM, Mehta RL, Paganini EP, et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2004 Apr;65(4):1357–1365. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00512.x>

30. Silverstein DM, Travis BR, Thornhill BA, Schurr JS, Kolls JK, Leung JC, et al. Altered expression of immune modulator and structural genes in neonatal unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 2003 Jul;64(1):25–35. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00067.x>
31. Wang CJ, Hsu CS, Chen HW, Chang CH, Tsai PC. Percutaneous nephrostomy versus ureteroscopic management of sepsis associated with ureteral stone impaction: a randomized controlled trial. *Urolithiasis.* 2016 Oct;44(5):415–459. <https://doi.org/10.1007/s00240-015-0852-7>
32. Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila).* 2011 Oct;49(8):720–728. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.615319>
33. Zhou J, Li R, Liu Q, Zhang J, Huang H, Huang C, et al. Blocking 5-LO pathway alleviates renal fibrosis by inhibiting the epithelial-mesenchymal transition. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jun;138:111470. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111470>

Информация об авторах:

Хотько Дмитрий Николаевич – к.м.н., заведующий отделением урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. SPIN: 3052-1733, AuthorID: 661608

Хотько Анастасия Игоревна – к.м.н., ассистент кафедры урологии, научный сотрудник ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4569-9906>, SPIN: 5095-5145, AuthorID: 1052224, Scopus Author ID: 57212249222

Тарасенко Артём Игоревич ✉ – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

Ефимова Алена Олеговна – к.м.н., врач-дерматовенеролог, ГКУ «Центральный клинический госпиталь ФТС России», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0548-8231>, SPIN: 6877-0056, AuthorID: 1039569

Information about authors:

Dmitriy N. Khotko – Cand. Sci. (Med.), head of the department of urology Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation. SPIN: 3052-1733, AuthorID: 661608

Anastasiya I. Khotko – Cand. Sci. (Med.), assistant of the department of urology, researcher Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4569-9906>, SPIN: 5095-5145, AuthorID: 1052224, Scopus Author ID: 57212249222

Artem I. Tarasenko ✉ – Cand. Sci. (Med.), deputy director for Innovative development of the Institute of Urology and Reproductive Health I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

Alena O. Efimova – Cand. Sci. (Med.), dermatovenerologist Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0548-8231>, SPIN: 6877-0056, AuthorID: 1039569

Вклад авторов:

Хотько Д. Н., Хотько А. И., Тарасенко А. И., Ефимова А. О. – концепция и дизайн исследования, написание статьи;

Тарасенко А. И., Хотько Д. Н. – утверждение рукописи для публикации.

Authors contribution:

Khotko D. N., Khotko A. I., Tarasenko A. I., Efimova A. O. – study design and concept, writing the article;

Tarasenko A. I., Khotko D. N. – approval of the manuscript for publication.



АНДРОГЕНЫ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А. А. Грицкевич^{1,2}, Я. Д. Прохорова³, Т. П. Байтман^{1✉}, Е. Ю. Грицкевич³, А. А. Костин^{2,4}

1. НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского, г. Москва, Российская Федерация
 2. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
 3. РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация
 4. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация
- ✉ bit.t@mail.ru

Резюме

Анализ результатов работы в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции показал, что пациенты со злокачественными новообразованиями (ЗНО) относятся к группе высокого риска заражения и тяжелого течения этого инфекционного заболевания. Частота развития осложнений COVID-19 у рассматриваемой группы больных в 3,5 раза выше, чем в общей популяции, что во многом обусловлено иммуносупрессивным действием как самих онкологических заболеваний, так и их лечения.

Было предпринято немало попыток выделить и валидизировать прочие факторы риска тяжелого течения COVID-19. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что пожилые пациенты с хроническими заболеваниями, включая сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), ожирение, подвержены более тяжелому течению COVID-19 с большей частотой летальных исходов. В ряде исследований отмечена большая частота встречаемости тяжелых форм инфекционного процесса и более высокий уровень COVID-19-ассоциированной летальности у мужчин. В настоящее время выявляются новые аспекты влияния гормональных изменений, в том числе ятрогенных, на течение коронавирусной инфекции. В частности, данные клинических исследований демонстрируют корреляцию между уровнем тестостерона в сыворотке крови и уровнем воспалительных цитокинов, особенностями проникновения вируса в клетки, течением заболевания в целом. Это особенно значимо для понимания особенностей новой коронавирусной инфекции у больных раком предстательной железы (РПЖ), в том числе для разработки лечебного алгоритма, показаний и противопоказаний к определенным методам лечения РПЖ в условиях пандемии, а также способов дополнительного терапевтического воздействия при сочетании РПЖ и COVID-19.

В обзоре приведены результаты исследований, посвященных потенциальным механизмам повышенной восприимчивости мужчин к SARS-CoV-2 и обсуждаются вопросы поиска новых терапевтических мишеней при COVID-19, рассмотрены особенности течения COVID-19 у больных РПЖ в зависимости от уровня андрогенов, в том числе при андрогендепривационной терапии (АДТ).

Ключевые слова:

COVID-19, рак предстательной железы, андрогены, тестостерон, андрогендепривационная терапия

Для корреспонденции:

Байтман Татьяна Павловна – аспирант ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.
Адрес: 115093, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27
E-mail: bit.t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>
SPIN: 4684-3230, AuthorID: 1064032
Scopus Author ID: 57219438104

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Грицкевич А. А., Прохорова Я. Д., Байтман Т. П., Грицкевич Е. Ю., Костин А. А. Андрогены и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 143–156. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-13>

Статья поступила в редакцию 30.03.2022; одобрена после рецензирования 25.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Грицкевич А. А., Прохорова Я. Д., Байтман Т. П., Грицкевич Е. Ю., Костин А. А., 2022

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-13>

ANDROGENS AND SEVERITY OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION

A. A. Gritskevich^{1,2}, Ya. D. Prokhorova³, T. P. Baitman^{1✉}, E. Yu. Gritskevich³, A. A. Kostin^{2,4}

1. A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

2. Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

3. N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

4. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

✉ bit.t@mail.ru

Abstract

The analysis results of work in the conditions of a pandemic of a new coronavirus infection pandemic showed that patients with malignant neoplasms (ZNO) belong to a group of high risk of infection and severe course of this infectious disease. The incidence of COVID-19 complications in this group of patients is 3.5 times higher than in the general population, which is largely due to the immunosuppressive effect of both oncological diseases themselves and their treatment.

Many attempts have been held to identify and validate other risk factors for severe COVID-19. Epidemiological data indicate that elderly patients with chronic diseases, including diabetes mellitus (DM), arterial hypertension (AH), obesity, are susceptible to a more severe course of COVID-19 with a higher frequency of deaths. A number of studies have noted a higher incidence of severe forms of the infectious process and a higher level of COVID-19-associated mortality in men. Currently new aspects of the influence of hormonal changes, including iatrogenic ones, on the course of coronavirus infection are being identified. In particular, the data of clinical studies demonstrate a correlation between the level of testosterone in the blood serum and the level of inflammatory cytokines, the features of viral entry into cells, the course of the disease as a whole. This is especially important for understanding the features of the new coronavirus infection in patients with prostate cancer (PC), including for the development of a therapeutic algorithm, indications and contraindications to certain methods of treating PC in a pandemic, as well as ways of additional therapeutic effects when combined with PC and COVID-19.

The review presents the results of studies on the potential mechanisms of increased susceptibility of men to SARS-CoV-2 and discusses the search for new therapeutic targets in COVID-19, discusses the features of the course of COVID-19 in patients with PC depending on the level of androgens, including androgen deprivation therapy (ADT).

Keywords:

COVID-19, prostate cancer, androgens, testosterone, androgen deprivation therapy

For correspondence:

Tatiana P. Baitman – PhD student A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation.

Address: 27 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow 115093, Russian Federation

E-mail: bit.t@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>

SPIN: 4684-3230, AuthorID: 1064032

Scopus Author ID: 57219438104

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Gritskevich A. A., Prokhorova Ya. D., Baitman T. P., Gritskevich E. Yu., Kostin A. A. Androgens and severity of the new coronavirus infection course. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 143-156. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-13>

The article was submitted 30.03.2022; approved after reviewing 25.04.2022; accepted for publication 07.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

С момента своего появления в Китае в конце 2019 г. коронавирусная инфекция (COVID-19) быстро превратилась в глобальную проблему и 11.03.2020 г. была официально объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией. COVID-19 приобрела масштабы чрезвычайной ситуации в области здравоохранения, имеющую катастрофические последствия во всем мире [1]. Наиболее характерным клиническим проявлением этого инфекционного заболевания является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), а у части пациентов может развиваться острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Внелегочные проявления могут включать поражение центральной нервной системы, миокарда, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринной, иммунной системы [2]. С момента объявления ВОЗ пандемии COVID-19 по апрель 2022 г. было зарегистрировано 510 млн. случаев заболевания, 6,22 млн. человек умерли [3].

Пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, характеризуются большей восприимчивостью к инфекционным болезням в сравнении с показателями в общей популяции, а также повышенным риском осложнений инфекции COVID-19 (в 3,5 раза: 39 % против 8 %, $p < 0,001$), необходимостью проведения интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [4; 5]. При этом различные злокачественные новообразования (ЗНО) по-разному воздействуют на иммунную систему: опухоли системы крови часто напрямую нарушают иммунные функции, напротив, в случае солидных опухолей иммуносупрессия обычно обусловлена лечением [6].

Обычно входными воротами коронавируса служат слизистые оболочки. Для проникновения в клетки альвеолярного эпителия легких он использует рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), с которыми связывается через свой S-белок. Для взаимодействия S-белка с рецептором необходим его прайминг – активация, которую обеспечивает трансмембранный клеточный белок, сериновая протеаза TMPRSS2 [6; 7]. Рецепторы АПФ2 локализуются в плазматических мембранах эндотелиоцитов артерий и вен, эпителиоцитах респираторного тракта, тонкой кишки, клетках иммунной системы. Наибольшее сродство коронавируса к легочной ткани обусловлено тем, что сериновая протеаза TMPRSS2 наиболее активно экспрессируется именно в клетках респираторного тракта [8; 9]. Однако этот процесс имеет место также в клетках Лейдига семенников, выполняя регуляторную роль в стероидогенезе.

Высокий уровень тестостерона, в том числе при нарушениях его метаболизма в организме, заболеваниях

гипофиза, экзогенном поступлении с лекарственными препаратами, может активировать TMPRSS2, облегчая проникновение коронавируса в эпителиальные клетки легких человека через АПФ2. Эта гипотеза подтверждена рядом исследований, продемонстрировавших уменьшение смертности у больных РПЖ, получающих АДТ (агонист либо антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона) [10; 11]. Однако, наряду с этим, в других исследованиях отмечается, что низкий уровень тестостерона может быть связан с худшим прогнозом у пациентов с COVID-19, а также описываются иммуномодулирующие свойства андрогенов, способствующие снижению риска развития цитокинового шторма [12].

Цель исследования: обобщить актуальные данные о механизмах влияния андрогенов на прогноз и течение новой коронавирусной инфекции.

Был произведен поиск литературных источников в PubMed, MedScape, Google Scholar и Elibrary. Использовался тезаурус предметных медицинских рубрик MeSH для определения релевантных статей, опубликованных до 2021 г. По ключевым словам «тестостерон» или «андрогены», «андрогендепривационная терапия», «рак предстательной железы», «заместительная терапия тестостероном» в сочетании с «воспалительный процесс», «иммуновоспалительные реакции», «COVID-19» было получено 62 статьи на английском и русском языках, а также 1 препринт. В обзор были включены клинические и экспериментальные исследования, мнения, обзорные статьи, в которых изучали связь COVID-19 и андрогенов, в частности, тестостерона, обсуждалось потенциальное влияние дефицита и избытка тестостерона на патогенез, течение и прогноз заболевания.

Зависимость тяжести течения COVID-19 от пола и возраста

Все больше данных подтверждают мнение о том, что пожилой возраст и мужской пол являются факторами, связанными со значительно повышенным риском тяжелого течения и смерти от новой коронавирусной инфекции [13–15]. Из 1591 пациента, госпитализированного в отделение интенсивной терапии (ОИТ) в регионе Ломбардия, Италия, 82 % составили мужчины [16]. В канадском исследовании было проанализировано более 200000 жителей с подтвержденным COVID-19. Хотя только 36 % испытуемых были мужчинами, по сравнению с женщинами у них были более высокие показатели лабораторно подтвержденной инфекции (13,5 % против 9,8 %), госпитализации (15,6 % против 10,4 %; $p < 0,01$), смерти (8,7 % против 7,6 %; $p < 0,01$) [17]. В британском исследовании были проанализированы данные более 2,5 миллионов пользователей приложения COVID Symptom Tracker [18]. Это исследование также

подтвердило, что пожилой возраст и сопутствующие заболевания приводят к более высокому риску госпитализации, а мужчины с подтвержденным COVID-19 с большей частотой, чем женщины, нуждаются в респираторной поддержке (отношение шансов: 2,14 (95 % доверительный интервал (ДИ): 1,72–2,66)). Показатели смертности от COVID-19 у мужчин выше, чем у женщин в 37 из 38 стран [19]. Столь очевидные гендерные различия не могли не привлечь внимание исследователей, вызвав интерес к поиску их возможных причин. Было высказано несколько гипотез, касающихся как роли половых хромосом, так и гормональных различий мужчин и женщин.

Ключевым мужским половым гормоном является тестостерон, секретируемый преимущественно (95 %) яичками под влиянием лютеинизирующего гормона и в значительно меньшей степени (5 %) корой надпочечников. Яичниками и корой надпочечников женщин тестостерон также синтезируется, однако уровень его в плазме крови значительно ниже, чем у мужчин [20]. Низкий уровень тестостерона может быть обусловлен АДТ при местнораспространенном и метастатическом РПЖ, дисфункцией яичек (первичный гипогонадизм), дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы (вторичный гипогонадизм), или сочетанием этих причин, что более характерно в пожилом возрасте. Уровень тестостерона крови у мужчин прогрессивно снижается с возрастом: по некоторым оценкам, примерно на 2 % в год после 40 лет, что может приводить к возрастному андрогенному дефициту, частота которого значимо выше у лиц с СД и ожирением, доказанными предикторами тяжести течения COVID-19 [21]. При этом возрастной андрогенный дефицит рассматривается как независимый фактор риска различных кардиометаболических нарушений, в том числе дислипидемии, АГ, эндотелиальной дисфункции, коагулопатии [22]. Гипогонадизм при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, также может быть обусловлен повреждением ткани яичек и снижением секреции тестостерона клетками Лейдига [23]. В настоящее время подтверждена связь тяжести инфекции COVID-19 с полом и возрастом, однако продолжают обсуждаться механизмы, которыми эта связь может быть опосредована.

Потенциальные механизмы влияния тестостерона на патогенетические звенья COVID-19

Данные о негативной роли тестостерона преимущественно связаны с версией влияния сериновой протеазы TMPRSS2 на проникновение SARS-CoV-2 в клетку. Тестостерон способствует экспрессии гена данной протеазы. Интересен факт, что ген TMPRSS2 принимает участие в развитии РПЖ, андроген-зависимой опу-

холи. Экспрессия гена TMPRSS2 наблюдается в различных тканях, в том числе в легочной ткани и ткани яичников [24]. Показано, что курение табака увеличивает экспрессию гена TMPRSS2. Также была отмечена коэкспрессия с АПФ2, сходная у мужчин и женщин, и с CD147, более характерная для мужчин.

CD147, или басигин, мембранный белок металлопротеиназа, входит в суперсемейство иммуноглобулинов, члены которого играют важную роль в иммунологических процессах, дифференцировке и развитии [25]. Важность последнего подчеркивается его ролью в распознавании SARS-CoV-2 [26]. Терапия тестостероном увеличивает экспрессию CD147. Экспрессию гена TMPRSS2 активирует также интерлейкин 13 (ИЛ-13), который рассматривается как прогностический фактор перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [27]. Таким образом, предполагают, что препараты, подавляющие экспрессию гена TMPRSS2, имеют потенциально протективный эффект. К таким лекарственным средствам относятся агонисты и антагонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона, бромгексин, дексаметазон, хлорохин. Обсуждается также роль андрогеновых рецепторов (АР). Так, высказано предположение, что более высокий уровень смертности от COVID-19 среди афроамериканцев, для которых также характерна более высокая заболеваемость РПЖ и риск смерти от него, чем у европеоидов и азиатов, связан с более высокой чувствительностью АР [28]. Чувствительность АР определяется полиглутаминовым участком (ПГУ) АР, кодируемым тринуклеотидными (CAG) повторами: более длинный ПГУ снижает чувствительность к тестостерону, в то время как уровень тестостерона в крови может повышаться вследствие подавления отрицательной обратной связи [29]. Короткий ПГУ ассоциирован с активацией противовоспалительной оси при COVID-19 независимо от уровня тестостерона в крови [30]. То есть влияние тестостерона, как вырабатываемого эндогенно, так и экзогенно вводимого, определяется не столько количеством его в крови, сколько реализацией его биологических эффектов.

Одной из важнейших зон интереса, активно изучаемых в связи с инфекцией COVID-19, является ожирение, которое, как известно, ассоциировано с гипогонадизмом у мужчин [31]. Взаимосвязь ожирения и низкого уровня тестостерона обусловлена различными факторами: ароматизацией тестостерона в эстрадиол в жировой ткани, нарушениями механизмов отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, нарушениями синтеза тестостерона в яичках вследствие влияния механических и термических факторов [32]. Хотя ожирение является независимым фактором риска тяжести течения COVID-19, выявлены некоторые патогенетические

факторы, пересекающиеся с эффектами тестостерона: увеличение экспрессии TMPRSS2 и дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4). Высокая экспрессия ДПП-4 в альвеолярных клетках, наряду с экспрессией АПФ-2, ассоциирована с негативными исходами COVID-19 [33].

Половые гормоны оказывают значительное влияние как на иммунную регуляцию, так и на иммунный ответ. Эстрогены обладают иммуносупрессивным эффектом, они индуцируют апоптоз и подавляют пролиферацию Т-клеток. Более того, известно, что гены, сцепленные с Х-хромосомой, регулируют иммунный ответ у женщин [34]. Андрогены обычно подавляют воспалительные реакции за счет снижения высвобождения провоспалительных факторов и цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-2, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), синтаза оксида азота и оксид азота, а также снижают активность мононуклеарных клеток периферической крови [35]. Они также могут способствовать синтезу цитокинов, таких как ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста- β , посредством передачи сигналов AP [35–36]. Кроме того, андрогены участвуют в инволюции тимуса после полового созревания, инволюция тимуса, в свою очередь, снижает функцию периферических Т-клеток. Эти иммуносупрессивные эффекты андрогенов, с одной стороны, могут способствовать инфицированию SARS-CoV-2, но, с другой стороны, также могут подавлять цитокиновый шторм, характерный для наиболее тяжелых случаев COVID-19. Так, например, выявлено, что тестостерон оказывает кумулятивное действие на противовоспалительный цитокин адипонектин, который, благодаря своим противовоспалительным свойствам, может снижать гиперцитокинемию при COVID-19 [37]. Также показано, что тестостерон подавляет синтез и секрецию одного из ключевых цитокинов в патогенезе осложнений, ИЛ-6, и подавляет экспрессию рецепторов ИЛ-6 [38]. У пациентов с гипогонадизмом возрастает уровень ИЛ-6, что повышает риск более тяжелого течения заболевания [39]. Интересны также данные об участии тестостерона в подавлении NLRP3, основного компонента инфламмасомы, многобелкового олигомерного комплекса, отвечающего за активацию воспалительного ответа. В патогенезе инфекции COVID-19 активация Nod-подобного рецептора криопирин 3 инфламмасомы способствует созреванию и секреции провоспалительных цитокинов NF- κ B, ИЛ-1 β . Активация инфламмасомы NLRP3 связана с тяжестью течения COVID-19 и наличием осложнений, в том числе развитием ОРДС [40]. Как бы то ни было, существуют данные о том, что как дефицит тестостерона, так и его супрафизиологический уровень приводят к активации окислительного стресса, стимуляции инфламмасомы NLRP3 и эндотелиальной дисфункции [41].

Активация окислительного стресса – один из потенциально значимых механизмов в подавлении синтеза

тестостерона во время COVID-19, поскольку даже при наличии повреждения яичек, сам вирус SARS-CoV-2 не обнаруживается в тестикулярной ткани [42]. При этом гистопатологические изменения яичек схожи с повреждением легких и включают гипоксические изменения и микротромбоз [43]. Избыточное производство активных форм кислорода под влиянием инфекции, видимо, может нарушать сперматогенез, с риском развития репродуктивных нарушений, а также подавлять синтез тестостерона различными патогенетическими способами, в числе которых является активация сигнального пути митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), контролирующей транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы, в частности MAPK p38 [44]. При COVID-19 происходит активация сигнального пути MAPK p38 за счет подавления АПФ-2 и увеличения ангиотензина-II (АТ-II), а также повышение экспрессии циклоогеназы-2 (ЦОГ-2) [45], что очень сходно с путями провоспалительной активации в клетках Лейдига при ожирении, обусловленными накоплением окисленных липопротеидов низкой плотности, митохондриальной дисфункцией и снижением синтеза тестостерона в результате этих патологических процессов [46].

Таким образом, современные теоретические данные о влиянии тестостерона на течение воспалительного процесса неоднозначны, что делает особенно значимым изучение этого вопроса в аспекте реальной клинической практики. Во многих исследованиях оценивался уровень тестостерона крови у больных COVID-19, поступающих в отделения стационаров или наблюдающихся амбулаторно, и изучалась корреляция уровня тестостерона с особенностями течения инфекции, различными осложнениями и лабораторными показателями.

Исследователи из США оценивали концентрации тестостерона, эстрадиола и инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1) в момент госпитализации и на 3, 7, 14 и 28 дни лечения в условиях стационара. Они показали, что среди 66 мужчин в группе с тяжелой формой COVID-19 средний уровень тестостерона в день госпитализации и на 3 день был примерно на 65–85 % ниже, чем у 24 мужчин с более легкой формой заболевания. В целом у подавляющего большинства – 89 % – мужчин, инфицированных COVID-19, в том числе с легкой формой заболевания, уровень тестостерона исходно был ниже нормы. У мужчин с тяжелой формой COVID-19, участвовавших в этом исследовании, на момент госпитализации уровень тестостерона в крови в среднем составлял всего 53 нг/дл (1,8 нмоль/л). К 3 дню госпитализации средний уровень тестостерона у пациентов этой группы снизился до 19 нг/дл (0,66 нмоль/л). Важно отметить, что средние показатели тестостерона среди муж-

чин, поступивших в отделение интенсивной терапии, составлял 49 нг/дл (1,7 нмоль/л) по сравнению с 142 нг/дл (4,9 нмоль/л) среди мужчин, не госпитализированных в отделение интенсивной терапии. Таким образом, выявлено, что низкий уровень тестостерона ассоциирован с высоким риском тяжелого течения COVID-19 и смерти, а концентрация тестостерона обратно пропорциональна уровню ИЛ-6, С-реактивного белка и других провоспалительных факторов. Значения эстрадиола и ИФР-1 не были связаны с тяжестью COVID-19 у мужчин. Показатели тестостерона, эстрадиола и ИФР-1 были одинаковыми у женщин с тяжелой формой COVID-19 и без нее [47].

Особый интерес представляет немецкое ретроспективное когортное исследование, включавшее 39 мужчин и 11 женщин, госпитализированных в ОИТ с верифицированной коронавирусной инфекцией. Контрольные группы были представлены 42 пациентами ОИТ, у которых SARS-CoV-2 не был подтвержден, 39 пациентами кардиологического отделения и 50 здоровыми добровольцами. Проводился сравнительный анализ уровней тестостерона, эстрадиола и 27 различных медиаторов воспаления. У пациентов с COVID-19 не было выявлено значимых отклонений от референтных показателей тестостерона и эстрадиола. У некоторых пациенток рассматриваемой группы уровень тестостерона был повышен, однако эти результаты статистически не достоверны. Важно заметить, что практически все участницы исследования были в постменопаузальном периоде. Как бы то ни было, малый объем выборки пациентов с COVID-19 в этой работе не позволяет делать окончательные выводы [48]. Впрочем, негативное влияние синдрома поликистозных яичников, сопровождающегося повышением уровня андрогенов, на течение COVID-19 у женщин уже доказано [49]. Выявлено значительное повышение уровня эстрадиола, а также снижение уровня тестостерона у мужчин с тяжелым течением инфекции COVID-19 по сравнению с контролем. Кроме того, пациенты мужского пола с COVID-19 с повышенным уровнем эстрадиола чаще нуждались в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Сравнительный анализ уровня цитокинов с последующим регрессионным анализом позволил подтвердить положительную корреляцию интерферона- γ (ИФН- γ) с уровнем эстрадиола, но не тестостерона. По мнению авторов, эта взаимосвязь объяснима тем, что эстрадиол стимулирует синтез ИФН- γ [48]. В свою очередь, ИФН- γ является ключевым активатором макрофагов, играющих колоссальную роль в тяжелом течении COVID-19.

В итальянском исследовании низкий исходный уровень тестостерона в плазме крови на момент госпитализации у мужчин коррелировал с маркерами

воспаления, гиперкоагуляции и сепсиса: ферритином, прокальцитонином, СРБ, D-димером, а также тяжестью COVID-19 [50].

Турецкое проспективное исследование, включавшее 221 мужчину, также продемонстрировало связь тяжести течения и смертности с низким уровнем тестостерона. В еще одном, более позднем, турецком исследовании, в котором приняли участие 358 мужчин с COVID-19 и 92 COVID-отрицательных мужчины, показано, что уровни тестостерона снижены у пациентов с COVID-19 и связаны с худшими клиническими исходами (интенсивная терапия, смерть пациентов) [51]. Эти данные подтверждают мнение о том, что снижение уровня тестостерона при ранее существовавшем или вызванном вирусом гипогонадизме может быть связано с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 [52; 53].

Таким образом, связанные с полом различия в иммунном ответе могут влиять на распространенность, тяжесть и исход вирусной инфекции.

Влияние заместительной терапии тестостероном, андрогендепривационной терапии на течение и исход COVID-19

Учитывая то, что с самого начала развития пандемии COVID-19 было выявлено, что у мужчин отмечаются более тяжелые формы проявления инфекции и выше смертность от COVID-19, чем у женщин, и предположение о связи этого факта с уровнем мужских половых гормонов, был проведен ряд исследований, направленных на определение влияния заместительной терапии тестостероном и АДТ на течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Так, например, в период с марта по май 2020 года проведено ретроспективное исследование, целью которого было определить связь тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) с клиническими исходами COVID-19 [54]. Исследователи сравнивали данные о сопутствующих заболеваниях, госпитализации в инфекционное отделение и госпитализации в отделение интенсивной терапии, использовании аппарата искусственной вентиляции легких, тромбоэмболических событиях и смерти в группах мужчин с диагнозом COVID-19, принимающих ТЗТ ($n = 32$) и не принимающих ТЗТ ($n = 63$). Ограничениями данного исследования являлись небольшой размер выборки, что ограничивало статистическую мощность исследования, ретроспективный характер этого исследования, а также отсутствие данных об уровне тестостерона у мужчин контрольной когорты. Исходной гипотезой в этом исследовании были худшие клинические исходы у пациентов, получающих ТЗТ, однако в ходе работы были получены противоположные результаты. Выявлено, что ТЗТ препятствует высвобождению провоспалительных цитокинов при лечении гипогонадизма [55]. ТЗТ у паци-

ентов с COVID-19 может прервать активацию макрофагов и гиперактивацию иммунного ответа, снижая экспрессию толл-подобного рецептора 4 типа (TLR4), участвующего во врожденном клеточном иммунитете, и чувствительность TLR4 макрофагов к его лиганду [56].

Команда специалистов из разных стран Европы предложила объединить усилия в создании регистра мужчин с COVID-19, чтобы провести гормональные, молекулярно-генетические исследования, что, по мнению авторов, может иметь существенное значение не только в понимании роли гендерных различий, но и в жизни миллионов мужчин [57; 58].

В отношении влияния андрогенов на течение COVID-19 интерес также могут представлять данные о пациентах, получающих АДТ. Например, проведенный эпидемиологический анализ COVID-19 в итальянском регионе Венето поддерживает гипотезу о том, что АДТ может оказывать протективное воздействие на пациентов мужского пола в отношении инфекции. Проведено ретроспективное исследование, в котором было обследовано 9280 пациентов с SARS-CoV-2. Средний возраст составлял 73 года для всех пациентов, 67 лет для госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и 81 год для умерших. Несмотря на то, что женщины составляли большую часть инфицированных SARS-CoV-2 (44 % мужчин; 56 % женщин), у пациентов мужского пола отмечено более тяжелое течение заболевания. Мужчины чаще нуждались в стационарном лечении (60 % мужчин; 40 % женщин), составляли подавляющее большинство пациентов, госпитализированных в ОИТ (78 % мужчин; 22 % женщин), большая часть умерших также представлена пациентами мужского пола (62 % мужчин; 38 % женщин). В ходе исследования, проведенного в Венето, выявлено, что 0,3 % всех онкологических больных оказались SARS-CoV-2-позитивными (ОШ 1,79 (95 % ДИ 1,62–1,98), $p < 0,0001$). При исследовании когорты больных РПЖ определено, что пациенты, получавшие АДТ, имели значительно меньший риск заражения SARS-CoV-2 по сравнению с теми, кто не проходил АДТ (ОШ 4,05; 95 % ДИ 1,55–10,59). Еще более значимая разница выявлена при сравнении больных РПЖ, получавших АДТ, с пациентами со злокачественными новообразованиями (ЗНО) иных локализаций (ОШ 4,86; 95 % ДИ 1,88–12,56). На основании этих данных авторы сделали вывод, что у онкологических больных повышен риск заражения SARS-CoV-2, однако больные РПЖ, получающие АДТ, вероятно, частично защищены от инфекций SARS-CoV-2 [10].

Крупное исследование пациентов с COVID-19 и онкологическими заболеваниями, одобренное наблюдательным советом Mount Sinai College, продемонстрировало более низкий уровень инфицирования и госпитализаций по поводу COVID-19 ($p < 0,02$)

в группе больных РПЖ, получающих АДТ, по сравнению с контрольной группой. В данный анализ было включено 58 пациентов с РПЖ в анамнезе, 22 (38 %) из которых проходили АДТ, и с идентифицированным с помощью ПЦР-теста SARS-CoV-2.

Как бы то ни было, результаты ряда исследований противоречат вышеописанному. Так, финское исследование, которое включало больных РПЖ, проживающих в Хельсинки, не показало влияния АДТ на частоту диагностирования SARS-CoV-2 и тяжесть течения заболевания (уровень смертности, потребность в интенсивной терапии), не выявлено значимой разницы во влиянии сопутствующих заболеваний на тяжесть COVID-19 у пациентов, получавших и не получавших АДТ [59]. Аналогичное исследование проведено специалистами Калифорнийского университета среди прошедших тестирование на SARS-CoV-2 в период с 1 февраля по 20 декабря 2020 года. Из 799 мужчин, получавших АДТ, 18 (2,3 %) дали положительный результат при тестировании на SARS-CoV-2. Из 4412 мужчин, не получавших АДТ, 79 (1,8 %), были инфицированы COVID-19 (ОШ 1,30; 95 % ДИ 0,78–2,19, $p = 0,31$). Не было обнаружено статистически значимой связи между АДТ и инфекцией SARS-CoV-2 в подгруппах по расовой принадлежности. Более того, в многоцентровом исследовании OnCovid, включающем 890 пациентов с онкологическими заболеваниями, было продемонстрировано, что пациенты с ЗНО органов мочеполовой системы имели более низкую медиану выживаемости (22,0 мес. (95 % ДИ, 5,3–36,6)) по сравнению с пациентами с онкологическими заболеваниями других локализаций. Проведение противоопухолевой терапии, в том числе АДТ, в рамках этого исследования не повлияло на тяжесть или смертность от COVID-19, что ставит под сомнение предполагаемую защитную роль АДТ [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гендерные различия, характеризующиеся большей восприимчивостью мужчин к инфекции, вызванной SARS-CoV-2, а также большей смертностью мужчин во время пандемии COVID-19, заставило более углубленно изучать возможные причины этого явления, дав дополнительный толчок к анализу различий в продолжительности жизни женщин и мужчин и вне этого тяжелого заболевания. В настоящее время имеются противоречивые данные о корреляции наличия РПЖ в процессе гормональной терапии, либо без лечения с тяжестью течения и летальностью от COVID-19 у мужчин. Проанализированные в этом обзоре доступные литературные данные свидетельствуют о значимой роли уровня тестостерона в течении COVID-19: тестостерон может способствовать проникновению вируса

в организм, влияя на экспрессию TMPRSS2, ДПП-4 и CD147, однако факторы повреждения, индуцированные SARS-CoV-2 в рамках цитокинового шторма, могут влиять на метаболизм и действие тестостерона.

Поскольку сейчас активно ведется разработка противовирусных препаратов и вакцин против SARS-CoV-2, андрогенная регуляция TMPRSS2, АПФ-2 и дру-

гих факторов может стать средством подавления проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки и, таким образом, представлять собой новую стратегию лечения COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для оценки взаимосвязи между гипогонадизмом и COVID-19, а также предполагаемого влияния АДТ на тяжесть течения COVID-19.

Список источников

1. Малинникова Е. Ю. Новая коронавирусная инфекция. Современный взгляд на пандемию XXI века. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020;9(2):18–32. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32>
2. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. J Med Virol. 2021 Mar;93(3):1396–1402. <https://doi.org/10.1002/jmv.26667>
3. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. WHO; 2021. Доступно по: <https://covid19.who.int/>, Дата обращения: 25.04.2022.
4. Беляев А. М., Носов А. К., Игнатова О. К., Байрамов Х. Н., Рябинин Р. И., Щекутеев Н. А., и др. Метаморфозы онкоурологии после первой волны пандемии COVID-19. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;(3):16–24. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-16-24>
5. Foresta C, Rocca MS, Di Nisio A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. J Endocrinol Invest. 2021 May;44(5):951–956. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01383-6>
6. Каприн А. Д., Гамеева Е. В., Поляков А. А., Корнивецкая А. Л., Рубцова Н. А., Феденко А. А. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(3):5–22. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22>
7. Zhou P P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020 Mar;579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
9. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. EMBO J. 2020 May 18;39(10):e105114. <https://doi.org/10.15252/embj.20105114>
10. Rahman N, Basharat Z, Yousuf M, Castaldo G, Rastrelli L, Khan H. Virtual Screening of Natural Products against Type II Transmembrane Serine Protease (TMPRSS2), the Priming Agent of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Molecules. 2020 May 12;25(10):2271. <https://doi.org/10.3390/molecules25102271>
11. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). Ann Oncol. 2020 Aug;31(8):1040–1045. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
12. Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J, Bower M, Sng C, Salazar R, et al. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients. Cancer Discov. 2020 Jul 31;10(10):1465–1474. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0773>
13. Cattrini C, Bersanelli M, Latocca MM, Conte B, Vallome G, Boccardo F. Sex Hormones and Hormone Therapy during COVID-19 Pandemic: Implications for Patients with Cancer. Cancers (Basel). 2020 Aug 18;12(8):2325. <https://doi.org/10.3390/cancers12082325>
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020 May 26;323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
15. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020 May 12;323(18):1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
17. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
18. Stall NM, Wu W, Lapointe-Shaw L, Fisman DN, Giannakeas V, Hillmer MP, et al. Sex- and Age-Specific Differences in COVID-19 Testing, Cases, and Outcomes: A Population-Wide Study in Ontario, Canada. J Am Geriatr Soc. 2020 Oct;68(10):2188–2191. <https://doi.org/10.1111/jgs.16761>
19. Lochlainn MN, Lee KA, Sudre CH, Varsavsky T, Cardoso MJ, Menni C, et al. Key predictors of attending hospital with COVID19: An

- association study from the COVID Symptom Tracker App in 2,618,948 individuals. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.04.25.20079251. <https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20079251>
20. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
21. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Bermon S. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):803–829. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00020>
22. Grossmann M, Ng Tang Fui M, Cheung AS. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology*. 2020 Nov;8(6):1519–1529. <https://doi.org/10.1111/andr.12705>
23. Assyov Y, Gateva A, Karamfilova V, Gatev T, Nedeva I, Velikova T, et al. Impact of testosterone treatment on circulating irisin in men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):1381–1387. <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1770721>
24. Schroeder M, Schaumburg B, Müller Z, Parplys A, Jarczak D, Nierhaus A, et al. Sex hormone and metabolic dysregulations are associated with critical illness in male Covid-19 patients. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.05.07.20073817. <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817>
25. Shen LW, Qian MQ, Yu K, Narva S, Yu F, Wu YL, et al. Inhibition of Influenza A virus propagation by benzoselenoxanthenes stabilizing TMPRSS2 Gene G-quadruplex and hence down-regulating TMPRSS2 expression. *Sci Rep*. 2020 May 6;10(1):7635. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64368-8>
26. Piva F, Sabanovic B, Cecati M, Giulietti M. Expression and co-expression analyses of TMPRSS2, a key element in COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Feb;40(2):451–455. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04089-y>
27. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2829–2845. <https://doi.org/10.1111/all.14429>
28. Kimura H, Francisco D, Conway M, Martinez FD, Vercelli D, Polverino F, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):80–88.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.004>
29. Tang L, Zhu Q, Wang Z, Shanahan CM, Bensen JT, Fonhtam ETH, et al. Differential Associations of SLCO Transporters with Prostate Cancer Aggressiveness between African Americans and European Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 May;30(5):990–999. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1389>
30. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, Jolly JJ, Nur-Farhana MF, Ima-Nirwana S, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019 Jun;22(2):129–140. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1482487>
31. Baldassarri M, Picchiotti N, Fava F, Fallerini C, Benetti E, Daga S, et al. Shorter androgen receptor polyQ alleles protect against life-threatening COVID-19 disease in European males. *EBioMedicine*. 2021 Mar;65:103246. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103246>
32. Демидова Т. Ю., Волкова Е. И., Грицкевич Е. Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии. Ожирение и метаболизм. 2020;17(4):375–384. <https://doi.org/10.14341/omet12663>
33. Lapauw B, Kaufman JM. Management of Endocrine Disease: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. *Eur J Endocrinol*. 2020 Dec;183(6):R167–R183. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0394>
34. Solerte SB, Di Sabatino A, Galli M, Fiorina P. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetol*. 2020 Jul;57(7):779–783. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01539-z>
35. Tanezha V. Sex Hormones Determine Immune Response. *Front Immunol*. 2018;9:1931. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01931>
36. Reyes-García J, Montaña LM, Carbajal-García A, Wang YX. Sex Hormones and Lung Inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1304:259–321. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68748-9_15
37. Chanana N, Palmo T, Sharma K, Kumar R, Graham BB, Pasha Q. Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Sep 1;319(3):E562–E567. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00295.2020>
38. Messina G, Polito R, Monda V, Cipolloni L, Di Nunno N, Di Mizio G, et al. Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 28;21(9):3104. <https://doi.org/10.3390/ijms21093104>
39. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun;53:38–42. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>
40. Papadopoulos V, Li L, Samplaski M. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? *Andrology*. 2021 Jan;9(1):65–72. <https://doi.org/10.1111/andr.12868>
41. Van den Berg DF, Te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome Dysregulated. *Front Immunol*. 2020 Jun 26;11:1580. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01580>
42. Chen S, Markman JL, Shimada K, Crother TR, Lane M, Abolhesn A, et al. Sex-Specific Effects of the Nlrp3 Inflammasome on Atherogenesis in LDL Receptor-Deficient Mice. *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Jun;5(6):582–598. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.03.016>

43. Flaifel A, Guzzetta M, Occidental M, Najari BB, Melamed J, Thomas KM, et al. Testicular Changes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Jan 1;145(1):8–9. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0487-LE>
44. Duarte-Neto AN, Teixeira TA, Caldini EG, Kanamura CT, Gomes-Gouvêa MS, Dos Santos ABG, et al. Testicular pathology in fatal COVID-19: A descriptive autopsy study. *Andrology*. 2022 Jan;10(1):13–23. <https://doi.org/10.1111/andr.13073>
45. Shi T, Dansen TB. Reactive Oxygen Species Induced p53 Activation: DNA Damage, Redox Signaling, or Both? *Antioxid Redox Signal*. 2020 Oct 20;33(12):839–859. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8074>
46. Grimes JM, Grimes KV. p38 MAPK inhibition: A promising therapeutic approach for COVID-19. *J Mol Cell Cardiol*. 2020 Jul;144:63–65. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.05.007>
47. Jing J, Ding N, Wang D, Ge X, Ma J, Ma R, et al. Oxidized-LDL inhibits testosterone biosynthesis by affecting mitochondrial function and the p38 MAPK/COX-2 signaling pathway in Leydig cells. *Cell Death Dis*. 2020 Aug 14;11(8):626. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02751-z>
48. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e2111398. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11398>
49. Schroeder M, Schaumburg B, Mueller Z, Parplys A, Jarczak D, Roedel K, et al. High estradiol and low testosterone levels are associated with critical illness in male but not in female COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):1807–1818. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1969869>
50. Kyrrou I, Karteris E, Robbins T, Chatha K, Drenos F, Randeva HS. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC Med*. 2020 Jul 15;18(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01697-5>
51. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology*. 2021 Jan;9(1):88–98. <https://doi.org/10.1111/andr.12821>
52. Cinisiloglu AE, Cinisiloglu N, Demirdogen SO, Sam E, Akkas F, Altay MS, et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology*. 2022 Jan;10(1):24–33. <https://doi.org/10.1111/andr.13081>
53. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.03.21.20037267. <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>
54. Datta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. *Reprod Sci*. 2021 Jan;28(1):23–26. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00261-z>
55. Rambhatla A, Bronkema CJ, Corsi N, Keeley J, Sood A, Affas Z, et al. COVID-19 Infection in Men on Testosterone Replacement Therapy. *J Sex Med*. 2021 Jan;18(1):215–218. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.09.013>
56. Bianchi VE. The Anti-Inflammatory Effects of Testosterone. *J Endocr Soc*. 2019 Jan 1;3(1):91–107. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00186>
57. Aboudounya MM, Heads RJ. COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:8874339. <https://doi.org/10.1155/2021/8874339>
58. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism*. 2020 Jul;108:154252. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252>
59. Salonia A, Corona G, Giwercman A, Maggi M, Minhas S, Nappi RE, et al. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): A multidimensional research project. *Andrology*. 2021 Jan;9(1):19–22. <https://doi.org/10.1111/andr.12811>
60. Koskinen M, Carpen O, Honkanen V, Seppänen MRJ, Miettinen PJ, Tuominen JA, et al. Androgen deprivation and SARS-CoV-2 in men with prostate cancer. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1417–1418. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.015>

References

1. Malinnikova EYu. New coronaviral infection. Today's look at the pandemic of the XXI century. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2020;9(2):18–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32>
2. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1396–1402. <https://doi.org/10.1002/jmv.26667>
3. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. WHO; 2021. Available at: <https://covid19.who.int/>, Accessed: 25.04.2022.
4. Belyaev AM, Nosov AK, Ignatova OK, Bairamov KhN, Ryabinin RI, Shchekuteev NA, et al. Oncourology metamorphoses after the first wave of the COVID-19 pandemic. *Experimental and Clinical Urology*. 2020;(3):16–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-16-24>
5. Foresta C, Rocca MS, Di Nisio A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):951–956. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01383-6>

6. Kaprin AD, Gameeva EV, Polyakov AA, Kornietskaya AL, Rubtsova NA, Fedenko AA. Impact of the COVID-19 pandemic on the oncological practice. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(3):5–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22>
7. Zhou P P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
9. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. 2020 May 18;39(10):e105114. <https://doi.org/10.15252/embj.20105114>
10. Rahman N, Basharat Z, Yousuf M, Castaldo G, Rastrelli L, Khan H. Virtual Screening of Natural Products against Type II Transmembrane Serine Protease (TMPRSS2), the Priming Agent of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Molecules*. 2020 May 12;25(10):2271. <https://doi.org/10.3390/molecules25102271>
11. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol*. 2020 Aug;31(8):1040–1045. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
12. Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J, Bower M, Sng C, Salazar R, et al. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients. *Cancer Discov*. 2020 Jul 31;10(10):1465–1474. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0773>
13. Cattrini C, Bersanelli M, Latocca MM, Conte B, Vallome G, Boccardo F. Sex Hormones and Hormone Therapy during COVID-19 Pandemic: Implications for Patients with Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 18;12(8):2325. <https://doi.org/10.3390/cancers12082325>
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
15. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
17. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
18. Stall NM, Wu W, Lapointe-Shaw L, Fisman DN, Giannakeas V, Hillmer MP, et al. Sex- and Age-Specific Differences in COVID-19 Testing, Cases, and Outcomes: A Population-Wide Study in Ontario, Canada. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Oct;68(10):2188–2191. <https://doi.org/10.1111/jgs.16761>
19. Lochlainn MN, Lee KA, Sudre CH, Varsavsky T, Cardoso MJ, Menni C, et al. Key predictors of attending hospital with COVID19: An association study from the COVID Symptom Tracker App in 2,618,948 individuals. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.04.25.20079251. <https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20079251>
20. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
21. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Bermon S. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):803–829. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00020>
22. Grossmann M, Ng Tang Fui M, Cheung AS. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology*. 2020 Nov;8(6):1519–1529. <https://doi.org/10.1111/andr.12705>
23. Assyov Y, Gateva A, Karamfilova V, Gatev T, Nedeva I, Velikova T, et al. Impact of testosterone treatment on circulating irisin in men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):1381–1387. <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1770721>
24. Schroeder M, Schaumburg B, Müller Z, Parplys A, Jarczak D, Nierhaus A, et al. Sex hormone and metabolic dysregulations are associated with critical illness in male Covid-19 patients. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.05.07.20073817. <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817>
25. Shen LW, Qian MQ, Yu K, Narva S, Yu F, Wu YL, et al. Inhibition of Influenza A virus propagation by benzoselenoxanthenes stabilizing TMPRSS2 Gene G-quadruplex and hence down-regulating TMPRSS2 expression. *Sci Rep*. 2020 May 6;10(1):7635. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64368-8>
26. Piva F, Sabanovic B, Cecati M, Giulietti M. Expression and co-expression analyses of TMPRSS2, a key element in COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Feb;40(2):451–455. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04089-y>
27. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2829–2845. <https://doi.org/10.1111/all.14429>

28. Kimura H, Francisco D, Conway M, Martinez FD, Vercelli D, Polverino F, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):80–88.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.004>
29. Tang L, Zhu Q, Wang Z, Shanahan CM, Bensen JT, Fonhtam ETH, et al. Differential Associations of SLCO Transporters with Prostate Cancer Aggressiveness between African Americans and European Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 May;30(5):990–999. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1389>
30. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, Jolly JJ, Nur-Farhana MF, Ima-Nirwana S, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019 Jun;22(2):129–140. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1482487>
31. Baldassarri M, Picchiotti N, Fava F, Fallerini C, Benetti E, Daga S, et al. Shorter androgen receptor polyQ alleles protect against life-threatening COVID-19 disease in European males. *EBioMedicine*. 2021 Mar;65:103246. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103246>
32. Demidova T.Yu., Volkova E.I., Gritskevich E.Yu. Peculiarities of the COVID-19 course and consequences in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4):375–384. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12663>
33. Lapauw B, Kaufman JM. Management of Endocrine Disease: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. *Eur J Endocrinol*. 2020 Dec;183(6):R167–R183. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0394>
34. Solerte SB, Di Sabatino A, Galli M, Fiorina P. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetol*. 2020 Jul;57(7):779–783. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01539-z>
35. Tanezha V. Sex Hormones Determine Immune Response. *Front Immunol*. 2018;9:1931. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01931>
36. Reyes-García J, Montañó LM, Carbajal-García A, Wang YX. Sex Hormones and Lung Inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1304:259–321. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68748-9_15
37. Chanana N, Palmo T, Sharma K, Kumar R, Graham BB, Pasha Q. Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Sep 1;319(3):E562–E567. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00295.2020>
38. Messina G, Polito R, Monda V, Cipolloni L, Di Nunno N, Di Mizio G, et al. Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 28;21(9):3104. <https://doi.org/10.3390/ijms21093104>
39. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun;53:38–42. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>
40. Papadopoulos V, Li L, Samplaski M. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? *Andrology*. 2021 Jan;9(1):65–72. <https://doi.org/10.1111/andr.12868>
41. Van den Berg DF, Te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome Dysregulated. *Front Immunol*. 2020 Jun 26;11:1580. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01580>
42. Chen S, Markman JL, Shimada K, Crother TR, Lane M, Abolhesn A, et al. Sex-Specific Effects of the Nlrp3 Inflammasome on Atherogenesis in LDL Receptor-Deficient Mice. *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Jun;5(6):582–598. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.03.016>
43. Flaifel A, Guzzetta M, Occidental M, Najari BB, Melamed J, Thomas KM, et al. Testicular Changes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Jan 1;145(1):8–9. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0487-LE>
44. Duarte-Neto AN, Teixeira TA, Caldini EG, Kanamura CT, Gomes-Gouvêa MS, Dos Santos ABG, et al. Testicular pathology in fatal COVID-19: A descriptive autopsy study. *Andrology*. 2022 Jan;10(1):13–23. <https://doi.org/10.1111/andr.13073>
45. Shi T, Dansen TB. Reactive Oxygen Species Induced p53 Activation: DNA Damage, Redox Signaling, or Both? *Antioxid Redox Signal*. 2020 Oct 20;33(12):839–859. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8074>
46. Grimes JM, Grimes KV. p38 MAPK inhibition: A promising therapeutic approach for COVID-19. *J Mol Cell Cardiol*. 2020 Jul;144:63–65. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.05.007>
47. Jing J, Ding N, Wang D, Ge X, Ma J, Ma R, et al. Oxidized-LDL inhibits testosterone biosynthesis by affecting mitochondrial function and the p38 MAPK/COX-2 signaling pathway in Leydig cells. *Cell Death Dis*. 2020 Aug 14;11(8):626. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02751-z>
48. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e2111398. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11398>
49. Schroeder M, Schaumburg B, Mueller Z, Parplys A, Jarczak D, Roedel K, et al. High estradiol and low testosterone levels are associated with critical illness in male but not in female COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):1807–1818. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1969869>
50. Kyrou I, Karteris E, Robbins T, Chatha K, Drenos F, Randeva HS. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC Med*. 2020 Jul 15;18(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01697-5>
51. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology*. 2021 Jan;9(1):88–98. <https://doi.org/10.1111/andr.12821>
52. Cinisiloglu AE, Cinisiloglu N, Demirdogen SO, Sam E, Akkas F, Altay MS, et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology*. 2022 Jan;10(1):24–33. <https://doi.org/10.1111/andr.13081>

53. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.03.21.20037267. <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>
54. Datta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. Reprod Sci. 2021 Jan;28(1):23–26. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00261-z>
55. Rambhatla A, Bronkema CJ, Corsi N, Keeley J, Sood A, Affas Z, et al. COVID-19 Infection in Men on Testosterone Replacement Therapy. J Sex Med. 2021 Jan;18(1):215–218. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.09.013>
56. Bianchi VE. The Anti-Inflammatory Effects of Testosterone. J Endocr Soc. 2019 Jan 1;3(1):91–107. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00186>
57. Aboudounya MM, Heads RJ. COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. Mediators Inflamm. 2021;2021:8874339. <https://doi.org/10.1155/2021/8874339>
58. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. Metabolism. 2020 Jul;108:154252. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252>
59. Salonia A, Corona G, Giwercman A, Maggi M, Minhas S, Nappi RE, et al. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): A multidimensional research project. Andrology. 2021 Jan;9(1):19–22. <https://doi.org/10.1111/andr.12811>
60. Koskinen M, Carpen O, Honkanen V, Seppänen MRJ, Miettinen PJ, Tuominen JA, et al. Androgen deprivation and SARS-CoV-2 in men with prostate cancer. Ann Oncol. 2020 Oct;31(10):1417–1418. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.015>

Информация об авторах:

Грицкевич Александр Анатольевич – д.м.н., заведующий отделением урологии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, SPIN: 2128-7536, AuthorID: 816947, Scopus Author ID: 57194755867

Прохорова Яна Дмитриевна – ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1113-6811>

Байтман Татьяна Павловна ✉ – аспирант ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>, SPIN: 4684-3230, AuthorID: 1064032, Scopus Author ID: 57219438104

Грицкевич Елена Юрьевна – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>, SPIN: 4125-2055, AuthorID: 1042992

Костин Андрей Александрович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой урологии с курсами онкоурологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Information about authors:

Alexander A. Gritskevich – Dr. Sci. (Med.), head of the department of urology A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; Professor at the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of Oncourology Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, SPIN: 2128-7536, AuthorID: 816947, Scopus Author ID: 57194755867

Yana D. Prokhorova – resident at the department of endocrinology of the medical faculty N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1113-6811>

Tatiana P. Baitman ✉ – PhD student A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>, SPIN: 4684-3230, AuthorID: 1064032, Scopus Author ID: 57219438104

Elena Yu. Gritskevich – Cand. Sci. (Med.), assistant of the department of endocrinology of the medical faculty N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>, SPIN: 4125-2055, AuthorID: 1042992

Andrew A. Kostin – Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), professor, vice-rector for research, head of the department of urology with courses in oncology, radiology and andrology of the faculty of continuing medical education Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; first deputy general director National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Вклад авторов:

Грицкевич А. А. – разработка дизайна исследования, подведение итогов исследования;

Прохорова Я. Д. – написание текста статьи;

Байтман Т. П. – анализ релевантных научных публикаций по теме, поиск и обзор публикаций по теме исследования, написание текста статьи;

Грицкевич Е. Ю. – разработка дизайна исследования, анализ релевантных научных публикаций по теме, поиск и обзор публикаций по теме исследования;

Костин А. А. – подведение итогов исследования.

Authors contribution:

Gritskevich A. A. – developing the research design, research summary; Prokhorova Ya. D. – article writing;

Baitman T. P. – analysis of relevant literature, search and analysis of publications on the topic of the article, article writing;

Gritskevich E. Yu. – developing the research design, analysis of relevant literature, search and analysis of publications on the topic of the article;

Kostin A. A. – research summary.



АНАЛИЗ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ МЕРЫ ПО БОРЬБЕ С COVID-19 И ДРУГИЕ ИНСТРУМЕНТЫ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ПАНДЕМИЕЙ COVID-19 В КАЗАХСТАНЕ

В. В. Бенберин^{1,2}, Б. Т. Кайкенов^{1,3✉}, Ю. В. Самсонов^{4,5}

1. Больница Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан

2. Национальная академия наук Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан

3. Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан

4. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация

5. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

✉ k_berik@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить организационные инструменты управления ресурсами системы здравоохранения для борьбы с пандемией COVID-19 в Казахстане.

Материалы и методы. Проведен анализ нормативных документов (5 постановлений главных санитарных врачей и 2 приказов Министерства здравоохранения Республики Казахстан), регламентирующих меры по пандемии COVID-19. Данные НПА были утверждены в первые месяцы после объявления режима чрезвычайного положения в стране после выявления первых случаев коронавирусной инфекции в Казахстане. Этими НПА были регламентированы положения и меры по борьбе с COVID-19. А также проведен анализ мер по введению карантина или ограничений на основе мониторинга числа R вируса.

Результаты. В статье рассмотрены вопросы ресурсного обеспечения для борьбы с распространением COVID-19 в стране. Проведен анализ НПА на предмет видов помощи, оказываемой населению для предотвращения распространения инфекции, а также тактики лечения пациентов с КВИ. Данными НПА регламентируются введение, ослабление/усиление или отмена ограничительных мер в регионах, в основном касающихся деятельности организаций и общественных мест, где наблюдается высокая концентрация населения, а также перемещение масс людей.

Заключение. Проведенное исследование показало, какие виды помощи предоставляются населению для борьбы с пандемией COVID-19, начиная от тактики на амбулаторно-поликлиническом уровне до развертывания помощи на уровне стационарного лечения. Кроме того, мониторинг числа R вируса может выступать рабочим инструментом для органов власти в вопросах введения карантинных мер.

Ключевые слова:

пандемия, COVID-19, эпидемиология, управление ресурсами здравоохранения, нормативные документы, Постановление главного санитарного врача, инструменты системы здравоохранения, число R, общественное здравоохранение

Для корреспонденции:

Кайкенов Берик Талгатович – магистр общественного здравоохранения, докторант DBA Деловое администрирование в здравоохранении, Казахский национальный университет им. аль-Фараби; руководитель хирургической службы Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Адрес: 050040, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. аль-Фараби, д. 71

Адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, пр-т. Мангилик Ел., д. 80

E-mail: k_berik@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6355-5335>

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Бенберин В. В., Кайкенов Б. Т., Самсонов Ю. В. Анализ нормативных документов, регламентирующих меры по борьбе с COVID-19 и другие инструменты системы здравоохранения, используемые для управления пандемией COVID-19 в Казахстане. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 156–164. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-14>

Статья поступила в редакцию 09.08.2021; одобрена после рецензирования 22.03.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Бенберин В. В., Кайкенов Б. Т., Самсонов Ю. В., 2022

ANALYSIS OF REGULATORY DOCUMENTS REGULATING THE FIGHT AGAINST COVID-19 AND OTHER HEALTHCARE TOOLS USED TO MANAGE THE COVID-19 PANDEMIC IN KAZAKHSTAN

V. V. Benberin^{1,2}, B. T. Kaikenov^{1,3✉}, Yu. V. Samsonov^{4,5}

1. Hospital of the Medical Center of the Office of the President of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan
 2. National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan
 3. Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan
 4. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
 5. P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
- ✉ k_berik@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Explore organizational tools for managing health system resources to fight the COVID-19 pandemic in Kazakhstan.

Materials and methods. The analysis of regulatory documents (5 decrees of the chief sanitary doctors and 2 orders of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan) regulating measures for the COVID-19 pandemic was carried out. These legal acts were approved in the first months after the declaration of the state of emergency in the country after the detection of the first cases of coronavirus infection in Kazakhstan. These laws and regulations governed the provisions and measures to combat COVID-19. And also the analysis of measures for the introduction of quarantine or restrictions based on the monitoring of the R number of the virus was carried out.

Results. The article discusses the issues of resource provision to contain the spread of COVID-19 in the country. The analysis of the regulatory legal acts regarding the types of assistance provided to the population to prevent the spread of infection, as well as the treatment strategy for patients suffering from coronavirus infection. These laws regulate the introduction, weakening/strengthening or cancellation of restrictive measures in the regions, mainly related to the activities of organizations and public places where there is a high concentration of the population, as well as the movement of masses of people.

Conclusion. The study showed what types of assistance are provided to the population to halt the COVID-19 pandemic, ranging from tactics at the outpatient level to the deployment of care at the inpatient level. In addition, the monitoring of the R value of the virus can be a working tool for the authorities in the introduction of quarantine measures.

Keywords:

pandemia, COVID-19, epidemiology, health resource management, regulatory documents, Decree of the Chief Sanitary Doctor, health system tools, R value, public health

For correspondence:

Berik T. Kaikenov – master of public health, doctoral student at the DBA Business Administration in Healthcare, al-Farabi Kazakh National University; head of the surgical service of the Hospital of the Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.
Address: 71 al-Farabi ave., Almaty 050040, Republic of Kazakhstan
Address: 80 Nur-Sultan, ave. Mangilik El. 010000, Republic of Kazakhstan
E-mail: k_berik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6355-5335>

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Benberin V. V., Kaikenov B. T., Samsonov Yu. V. Analysis of regulatory documents regulating the fight against COVID-19 and other healthcare tools used to manage the COVID-19 pandemic in Kazakhstan. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 156–164. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-14>

The article was submitted 09.08.2021; approved after reviewing 22.03.2022; accepted for publication 07.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 явилась глобальным вызовом для всех стран и выявила острую проблему недостаточности ресурсов систем здравоохранения всех стран, столкнувшихся с этой проблемой, в особенности в периоды массовых вспышек среди населения. Правительствами стран по всему миру были приняты усилия по предотвращению распространения инфекции, такие как введение карантинных мер, изоляция контактных лиц, призывы к соблюдению социальной дистанции и обязательное ношение масок. В Казахстане была создана Межведомственная комиссия по нераспространению коронавирусной инфекции при Правительстве Республики Казахстан (РК) (МБК по нераспространению COVID-19), которая координирует вопросы и мероприятия по борьбе с COVID-19. При поддержке МБК по нераспространению COVID-19 Министерство здравоохранения Республики Казахстан (МЗРК) было назначено главным государственным администратором, решения которого имеют приоритетное значение. Так, одним из основных приоритетных документов, регламентирующих санитарно-эпидемиологические мероприятия по стране, являются постановления главных санитарных врачей РК и регионов. Постановлениями главных санитарных врачей (ПГСВ) регламентируются введение, ослабление/усиление или отмена ограничительных мер в регионах, в основном касающихся деятельности организаций и общественных мест, где наблюдается высокая концентрация населения, а также перемещение масс людей.

Цель исследования: изучить организационные инструменты управления ресурсами системы здравоохранения для борьбы с пандемией COVID-19 в Казахстане.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В представленной статье применен обзор и анализ нормативных документов МЗРК и постановлений главного государственного санитарного врача РК, регламентирующих меры по борьбе с пандемией COVID-19 в Казахстане. В частности, выполнена вычленение положений, определяющих виды медицинской помощи при КВИ, из приказа министра здравоохранения РК от 16.07.2020 г. № 444 «Об организации наблюдения за больными с подозрением и с заболеванием COVID-19», приказа вице-министра здравоохранения РК от 13.08.2020 г. № 504 «Об организации стационарной медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией COVID-19», а также ПГСВ №№ 36, 37, 43, 46, 30-ПГВр. В анализе участвовал контингент многопрофильных городских больниц №№ 1, 2 и 3, городских поликлиник №№ 1–15, город-

ской станции скорой медицинской помощи города Нур-Султан (взрослое население). А также проведен анализ статистических данных и обзор литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Положениями Постановлений определяются виды помощи, оказываемой населению для предотвращения распространения инфекции, а также лечения пациентов с КВИ. Так, в соответствии с ПГСВ санитарных врачей, утвержденных и опубликованных с периода начала регистрации пандемии COVID-19, в стране оказываются следующие виды медицинских услуг населению [1–7] (табл. 1).

Как видно из таблицы видов медицинской помощи, оказываемой населению для борьбы с COVID-19, организация оказания медицинской помощи в стране охватывает все уровни ее оказания: от амбулаторно-поликлинической помощи, включая мобильные бригады и оказание дистанционных услуг, до стационарной помощи, которая в свою очередь включает в себя провизорные, карантинные стационары и стационары на дому.

Для регулирования и управления процессом развития и борьбы с пандемией COVID-19 системы здравоохранения стран опираются на критерий, на основании которого вводится усиление/ослабление ограничительных мер на территории страны для сдерживания распространения вируса. Это общепринятый во всем мире показатель для эпидемий и пандемий – репродуктивное число R . Это показатель высчитывается для определения коэффициента репродукции вируса, то есть количества лиц, которых может заразить один больной. На основании числа R МЗРК предложены критерии для оценки ситуации в регионах и принятия решения об усилении или ослаблении карантина и ограничительных мер (табл. 2).

Смягчение ограничительных мер возможно только если сравнительные данные за неделю не превышают данные за прошлую неделю (сравнение показателей прошлой недели с текущей). Еще одним основным показателем для усиления или смягчения карантина и ограничительных мероприятий является показатель числа заражений на 100 000 населения, который, по информации МЗРК не должен превышать 50. Предполагается, что данная цифра не является константой и может изменяться в зависимости от возможностей ресурсов здравоохранения. Причем, для каждого региона может определяться индивидуально на основании решения регионального главного санитарного врача, что вполне оправданно в условиях необходимости быстрого реагирования и принятия решений.

Мониторинг числа R и загруженности коечного фонда в регионах позволяет местным исполнитель-

Таблица 1. Медицинская помощь при КВИ в соответствии с ПГСВ
Table 1. Medical support in coronavirus infected patients according to CSDO

Вид помощи: Стационар инфекционный / Help kind: Infection hospital for in-patients
Номер, дата и пункт ПГСВ и др. НПА / Number, date and item of DCSD and other regulatory legal acts

ПГСВ от 22 мая 2020 г. № 37

21. Руководителям управлений здравоохранения областей, городов Алматы, Нур-Султан, Шымкент обеспечить:

- 1) выделение отдельных коек в инфекционном стационаре для изоляции больных COVID-19 с соблюдением противоэпидемического режима; /

DCSD dated May 22, 2020 No. 37

21. Heads of health departments of regions, cities of Almaty, Nur-Sultan, Shymkent should provide:

- 1) allocation of separate beds in an infectious hospital for isolation of COVID-19 patients in compliance with the anti-epidemic regime;

Приказ МЗРК от 13 августа 2020 г. № 504

1. Местным органам государственного управления здравоохранением областей городов республиканского значения и столицы (по согласованию) в условиях эпидемии коронавирусной инфекции:

- 1) обеспечить в соответствии с законодательством Республики Казахстан взаимодействие и преемственность служб скорой медицинской помощи, организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (далее – ПМСП) и стационаров, оказывающих медицинскую помощь пациентам с КВИ;
- 2) рассмотреть возможность разделения стационаров по уровням оказания медицинской помощи в зависимости от степени тяжести пациентов на основе рекомендаций согласно приложению 1 к настоящему приказу; /

НММК Order dated August 13, 2020 No. 504

1. To local public health authorities of oblasts of cities of republican significance and the capital (by agreement) in the conditions of an epidemic of coronavirus infection:

- 1) to ensure, in accordance with the legislation of the Republic of Kazakhstan, the interaction and continuity of emergency medical services, organizations providing primary health care (hereinafter referred to as PHCO) and hospitals providing medical care to patients with regulatory legal acts;
- 2) consider the possibility of dividing hospitals by levels of medical care, depending on the severity of patients, based on recommendations in accordance with annex 1 to this order;

Вид помощи: Стационар провизорный / Help kind: Dispensary hospital for in-patients
Номер, дата и пункт ПГСВ и др. НПА / Number, date and item of DCSD and other regulatory legal acts

ПГСВ 22 мая 2020 г. № 37

I. Ограничительные мероприятия на въезде в страну:

...

Лица с признаками, не исключающими COVID-19, минуя карантинный стационар, госпитализируются в провизорный стационар.

20. Акимам областей, городов Алматы, Нур-Султан, Шымкент обеспечить:

- 1) функционирование провизорных стационаров для больных с симптомами, не исключающими заболевания COVID-19;

21. Руководителям управлений здравоохранения областей, городов Алматы, Нур-Султан, Шымкент обеспечить:

- 2) выделение отдельных провизорных коек (стационаров) для изоляции больных с клиническими признаками, не исключающими COVID-19, с соблюдением противоэпидемического режима; /

DCSD dated May 22, 2020 No. 37

I. Restrictive measures at the entrance to the country:

...

Persons with signs that do not exclude COVID-19, bypassing the quarantine hospital, are hospitalized in a dispensary hospital.

20. Akims of regions, cities of Almaty, Nur-Sultan, Shymkent to provide:

- 1) functioning of dispensary hospitals for patients with symptoms that do not exclude COVID-19 disease;

21. Heads of health departments of regions, cities of Almaty, Nur-Sultan, Shymkent to provide:

- 2) allocation of separate dispensary beds (hospitals) for isolation of patients with clinical signs that do not exclude COVID-19, in compliance with the anti-epidemic regime;

ПГСВ от 25 июня 2020 г. № 43

23. Акимам областей, городов Алматы, Нур-Султан, Шымкент обеспечить:

- 1) функционирование провизорных стационаров для больных с симптомами, не исключающими заболевания COVID-19;

24. Руководителям управлений здравоохранения областей, городов Алматы, Нур-Султан, Шымкент обеспечить:

- 2) выделение отдельных провизорных коек (стационаров) для изоляции больных с клиническими признаками, не исключающими COVID-19, с соблюдением противоэпидемического режима; /

DCSD dated June 25, 2020 No. 43

23. Akims of regions, cities of Almaty, Nur-Sultan, Shymkent to provide:

- 1) functioning of dispensary hospitals for patients with symptoms that do not exclude COVID-19 disease;

24. Heads of health departments of regions, cities of Almaty, Nur-Sultan, Shymkent to provide:

- 2) allocation of separate dispensary beds (hospitals) for isolation of patients with clinical signs that do not exclude COVID-19, in compliance with the anti-epidemic regimen;

ПГСВ от 27 июля 2020 г. № 46

3) подпункт 1) пункта 23 изложить в следующей редакции:

«1) функционирование провизорных стационаров/отделений для больных с симптомами, не исключающими заболевания COVID-19;»;

5) подпункты 2), 5), 8), 9), 11) и 26) пункта 24 изложить в следующей редакции:

2) выделение отдельных инфекционных коек (стационаров/отделений) для изоляции больных с клиническими признаками, не исключающими COVID-19, с соблюдением противоэпидемического режима. /

DCSD dated July 27, 2020 No. 46

3) subparagraph 1) of paragraph 23 should be worded as follows:

"1) the functioning of dispensary hospitals/departments for patients with symptoms that do not exclude COVID-19 disease;"

5) sub-items 2), 5), 8), 9), 11) and 26) paragraph 24 should be worded as follows:

2) providing separate beds (hospitals/departments) for isolation of patients with clinical signs that do not exclude COVID-19, in compliance with the anti-epidemic regime.

Вид помощи: Стационар карантинный / Help kind: Quarantine hospital for in-patients

Номер, дата и пункт ПГСВ и др. НПА / Number, date and item of DCSD and other regulatory legal acts

ПГСВ от 22 мая 2020 г. № 37

I. Ограничительные мероприятия на въезде в страну

1.2) Ограничительные меры в отношении лиц, прибывших нерегулярными авиарейсами из-за рубежа

20. Акимам областей, городов Алматы, Нур-Султан, Шымкент обеспечить:

3) функционирование карантинных стационаров для изоляции лиц, контактировавших с больным COVID-19 согласно приложению 29 к настоящему постановлению; /

DCSD dated May 22, 2020 No. 37

I. Restrictive measures at the entrance to the country

1.2) Restrictive measures against persons arriving by irregular flights from abroad

20. Akims of regions, cities of Almaty, Nur-Sultan, Shymkent to provide:

3) the functioning of quarantine hospitals for the isolation of persons who have been in contact with a COVID-19 patient in accordance with Annex 29 to this resolution;

Вид помощи: Амбулаторное наблюдение / Help kind: Ambulatory observation

Номер, дата и пункт ПГСВ и др. НПА / Number, date and item of DCSD and other regulatory legal acts

ПГСВ от 10 мая 2020 г. № 36

13. Руководителям управлений здравоохранения областей, городов Алматы, Нур-Султан, Шымкент обеспечить:

2) карантин на дому и медицинское наблюдение за лицами с бессимптомным вирусносительством COVID-19 при наличии условий изоляции согласно клиническому протоколу; /

DCSD dated May 10, 2020 No. 36

13. Heads of health departments of regions, cities of Almaty, Nur-Sultan, Shymkent to provide:

2) quarantine at home and medical supervision of persons with asymptomatic virus carrier COVID-19 in the presence of isolation conditions according to the clinical protocol;

Вид помощи: Стационар на дому / Help kind: Hospital at home

Номер, дата и пункт ПГСВ и др. НПА / Number, date and item of DCSD and other regulatory legal acts

Приказ МЗРК от 16 июля 2020 г. № 444

2. Местным органам государственного управления здравоохранением областей городов республиканского значения и столицы (по согласованию) обеспечить:

в организациях первичной медико-санитарной помощи (далее – ПМСП):

15) продолжения лечения в условиях «стационара на дому» пациентов, выписанных из круглосуточного стационара по критериям ранней выписки (за исключением пациентов с тяжелым и критическим течением) согласно приложению 9 к настоящему приказу;

НММК Order dated July 16, 2020 No. 444

2. To provide to local public health management bodies of oblasts of cities of republican significance and the capital (as agreed): in primary health care organizations (hereinafter referred to as PHCO):

15) continuation of treatment in a "hospital at home" of patients discharged from a round-the-clock hospital according to the criteria of early discharge (with the exception of patients with severe and critical course) in accordance with annex 9 to this order;

Вид помощи: Мобильная бригада / Help kind: Mobile team

Номер, дата и пункт ПГСВ и др. НПА / Number, date and item of DCSD and other regulatory legal acts

ПГСВ от 01 апреля 2020 г. № 30-ПГВр

Алгоритм тестирования на COVID-19

8. Пункты забора для прохождения экспресс – тестирования биоматериала:
 3) мобильные бригады для проведения тестирования на дому;
 9. Руководителям управлений здравоохранения областей, городов Алматы, Нур-Султан, Шымкент обеспечить:
 - увеличение количества бригад неотложной медицинской помощи амбулаторно-поликлинических организаций; /
DCSD dated April 01, 2020 No. 30-CSDr
 COVID-19 testing algorithm
 8. Sampling points for rapid testing of biomaterial:
 3) mobile teams for testing at home;
 9. Heads of health departments of regions, cities of Almaty, Nur-Sultan, Shymkent should provide:
 - increase in the number of emergency medical teams of outpatient polyclinic organizations;

ПГСВ от 22 мая 2020 г. № 37

6. Экспресс – тестирование выполняется:
 1) при прикроватном тестировании в стационаре (ПОСТ);
 2) в специально выделенных и оснащенных автомобилях;
 3) бригадами скорой медицинской помощи или выездными мобильными бригадами на дому; /
DCSD dated May 22, 2020 No. 37
 6. Express testing is being performed:
 1) during bedside testing in a hospital (POCT);
 2) in specially designated and equipped vehicles;
 3) emergency medical teams or mobile teams at home

Приказ МЗРК от 16 июля 2020 г. № 444

5. Функции Мобильной группы: 1) обслуживание вызовов с выездом на дом при первичном обращении пациентов с признаками острого респираторного заболевания и подозрением или больным COVID-19;
 2) консультация (в том числе аудио-видео) пациентов с COVID-19, находящихся на домашней изоляции всех членов его семьи, совместно проживающих, а также консультация реконвалесцентов, перенесших среднетяжелую, тяжелую форму заболевания и выписанных из стационара на амбулаторный этап лечения с проведением инструктажа по соблюдению противоэпидемического режима и условий изоляции на дому (режима домашнего изоляции);
 3) проведение забор образцов биологических материалов от пациентов с подозрением на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
 4) назначение лекарственных средств в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19»;
 5) при необходимости доставка лекарственных средств /
Order of the HMKR dated July 16, 2020 No. 444
 5. Mobile Group Functions: 1) home-based call service for the initial treatment of patients with signs of acute respiratory illness and suspected or sick COVID-19;
 2) consultation (including audio-video) of patients with COVID-19 who are on home isolation of all his family members living together, as well as consultation of convalescents who have suffered a moderate, severe form of the disease and discharged from the hospital for the outpatient stage of treatment with instruction on compliance with the anti-epidemic regime and isolation conditions at home (home isolation mode);
 3) sampling of biological materials from patients with suspected COVID-19 by polymerase chain reaction (PCR);
 4) prescribing medicines in accordance with the clinical protocol for diagnosis and treatment of "COVID-19 Coronavirus infection";
 5) if necessary, delivery of medicines

Вид помощи: Дистанционные услуги / Help kind: Remote services

Номер, дата и пункт ПГСВ и др. НПА / Number, date and item of DCSD and other regulatory legal acts

ПГСВ от 01 апреля 2020 г. № 30-ПГВр

9. Руководителям управлений здравоохранения областей, городов Алматы, Нур-Султан, Шымкент обеспечить:
 - перевод планового приема врачей ПМСП и плановых консультаций врачей амбулаторно-поликлинических организаций в формат дистанционных услуг; /
DCSD dated April 01, 2020 No. 30-CSDr
 9. Heads of health departments of regions, cities of Almaty, Nur-Sultan, Shymkent should provide:
 - transfer of planned admission of primary health care doctors and planned consultations of doctors of outpatient polyclinic organizations to the format of remote services

ным органам отследить ситуацию по распространению вируса в регионе и своевременно сигнализировать об этом [8]. По сути, число R может помочь стране избежать новой волны распространения вируса.

Так, например, с начала ноября прошлого года по январь текущего года наблюдался рост числа инфицированных в северных регионах (Восточно-

Казахстанской, Костанайской, Павлодарской, Северо-Казахстанской, Западно-Казахстанской и Акмолинской областях), где репродуктивное число вируса превысило показатель 2,0. При этом загруженность коек в регионе оставалась на низком уровне. Однако, сохранялся высокий риск завозных случаев вируса на территорию страны, в частности из территории

России, где была зарегистрирована вспышка заболевания. Этим фактом в большей степени и может быть обусловлен рост новых случаев в северных регионах Казахстана. В этой связи, главными санитарными врачами этих регионов были выпущены постановления об усилении ограничительных мер и даже запрет въезда и выезда из региона с установлением блок-постов, подобно тем, которые в первый раз были введены во время жесткого локдауна весной этого года.

Оперативная и своевременная информация по количеству новых случаев, смертности, случаев выздоровления и др. статистики по пандемии позволяет структурам, принимающим решения, оперативно реагировать на вызовы и быстро решать проблемы, возникающие перед системой здравоохранения. Так, созданы оперативные штабы в каждом регионе при местных управлениях здравоохранения регионов, которые ведут сбор оперативной информации по своему региону и незамедлительно предоставляют в МЗРК. Так, к примеру, если подробнее остановиться на результатах анализа летальных случаев от COVID-19 в г. Нур-Султан на 2021 г., то мы увидим, что с начала года произошло увеличение летальности

на 54 %. Согласно данным Управления общественного здравоохранения столицы за 5 мес. 2021 г., по состоянию на 10.05.2021 г. [9] в инфекционных стационарах г. Нур-Султан пролечено 7 545 пациентов. Летальность составила 3,2 % или 239 случаев, из них 221 случай – с U 07.1, 17 случаев – с U 07.2. В таблице 3 представлена информация по летальности в разрезе месяцев.

Следует отметить, что 93 % пациентов имели сопутствующую патологию. Из них: 51 % (122) – с БСК, 12,1 % или 29 случая – с сахарным диабетом, 7,5 % (18) – болезнями дыхательной системы, 8,3 % (20) – ожирение, 13,8 % (33) – другие заболевания. Среди умерших от COVID-19 лица мужского пола составляют – 108 (45,2 %), большую часть составили женщины – 131 (54,8 %). Из общего количества умерших 14,6 % (35 случаев) иногородние. В разрезе возрастов преобладает возраст старше 70 лет, который составил – 61,1 % или 146 случаев.

Важно выделить показатели летальности по случаям пневмоний, имеющих признаки коронавирусной инфекции вне зависимости от результата ПЦР, учитывая, что статистика по ним регистрируется отдельно. За 4 мес. текущего года в столице умерло на дому от

Таблица 2. Критерии для усиления / ослабления карантина, предложенные МЗРК на основе показателя репродуктивности вируса (число R)

Table 2. Criteria for strengthening / weakening quarantine proposed by the HMRK based on the virus reproduction index (R value)

Усиление карантина или ограничений / Increased quarantine or restrictions	Отсутствие положительной динамики критериев / Lack of positive dynamics of criteria	Смягчение ограничительных мер / Decreasing restrictive measures
Если R будет превышать 1,3 / If R value exceeds 1.3		
Если R будет в диапазоне от 1,15 до 1,3, при этом занятость коек будет выше 70 % / If R value is in the range from 1.15 to 1.3, the occupancy of beds will be above 70 %	Ограничительные меры сохраняются на действующем уровне / Restrictive measures remain at the current level	Занятость коек менее 50 % и показатель R менее 1 / Bed occupancy is less than 50 % and the R value is less than 1
Если процент занятости коек будет выше 90 % вне зависимости от числа R / If the percentage of bed occupancy is above 90 %, regardless of the R value		

Таблица 3. Летальность от COVID-19 в г. Нур-Султан в течение 5 мес. 2021 г. (в разрезе месяцев)

Table 3. Mortality from COVID-19 in the Nur-Sultan city within 5 months of 2021 (by months)

Месяц / Month	Пролечено / Cured	Летальность, % / Lethality, %	Кол-во случаев / Number of cases
Январь / January	930	2,4	22
Февраль / February	954	3,0	29
Март / March	1274	3,1	40
Апрель / April	3250	3,3	106
10 дней мая / First 10 days of May	1097	3,7	41

пневмоний 42 человека. В сравнении с аналогичным периодом прошлого года отмечается рост в 2 раза (4 мес. 2020 г. – 20).

Из них в 14 случаях (33,3 %) у пациентов наблюдалась респираторная недостаточность, которая не является основным диагнозом, а представляет собой осложнение основного диагноза. В 6 случаях (14,3 %) пневмония зарегистрирована без уточнения возбудителя, в 9 случаях (21,4 %) – бронхопневмония, во всех случаях справка о смерти выдана Судмедэкспертизой после вскрытия трупа, что свидетельствует об отсутствии COVID-19 или вероятных случаев COVID-19. В 6 случаях наблюдалась гипостатическая пневмония (лежачие больные, у которых имелась сопутствующая сердечно-сосудистая патология или неврологические заболевания, где пневмонии являлись застойными).

Анализ летальных исходов показал, что в 51 % случаев пациенты поступали сразу в отделение реанимации, то есть не получали своевременную помощь в поликлиниках.

Меры, предпринятые системой здравоохранения для недопущения увеличения летальных случаев и уменьшения госпитализации в Отделение анестезиологии и реанимации, и интенсивной терапии (ОАРИТ), включали такие мероприятия, как:

- мониторинг и контроль за пациентами;
- усиление работы мобильных бригад;
- обратная связь с прикрепленным населением;
- расширение сети лабораторий для ПЦР исследований;
- создание Ситуационного центра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, инструменты, применяемые менеджерами здравоохранения для решения задач в борьбе с пандемией, запускают конвейерный механизм, охватывающий все уровни оказания медицинской помощи, от слаженной работы которой зависит, как быстро мы сможем совладать с распространением инфекции и взять ситуацию под контроль.

Список источников

1. ИС «Параграф», «О дальнейшем усилении мер по предупреждению заболеваний коронавирусной инфекцией среди населения Республики Казахстан», Постановление Главного государственного санитарного врача Республики Казахстан от 22 мая 2020 года № 37-ПГВр.
2. ИС «Параграф», «Об организации стационарной медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией COVID-19», Приказ Вице-министра здравоохранения Республики Казахстан от 13 августа 2020 года № 504.
3. ИС «Параграф», «О дальнейшем усилении мер по предупреждению заболеваний коронавирусной инфекцией среди населения Республики Казахстан», Постановление Главного государственного санитарного врача Республики Казахстан от 26 июня 2020 года № 43.
4. ИС «Параграф», «О внесении изменений и дополнений в постановление Главного государственного санитарного врача Республики Казахстан № 43 от 26 июня 2020 года», Постановление Главного государственного санитарного врача Республики Казахстан от 27 июля 2020 года № 46.
5. ИС «Параграф», «О дальнейшем усилении мер по предупреждению заболеваний коронавирусной инфекцией среди населения Республики Казахстан», Постановление Главного государственного санитарного врача Республики Казахстан от 10 мая 2020 года № 36.
6. ИС «Параграф», «Об организации наблюдения за больными с подозрением и с заболеванием COVID-19», Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 июля 2020 года № 444.
7. ИС «Параграф», «О мерах по обеспечению безопасности населения Республики Казахстан в соответствии с Указом Президента Республики Казахстан «О введении чрезвычайного положения в РК», Постановление Главного государственного санитарного врача Республики Казахстан от 1 апреля 2020 года № 30-ПГВр.
8. Rubin D, Huang J, Fisher BT, Gasparrini A, Tam V, Song L, et al. Association of Social Distancing, Population Density, and Temperature with the Instantaneous Reproduction Number of SARS-CoV-2 in Counties Across the United States. JAMA Netw Open. 2020 Jul 1;3(7):e2016099. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16099>
9. Управление общественного здравоохранения г. Нур-Султан, Отчет по анализу летальностей от КВИ за 5 месяцев 2021 года.

References

1. IS "Paragraph", "On further strengthening measures to prevent coronavirus infection among the population of the Republic of Kazakhstan", Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Kazakhstan dated May 22, 2020 No. 37-CSDr.
2. IS "Paragraph", "On the organization of inpatient medical care for patients with coronavirus infection COVID-19", Order of the Vice Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated August 13, 2020 No. 504.

3. IS Paragraph, "On further strengthening measures to prevent coronavirus infection among the population of the Republic of Kazakhstan", Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Kazakhstan dated June 26, 2020 No. 43.
4. IS "Paragraph", "On Amendments and Additions to the Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Kazakhstan No. 43 dated June 26, 2020", Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Kazakhstan dated July 27, 2020 No. 46.
5. IS Paragraph, "On further strengthening measures to prevent coronavirus infection among the population of the Republic of Kazakhstan", Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Kazakhstan dated May 10, 2020 No. 36.
6. IS "Paragraph", "On the organization of observation of patients with suspicion and with the disease COVID-19", Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated July 16, 2020 No. 444.
7. IS Paragraph, "On measures to ensure the safety of the population of the Republic of Kazakhstan in accordance with the Decree of the President of the Republic of Kazakhstan" On the introduction of a state of emergency in the Republic of Kazakhstan", Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Kazakhstan dated April 1, 2020 No. 30-CSDr.
8. Rubin D, Huang J, Fisher BT, Gasparrini A, Tam V, Song L, et al. Association of Social Distancing, Population Density, and Temperature with the Instantaneous Reproduction Number of SARS-CoV-2 in Counties Across the United States. *JAMA Netw Open*. 2020 Jul 1;3(7):e2016099. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16099>
9. Public Health Department of Nur-Sultan, Report on the analysis of fatalities from COVID-19 for 5 months of 2021.

Информация об авторах:

Бенберин Валерий Васильевич – д.м.н., профессор, лауреат Государственной премии Республики Казахстан, академик Национальной академии наук Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан; председатель Евразийской ассоциации геронтологов, председатель общества геронтологов Республики Казахстан; директор Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6355-5335>

Кайкенов Берик Талгатович – магистр общественного здравоохранения, докторант DBA Деловое администрирование в здравоохранении, Казахский национальный университет им. аль-Фараби; руководитель хирургической службы Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6355-5335>

Самсонов Юрий Владимирович – к.м.н., заведующий отделом координации медицинской помощи Центра координации деятельности учреждений регионов Российской Федерации в области радиологии и онкологии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-5873>, AuthorID: 429105

Information about authors:

Valeriy V. Benberin – Dr. Sci. (Med.), professor, awardee of the State Prize of the Republic of Kazakhstan, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan; Chairman of the Eurasian Association of Gerontologists, Chairman of the Society of Gerontologists of the Republic of Kazakhstan; Director of the Hospital of the Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Berik T. Kaikenov – master of public health, doctoral student at the DBA Business Administration in Healthcare, al-Farabi Kazakh National University; head of the surgical service of the Hospital of the Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6355-5335>

Yuriy V. Samsonov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Medical Care Coordination at the Coordination of activities of regional institutions Center of the Russian Federation in field of radiology and oncology National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; leading researcher of Russian Center of informational technologies and epidemical researches in oncology P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-5873>, AuthorID: 429105

Вклад авторов:

Бенберин В. В. – разработка концепции и дизайна исследования;
Кайкенов Б. Т. – основная концепция работы, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, техническое редактирование, подготовка рукописи;
Самсонов Ю. В. – анализ материала, научное редактирование.

Authors contribution:

Benberin V. V. – development of the concept and design of the study;
Kaikenov B. T. – basic concept of work, collection, analysis and interpretation of data, text writing, technical editing, manuscript preparation;
Samsonov Yu. V. – material analysis, scientific editing.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ**
RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

