ISSN: 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

Том 9

№ 4

2022

Москва

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.

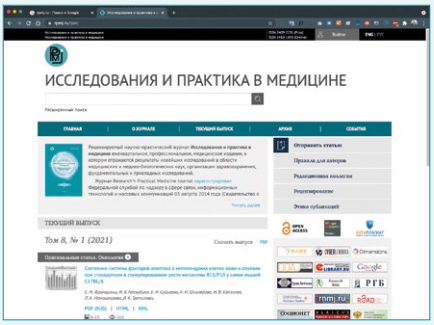
«Исследования и Практика в Медицине»:
рецензируемый научно-практический журнал, ежеквартальное профессиональное медицинское издание, в котором отражаются результаты новейших исследований в области медицинских и медико-биологических наук, организации здравоохранения, фундаментальных и прикладных исследований.

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)

3.1.9. – Хирургия (медицинские науки)

3.1.13. – Урология и андрология (медицинские науки)

3.1.25. – Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (биологические 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, ВИНИТИ, 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.

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 23.12.2022

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

КОРРЕКТОР

Эливанова Любовь Владимировна

ДИЗАЙНЕР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

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

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

Гудымович Виктор Григорьевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Шарафеев Айдар Зайтунович, д.м.н., доцент, проф., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия, «Хадасса Медикал Москва», Москва, Россия

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

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

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

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

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

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

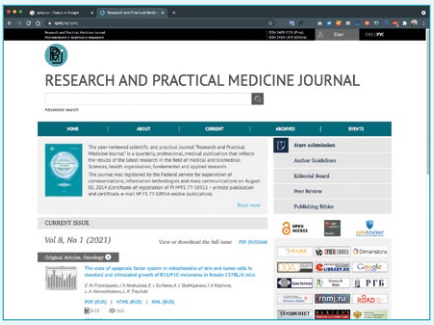
"Research and Practical Medicine Journal":
a peer-reviewed scientific and practical journal, a quarterly professional medical publication that reflects the results of the latest researches in the field of medical and biomedical sciences, health organization, basic and applied research.

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

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

The journal contains publications of various categories:
literature reviews, meta-analyses, clinical studies, observations of clinical cases, discussions, announcements and descriptions of new treatment methods.

The journal accepts for publication:
original articles, health organizations, radiation diagnostics, exchange of experience, reviews, clinical case reviews.



www.rpmj.ru

Open Access Journal

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

3.1.6. – Oncology, radiation therapy (Biological sciences)
3.1.6. – Oncology, radiation therapy (Medical sciences)
3.1.9. – Surgery (Medical sciences)
3.1.13. – Urology and Andrology (Medical sciences)
3.1.25. – Radiation diagnostics (Medical sciences)
3.3.6. – Pharmacology, clinical pharmacology (Biological 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.

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 23.12.2022

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

Victor G. Gudymovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 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

Aidar Z. Sharafeev, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia, "Hadassah Medical Moscow", 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

CONTENTS

Original articles

Oncology

Comparative assessment of results of D2 and D3 lymph node dissections in terms of colon cancer sugery
O. I. Kit, E. A. Dzhenkova, E. A. Mirzoyan, Yu. A. Gevorkyan, E. N. Kolesnikov, A. V. Snezhko 10

Experience in the use of dendritic vaccines in the treatment of patients with recurrent gliomas
M. Yu. Rykov, I. S. Dolgopolov 18

Investigation of the antioxidant status and the number of double-stranded DNA breaks in models of brain tumor lesion by metastases of non-small cell lung cancer *in vivo*
E. V. Zaikina, I. A. Alliluev, Yu. N. Lazutin, Yu. V. Przhedetskiy, Yu. S. Shatova, M. A. Engibaryan, E. F. Komarova, D. A. Kharagezov, A. V. Galina, A. A. Kiblitskaya, M. V. Mindar, L. Z. Kurbanova..... 30

A comparative study of different contrast administration routes efficiency performed on *in vivo* colorectal cancer models
A. S. Goncharova, D. V. Khodakova, A. V. Galina, E. V. Zaikina, L. Z. Kurbanova, M. V. Mindar, S. V. Gurova 42

Role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and catecholamine factors in independent and primary multiple types of tumor growth
E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova, Yu. A. Pogorelova, N. D. Cheryarina, L. K. Trepitaki, I. V. Neskubina, A. A. Vereskunova, I. M. Kotieva, K. A. Shumarin, A. I. Shikhlyarova, I. A. Goroshinskaya 52

Evaluation of Toll-like receptors expression in terms of colon cancer
E. A. Dzhenkova, E. A. Mirzoyan, A. B. Sagakyants, E. S. Bondarenko, E. Yu. Zlatnik, A. V. Shaposhnikov, E. N. Kolesnikov, O. Yu. Kaymakchi, A. V. Dashkov, G. V. Kaminskiy, A. G. Milakin, S. A. Malinin S. A., D. A. Savchenko, L. Kh. Chalkhakhyan 63

Surgery

Zoning of the reaction of the tissues of the implantation area after prosthetic repair in abdominal hernias in experiment
E. E. Lukoyanychev, S. G. Izmailov, D. A. Evsyukov, V. O. Nikolskij, A. A. Mironov, A. V. Panyushkin 72

Possibilities of regulating the reaction of tissues of the implantation area with pyrimidine preparations after prosthetic repair of the hernia ring in the experiment
E. E. Lukoyanychev, S. G. Izmailov, D. A. Evsyukov, V. O. Nikolskij, A. A. Mironov, A. V. Panyushkin 83

Urology

Prognostic significance of the logistic regression model for assessing the risk of recurrence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy
S. A. Reva, A. V. Arnautov, O. A. Klitsenko, S. B. Petrov..... 96

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

Онкология

Сравнительная оценка результатов выполненных D2 и D3 лимфодиссекций в хирургии рака ободочной кишки
О. И. Кит, Е. А. Дженкова, Э. А. Мирзоян, Ю. А. Геворкян, Е. Н. Колесников, А. В. Снежко 10

Опыт применения дендритных вакцин в лечении пациентов с рецидивными глиомами
М. Ю. Рыков, И. С. Долгополов 18

Исследование антиоксидантного статуса и количества двунитевых разрывов ДНК на моделях опухолевого поражения головного мозга метастазами немелкоклеточного рака легкого *in vivo*
Е. В. Заикина, И. А. Аллилуев, Ю. Н. Лазутин, Ю. В. Пржедецкий, Ю. С. Шатова, М. А. Енгибарян, Е. Ф. Комарова, Д. А. Харагезов, А. В. Галина, А. А. Киблицкая, М. В. Миндарь, Л. З. Курбанова..... 30

Сравнение эффективности способов контрастирования *in vivo* моделей колоректального рака
А. С. Гончарова, Д. В. Ходакова, А. В. Галина, Е. В. Заикина, Л. З. Курбанова, М. В. Миндарь, С. В. Гурова..... 42

Роль факторов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и катехоламинов при самостоятельном и первично-множественном вариантах роста опухоли
Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова, Ю. А. Погорелова, Н. Д. Черярина, Л. К. Трепитаки, И. В. Нескубина, А. А. Верескунова, И. М. Котиева, К. А. Шумарин, А. И. Шихлярова, И. А. Горошинская 52

Оценка экспрессии Толл-подобных рецепторов при раке ободочной кишки
Е. А. Дженкова, Э. А. Мирзоян, А. Б. Сагакянц, Е. С. Бондаренко, Е. Ю. Златник, А. В. Шапошников, Е. Н. Колесников, О. Ю. Каймакчи, А. В. Дашков, Г. В. Каминский, А. Г. Милакин, С. А. Малинин, Д. А. Савченко, Л. Х. Чалхахян 63

Хирургия

Зонирование реакции тканей области имплантации после протезирующей пластики при грыжах живота в эксперименте
Е. Е. Лукоянычев, С. Г. Измайлов, Д. А. Евсюков, В. О. Никольский, А. А. Миронов, А. В. Панюшкин 72

Возможности регулирования реакции тканей области имплантации препаратами пиримидинового ряда после протезирующей пластики грыжевых ворот в эксперименте
Е. Е. Лукоянычев, С. Г. Измайлов, Д. А. Евсюков, В. О. Никольский, А. А. Миронов, А. В. Панюшкин 83

Урология

Прогностическая значимость логистической регрессионной модели для оценки риска рецидива у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии
С. А. Рева, А. В. Арнаутов, О. А. Клиценко, С. Б. Петров 96

CONTENTS

Clinical case reports

Successful throb endarterectomy in a patient with occlusion of the internal carotid artery
V. V. Akhmetov, K. V. Mozharovskiy, M. S. Gapizov, R. V. Shilov, Yu. V. Chernikova, I. P. Dudanov 106

Repeated irreversible electroporation in a locally advanced pancreatic cancer
A. N. Polyakov, D. V. Podluzhnyi, N. E. Kudashkin, I. S. Bazin, B. M. Medvedeva, A. Yu. Syskova, D. M. Kantieva, Yu. I. Patyutko 114

Reviews

Male infertility along with the era of coronavirus infection SARS-CoV-2
N. G. Kulchenko, N. K. Druzhinina, G. I. Myandina 123

Global burden of colorectal cancer: epidemiology, risk factors
E. A. Medvedeva, G. G. Maryin, A. A. Leshchenko, M. V. Chernogorova, M. B. Dolgova, D. A. Nazarov, S. A. Ivanov 134

Health organization

Staff policy issues in scientific research
O. V. Armashevskaya, L. I. Menshikova 147

СОДЕРЖАНИЕ

Клинические наблюдения

Успешная тромбэндартерэктомия у пациента с окклюзией внутренней сонной артерии
В. В. Ахметов, К. В. Можаровский, М. С. Гапизов, Р. В. Шилов, Ю. В. Черникова, И. П. Дуданов 106

Случай повторного применения необратимой электропорации при местнораспространенном раке поджелудочной железы
А. Н. Поляков, Д. В. Подлужный, Н. Е. Кудашкин, И. С. Базин, Б. М. Медведева, А. Ю. Сыскова, Д. М. Кантиева, Ю. И. Патютко 114

Обзоры

Мужское бесплодие в эпоху коронавирусной инфекции SARS-CoV-2
Н. Г. Кульченко, Н. К. Дружинина, Г. И. Мяндина 123

Глобальное бремя колоректального рака: эпидемиология, факторы риска
Е. А. Медведева, Г. Г. Марьин, А. А. Лещенко, М. В. Черногорова, М. Б. Долгова, Д. А. Назаров, С. А. Иванов 134

Организация здравоохранения

Вопросы кадровой политики в научных исследованиях
О. В. Армашевская, Л. И. Меньшикова 147

Исследования и практика в медицине 2022, Т. 9, № 4, С. 10-17

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ОНКОЛОГИЯ
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫПОЛНЕННЫХ D2 И D3 ЛИМФОДИССЕКЦИЙ В ХИРУРГИИ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

О. И. Кит, Е. А. Дженкова, Э. А. Мирзоян✉, Ю. А. Геворкян, Е. Н. Колесников, А. В. Снежко

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Провести оценку общей выживаемости больных после выполненных стандартной и расширенной лимфодиссекций (D2- и D3-лимфодиссекций соответственно) при раке ободочной кишки (РОК) и оценить частоту послеоперационных осложнений и динамику послеоперационного восстановления.
Материалы и методы. В исследование включены 50 больных РОК в возрасте от 39 до 84 лет.
Результаты. Для сравнительной оценки общей выживаемости, частоты послеоперационных осложнений и динамики послеоперационного восстановления пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от объема лимфодиссекции. 1-ая группа – 23 пациента (46 %), которым была выполнена D2 лимфодиссекция, 2-ая – 27 (54 %), которым были выполнены оперативные вмешательства с D3 лимфодиссекцией. В раннем послеоперационном периоде у 8 (16 %) больных развились осложнения. По классификации Clavien-Dindo у 5 пациентов из 1-ой группы возникли хирургические осложнения I степени, у одного – III b степени. У 2 пациентов из 2-ой группы – осложнения III b степени. Достоверных различий между группами по времени появления перистальтики, газов и стула, начало приема жидкостей и пищи не обнаружено. Выявлено достоверное увеличение продолжительности пребывания после выявленных открытых операций по сравнению с группой пациентов, у которых использовался лапароскопический доступ. При оценки общей выживаемости в двух сравниваемых группах не было выявлено статистически значимых различий (p = 0,918).
Заключение. Таким образом, частота послеоперационных осложнений, требующих повторного хирургического вмешательства, после выполнения D3 лимфодиссекции была сопоставима со сравниваемой группой. Выполнение хирургического вмешательства с D3 лимфодиссекцией не повлияло на динамику послеоперационного восстановления и на общую выживаемость пациентов.

Ключевые слова:
колоректальный рак, рак ободочной кишки, D2/D3 лимфодиссекция, послеоперационное восстановление, общая выживаемость

Для корреспонденции:
Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0328-9714
SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948
ResearcherID: AAZ-2780-2021
Scopus Author ID: 57221118516

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Кит О. И., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Геворкян Ю. А., Колесников Е. Н., Снежко А. В. Сравнительная оценка результатов выполненных D2 и D3 лимфодиссекций в хирургии рака ободочной кишки. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 10-17.
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-1

Статья поступила в редакцию 04.02.2022; одобрена после рецензирования 08.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Кит О. И., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Геворкян Ю. А., Колесников Е. Н., Снежко А. В., 2022

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 10-17

ORIGINAL ARTICLE. ONCOLOGY

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-1

COMPARATIVE ASSESSMENT OF RESULTS OF D2 AND D3 LYMPH NODE DISSECTIONS IN TERMS OF COLON CANCER SUGERY

O. I. Kit, E. A. Dzhenkova, E. A. Mirzoyan✉, Yu. A. Gevorkyan, E. N. Kolesnikov, A. V. Snezhko

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

✉ ellada.mirzoyab@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. Was to evaluate overall survival of CC patients after D2 and D3 lymph node dissections and assess the frequency of postoperative complications and dynamics of postoperative recovery.

Materials and methods. The study included 50 CC patients aged 39–84 years.

Results. The comparative assessment of the overall survival, frequency of postoperative complications and dynamics of postoperative recovery was performed in patients divided into 2 groups depending on the lymph node dissection extent. Group 1 included 23 patients (46 %) with D2 lymph node dissection, group 2–27 patients (54 %) with D3 lymph node dissection. 8 (16 %) patients developed complications in the early postoperative period. Patients in group 1 had grade I (5 patients) and grade IIIb (1 patient) surgical complications, according to the Clavien-Dindo classification. 2 patients in group 2 developed grade III b complications. No significant differences were found between groups in peristalsis, gases and bowel movement, starting eating and drinking. A significant increase in the number of postoperative bed-days was observed in patients who underwent open surgery, compared with the group with laparoscopic access. No statistically significant difference was found in the overall survival in patients of the two groups (p = 0.918).

Conclusion. The rates of postoperative complications that required repeated surgery were comparable between the groups with D2 and D3 lymph node dissections. D3 lymph node dissection did not affect the dynamics of postoperative recovery and the overall survival of patients.

Keywords:
colorectal cancer, colon cancer, D2/D3 lymph node dissection, postoperative recovery, overall survival

For correspondence:
Ellada A. Mirzoyan – PhD student, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0328-9714
SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948
ResearcherID: AAZ-2780-2021
Scopus Author ID: 57221118516

Funding: this work was not funded.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Kit O. I., Dzhenkova E. A., Mirzoyan E. A., Gevorkyan Yu. A., Kolesnikov E. N., Snezhko A. V. Comparative assessment of results of D2 and D3 lymph node dissections in term of colon cancer surgery. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 10-17. (In Russ.).
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-1

The article was submitted 04.02.2022; approved after reviewing 08.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день колоректальный рак (КРР) остается актуальной проблемой современной онкологии и занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости [1]. Более 60 % всех случаев КРР приходятся на рак ободочной кишки (РОК), уровень заболеваемости и смертности от которого остается на достаточно высоком уровне [2; 3].

Со временем изменились подходы в лечении пациентов с КРР. Основным методом по-прежнему остается хирургический, который претерпел ряд изменений, а определение оптимального объема вмешательства при РОК до сих пор остается актуальной проблемой онкопроктологии [4].

Имеются данные, которые свидетельствуют о лучших непосредственных и отдаленных результатах оперативных вмешательств, выполненных на основании методики тотальной мезоколонэктомии (complete mesocolon excision, CME). В некоторых европейских странах и Северной Америке D3 лимфодиссекция не выполняется в повседневной практике, в отличие от ряда восточных стран. Однако, уровень перевязки сосудов остается предметом научных споров [5].

Цель исследования: провести сравнительный анализ общей выживаемости больных после выполненных стандартной и расширенной лимфодиссекций (D2- и D3-лимфодиссекций соответственно) при РОК, а также оценить частоту послеоперационных осложнений и динамику послеоперационного восстановления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 50 больных с верифицированным РОК, проходившие лечение в отделении абдоминальной онкологии № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России за период с 2017 по 2019 гг. Пациенты находились в возрастном диапазоне 39–84 лет. Женщин было больше, чем мужчин (58 и 42 % соответственно). Средний возраст жен-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов, разделенных в зависимости от объема выполненной лимфодиссекции
Table 1. Clinical characteristics of patients, divided into the groups according to the amount of lymph node dissection procedure they underwent

Клинические характеристики / Clinical characteristics	Группа 1–23 пациента- D2 / D2- Patients 1–23 Group		Группа 2–27 пациентов- D3 / D3- Patients 2–27 group	
	Абсолютное/ Absolute	Относительное / Relative	Абсолютное/ Absolute	Относительное / Relative
Пол: / Sex:				
М / M	9	18 %	12	24 %
Ж / F	14	28 %	15	60 %
Средний возраст, л / Average age, y.o.	68		67	
Локализация опухоли: / Tumor localization				
Правая половина ободочной кишки / Right half part of the Transverse colon	13	26 %	11	22 %
	2	4 %	3	6 %
Левая половина ободочной кишки сигмовидная кишка / Left half part of transverse colon sigmoid colon	10	20 %	13	26 %
Стадия: / Stage				
I	2	4 %	2	4 %
II A	16	32 %	13	26 %
II B			1	2 %
III B	5	10 %	10	20 %
III C			1	2 %
Гистологический анализ / Histological analysis				
G1	2	4 %		
G2	20	40 %	26	52 %
G3	1	2 %	1	2 %
Химиотерапевтическое лечение: / Chemotherapeutic treatment				
да / yes	8	16 %	10	20 %
нет / no	15	30 %	17	34 %

щин составил 69,2 ± 0,4, мужчин – 65 ± 0,9 лет. У 30 больных (60 %) была выявлена II стадия заболевания, у 16 (32 %) – III стадия, а у 4 (8 %) – I. У 24 пациентов (48 %) опухоль локализовалась в правой половине ободочной кишки, у 5 (10 %) – в левой половине и у 21 (42 %) – в сигмовидной кишке. Всем пациентам на первом этапе проводили хирургическое лечение. В 37 случаях (74 %) использовался лапароскопический доступ, а в 13 (26 %) – открытый. 23 (46 %) пациентам была выполнена стандартная лимфоденэктомия (D2), 27(54 %) – расширенная (D3).

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 13.0 («StatSoft», USA), Microcoft Excel, SPSS Statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам послеоперационного гистологического анализа у всех пациентов была выявлена аденокарцинома с различной степенью дифференцировки опухоли. Для сравнительной оценки общей выживаемости, частоты послеоперационных осложнений и динамики послеоперационного восстановления пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от объема лимфодиссекции. Первую группу составили 23 пациента (46 %), которым была выполнена D2 лимфодиссекция, вторую – 27 (54 %), которым были выполнены оперативные вмешательства с D3 лимфодиссекцией. Более детальная клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

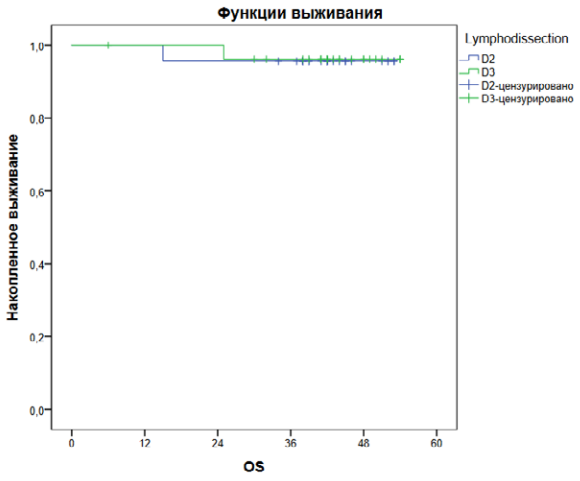


Рис. 1. Анализ выживаемости пациентов в зависимости от стадии заболевания (p = 0,918).

Fig. 1. Patients survival analysis relying on disease stage (p = 0.918).

В раннем послеоперационном периоде у 8 (16 %) больных развились осложнения. Согласно классификации Clavien-Dindo, у 5 пациентов, которым была выполнена D2 лимфодиссекция, возникли хирургические осложнения I степени (любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства, а у одного – III b степени (требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство). В группе, где была выполнена D3 лимфодиссекция, у 2 пациентов – III b степени.

При оценке динамики и темпов восстановления пациентов после выполненных оперативных вмешательств оценивались следующие критерии: начало перистальтики, появление газов и стула, начало приема жидкостей и пищи. Статистически достоверных различий между группами по данным критериям обнаружено не было, однако выявлено достоверное увеличение продолжительности нахождения в стационаре в послеоперационном периоде после выявленных открытых оперативных вмешательств по сравнению с группой, у которой использовался лапароскопический доступ (18,3 ± 2,1 и 10,1 ± 4,3 суток соответственно). При оценки общей выживаемости в двух сравниваемых группах не было выявлено статистически значимых различий (p = 0,918) (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в Японии (1977 г.) была предложена D3-лимфодиссекция в хирургии РОК, включающая удаление параколических, промежуточных и центральных лимфатических узлов (л.у.) [6]. При опухолях правосторонней локализации удаляются все группы л.у., располагающиеся вдоль ветвей верхней брыжеечной артерии, а при опухолях левой половины ободочной кишки удаляются все л.у., находящиеся вдоль ствола нижней брыжеечной артерии [7]. В Европейских странах акцент, напротив, делается на принципы эмбрионально-ориентированной хирургии с определением слоя мобилизации ободочной кишки и тотальной мезоколонэктомии (complete mesocolon excision – CME).

В литературе имеются данные, которые свидетельствуют о хороших результатах оперативных вмешательств, которые выполнены с использованием принципов эмбрионально-ориентированной хирургии и CME. В некоторых европейских странах и Северной Америке D3-лимфодиссекция не выполняется в повседневной практике, в отличие от ряда восточных стран. Однако, использование методики CME в сочетании с высокой перевязкой сосудов (central vascular ligation, CVL) остается предметом научных

споров [8; 9]. Существует мнение, что CME с CVL, соответствуя всем принципам онкохирургии, имеет преимущество: удаление максимального числа л.у. способствует точному стадированию заболевания, подбору адекватной адъювантной лекарственной терапии [10].

Существует и противоположное мнение, что удаление всех брыжеечных л.у. является излишним, а эффективность D3 лимфодиссекции недоказанной [11; 12].

Опубликованы работы, свидетельствующие о снижении частоты местных рецидивов и увеличении общей 5-летней выживаемости после хирургических вмешательств с использованием методики CME+CVL [13–22]. Однако увеличения частоты интра- и послеоперационных осложнений обнаружено не было.

В ретроспективном исследовании K. Kotake и соавт. были изучены преимущества D3-лимфодиссекции при РОК. По результатам проведенного анализа выявлено, D3 лимфодиссекция способствует увеличению общей выживаемости по сравнению с группой пациентов, которым выполнена D2 лимфодиссекция. Также было отмечено, что при выполнении D3 лимфодиссекции удаляется большее число л.у., чем при стандартной (21,8 и 14,9 соответственно), что несомненно сказывается на более точном стадировании процесса и подборе оптимального варианта дальнейшей терапии [23].

В нашей стране в 2017 г. было начато международное многоцентровое рандомизированное исследование COLD Trial, основной целью которого является оценка и сравнение общей 5-летней выживаемости после выполненных D2- и D3-лимфодиссекции при РОК. Пациенты с резектабельным РОК рандомизированы для выполнения оперативного вмешательства с D2- или D3-лимфодиссекциями в равном соотношении. В 2020 г. были представлены результаты по первым 100 пациентам. Смертельных случаев не было. Уровень 30-дневной послеоперационной заболеваемости составил 47 % в группе D2 и 48 % в группе D3 с отношением риска 1,04 (95 % CI от 0,68 до 1,58) (p = 0,867). Послеоперационное восстановление, частота осложнений и повторных госпитализаций не отличались между группами. N-положительный статус чаще встречался в группе D3 (46 % против 26 % в группе D2) с отношением риска 1,81 (95 % ДИ от 1,01 до 3,24) (p = 0,044). Авторами сделан вывод, что D3 лимфодиссекция возможна и может быть связана с лучшим стадированием процесса [4; 5].

Выводы:

1. Частота послеоперационных осложнений, требующих повторного хирургического вмешательства, после выполнения D3 лимфодиссекции была сопоставима со сравниваемой группой (4 % и 2 % соответственно).

2. Выполнение хирургического вмешательства с D3 лимфодиссекцией не повлияло на динамику послеоперационного восстановления пациентов, а использование лапароскопических технологий привело к меньшей продолжительности пребывания пациентов в стационаре.

3. При оценке общей выживаемости в двух сравниваемых группах не было выявлено статистически значимых различий (p = 0,918).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав имеющуюся базу данных, можно сделать следующие заключения. С одной стороны, доказана связь между количеством удаленных л.у. и более точным определением N статуса, что важно для оценки прогноза клинического течения и дальнейшего определения необходимости проведения адъювантной терапии. С другой стороны, неоспоримым является факт, что D3-лимфодиссекция может увеличить риск интраоперационного повреждения сосудов. Результаты изучения частоты послеоперационных осложнений в наших сравниваемых группах были сопоставимы, а выполнение D3-лимфодиссекции не повлияло на динамику послеоперационного восстановления пациентов. Однако, в следствии отсутствия убедительной доказательной базы, сложно рассуждать о преимуществах и отдаленных результатах выполнения D2- и D3- лимфодиссекций в хирургии РОК. Набор пациентов в некоторые крупные исследования продолжается и по сей день, а публикация результатов других ожидается в скором времени.

Список источников

1. Ansa BE, Coughlin SS, Alema-Mensah E, Smith SA. Evaluation of Colorectal Cancer Incidence Trends in the United States (2000-2014). J Clin Med. 2018 Jan 30;7(2):22. https://doi.org/10.3390/jcm7020022

2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021, 252 с.

3. Осомбаев М. Ш., Джекшенов М. Д., Сатыбалдиев О. А., Абдрасулов К. Д., Макимбетов Э. К., Кузикеев М. А. Эпидемиология колоректального рака. Научное обозрение. Медицинские науки. 2021;1:37–42. https://doi.org/10.17513/srms.1169

4. Karachun A, Panaiotti L, Chernikovskiy I, Achkasov S, Gevorkyan Y, Savanovich N, et al. Short-term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing D2 versus D3 lymph node dissection for colonic cancer (COLD trial). Br J Surg. 2020 Apr;107(5):499–508. https://doi.org/10.1002/bjs.11387

5. Карачун А. М., Панайотти Л. Л., Петров А. С. Выбор оптимального объема лимфодиссекции в хирургическом лечении рака ободочной кишки: протокол клинического исследования. Тазовая хирургия и онкология. 2017;5(2):11–19. https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-2-11-19
6. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part II. Histopathological classification. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. Jpn J Surg. 1983 Nov;13(6):574–598. https://doi.org/10.1007/bf02469506
7. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2015 Apr;20(2):207–239. https://doi.org/10.1007/s10147-015-0801-z
8. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. Lancet. 2000 Jul 8;356(9224):93–96. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02469-7
9. Sondenaa K, Quirke P, Hohenberger W, Sugihara K, Kobayashi H, Kessler H, et al. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: proceedings of a consensus conference. Int J Colorectal Dis. 2014 Apr;29(4):419–428. https://doi.org/10.1007/s00384-013-1818-2
10. Tsai HL, Lu CY, Hsieh JS, Wu DC, Jan CM, Chai CY, et al. The prognostic significance of total lymph node harvest in patients with T2-4N0M0 colorectal cancer. J Gastrointest Surg. 2007 May;11(5):660–665. https://doi.org/10.1007/s11605-007-0119-x
11. Willaert W, Ceelen W. Extent of surgery in cancer of the colon: is more better? World J Gastroenterol. 2015 Jan 7;21(1):132–138. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.132
12. Willaert W, Mareel M, Van De Putte D, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P, Ceelen W. Lymphatic spread, nodal count and the extent of lymphadenectomy in cancer of the colon. Cancer Treat Rev. 2014 Apr;40(3):405–413. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.09.013
13. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. Colorectal Dis. 2009 May;11(4):354–364. https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x
14. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, et al. Danish Colorectal Cancer Group. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):161–168. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71168-4
15. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bissett IP, Newland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. Dis Colon Rectum. 2003 Jul;46(7):860–866. https://doi.org/10.1007/s10350-004-6673-3
16. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. J Natl Cancer Inst. 2007 Mar 21;99(6):433–441. https://doi.org/10.1093/jnci/djk092
17. Eiholm S, Ovesen H. Total mesocolic excision versus traditional resection in right-sided colon cancer - method and increased lymph node harvest. Dan Med Bull. 2010 Dec;57(12):A4224.
18. Galizia G, Lieto E, De Vita F, Ferraraccio F, Zamboli A, Mabilia A, Auricchio A, Castellano P, Napolitano V, Orditura M. Is complete mesocolic excision with central vascular ligation safe and effective in the surgical treatment of right-sided colon cancers? A prospective study. Int J Colorectal Dis. 2014 Jan;29(1):89–97. https://doi.org/10.1007/s00384-013-1766-x
19. Mukai M, Ito I, Mukoyama S, Tajima T, Saito Y, Nakasaki H, et al. Improvement of 10-year survival by Japanese radical lymph node dissection in patients with Dukes' B and C colorectal cancer: a 17-year retrospective study. Oncol Rep. 2003 Jul-Aug;10(4):927–934.
20. Siani LM, Pulica C. Laparoscopic complete mesocolic excision with central vascular ligation in right colon cancer: Long-term oncologic outcome between mesocolic and non-mesocolic planes of surgery. Scand J Surg. 2015 Dec;104(4):219–226. https://doi.org/10.1177/1457496914557017
21. Storli KE, Søndenaa K, Furnes B, Nesvik I, Gudlaugsson E, Bukholm I, Eide GE. Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I-II. Tech Coloproctol. 2014 Jun;18(6):557–564. https://doi.org/10.1007/s10151-013-1100-1
22. Tagliacozzo S, Accordino M, Tocchi A. Extended lymphadenectomy during resection of cancer of the right colon. Eur J Surg. 1994 Mar;160(3):179–181.
23. Kotake K, Mizuguchi T, Moritani K, Wada O, Ozawa H, Oki I, Sugihara K. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. Int J Colorectal Dis. 2014 Jul;29(7):847–852. https://doi.org/10.1007/s00384-014-1885-z

References

1. Ansa BE, Coughlin SS, Alema-Mensah E, Smith SA. Evaluation of Colorectal Cancer Incidence Trends in the United States (2000-2014). J Clin Med. 2018 Jan 30;7(2):22. https://doi.org/10.3390/jcm7020022
2. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: P. A. Herzen MNIOI – Branch of the National Medical Research Radiological Center, 2021, 252 p.
3. Osombaev MSh, Dzhekshenov MD, Satybaldiev OA, Abdrasulov KD, Makimbetov EK, Kuzikeev MA. Epidemiology of colorectal cancer. Scientific Review. Medical Sciences. 2021;1:37–42. (In Russ.). https://doi.org/10.17513/srms.1169

4. Karachun A, Panaiotti L, Chernikovskiy I, Achkasov S, Gevorkyan Y, Savanovich N, et al. Short-term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing D2 versus D3 lymph node dissection for colonic cancer (COLD trial). Br J Surg. 2020 Apr;107(5):499–508. https://doi.org/10.1002/bjs.11387
5. Karachun AM, Panayotti LL, Petrov AS. The choice of optimal lymph node dissection extent in surgical treatment for colon cancer: protocol the clinical trial. Pelvic Surgery and Oncology. 2017;7(2):11–19. (In Russ.). https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-2-11-19
6. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part II. Histopathological classification. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. Jpn J Surg. 1983 Nov;13(6):574–598. https://doi.org/10.1007/bf02469506
7. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2015 Apr;20(2):207–239. https://doi.org/10.1007/s10147-015-0801-z
8. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. Lancet. 2000 Jul 8;356(9224):93–96. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02469-7
9. Sondenaa K, Quirke P, Hohenberger W, Sugihara K, Kobayashi H, Kessler H, et al. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: proceedings of a consensus conference. Int J Colorectal Dis. 2014 Apr;29(4):419–428. https://doi.org/10.1007/s00384-013-1818-2
10. Tsai HL, Lu CY, Hsieh JS, Wu DC, Jan CM, Chai CY, et al. The prognostic significance of total lymph node harvest in patients with T2-4N0M0 colorectal cancer. J Gastrointest Surg. 2007 May;11(5):660–665. https://doi.org/10.1007/s11605-007-0119-x
11. Willaert W, Ceelen W. Extent of surgery in cancer of the colon: is more better? World J Gastroenterol. 2015 Jan 7;21(1):132–138. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.132
12. Willaert W, Mareel M, Van De Putte D, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P, Ceelen W. Lymphatic spread, nodal count and the extent of lymphadenectomy in cancer of the colon. Cancer Treat Rev. 2014 Apr;40(3):405–413. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.09.013
13. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. Colorectal Dis. 2009 May;11(4):354–364. https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x
14. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, et al. Danish Colorectal Cancer Group. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):161–168. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71168-4
15. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bissett IP, Newland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. Dis Colon Rectum. 2003 Jul;46(7):860–866. https://doi.org/10.1007/s10350-004-6673-3
16. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. J Natl Cancer Inst. 2007 Mar 21;99(6):433–441. https://doi.org/10.1093/jnci/djk092
17. Eiholm S, Ovesen H. Total mesocolic excision versus traditional resection in right-sided colon cancer - method and increased lymph node harvest. Dan Med Bull. 2010 Dec;57(12):A4224.
18. Galizia G, Lieto E, De Vita F, Ferraraccio F, Zamboli A, Mabilia A, Auricchio A, Castellano P, Napolitano V, Orditura M. Is complete mesocolic excision with central vascular ligation safe and effective in the surgical treatment of right-sided colon cancers? A prospective study. Int J Colorectal Dis. 2014 Jan;29(1):89–97. https://doi.org/10.1007/s00384-013-1766-x
19. Mukai M, Ito I, Mukoyama S, Tajima T, Saito Y, Nakasaki H, et al. Improvement of 10-year survival by Japanese radical lymph node dissection in patients with Dukes' B and C colorectal cancer: a 17-year retrospective study. Oncol Rep. 2003 Jul-Aug;10(4):927–934.
20. Siani LM, Pulica C. Laparoscopic complete mesocolic excision with central vascular ligation in right colon cancer: Long-term oncologic outcome between mesocolic and non-mesocolic planes of surgery. Scand J Surg. 2015 Dec;104(4):219–226. https://doi.org/10.1177/1457496914557017
21. Storli KE, Søndenaa K, Furnes B, Nesvik I, Gudlaugsson E, Bukholm I, Eide GE. Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I-II. Tech Coloproctol. 2014 Jun;18(6):557–564. https://doi.org/10.1007/s10151-013-1100-1
22. Tagliacozzo S, Accordino M, Tocchi A. Extended lymphadenectomy during resection of cancer of the right colon. Eur J Surg. 1994 Mar;160(3):179–181.
23. Kotake K, Mizuguchi T, Moritani K, Wada O, Ozawa H, Oki I, Sugihara K. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. Int J Colorectal Dis. 2014 Jul;29(7):847–852. https://doi.org/10.1007/s00384-014-1885-z

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3061-6108, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

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

Мирзоян Эллада Арменовна✉ – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0328-9714, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Геворкян Юрий Артушевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1957-7363, SPIN: 8643-2348, AuthorID: 711165

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

Снежко Александр Владимирович – д.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3998-8004, SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135, Scopus Author ID: 6701854863

Information about authors:

Oleg I. Kit – academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, general director, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3061-6108, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

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

Ellada A. Mirzoyan✉ – PhD student, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0328-9714, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Yuriy A. Gevorkyan – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of abdominal oncology No. 2, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1957-7363, SPIN: 8643-2348, AuthorID: 711165

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

Aleksandr V. Snezhko – Dr. Sci. (Med.), MD, surgeon at the abdominal oncology department No. 1, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3998-8004, SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135, Scopus Author ID: 6701854863

Вклад авторов:

Кит О. И., Дженкова Е. А. – научное редактирование, анализ данных;

Мирзоян Э. А. – написание текста;

Геворкян Ю. А., Колесников Е. Н., Снежко А. В. – техническое редактирование, оформление списка литературы.

Authors contribution:

Kit O. I., Dzhenkova E. A. – scientific editing, data analysis;

Mirzoyan E. A. – text writing;

Gevorkyan Yu. A., Kolesnikov E. N., Snezhko A. B. – technical editing, design of the references list.

Исследования и практика в медицине 2022, Т. 9, № 4, С. 18-29

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ОНКОЛОГИЯ
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-2

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕНДРИТНЫХ ВАКЦИН В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВНЫМИ ГЛИОМАМИ

М. Ю. Рыков[1]✉, И. С. Долгополов[2]

1. Российский государственный социальный университет, г. Москва, Российская Федерация
2. Тверской ГМУ, г. Тверь, Российская Федерация

✉ wordex2006@rambler.ru

Резюме

Цель исследования. Обосновать целесообразность клеточной иммунотерапии при лечении пациентов с рецидивами глиом высокой степени злокачественности и оценить безопасность инъекций аллогенных клеток непосредственно в спинномозговую жидкость.

Материалы и методы. В исследование включены 5 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет. У трех пациентов диагностирована анапластическая астроцитома (АА), у одного пациента – мультиформная глиобластома (МГ) (3-й рецидив), и еще у одного пациента – диффузная глиома ствола мозга (ДГ). Среднее время до развития первого рецидива составило 12 мес. (от 4 до 16 мес.), до развития второго – 5 мес. (от 1 до 8 мес.). Протокол иммунотерапии включал комбинированное введение аутологичной вакцины на основе дендритных клеток (ДВ) и повторные интратекальные / внутрижелудочковые инъекции донорских аллогенных иммунокомпетентных клеток в течение не менее 2 лет.

Результаты. У двух из трех пациентов с АА интервал без прогрессирования составил 67 и 71 мес. Один пациент с третьим рецидивом МГ жив без какой-либо терапии через 13,3 года после начала иммунотерапии. Среднее время наблюдения составило 67 мес., общая двухлетняя выживаемость составила 58 %. Два пациента умерли от прогрессирования заболевания в течение 6 и 7 мес. от начала иммунотерапии. За период лечения пациенты получали в среднем 20 (от 8 до 60) инъекций аллогенных иммунокомпетентных клеток и 18 (от 8 до 44) инъекций ДВ. Побочных эффектов не наблюдалось.

Заключение. Иммунотерапия может быть привлекательным вариантом для лечения пациентов со злокачественными глиомами высокой степени злокачественности, не поддающимися традиционной терапии, и заслуживает дальнейшего изучения.

Ключевые слова:
глиобластома, астроцитома, иммунотерапия, дендритная вакцина, адоптивная терапия аллогенными клетками, резервуар Оммайя

Для корреспонденции:
Рыков Максим Юрьевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», г. Москва, Российская Федерация.
Адрес: 129226, Российская Федерация, Москва, ул. Вильгельма Пика, д. 4
E-mail: wordex2006@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8398-7001
SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128
ResearcherID: R-9768-2016
Scopus Author ID: 57190262153

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Рыков М. Ю., Долгополов И. С. Опыт применения дендритных вакцин в лечении пациентов с рецидивными глиомами. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 18-29. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-2

Статья поступила в редакцию 18.02.2022; одобрена после рецензирования 01.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Рыков М. Ю., Долгополов И. С., 2022

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 18-29

ORIGINAL ARTICLE. ONCOLOGY

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-2

EXPERIENCE IN THE USE OF DENDRITIC VACCINES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT GLIOMAS

M. Yu. Rykov[1]✉, I. S. Dolgopolov[2]

1. Russian State Social University, Moscow, Russian Federation
2. Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

✉ wordex2006@rambler.ru

Abstract

Purpose of the study. To substantiate the expediency of cellular immunotherapy in the treatment of patients with relapses of high-grade gliomas and evaluate the safety of injecting allogeneic cells directly into the cerebrospinal fluid.

Materials and methods. Our study included 5 patients, median age 7,6 years (2–16). Three patients had anaplastic astrocytoma (AA) (1st recurrence – 1 patient, 2nd recurrence – 2 patients), 1 patient had glioblastoma multiforme (GBM) (3rd recurrence) and 1 had diffuse brainstem glioma (BSG). The median time to the first relapse was 12 months (4 to 16), to the second one was 5 months (1 to 8). The protocol of immunotherapy included combined administration of autologous dendritic cell-based vaccine (DV) and repeated intrathecal/intraventricular injections of donor allogenic immunocompetent cells (alloIC) for at least 2 years.

Results. Two of 3 patients with AA experienced a progression-free interval of 67 and 71 months One patient with 3rd GBM relapse is alive without any therapy 13.3 years after immunotherapy start. The median time of follow-up was 67 months with the 2-years overall survival was 58 %. Two patients died from disease progression within 6 and 7 months from the start of immunotherapy. Over the period of treatment the patients received a median of 20 (8 to 60) alloIC injections and 18 (8 to 44) DV administrations. No serious side-effect was observed.

Conclusion. Immunotherapy could be an attractive option for treating patients with high-grade malignant gliomas irresponsible to conventional therapy and is worthy of further investigation.

Keywords:
glioblastoma, astrocytoma, immunotherapy, dendritic vaccine, allogenic cell adoptive therapy, Ommaya reservoir

For correspondence:
Maksim Yu. Rykov – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the department of oncology, hematology and radiology, Russian State Social University, Moscow, Russian Federation.
Address: 4 Vilgelma Pika str., Moscow 129226, Russian Federation
E-mail: wordex2006@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8398-7001
SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128
ResearcherID: R-9768-2016
Scopus Author ID: 57190262153

Funding: this work was not funded.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Rykov M. Yu., Dolgopolov I. S. Experience in the use of dendritic vaccines in the treatment of patients with recurrent gliomas. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 18-29. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-2

The article was submitted 18.02.2022; approved after reviewing 01.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные глиомы (высокой степени злокачественности), такие как анапластические астроцитомы (степень III по классификации ВОЗ) и глиобластомы (степень IV по классификации ВОЗ), имеют неблагоприятный прогноз у детей, как и у взрослых. Глиобластома (ГБМ) является наиболее злокачественной из глиальных опухолей (степень IV) и составляет более половины всех первичных опухолей головного мозга в США с ежегодной распространенностью примерно 3,19 на 100 000 человек. В педиатрической практике частота возникновения анапластической астроцитомы/глиобластомы составляет 1,1–1,2 новых случаев на 100 000 детей в возрасте до 15 лет [1; 2]. Глиомы головного мозга представляют собой уникальную проблему из-за их высокоинвазивной природы, что приводит к почти 100 % частоте рецидивов даже в случаях полной тотальной резекции на основании рентгенологических критериев [3]. Более того, обычно наблюдается плохой ответ на существующее лечение из-за внутренней гетерогенности опухоли [4; 5]. Несмотря на комбинированное лечение, включающее хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию, средняя выживаемость этих пациентов остается неудовлетворительной. Средняя выживаемость пациентов с ГБМ составляет примерно 14 мес. даже при агрессивных режимах лечения [2; 6]. Общая 2-летняя выживаемость (ОВ) у взрослых пациентов, получивших послеоперационную лучевую терапию с последующим назначением темозоламида в адъювантом режиме составляет 38 %, а 3-летняя выживаемость не превышает 10–12 % [7–9]. Общая выживаемость детей с анапластической астроцитомой в течение 1-го года составляет 85,5 % и неуклонно снижается в течение следующих 2-го и 3-го года, достигая 70,9 % и 27,3 % соответственно. Медиана выживаемости пациентов с ГБМ снижается еще более значимо в течение первых 3 лет до 68,1 %, 23,7 % и 4,3 % соответственно [9].

Появление иммунотерапевтических подходов к лечению глиом породило новый оптимизм в отношении лечения злокачественных глиом [10; 11]. Большинство из этих стратегий сосредоточены на индукции специфических иммунных реакций против опухоль-ассоциированных антигенов, либо используют механизмы врожденного противоопухолевого иммунитета [12; 13]. Еще одним важным направлением иммунотерапии, привлекающим большое внимание, является использование дендритных вакцин [14]. Большое количество публикаций и исследований I–II фаз, представленных за последнее десятилетие в специальной литературе, свидетельствуют о том, что применение дендритных вакцин и адоптивной клеточной терапии является привлекательной опцией для пациентов с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности, прежде всего, за счет низкой токсичности и минимума побочных эффектов самой терапии. Эффективность иммунотерапии также не вызывает сомнения. Основными проблемами остается поиск мишеней для активации антигенпрезентирующих и цитотоксических клеток и непрогнозируемый характер ответа на иммунотерапию у конкретного пациента.

Мы представляем серию из 5 педиатрических пациентов с глиомами II–IV степени злокачественности, получивших комбинированную иммунотерапию на основе аллогенных иммунокомпетентных клеток от родственного донора и дендритной специфической противоопухолевой вакцины.

Цель исследования: обосновать целесообразность клеточной иммунотерапии при лечении пациентов с рецидивами глиом высокой степени злокачественности и оценить безопасность инъекций аллогенных клеток непосредственно в спинномозговую жидкость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Включение пациентов в исследование проводилось в 2006–2008 гг. В исследование включено 5 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет, из них у 2 больных диагностирована анапластическая астроцитома (АА) головного мозга, у 1 пациента АА спинного мозга C7-Th10, у 1 больного мультиформная глиобластома (МГБ) и у 1 больного диффузная опухоль моста (табл. 1).

В исследование были включены пациенты с опухолями, прогрессирующими после первичного лечения, или пациенты с рецидивами глиом. В одном случае речь шла о первом рецидива, в двух случаях о втором рецидиве и у одного пациента был диагностирован третий рецидив МГБ. Все пациенты получили максимально возможную химиолучевую терапию. В одном случае лучевая терапия не проводилась в связи с возрастом пациента. На момент включения в протокол во всех случаях обнаруживалась видимая на МРТ остаточная опухоль. Во всех случаях, кроме пациента с диффузной глиомой ствола, перед включением в исследование проводилась биопсия для получения опухолевого материала. В случае диффузной глиомы ствола опухолевый материал был получен из нескольких образцов опухолевой ткани, хранящейся в биобанке.

Все пациенты подписали информированное согласие. Данное исследование было реализовано как инициативная научно-исследовательская работа,

утвержденная на Ученом совете и одобренная этическим комитетом НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

При проведении исследования соблюдались принципы Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Программа терапии. При лечении пациентов применялась комбинированная схема иммунотерапии, включающая в себя интратекальные (интравентрикулярные) введения аллогенных лимфоцитов от родственного HLA частично-совместимого донора и дендритных вакцин, нагруженных опухолевым лизатом. Общая продолжительность лечения составляла 2 года или продолжалась до момента констатации явного прогрессирования опухоли. С периодичностью 1 раз в 3 мес. проводилась контрольная МРТ головного мозга. Наблюдение за пациентами продолжалось до момента гибели от прогрессирования опухолевого процесса или от других причин. Период наблюдения составил от 3 мес. до 12 лет.

Получение аллогенных иммунокомпетентных клеток. Близкие родственники пациентов были выбраны в качестве доноров аллогенных иммунокомпетентных клеток (аллоИК) для интратекальных (интравентрикулярных) трансфузий аллогенных лимфоцитов. В 2 случаях донором служила мать пациента, в 2 случаях отец и в 1 случае иммунокомпетентные клетки были получены от бабушки пациента. Несовместимость в паре донор / пациент по HLA составила 3/6 антигенов в 5 случаях и в 1 случае пара была совместима только по 1 из 6 HLA антигенам. Донорские лимфоциты были собраны методом цитафереза на непрерывно-поточном клеточном сепараторе после 4 дней стимуляции донора Г-КСФ. В среднем обрабатывалось 0,8 (0,75–1,2) объема циркулирующей крови донора. Продукт цитафереза в условиях ламинара был распределен равномерно на 20 доз, замораживался согласно стандартной методике с добавлением диметилсульфоксида (ДМСО) и хранился в криобанке в парах жидкого азота. Субпопуляции аллогенных лимфоцитов оценивали с помощью проточного ци-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. The characteristics of the patients involved in the study

№	Пол / Sex	Возраст, лет / Age, y.o.	Диагноз / Diagnosis	Событийность до включения в протокол / Events before inclusion in the protocol	Проводимое ранее лечение / Previous treatment
1	Ж / F	3,2	Диффузная опухоль моста / Diffuse pontine tumor	Первичный / Primary	ЛТ 54 Гр. + ТМЗ / RT 54 G + TMZ
2	М / M	11	АА спинного мозга 2-ой рецидив / Spinal cord AA 2nd relapse	1) Рецидив 1 / Relapse 1 2) Рецидив 2 / Relapse 2	Операция + ЛТ 45,8 Гр 1) операция + ТМЗ № 5 2) биопсия / Surery + RT 45.8 G 1) surgery + TMZ No. 5 2) biopsy
3	Ж / F	5,6	АА головного мозга 1-ый рецидив / Brain AA1st relapse	1) Рецидив 1 / Relapse 1	Операция + ЛТ 56Гр + ТМЗ 1) операция / Surgery + RT 56 G + TMZ 1) surgery
4	М / M	2	АА головного мозга 2-ой рецидив / Brain AA 2nd relapse	1) Рецидив 1 / Relapse 2) Рецидив 2 / Relapse 2	Операция + ТМЗ 1) операция + ПХТ (кармустин+иринотекан) 2) биопсия / Surgery + TMZ 1) surgery + PCT (carmustine+irinotecan) 2) biopsy
5	М / M	16	МГБ, 3-ий рецидив / GBM 3rd relapse	1) Рецидив 1 / Relapse 1 2) Рецидив 2 / Relapse 2 3) Рецидив 3 / Relapse 3	Операция + ЛТ 58 Гр + ТМЗ 1) операция + гамма-нож 25 Гр 2) операция + кибер-нож 20 Гр+ ХТ 3) биопсия / Surgery + RT 58 G + TMZ Surgery + gamma knife 25 G Surgery + CyberKnife 20 + CT Biopsy

тометрического анализа поверхностных маркеров, таких как CD34+, CD4+, CD8+, CD3-/CD56+, HLA-DR+ (табл. 2).

При применении клеточной иммунотерапии не производятся расчеты количества трансплантируемых клеток на 1 кг веса. Подобный расчет используется при проведении аутологичных и аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток на фоне проведения режима кондиционирования. Целями подобных трансплантаций является восстановление кроветворной и иммунной систем реципиента. Экспериментально выведена четкая зависимость скорости и полноты восстановления различных ростков кроветворения. Также расчет на 1 кг массы тела целевых клеток производится при системных иммунотерапиях различными субпопуляциями Т-лимфоцитов (трансфузия донорских лимфоцитов) после аллогенной трансплантации ГСК, и в случае трансфузии мезенхимальных клеток. При проведении системной иммунотерапии TIL, LAK и т.п., а также локальной иммунотерапии (внутриопухолевой, интратекальной, внутриплевральной) в литературе не приводится расчетов на 1 кг массы тела или площадь поверхности. Используется абсолютное число клеток в пределах 10^5–10^{11}. Учитывая локальный способ введения аллогенных иммунокомпетентных клеток, представляется, что роль может играть размер опухолевого очага в большей степени, чем рост, вес или возраст пациента. Подразумевается, что клетки, введенные за ГЭБ, подведенные максимально близко к очагу, не будут рассеиваться по организму, как если бы были введены в системный кровоток.

Первично оценка иммунного статуса пациентов не проводилась, так как пациенты находились на терапии высокими дозами дексаметазона (0,15–0,4 мг/кг) с целью контроля гидроцефально-гипертензионного синдрома. Применение кортикостероидов вызывает иммуносупрессию. В связи с этим дендритные вакцины включались в программу лечения после стабилизации состояния пациентов на фоне интратекальных введений аллогенных цитотоксических лимфоцитов и отмены кортикостероидов.

Получение антиген-презентирующих клеток и приготовление дендритных вакцин. Аутологичные дендритные клетки (ДК) были получены из мононуклеарных клеток периферической крови пациентов, которые были собраны методом лейкафереза через 1–2 недели после операции (биопсии). Для сбора 2–3 × 10^9 мононуклеарных клеток было обработано в среднем 0,7 (0,5–1,3) объема циркулирующей крови пациента. Стандартная методика подготовки ДВ и криоконсервации была описана ранее [15; 16]. Подробно методика представлена на рисунке 1. Зрелые ДК экспрессировали CD80, CD83, CD86, CCR7.

Проведение клеточной терапии. Одна доза ДВ, содержащая в среднем 2,8 (2,5–5,0) × 10^6 зрелых ДК вводилась внутрикожно в 4 участка тела вблизи крупных лимфатических коллекторов один раз в две недели в течение первых 3 мес., а затем каждые 4 недели в течение следующих 2 лет. АллоИК вводились интратекально путем спинномозговой пункции (интравентрикулярно при наличии резервуара Омайо) еженедельно в течение первых 3 мес. (всего 12 инъекций), затем один раз в месяц в течение последующих 9 мес. (всего 9 инъекций) после разморозки на водя-

Таблица 2. Состав сепарата донорских лимфоцитов по пациентам
Table 2. The compound of donor lymphocytic separation product for the patients

№	Пол / Sex	Возраст, лет / Age, y.o.	Диагноз / Diagnosis	Проточная флоуцитометрия / Flow cytometry		
				СД3+ × 10^9 / CD3+ × 10^9	СД56+/СД16+/СД3- × 10^9 / CD56+/CD16+/CD3- × 10^9	СД34+ × 10^7 / CD34+ × 10^7
1	Ж / F	3,2	Диффузная опухоль моста / Diffuse pontine tumor	4,1	0,9	3,2
2	М / M	11	АА спинного мозга 2-ой рецидив / Spinal cord AA 2nd relapse	16,8	1,2	10,1
3	Ж / F	5,6	АА головного мозга 1-ый рецидив / Spinal cord AA 1st relapse	3,9	0,8	4,3
4	М / M	2	АА головного мозга 2-ой рецидив / Spinal cord AA 2nd relapse	3,3	1,0	2,1
5	М / M	16	МГБ, 3-ий рецидив / GBM, 3rd relapse	4,3	1,7	6,3

ной бане и отмывки от ДМСО. Среднее количество введенных СД3+, СД56+/СД16+/СД3- и СД34+ клеток составило 6,5 × 10^8 (3,3–16,3), 1,1 × 10^8 (0,8–1,7) и 5,2 × 10^6 (2,1–10,1) соответственно.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием программы SPSS 22.0. Для изучения длительности выживаемости пациентов в течение 24 мес. после установления диагноза рецидива глиомы высокой степени злокачественности применен метод анализа дожития Каплана-Мейера. При проведении процедуры анализа выживаемости, цензурированными считали случаи дожития пациентов до окончания 24-месячного срока наблюдения. В качестве нецензурированных случаев рассматривали все случаи смерти пациентов в течение 24 мес. после включения в настоящее исследование [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Трое пациентов (1 с МГБ и 2 с АА головного мозга) прожили более 3 лет без признаков прогрессирования опухоли. Один пациент жив на настоящий момент с периодом наблюдения 13,3 года без признаков опухоли. Период безрецидивного течения у двух пациентов с АА головного мозга составил 67 и 71 мес., из них 39 и 47 мес. после окончания иммунотерапии (ИТ). Первый из двух пациентов с АА, взятый в исследование в возрасте 2 лет и не получивший лучевой терапии, скончался по месту жительства через 70 мес. от начала ИТ. Смерть наступила скоропостижно от отека мозга на фоне инфекции по данным персональной коммуникации с родителями пациента. У второго пациента развилась вторая опухоль в необлученной анатомической области головного мозга. Биопсия не проводилась. Пациент получал лечение по месту жительства по протоколу HIT-91 без эффекта и погиб от прогрессирования через 4 мес. от развития рецидива. В обоих случаях патоморфологическое исследование не поводилось в связи с отказом родителей. Двое пациентов (с диффузной опухолью моста АА спинного мозга) не ответили на терапию и погибли от прогрессирования на фоне ИТ через 5 и 6 мес. от начала терапии соответственно.

Медиана наблюдения за пациентами составила 67 мес. Двухлетняя ОВ составила 58 % (рис. 2).

Всего было проведено 121 введение аллоИК и 105 введений ДВ у 5 пациентов. Следует отметить низкую токсичность терапии. Из побочных эффектов отмечались кожная реакция в виде гиперемии в местах проведения вакцинации у 3-х больных по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Развитие ГЗТ отмечалось после второго введения у 1 пациента и у 2 пациентов ГЗТ развилась после третьего введения. В процессе продолжения терапии ГЗТ возникало после каждого введения дендритной вакцины внутрикожно у данных пациентов, что косвенно свидетельствует о формировании клеточного иммунитета на антигены опухоли. Максимальный размер инфильтрата в месте инъекции дендритной вакцины колебался между 7 и 9 мм. Не отмечалось тенденции к уменьшению реакции ГЗТ ни у одного из пациентов от момента формирования реакции до момента окончания терапии. У пациентов, у которых наблюдалась прогрессия опухоли на фоне иммунотерапии, не отмечено формирование реакции ГЗТ. При этом только 1 из 2 пациентов получал стероиды в момент начала ИТ в дозе 0,15 мг\кг дексаметазона, что может объяснить отсутствие формирования клеточного иммунитета на антигены опухоли. Можно

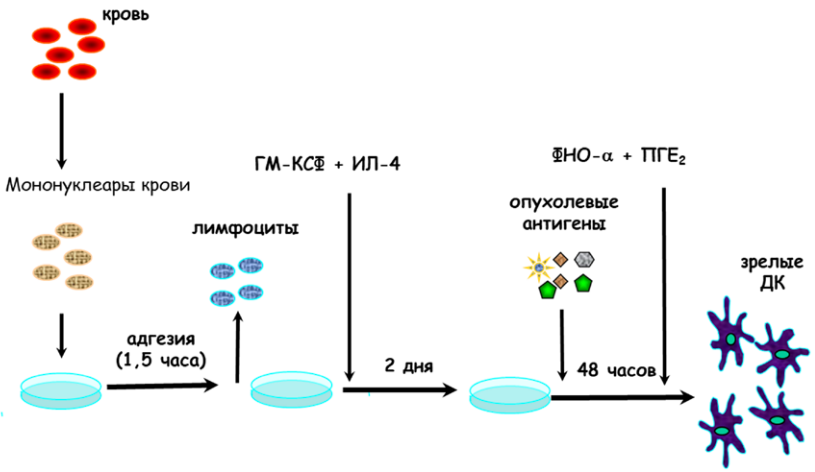


Рис. 1. Культивация дендритных клеток и приготовление дендритной вакцины.

Fig. 1. Dendritic cell cultivation and preparing the dendritic vaccine.

предположить, что формирование ГЗТ является косвенным ранним маркером ожидаемого ответа на данный тип ИТ. У 2 так же отмечалась локальная мышечная болезненность, лихорадка до 38 °С. Специального лечения указанные реакции не требовали, и купировались самостоятельно. На 121 интратекальное (интравентрикулярное) введение наблюдалось 8 (7 %) эпизодов постпункционного синдрома длительностью не более 24 часов, который не требовал интенсивного лечения.

Представляется важным и обязательным систематический контроль показателей иммунитета на фоне проведения иммунотерапии. К сожалению, в нашем исследовании, учитывая отсутствие данных по иммунному статусу пациентов перед включением в исследование и в ранний период его проведения (терапия кортикостероидами), исключалась возможность проведения полноценного анализа иммунного статуса на фоне клеточной терапии. В настоящее время существуют косвенные методы для определения активности иммунной системы на основании анализа растворимых рецепторов и цитокинов, возможность проведения которых отсутствовала в период проведения данного исследования. Это необходимо учитывать при планировании дальнейших клинических исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ

В случаях множественных рецидивов глиальных опухолей традиционная терапия, как правило, неэффективна. Последние исследования иммунотерапевтических подходов продемонстрировали значительный потенциал иммунотерапии для борьбы с ранее устойчивым раком, включая лечение

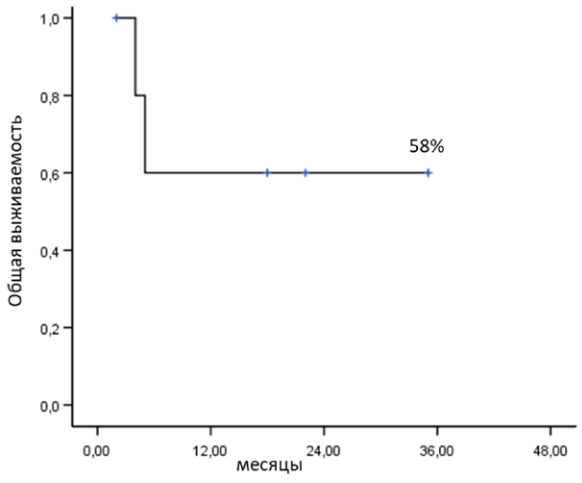


Рис. 2. Общая двухлетняя выживаемость пациентов с глиомами.

Fig. 2. General 2 year survival of patients with gliomas.

рецидивирующих опухолей ЦНС. В большинстве работ, включая клинические исследования 3 фазы, показали длительную стабилизацию заболевания у ряда пациентов и даже возможность достижения ремиссии глиальных опухолей, устойчивых к лучевой и химиотерапии [13; 18–20]. Проблемой, ограничивающей эффективность применения дендритных вакцин, является то, что МГБ является одной из самых иммунологически «холодных» опухолей, в которой инфильтрация цитотоксическими Т-клетками минимальна, а инфильтрация макрофагами и клетками микроглии преобладает [21]. Глиомы используют несколько механизмов, чтобы уклониться от контроля со стороны иммунной системы. Клетки МГБ и ее микроокружения способны секретировать ряд цитокинов, например, CCL-2 лиганд, который способствует миграции моноцитов и Т-регуляторных (Treg) клеток в опухоль, снижая таким образом цитотоксическое воздействие СД8+ лимфоцитов [22]. Клетки глиом способны экспрессировать лиганд программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) и также опосредовано подавлять функцию Т-клеток. Кроме того, факторы, секретируемые опухолевыми клетками, подавляют регуляцию молекул HLA-класса I и активируют синтез молекул HLA-класса II, что приводит к недостаточному цитотоксическому Т-клеточному ответу и смещению равновесия в сторону СД4 + Т-клеточного ответа [23]. Клетки МГБ и АА характеризуются низкой мутационной нагрузкой и низким уровнем дефицита репарации спаренных нуклеотидов [24]. Вместе эти характеристики глиальных опухолей ЦНС объясняют часто неудовлетворительные результаты, полученные при проведении того или иного вида иммунотерапии. В связи со сложностью патофизиологических механизмов и с необходимостью разработки стандартизированных и надежно воспроизводимых подходов к клеточно-опосредованным методам иммунотерапии, основное внимание в этой области уделяется комбинированным методикам, базирующимся на одновременном или последовательном использовании адоптивной Т и NK-клеточной терапии, различных типов противоопухолевых дендритных вакцин, ингибиторов контрольных точек иммунитета, цитокинов [13; 14].

Наша стратегия иммунотерапии основана на двух концепциях. Во-первых, на индуцировании собственного специфического иммунного ответа пациента путем инъекции аутологичной противоопухолевой цельноклеточной вакцины, нагруженной лизатом опухолевых клеток самого пациента. Данный подход позволяет дендритным клеткам представлять те антигены опухоли, которые наиболее актуальны для конкретной ситуации и специфически активировать иммунокомпетентные эффекторные клетки [25].

Ярким примером эффективности такой стратегии случит представленный в статье клинический случай, когда дендритная вакцина, приготовленная на базе опухолевого материала после очередного рецидива МГБ, позволила достичь выраженного клинического эффекта.

Wheeler et al. провели исследование, в котором 32 пациентам с МГБ (11 – первично диагностированных и 21 – рецидивных) вводили вакцину на основе ДК, нагруженных аутологичным опухолевым лизатом. У 53 % пациентов продукция антиген-направленного IFN-γ прогрессивно увеличивалась после вакцинации, достигая статистической значимости после двух вакцинаций и максимальных уровней после трех вакцинаций. При этом безрецидивный интервал у пациентов, ответивших на вакцинацию, составлял 642 ± 61 день по сравнению с 430 ± 50 дней у лиц, не ответивших на лечение повышением уровня IFN-γ [26]. Обращает на себя внимание тот факт, что в нашем исследовании у пациентов, ответивших на иммунотерапию, наблюдалась выраженная реакция периферических для зон введения вакцины лимфатических узлов и формирование реакции клеточного иммунитета. Клиническое исследование I/II фазы, проведенное группой японских ученых, показало достоверное увеличение медианы общей выживаемости у 18 пациентов с рецидивирующей МГБ, получивших ДВ, нагруженную опухолевым лизатом, по сравнению с контролем (480 дней против 400 дней). Это исследование также включало подгруппу пациентов, которые получали внутриопухолевое введение ДВ через резервуар Ommaya в дополнение к стандартным внутрикожным инъекциям и продемонстрировало безопасность данного метода [27]. В 2013 г. Vik-Mo et al. исследовали использование аутологичной противоопухолевой вакцины у пациентов с МГБ и обнаружили как наличие иммунного ответа у всех 7 пациентов, так и увеличение интервала до прогрессирования, который в 2,9 раз превышал аналогичный показатель в контрольной группе [28].

Во-вторых, параллельно с ДВ мы применили метод адоптивной клеточной иммунотерапии. Иммунокомпетентные клетки получали от близкородственных доноров и многократно вводили интратекально. Нами была выдвинута концепция, что неманипулированный пул иммунокомпетентных клеток, как различных субпопуляций Т-лимфоцитов, так и NK-клеток от донора, несовместимого по HLA антигенам, способен воздействовать на клетки глиомы как через MHC I и II классов, так и через KIR-активирующие рецепторы. Подобная стратегия с успехом используется при проведении частично-совместимых аллогенных трансплантаций у пациентов с лейкозами, лимфомами и солидными опухолями [29].

В литературе имеется несколько сообщений о безопасных интратуморальных или внутричерепных введениях аутологичных клеток LAK, сгенерированных in vitro, цитотоксических лимфоцитов или взвеси аутологичных мононуклеарных клеток [19]. Опыт внедрения аллогенных иммунокомпетентных клеток весьма ограничен. В литературе имеются единичные сообщения об инъекциях аллогенных донорских лимфоцитов непосредственно в спинномозговую жидкость интратекально или через резервуар Омайо [30]. В общей сложности у четырех пациентов, упоминаемых в этих работах, процедура была безопасной, сопровождалась лишь незначительными побочными эффектами, вероятно, вызванными процедурой люмбальной пункции, а не самим введением клеток. Во всех случаях менингеального рецидива острого и хронического лейкозов, была достигнута длительная ремиссия заболевания. В нашем исследовании никаких серьезных побочных эффектов, таких как иммуноопосредованная энцефалопатия или отек головного мозга, не наблюдалось после 121 интратекальной (интравентрикулярной) инъекции размороженных HLA-частично совместимых, неманипулированных иммунокомпетентных клеток крови от родственного донора. В 7 % случаев наблюдались транзиторные побочные эффекты, связанные с проведением спинномозговых пункций. Более того, наш протокол терапии обеспечивал высокое качество жизни пациентов, не имел системной токсичности, не требовал госпитализации в стационар и показал очевидную эффективность в ряде случаев.

К сожалению, механизм действия противоопухолевого эффекта этого терапевтического подхода в ЦНС и, особенно, в случае внутримозговых опухолей, остается неясным. Мы можем только предложить некоторые возможные объяснения. Во-первых, донорские аллогенные Т-лимфоциты и NK-клетки могут оказывать прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки в результате распознавания специфических антигенов, а также их функции, опосредованной KIR-рецепторами, связанными с основным комплексом гистосовместимости класса I. Некоторые данные в литературе о роли NK-клеток в противоопухолевом эффекте при внутричерепных новообразованиях подтверждают эту гипотезу [12; 13]. Во-вторых, когда донорские лимфоциты взаимодействуют с опухолевыми макрофагами и другими опухолевыми стромальными клетками, они повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера и обнажают клетки глиомы, делая их доступными для стимуляции реакции собственной иммунной системы пациента, которая была избирательно предварительно активирована аутологичной ДВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования указывают, что проведение специфической противоопухолевой иммунотерапии может являться дополнительным методом лечения у пациентов со злокачественными глиальными опухолями головного мозга в тех случаях, когда общепринятые подходы не привели к достижению ремиссии. На фоне проводимого лечения увеличилась общая и бессобытийная выживаемость у пациентов с неоднократными рецидивами опухоли. У 3 из 5 пациентов интервал без прогрессирования составил более 3 лет, а один пациент жив без признаков опухоли более 13 лет. Пациент находится под наблюдением. В процессе проведения терапии не наблюдалось каких-либо серьезных осложнений у больных, получающих иммунотерапию. Полученные нами данные показывают, что специфическая иммунотерапия имеет высокий лечебный потенциал и позволяет планировать дальнейшие широкомасштабные исследования в этом направлении с привлечением открытий в области молекулярной биологии и генетики последнего десятилетия.

Список источников

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016 Jun;131(6):803–820. https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1
2. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 Oct; 23(10):1985–1996. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0275
3. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. Neurosurgery. 2008 Mar; 62(3):564–576. https://doi.org/10.1227/01.neu.0000317304.31579.17
4. Cui Y, Tha KK, Terasaka S, Yamaguchi S, Wang J, Kudo K, et al. Prognostic Imaging Biomarkers in Glioblastoma: Development and Independent Validation on the Basis of Multiregion and Quantitative Analysis of MR Images. Radiology. 2016 Feb;278(2):546–553. https://doi.org/10.1148/radiol.2015150358
5. Ellingson BM. Radiogenomics and imaging phenotypes in glioblastoma: novel observations and correlation with molecular characteristics. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015 Jan;15(1):506. https://doi.org/10.1007/s11910-014-0506-0
6. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee ShU. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. Asian Pac J Cancer Prev. 2017 Jan 1;18(1):3–9. https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.3
7. Witthayanuwat S, Pesee M, Supaadirek C, Supakalin N, Thamronganantasakul K, Krusun S. Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(9):2613–2617. https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2613
8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987–996. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330
9. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. Neuro Oncol. 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1-v100. https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150
10. Auffinger B, Thaci B, Nigam P, Rincon E, Cheng Yu, Lesniak M. New therapeutic approaches for malignant glioma: in search of the Rosetta stone. F1000 Med Rep. 2012;4:18. https://doi.org/10.3410/m4-18
11. Rolle C, Sengupta S, Lesniak M. Challenges in clinical design of immunotherapy trials for malignant glioma. Neurosurg Clin N Am. 2010;21(1):201–214. https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.08.002
12. Chung DS, Shin HJ, Hong YK. A new hope in immunotherapy for malignant gliomas: adoptive T cell transfer therapy. J Immunol Res. 2014;2014:326545. https://doi.org/10.1155/2014/326545
13. Kang X, Zheng Y, Hong W, Chen X, Li H, Huang B, et al. Recent advances in immune cell therapy for glioblastoma. Front Immunol. 2020 Oct 21;11:544563. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.544563
14. Pellegatta S, Eoli M, Cuccarini V, Anghileri E, Pollo B, Pessina S, et al. Survival gain in glioblastoma patients treated with dendritic cell immunotherapy is associated with increased NK but not CD8 T cell activation in the presence of adjuvant temozolomide. Oncoimmunology. 2018;7(4):e1412901. https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1412901
15. Чкадуа Г. З, Борунова А. А., Шоуа И. Б., Долгополов И. С., Пименов Р. И., Михайлова И. Н. и др. Криоконсервация дендритных клеток человека для клинического применения. Российский биотерапевтический журнал. 2019;18(4):65–75. https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-18-4-65-75

16. Чкадуа Г. З., Заботина Т. Н., Буркова А. А., Тамаева З. Э., Огородникова Е. В., Жорданиа К. И., Кадагидзе З. Г. и др. Адаптирование методики культивирования дендритных клеток человека из моноцитов периферической крови для клинического применения. Российский биотерапевтический журнал. 2002;1(3):55–61.
17. Сырцова Л. Е., Косаговская И. И., Авксентьева М. В., Салахов Э. Д., Данишевский К. Д. Основы эпидемиологии и статистического анализа в общественном здоровье и управлении здравоохранением. Учебное пособие. 1-е изд. М., 2004, 194 с.
18. Lillehei KO, Mitchell DH, Johnson SD, McCleary EL, Kruse CA. Long-term follow-up of patients with recurrent malignant gliomas treated with adjuvant adoptive immunotherapy. Neurosurgery. 1991;28(1):16–23. https://doi.org/10.1097/00006123-199101000-00003
19. Hayes RL, Koslow M, Hiesiger EM, Hymes KB, Hochster HS, Moore EJ, et al. Improved long-term survival after intracavitary interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for adults with recurrent malignant glioma. J Cancer. 1995;76(5):840–852.
20. Han SJ, Zygourakis C, Lim M, Parsa AT. Immunotherapy for glioma: promises and challenges. Neurosurg Clin N Am. 2012;23(3):357–370. https://doi.org/10.1016/j.nec.2012.05.001
21. Ardon H, Van Gool SW, Verschuere T, Maes W, Fieuws S, Sciot R, et al. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the standard of care treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma: results of the HGG-2006 phase I/II trial. Cancer Immunol Immunother. 2012;61(11):2033–2044. https://doi.org/10.1007/s00262-012-1261-1
22. Poon C, Sarkar S, Yong V, Kelly J. Glioblastoma-associated microglia and macrophages: targets for therapies to improve prognosis. Brain. 2017 Jun 1;140(6):1548–1560. https://doi.org/10.1093/brain/aww355
23. Jordan JT, Sun W, Hussain SF, DeAngulo G, Prabhu SS, Heimberger AB. Preferential migration of regulatory T cells mediated by glioma-secreted chemokines can be blocked with chemotherapy. Cancer Immunol Immunother. 2008 Jan; 57(1):123–131. https://doi.org/10.1007/s00262-007-0336-x
24. Zagzag D, Salnikow K, Chiriboga L, Yee H, Lan L, Ali MA, et al. Downregulation of major histocompatibility complex antigens in invading glioma cells: stealth invasion of the brain. Lab Invest. 2005 Mar; 85(3):328–341. https://doi.org/10.1038/labinvest.3700233
25. Almuhaisen G, Alhalaseh Y, Mansour R, Abu-Shanab A, Al-Ghnimat S, Al-Hussaini M. Frequency of mismatch repair protein deficiency and PD-L1 in high-grade gliomas in adolescents and young adults (AYA). Brain Tumor Pathol. 2021 Jan;38(1):14–22. https://doi.org/10.1007/s10014-020-00379-7
26. Анисимов Н. Ю., Власенко Р. Я., Киселевский М. В., Козырева О. В., Цветков Ю. Е., Хатунцева Е. А. и др. Дендритные клетки – адъювант для индукции иммунного ответа на синтетический углеводный фрагмент, конъюгированный с белком. Иммунология. 2012;33(3):123–128.
27. Wheeler CJ, Black KL, Liu G, Mazer M, Zhang XX, Pepkowitz S, Goldfinger D, et al. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients. Cancer Res. 2008 Jul 15; 68(14):5955–5964. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-5973
28. Yamanaka R, Homma J, Yajima N, Tsuchiya N, Sano M, Kobayashi T, et al. Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: results of a clinical phase I/II trial. Clin Cancer Res. 2005 Jun 1;11(11):4160–4167. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-0120
29. Vik-Mo EO, Nyakas M, Mikkelsen BV, Moe MC, Due-Tønnesen P, Suso EM, Sæbøe-et al. Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. Cancer Immunol Immunother. 2013 Sep; 62(9):1499–1509. https://doi.org/10.1007/s00262-013-1453-3
30. Ruggeri L, Capanni M, Urbani F, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. Science. 2002 Mar 15;295(5562):2097–2100. https://doi.org/10.1126/science.1068440

References

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016 Jun;131(6):803–820. https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1
2. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 Oct; 23(10):1985–1996. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0275
3. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. Neurosurgery. 2008 Mar; 62(3):564–576. https://doi.org/10.1227/01.neu.0000317304.31579.17
4. Cui Y, Tha KK, Terasaka S, Yamaguchi S, Wang J, Kudo K, et al. Prognostic Imaging Biomarkers in Glioblastoma: Development and Independent Validation on the Basis of Multiregion and Quantitative Analysis of MR Images. Radiology. 2016 Feb;278(2):546–553. https://doi.org/10.1148/radiol.2015150358
5. Ellingson BM. Radiogenomics and imaging phenotypes in glioblastoma: novel observations and correlation with molecular characteristics. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015 Jan;15(1):506. https://doi.org/10.1007/s11910-014-0506-0

6. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee ShU. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. Asian Pac J Cancer Prev. 2017 Jan 1;18(1):3–9. https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.3
7. Witthayanuwat S, Pesee M, Supaadirek C, Supakalin N, Thamronganantasakul K, Krusun S. Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(9):2613–2617. https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2613
8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987–996. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330
9. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. Neuro Oncol. 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1-v100. https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150
10. Auffinger B, Thaci B, Nigam P, Rincon E, Cheng Yu, Lesniak M. New therapeutic approaches for malignant glioma: in search of the Rosetta stone. F1000 Med Rep. 2012;4:18. https://doi.org/10.3410/m4-18
11. Rolle C, Sengupta S, Lesniak M. Challenges in clinical design of immunotherapy trials for malignant glioma. Neurosurg Clin N Am. 2010;21(1):201–214. https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.08.002
12. Chung DS, Shin HJ, Hong YK. A new hope in immunotherapy for malignant gliomas: adoptive T cell transfer therapy. J Immunol Res. 2014;2014:326545. https://doi.org/10.1155/2014/326545
13. Kang X, Zheng Y, Hong W, Chen X, Li H, Huang B, et al. Recent advances in immune cell therapy for glioblastoma. Front Immunol. 2020 Oct 21;11:544563. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.544563
14. Pellegatta S, Eoli M, Cuccarini V, Anghileri E, Pollo B, Pessina S, et al. Survival gain in glioblastoma patients treated with dendritic cell immunotherapy is associated with increased NK but not CD8 T cell activation in the presence of adjuvant temozolomide. Oncoimmunology. 2018;7(4):e1412901. https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1412901
15. Chkadua GZ, Borunova AA, Shoua IB, Dolgopolov IS, Pimenov RI, Mikhailova IN, et al. Cryopreservation of human dendritic cells for clinical use. Russian Journal of Biotherapy. 2019;18(4):65–75. (In Russ.). https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-18-4-65-75
16. Chkadua GZ, Zabotina TN, Burkova AA, Tamaeva ZE, Ogorodnikova EV, Jordania KI, et al. The adaptation of method of generating monocyte derived human dendritic cells for clinical practice. Russian Journal of Biotherapy. 2002;1(3):55–61. (In Russ.).
17. Syrtsova LE, Kosagovskaya II, Avksenteva MV, Salakhov ED, Danishevskii KD. Osnovy epidemiologii i statisticheskogo analiza v obshchestvennom zdorov'e i upravlenii zdravookhraneniem [Fundamentals of epidemiology and statistical analysis in public health and health management.]. 1st ed. Moscow, 2004, 194 p. (In Russ.).
18. Lillehei KO, Mitchell DH, Johnson SD, McCleary EL, Kruse CA. Long-term follow-up of patients with recurrent malignant gliomas treated with adjuvant adoptive immunotherapy. Neurosurgery. 1991;28(1):16–23. https://doi.org/10.1097/00006123-199101000-00003
19. Hayes RL, Koslow M, Hiesiger EM, Hymes KB, Hochster HS, Moore EJ, et al. Improved long-term survival after intracavitary interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for adults with recurrent malignant glioma. J Cancer. 1995;76(5):840–852.
20. Han SJ, Zygourakis C, Lim M, Parsa AT. Immunotherapy for glioma: promises and challenges. Neurosurg Clin N Am. 2012;23(3):357–370. https://doi.org/10.1016/j.nec.2012.05.001
21. Ardon H, Van Gool SW, Verschuere T, Maes W, Fieuws S, Sciot R, et al. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the standard of care treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma: results of the HGG-2006 phase I/II trial. Cancer Immunol Immunother. 2012;61(11):2033–2044. https://doi.org/10.1007/s00262-012-1261-1
22. Poon C, Sarkar S, Yong V, Kelly J. Glioblastoma-associated microglia and macrophages: targets for therapies to improve prognosis. Brain. 2017 Jun 1;140(6):1548–1560. https://doi.org/10.1093/brain/aww355
23. Jordan JT, Sun W, Hussain SF, DeAngulo G, Prabhu SS, Heimberger AB. Preferential migration of regulatory T cells mediated by glioma-secreted chemokines can be blocked with chemotherapy. Cancer Immunol Immunother. 2008 Jan; 57(1):123–131. https://doi.org/10.1007/s00262-007-0336-x
24. Zagzag D, Salnikow K, Chiriboga L, Yee H, Lan L, Ali MA, et al. Downregulation of major histocompatibility complex antigens in invading glioma cells: stealth invasion of the brain. Lab Invest. 2005 Mar; 85(3):328–341. https://doi.org/10.1038/labinvest.3700233
25. Almuhaisen G, Alhalaseh Y, Mansour R, Abu-Shanab A, Al-Ghnimat S, Al-Hussaini M. Frequency of mismatch repair protein deficiency and PD-L1 in high-grade gliomas in adolescents and young adults (AYA). Brain Tumor Pathol. 2021 Jan;38(1):14–22. https://doi.org/10.1007/s10014-020-00379-7
26. Anisimova NYu, Vlasenko RYa, Kiselevsky MV, Kozyreva OV, Tsvetkov YuE, Khatuntseva EA, et al. Dendritic cells as an adjuvant for the induction of the immune response to a synthetic protein-conjugated carbohydrate fragment. Immunologiya. 2012;33(3):123–128. (In Russ.).
27. Wheeler CJ, Black KL, Liu G, Mazer M, Zhang XX, Pepkowitz S, Goldfinger D, et al. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients. Cancer Res. 2008 Jul 15; 68(14):5955–5964. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-5973

28. Yamanaka R, Homma J, Yajima N, Tsuchiya N, Sano M, Kobayashi T, et al. Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: results of a clinical phase I/II trial. Clin Cancer Res. 2005 Jun 1;11(11):4160–4167. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-0120

29. Vik-Mo EO, Nyakas M, Mikkelsen BV, Moe MC, Due-Tønnesen P, Suso EM, Sæbøe-et al. Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. Cancer Immunol Immunother. 2013 Sep; 62(9):1499–1509. https://doi.org/10.1007/s00262-013-1453-3

30. Ruggeri L, Capanni M, Urbani F, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. Science. 2002 Mar 15;295(5562):2097–2100. https://doi.org/10.1126/science.1068440

Информация об авторах:

Рыков Максим Юрьевич✉ – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8398-7001, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, ResearcherID: R-9768-2016, Scopus Author ID: 57190262153

Долгополов Игорь Станиславович – д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9777-1220, SPIN: 4312-9786, AuthorID: 129840

Information about authors:

Maksim Yu. Rykov✉ – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the department of oncology, hematology and radiology, Russian State Social University, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8398-7001, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, ResearcherID: R-9768-2016, Scopus Author ID: 57190262153

Igor S. Dolgopolov – Dr. Sci. (Med.), head of the department of pediatrics, pediatric faculty, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9777-1220, SPIN: 4312-9786, AuthorID: 129840

Вклад авторов:

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

Долгополов И. С. – разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Authors contribution:

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

Dolgopolov I. S. – development of the concept of scientific work, statistical processing, compilation of a draft manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Исследования и практика в медицине 2022, Т. 9, № 4, С. 30-41

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ОНКОЛОГИЯ

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-3

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА И КОЛИЧЕСТВА ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК НА МОДЕЛЯХ ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЕТАСТАЗАМИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО *IN VIVO*

Е. В. Заикина[1]✉, И. А. Аллилуев[1], Ю. Н. Лазутин[1], Ю. В. Пржедецкий[1], Ю. С. Шатова[1], М. А. Енгибарян[1], Е. Ф. Комарова[1,2], Д. А. Харагезов[1], А. В. Галина[1], А. А. Киблицкая[1], М. В. Миндарь[1], Л. З. Курбанова[1]

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

✉ katherine_bio@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценка антиоксидантного статуса и степени повреждения ДНК в тканях подкожных ксенографтов немелкоклеточного рака легкого и перитуморальной зоны, созданных с использованием клеточных линий A549 и H1299.
Материалы и методы. Исследование проводили на 35 интактных иммунодефицитных самцах мышей линии Balb/c Nude. В качестве трансплантируемого опухолевого биоматериала использовались клеточные линии A549 и H1299. Процедуру создания CDX-модели проводили в соответствии с протоколом для супратенториальных инъекций (Ozawa T., James C. D., 2010), адаптированным для данного эксперимента. Контроль темпов роста и визуализацию интракраниальных ксенографтов проводили с помощью системы для микро-КТ в высоком разрешении. Определение активности каталазы и супероксиддисмутазы проводили с помощью электрофореза в неденатурирующих условиях в 8 % и 12 % полиакриламидном геле. Концентрацию сульфгидрильных групп определяли по Эллману. Уровень повреждения ДНК в лимфоцитах определяли методом ДНК-комет.
Результаты. В результате эксперимента были получены модели опухолевого поражения головного мозга, в 100 % характеризующиеся интракраниальным характером роста. Установлено, что активность каталазы в исследуемых лизатах интракраниальных ксенографтов, ткани перитуморальной зоны и условно здоровой ткани животных–опухоленосителей во всех опытных группах статистически значимо увеличивалась относительно условно-здоровой ткани интактных животных, причем наибольшие отличия от контроля были зарегистрированы в группе животных, которым имплантировали культуру H1299 в концентрации 1×10^6. Активность супероксиддисмутазы в исследуемых лизатах интракраниальных ксенографтов и ткани перитуморальной зоны статистически значимо увеличивалась относительно контрольного образца во всех опытных группах. Наиболее выраженное увеличение активности СОД наблюдалось в ткани интракраниальных ксенографтов с наибольшей опухолевой нагрузкой, что составило 28,8 % и 32,9 % изменений относительно контрольного образца. Выявлено статистически значимое увеличение концентрации SH-групп относительно контрольного образца в лизатах опухолевой ткани во всех экспериментальных группах, причем наибольшая концентрация наблюдалась в группе экспериментальных животных с наибольшей опухолевой нагрузкой составила 36,2 ± 0,47. Установлено, что% изменений показателя «tail moment» (показатель степени повреждения ДНК) в группах О1, О2, О3 и О4 статистически значимо увеличивался относительно контрольного образца на 55,8 %, 111,8 %, 97,3 % и 170 %, соответственно.
Заключение. Наблюдаемое повышение активности системы антиоксидантной защиты, накопление окислительных модификаций белков, а также увеличение двунитевых разрывов ДНК в тканях интракраниальных ксенографтов немелкоклеточного рака легкого *in vivo* позволяет говорить о том, что созданные модели отражают процессы, сходные с таковыми в опухолях немелкоклеточного рака легкого человека.

Ключевые слова:
окислительный стресс, антиоксидантные ферменты, ксенографты, CDX-модели

Для корреспонденции:
Заикина Екатерина Владиславовна – младший 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: katherine_bio@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0088-2990, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258, Scopus Author ID: 57221463270

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Заикина Е. В., Аллилуев И. А., Лазутин Ю. Н., Пржедецкий Ю. В., Шатова Ю. С., Енгибарян М. А., Комарова Е. Ф., Харагезов Д. А., Галина А. В., Киблицкая А. А., Миндарь М. В., Курбанова Л. З. Исследование антиоксидантного статуса и количества двунитевых разрывов ДНК на моделях опухолевого поражения головного мозга метастазами немелкоклеточного рака легкого *in vivo*. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 30-41. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-3

Статья поступила в редакцию 03.03.2022; одобрена после рецензирования 10.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Заикина Е. В., Аллилуев И. А., Лазутин Ю. Н., Пржедецкий Ю. В., Шатова Ю. С., Енгибарян М. А., Комарова Е. Ф., Харагезов Д. А., Галина А. В., Киблицкая А. А., Миндарь М. В., Курбанова Л. З., 2022

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 30-41

ORIGINAL ARTICLE. ONCOLOGY

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-3

INVESTIGATION OF THE ANTIOXIDANT STATUS AND THE NUMBER OF DOUBLE-STRANDED DNA BREAKS IN MODELS OF BRAIN TUMOR LESION BY METASTASES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER *IN VIVO*

E. V. Zaikina[1]✉, I. A. Alliluev[1], Yu. N. Lazutin[1], Yu. V. Przhedetskiy[1], Yu. S. Shatova[1], M. A. Engibaryan[1], E. F. Komarova[1,2], D. A. Kharagezov[1], A. V. Galina[1], A. A. Kiblitskaya[1], M. V. Mindar[1], L. Z. Kurbanova[1]

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

✉ katherine_bio@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Evaluation of the antioxidant status and DNA damage in tissues of subcutaneous xenografts of non-small cell lung cancer and in peritumoral tissues created using the A549 and H1299 cell cultures.

Materials and methods. The study included 35 intact male Balb/c Nude immunodeficient mice. Cell lines A549 and H1299 were used as transplantable tumor biomaterial. A CDX model was created in accordance with the protocol for supratentorial injections (Ozawa T., James C. D., 2010) adapted for this experiment. Growth rates were controlled and intracranial xenografts were visualized using a high-resolution micro-CT system. The activity of catalase and superoxide dismutase was determined with non-denaturing electrophoresis in 8 % and 12 % polyacrylamide gel. The concentrations of sulfhydryl groups were determined according to Ellman. The DNA damage in lymphocytes was determined by the comet assay.

Results. The experiment resulted in the creation of models of brain tumors characterized by intracranial growth pattern in 100 %. The activity of catalase in the studied lysates of intracranial xenografts, peritumoral tissue and healthy tissues of tumor-bearing animals in all experimental groups increased statistically significantly relative to the healthy tissue of intact animals, and the greatest differences from the control were recorded in the group of animals with implanted H1299 culture at a concentration of 1×10^6. Superoxide dismutase activity in the studied lysates of intracranial xenografts and peritumoral tissues statistically significantly increased compared to the control sample in all experimental groups. The highest increase in the SOD activity was observed in the tissues of intracranial xenografts with the highest tumor load, which amounted to 28.8 % and 32.9 % of the changes relative to the control sample. A statistically significant increase in the concentration of SH-groups relative to the control sample in tumor tissue lysates was revealed in all experimental groups, and the highest concentration (36.2 ± 0.47) was observed in the group of experimental animals with the highest tumor load. Percentage change in tail moment (DNA damage indicator) in groups O1, O2, O3 and O4 increased statistically significantly compared to the control sample by 55.8 %, 111.8 %, 97.3 % and 170 %, respectively.

Conclusions. The observed increase in the activity of the antioxidant defense system, accumulation of oxidative modifications of proteins, and an increase in DNA double-strand breaks in the tissues of intracranial xenografts of non-small cell lung cancer *in vivo* suggest that the created models reflect processes similar to those in tumors of human non-small cell lung cancer.

Keywords:
oxidative stress, antioxidant enzymes, xenografts, CDX models

For correspondence:
Ekaterina V. Zaikina – junior researcher, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Addrss: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: katherine_bio@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0088-2990
SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258
Scopus Author ID: 57221463270

Funding: this work was not funded.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Zaikina E. V., Alliluev I. A., Lazutin Yu. N., Przhedetskiy Yu. V., Shatova Yu. S., Engibaryan M. A., Komarova E. F., Kharagezov D. A., Galina A. V., Kiblitskaya A. A., Mindar M. V., Kurbanova L. Z. Investigation of the antioxidant status and the number of double-stranded DNA breaks in models of brain tumor lesion by metastases of non-small cell lung cancer *in vivo*. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4):30-41. (In Russ.).
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-3

The article was submitted 03.03.2022; approved after reviewing 10.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Онкогенез представляет собой многоэтапный процесс, сопровождающийся состоянием окислительного стресса (ОС) – дисбаланса между продукцией свободных радикалов (СР) и активностью антиоксидантной системы (АОС) [1]. СР являются короткоживущими высоко реакционноспособными химическими соединениями, которые содержат один или несколько электронов с неспаренным спином и могут приводить к окислительным модификациям биомолекул. Главными СР являются активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (АФА) [2]. Принимая электрон соседней молекулы, АФК приводит к образованию радикала из потерявшей электрон молекулы [3].

К эффектам АФК относят окислительные повреждения белков, липидов, одно- и двунитевые разрывы ДНК, точечные мутации (8-оксогуанин, урацил, АП-сайты). АФК увеличивают скорость возникновения мутаций в протоонкогенах и генах-супрессорах опухолей, которые становятся причиной неопластической трансформации. Кроме того, сигнальные пути, активированные СР, способствуют клеточной пролиферации, ангиогенезу и метастазированию. На примере АФА-опосредованного окислительного стресса было показано, что СР способствуют клеточной трансформации путем активации фактора транскрипции AP-1 [4]. Таким образом, ОС можно рассматривать в качестве индуктора онкогенеза.

Антиоксидантный статус в тканях опухолей различной локализации является глубоко изученным фактором патогенеза злокачественного процесса [5–6]. Однако данных о состоянии АОС, ОС и ассоциированных с ним повреждений ДНК и белков в ткани ксенографтов в отечественной и зарубежной литературе не представлено.

Цель исследования: исследование антиоксидантного статуса и степени повреждения ДНК в тканях подкожных ксенографтов немелкоклеточного рака легкого и перитуморальной зоны, созданных с использованием клеточных линий A549 и H1299.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные животные

Исследование проводили на 35 интактных иммунодефицитных самцах мышей линии Balb/c Nude с массой тела 18–24 г, возрастом 5–6 недель, из которых 7 составляли контрольную группу (далее КГ). Животные содержались в SPF-виварии в системе искусственно вентилируемых клеток с соблюдением светового режима день/ночь (12/12 часов) при температуре 22–26˚С и относительной влажности воздуха 50–60 %.

Работа с животными осуществлялась в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» Хельсинской декларации. План исследования был одобрен биоэтической комиссией Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Трансплантируемый опухолевый материал

В качестве трансплантируемого опухолевого биоматериала использовались клеточные линии A549 и H1299, полученные в коллекции клеточных культур Института цитологии РАН. Клетки культивировали в среде RPMI1640 (БиолоТ, Россия) с добавлением 10 % FBS (Gibco, США) и 100 мкг/мл стрептомицина в CO2 инкубаторе при 37 °C и 5 % CO2.

Наркотизация животных

Наркотизацию мышей осуществляли по запатентованному ранее протоколу (патент на изобретение RU № 2712916, опубл. 05.02.2020 г., Бюл. № 4), предполагающему проведение премедикации с помощью внутримышечного введения 1,5 мл/кг препарата Ксила (Interchemie werken «De Adelaar» B.V, Нидерланды) концентрацией 20 мг/мл. Через 15 минут после премедикации проводили внутримышечную инъекцию водного раствора препарата «Золетил 50» (Virbac, Франция) концентрацией 22,57 мг/мл. Об адекватности глубины наркоза судили по отсутствию «педального» рефлекса.

Таблица 1. Распределение экспериментальных животных по группам
Table 1. Distribution of experimental animals by groups

Наименование группы / Group name	Код группы / Group code	Количество и пол животных / Number and sex of animals	Клеточная линия / Cell line	Концентрация клеток / Cellular concentration
Опытная № 1 / Study No. 1	О1	7 ♂	A549	5×10^5
Опытная № 2 / Study No. 2	О2	7 ♂	A549	1×10^6
Опытная № 3 / Study No. 3	О3	7 ♂	H1299	5×10^5
Опытная № 4 / Study No. 4	О4	7 ♂	H1299	1×10^6

Создание CDX-модели

Процедуру создания CDX-модели, проведенную в соответствии с протоколом для супратенториальных инъекций, адаптированным для данного эксперимента, проводили согласно таблице 1 [7].

Суспензии клеток, концентрацией 5×10^5 и 1×10^6, набирали в шприц Гамильтона, зафиксированный в манипуляторе, после чего имплантировали 5 мкл суспензии. Края раны соединяли простым узловым швом, используя шовный материал пролен 4–0.

Визуализация роста интракраниальных ксенографтов

Контроль темпов роста и визуализацию интракраниальных ксенографтов проводили с помощью системы для микро-КТ в высоком разрешении Quantum GX2 (Perkin Elmer, США). Сканирование осуществляли в течение 2 минут при напряжении 90 кВ, силе тока 88 μA и регуляторе вокселя составлял 72. Сканирование проводили на 15, 30 и 60 сутки после процедуры интракраниальной имплантации. Для ингаляционной наркотизации животного использовали изофлюран. Обработку полученных изображений осуществляли с помощью программного обеспечения RadiAnt DICOM Viewer 4.6.9 Setup (Medixant).

Процедура эвтаназии, забора крови и выделения ксенографтов

Процедура эвтаназии животных, предполагала проведение декапитации с последующим забором крови в пробирки с антикоагулянтом на 60 сутки после процедуры интракраниальной имплантации. Посмертно проводили диссекцию головного мозга с последующим выделением опухолевой ткани и перитуморальной зоны.

Лизис клеточной суспензии и выделение белков

Выделенные фрагменты опухолевой ткани и перитуморальной зоны животных–опухоленосителей, а также условно здоровой ткани мозга контрольных животных гомогенизировали в 50 мМ Трис-HCl буфере (pH 8.0) в присутствии ингибиторов протеиназ при помощи ультразвукового гомогенизатора Ultrasonic Processor VCX-130. Хранение образцов осуществлялось при –20оС.

Определение активности каталазы

Определение активности каталазы проводили с помощью электрофореза в неденатурирующих условиях в 8 % полиакриламидном геле (ПААГ) по Weydert и Cullen (Weydert, Cullen, 2009). Пробы лизатов, содержащие 100 мкг белка, вносили в лунки геля, предварительно разведя в соотношении 1:1 с буфером, содержащим 0,5М Трис pH 6.8, глицерол и 200 мкл 5 % бромфенолового синего. Преэлектрофорез проводили в течение 1 часа при 40 мА и 4 °С в буфере, содержащем 6,06 г Трис, 22,5 г глицина в 1 л деионизованной воды. Электрофорез проводили в течение 3 ч при 10 мА и 4 °С в том же буфере. Для инициации реакции, катализируемой каталазой, готовили 0,003 % раствор H_2O_2, в котором инкубировали гели в течение 10 минут. Для окраски гелей использовали 2 % раствор хлорида железа (III) и 2 % раствор феррицианида калия. При проявлении ахроматических полос процесс окрашивания останавливали, помещая гели в деионизированную воду. Сканирование гелей осуществлялось при помощи ChemiDoc MP System («Bio-Rad», США).

Определение активности супероксиддисмутазы

Определение активности супероксиддисмутазы проводили с помощью электрофореза в неденатурирующих условиях в 12 % ПААГ по Weydert и Cullen (Weydert, Cullen, 2009). Пробы лизатов, содержащие

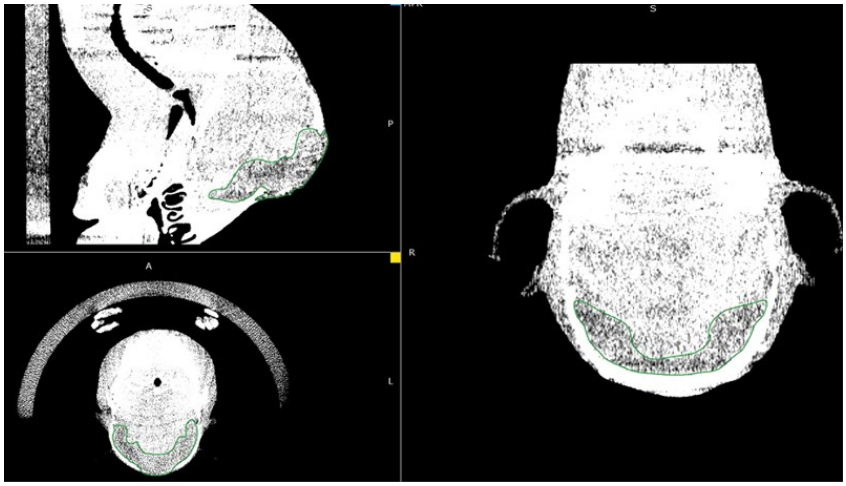


Рис. 1. КТ изображение интракраниального ксенографта.

Fig. 1. CT image of the intracranial xenograft.

250 мкг белка, разводили в соотношении 1:1 с буфером, содержащим 0,5М Трис pH 6.8, глицерол и 200 мкл 5 % бромфенолового синего. Процедуры преэлектрофореза и электрофореза проводили в тех же режимах. Окрашивание проводили при комнатной температуре, помещая гель в краситель, содержащий 700 мкл 0,1 % адреналина в 20 мл Na_2CO_3-буфера. После проявления прозрачных полос на фиолетовом геле инкубацию останавливали, трижды промывая гель в деионизованной воде в течение 10 минут. Интенсивность ахроматических полос оценивали с помощью Image Lab 6.0.1 («Bio-Rad», США).

Таблица 2. Активность каталазы в исследуемых лизатах
Table 2. Catalase activity in the studied lysates

Группа / Group	M ± m	t	*p*	Δ %
Опухолевая ткань / Tumor tissue				
О1	97,3 ± 0,67	262,08	0,0001	319,0
О2	126,3 ± 2,19	123,32	0,0003	443,9
О3	107 ± 1,15	184,15	0,0001	360,7
О4	132,7 ± 1,67	170,23	0,0001	471,2
Перитуморальная зона / Peritumoral zone				
О1	56,7 ± 1,45	59,29	0,0011	144,0
О2	64,0 ± 2,52	42,48	0,003	175,5
О3	56,0 ± 1,53	55,41	0,0014	141,1
О4	76,3 ± 1,45	94,17	0,0004	228,6
Условно здоровая ткань / Relatively healthy tissue				
О1	31,1 ± 1,59	12,48	0,033	34,0
О2	38,6 ± 0,25	95,99	0,001	66,1
О3	43,2 ± 0,97	51,41	0,0008	85,8
О4	44,1 ± 1,28	41,65	0,002	89,8

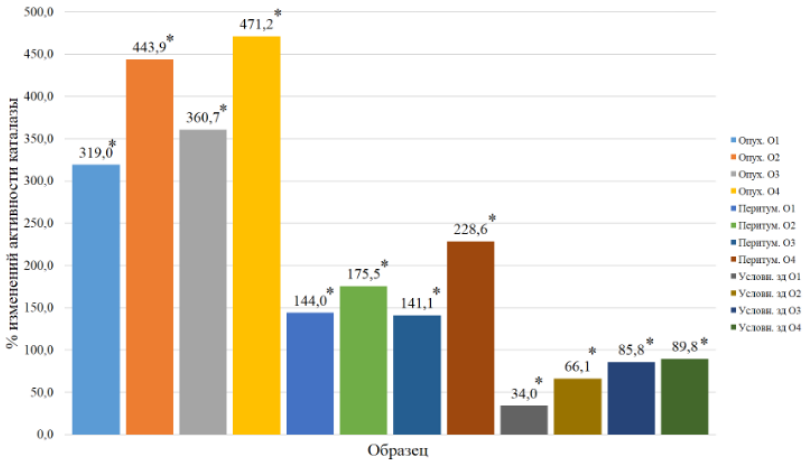


Рис. 2. Процент изменений активности каталазы в образцах интракраниальных ксенографтов, ткани перитуморальной зоны и условно здоровой ткани животных–опухоленосителей относительно контрольного образца; * – достоверные отличия ($p < 0,05$).
Примечание: контрольный образец считали равным нулю.

Fig. 2. Percentage of changes in catalase activity in samples of intracranial xenografts, tissue of the peritumoral zone and conditionally healthy tissue of tumor-bearing animals relative to the control sample; * – significant differences ($p < 0.05$).
Note: the control sample was considered equal to zero.

Определение концентрации сульфгидрильных групп

Для определения концентрации сульфгидрильных групп использовали реактив Эллмана (Thermo Scientific, США). Стандартные растворы готовили, растворяя L-цистеин гидрохлорид в реакционном буфере, содержащем 0,1 М фосфат кальция и 1 мМ ЭДТА, pH 8.0. Оптическую плотность измеряли при длине волны 412 нм на спектрофотометре Beckman Coulter DU-800 (США).

Метод ДНК-комет

Для определения повреждений ДНК методом ДНК-комет использовали лимфоциты, выделенные

Таблица 3. Активность супероксиддисмутазы в исследуемых лизатах
Table 3. Superoxide dismutase activity in the studied lysates

Группа / Group	M ± m	t	*p*	Δ %
Опухолевая ткань / Tumor tissue				
О1	550,93 ± 0,82	98,68	0,0001	18,8
О2	597,33 ± 0,59	155,92	0,0001	28,8
О3	557,90 ± 0,91	105,12	0,001	20,3
О4	616,40 ± 1,55	150,50	0,018	32,9
Перитуморальная зона / Peritumoral zone				
О1	477,13 ± 1,57	13,02	0,010	2,9
О2	482,53 ± 0,92	20,82	0,006	4,0
О3	481,26 ± 0,82	19,71	0,008	3,8
О4	483,33 ± 1,40	19,85	0,003	4,2
Условно здоровая ткань / Relatively healthy tissue				
О1	454,20 ± 0,57	11,31	0,039	-2,1
О2	459,93 ± 0,87	5,54	0,139	-1,1
О3	464,73 ± 2,11	0,75	0,789	0,2
О4	471,77 ± 4,54	4,14	0,218	1,7

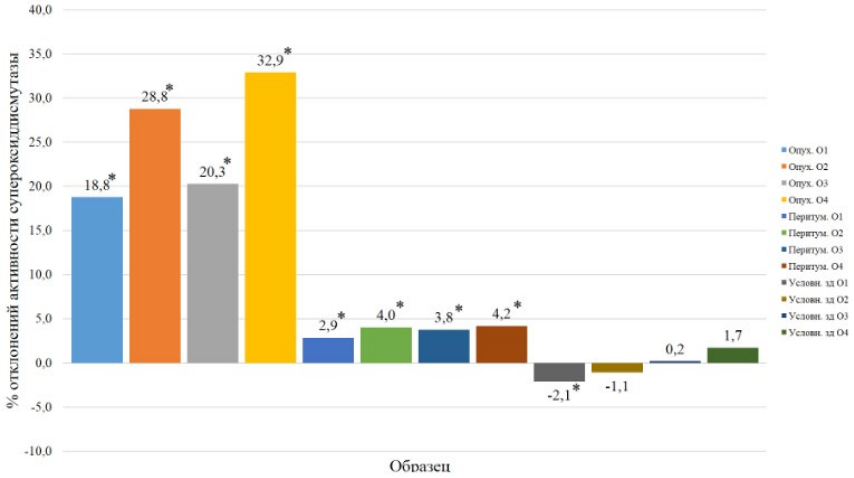


Рис. 3. Процент изменений активности супероксиддисмутазы в образцах интракраниальных ксенографтов, ткани перитуморальной зоны и условно здоровой ткани животных-опухоленосителей относительно контрольного образца; * – достоверные отличия ($p < 0,05$).
Примечание: контрольный образец считали равным нулю.

Fig. 3. Percentage of changes in superoxide dismutase activity in samples of intracranial xenografts, peritumoral zone tissue and conditionally healthy tissue of tumor-bearing animals relative to the control sample; * – significant differences ($p < 0.05$).
Note: the control sample was considered equal to zero.

в градиенте плотности фикол-верографин. Клетки смешивали с PBS в соотношении 1:1, после чего наносили 60 мкл полученной суспензии на предметные стекла, покрытые агарозой. Через 30 минут инкубации в 4 °C стекла помещали в лизирующий раствор на ночь. Процедуру электрофореза проводили в течении 30 минут при 25 В, 300 мА. Для окрашивания стекла инкубировали в 80 мкл бромистого этидия в течении часа. Визуализацию осуществляли с помощью флуоресцентного микроскопа. Полученные изображения анализировали с помощью программы Comet Score, для оценки количества

Таблица 4. Концентрация сульфгидрильных групп в исследуемых лизатах, нМ SH/мг белка
Table 4. Concentration of sulfhydryl groups in the studied lysates, nM SH/mg of protein

Группа / Group	M ± m	t	*p*	Δ %
Опухолевая ткань / Tumor tissue				
О1	19,5 ± 0,33	25,48	0,0006	31,4
О2	29,1 ± 0,33	77,91	0,0081	96,0
О3	26,8 ± 1,16	26,05	0,005	80,4
О4	36,2 ± 0,47	96,67	0,0064	143,8
Перитуморальная зона / Peritumoral zone				
О1	14,4 ± 0,25	2,68	0,374	–2,9
О2	15,6 ± 0,15	5,55	0,137	5,4
О3	18,4 ± 0,29	20,75	0,001	24,0
О4	20,9 ± 0,49	26,93	0,0008	41,2
Условно здоровая ткань / Relatively healthy tissue				
О1	16,0 ± 1,65	1,83	0,555	7,8
О2	13,9 ± 0,28	5,29	0,119	–6,1
О3	16,3 ± 0,67	5,11	0,148	9,8
О4	17,8 ± 0,03	22,57	0,0128	20,2

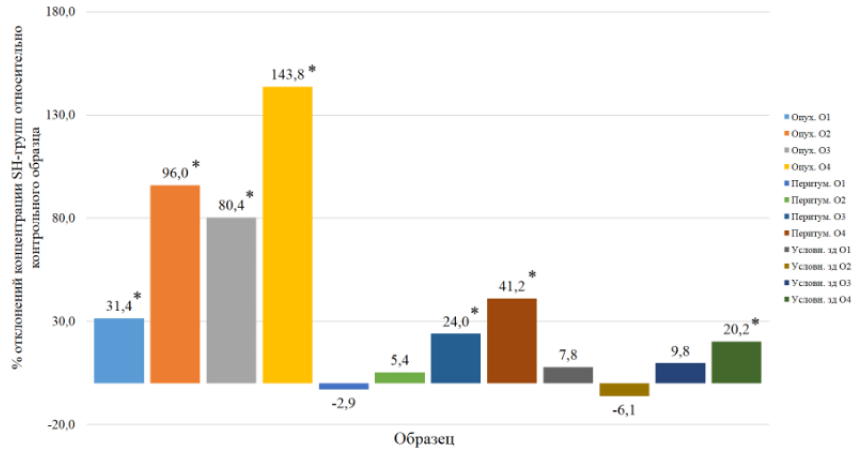


Рис. 4. Процент отклонений концентрации SH-групп в образцах интракраниальных ксенографтов, ткани перитуморальной зоны и условно здоровой ткани животных–опухоленосителей относительно контрольного образца; * – достоверные отличия ($p < 0,05$).
Примечание: контрольный образец считали равным нулю.

Fig. 4. Percentage of deviations in the concentration of SH-groups in samples of intracranial xenografts, peritumoral zone tissue and conditionally healthy tissue of tumor-bearing animals relative to the control sample; * – significant differences ($p < 0.05$).
Note: the control sample was considered equal to zero.

двунитевых разрывов использовали показатель «tail moment», равный отношению длины хвоста кометы (tail lenght) к содержанию ДНК в хвосте (tail DNA percent).

Статистическая обработка

В ходе исследования эксперименты выполняли в трех параллелях для каждой клеточной линии, поэтому представленные результаты отражают средние значения проведенных экспериментов. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft. Inc., США) и PDQuest 2-DAdvanced 8.0.1 (Bio-Rad, США). Для оценки статистической значимости различий сравниваемых групп использовали t-критерий Стьюдента. Отклонения считали достоверными при вероятности различий сравниваемых групп более 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Путем интракраниальной имплантации клеточных линий A549 и H1299 были созданы четыре CDX-модели поражения головного мозга метастазами немелкоклеточного рака легкого. Изображение микро-КТ, полученное на 30 день после процедуры имплантации, представлено на рисунке 1.

На основании результатов микро-КТ можно говорить о наличии экзофитного роста ксенографтов у большинства животных-реципиентов. Приживляемость опухолевого материала во всех опытных группах составила 100 %.

Установлено, что активность каталазы в исследуемых лизатах интракраниальных ксенографтов, ткани перитуморальной зоны и условно здоровой ткани животных–опухоленосителей во всех опытных группах статистически значимо увеличивалась относительно условно-здоровой ткани интактных животных, причем наибольшие отличия от контроля были зарегистрированы в группе животных, которым имплантировали культуру H1299 в концентрации 1×10^6 (O4) (табл. 2).

Наиболее выраженное увеличение активности каталазы относительно контрольного образца наблюдалось в опухолевой ткани животных, которым имплантировали опухолевый материал в наибольшей концентрации (в группах O2 и O4), что составило 443,9 % и 471,2 % изменений (рис. 2). В образцах перитуморальной зоны наибольший процент изменений также был зарегистрирован в группах O2 и O4, что составило 175,5 % и 228,6 %. В образцах условно здоровой ткани наиболее выраженные изменения были зарегистрированы в группах O3 и O4, что составило 85,8 % и 89,8 %, соответственно.

Было обнаружено, что активность супероксиддисмутазы в исследуемых лизатах интракраниальных ксенографтов и ткани перитуморальной зоны статистически значимо увеличивалась относительно контрольного образца во всех опытных группах. Однако, в образцах условно здоровой ткани животных–опухоленосителей группы O1 было выявлено статистически значимое уменьшение активности СОД на 2,1 % (табл. 3). В образцах лизатов условно здоровой ткани групп O2, O3 и O4 статистически значимого уменьшения активности каталазы не обнаружено.

Наиболее выраженное увеличение активности СОД наблюдалось в ткани интракраниальных ксенографтов с наибольшей опухолевой нагрузкой (в группах O2 и O4), что составило 28,8 % и 32,9 % изменений относительно контрольного образца (рис. 3).

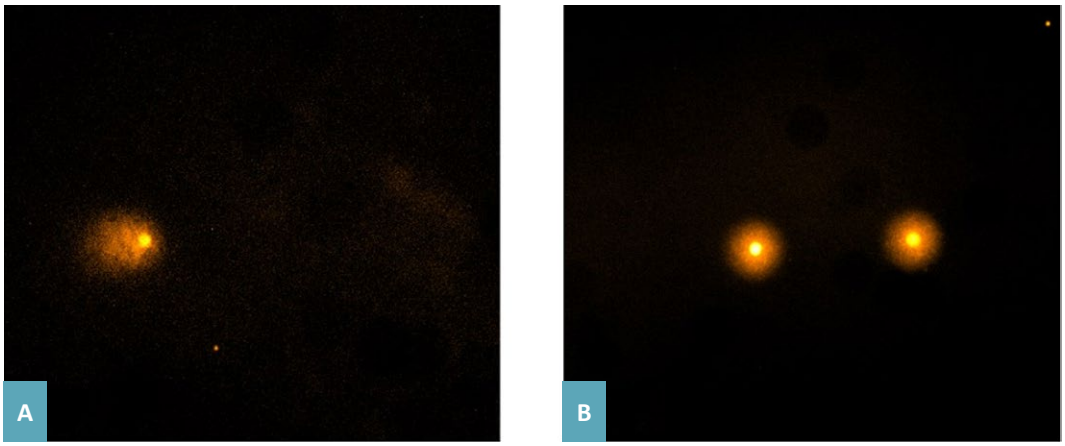


Рис. 5. Микрофотографии ДНК-комет. A – вид ДНК-кометы в лимфоцитах животных с ксенографтами A549 (5×10^5); B – вид ДНК-комет в лимфоцитах интактных животных.

Fig. 5. Micrographs of DNA comets. A – type of DNA comet in lymphocytes of animals with xenografts A549 (5×10^5); B – type of DNA comets in lymphocytes of intact animals.

Было выявлено статистически значимое увеличение концентрации SH-групп относительно контрольного образца в лизатах опухолевой ткани во всех экспериментальных группах, причем наибольшая концентрация наблюдалась в группе экспериментальных животных с наибольшей опухолевой нагрузкой (О4) и составила 36,2 ± 0,47. Статистически значимое увеличение концентрации в образцах перитуморальной зоны наблюдалось в группах животных, которым была имплантирована культура Н1299 (О3 и О4), что составило 18,4 ± 0,29 и 20,9 ± 0,49, соответственно. В образцах условно здоровой ткани головного мозга статистически значимое увеличение концентрации SH-групп (20,2 %) было зарегистрировано в группе носителей Н1299 в концентрации $1*10^6$ (О4) (табл. 4, рис. 4).

Количество двунитевых разрывов ДНК оценивали по критерию «tail moment» на основании результатов флуоресцентной микроскопии. Примеры микрофотографий, полученных ДНК-комет представлены на рисунке 5.

Установлено, что % изменений показателя «tail moment» в группах О1, О2, О3 и О4 статистически значимо увеличивался относительно контрольного образца на 55,8 %, 111,8 %, 97,3 % и 170 %, соответственно (рис. 6).

АФК играют важную роль во многих патофизиологических процессах, в том числе в активации онкогенов, ингибировании генов-супрессоров, перекисном окислении липидов, повреждении белков, а также активации клеточной дифференцировки. Активация таких ферментов антиоксидантной системы, как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глутатион S-трансфераза является хорошо описанным событием развития опухолей головного мозга у человека, однако зарубежных и отечественных исследований,

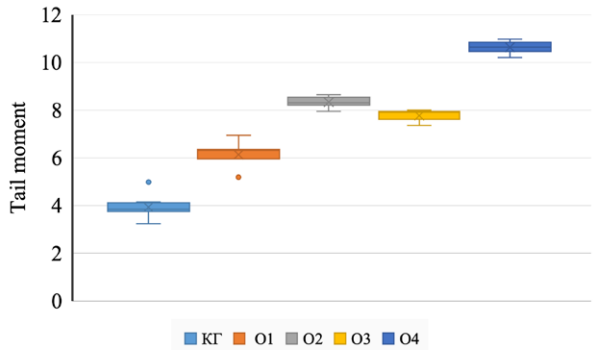


Рис. 6. Среднегрупповые значения показателя «tail moment».

Fig. 6. Average group values of the "tail moment" indicator.

зарегистрировавших повышение концентрации данных ферментов в тканях ксенографтов крайне мало [7–10].

В результате проведенного эксперимента были успешно созданы модели опухолевого поражения головного мозга метастазами немелкоклеточного рака легкого, в 100 % характеризующиеся интракраниальным характером роста. Во всех образцах опухолевой ткани индуцированных новообразований отмечалось статистически значимое увеличение активности антиоксидантных ферментов, что является подтверждением течения процессов перекисного окисления в опухолевых клетках. Кроме того, повышение активности ферментов отмечалось в некоторых образцах перитуморальной зоны и условно здоровой ткани экспериментальных животных. Также было установлено повышение концентрации сульфгидрильных групп в лизатах трех видов тканей и количества двунитевых разрывов ДНК в лимфоцитах животных-опухоленосителей. Полученные результаты согласуются с результатами других исследований, проведенных для опухолевой ткани пациентов. Так, например, в работе Погореловой Ю. А. и соав. (2011) было продемонстрировано увеличение активности антиоксидантных ферментов в образцах ткани первичных опухолей головного мозга и метастазов рака молочной железы, легкого и почки, локализованных в головном мозге [10]. Авторами было убедительно продемонстрирована ассоциация окислительных повреждений белков и нуклеиновых кислот с накоплением АФК в клетках. Кроме того, в работе Тушинской Л. А. с коллегами, была описана роль АФК в пролиферации опухолей головного мозга, что подтверждает закономерный характер повышения активности антиоксидантных ферментов в тканях первичных и метастатических опухолей головного мозга [11–14]. Наблюдаемые в настоящем исследовании изменения активности антиоксидантных ферментов могут рассматриваться в качестве клинико-экспериментальных закономерностей и могут быть использованы в качестве одного из критериев валидации моделей *in vivo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдаемое повышение активности системы антиоксидантной защиты, накопление окислительных модификаций белков, а также увеличение двунитевых разрывов ДНК в тканях интракраниальных ксенографтов немелкоклеточного рака легкого *in vivo* позволяет говорить о том, что созданные модели отражают процессы, сходные с таковыми в опухолях немелкоклеточного рака легкого человека.

Список источников

1. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. Clin Interv Aging. 2018 Apr 26;13:757–772. https://doi.org/10.2147/cia.s158513
2. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:8416763. https://doi.org/10.1155/2017/8416763
3. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. Cancer Cell. 2020 Aug 10;38(2):167–197. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001
4. Rezatabar S, Karimian A, Rameshknia V, Parsian H, Majidinia M, Kopi TA, et al. RAS/MAPK signaling functions in oxidative stress, DNA damage response and cancer progression. J Cell Physiol. 2019 Feb 27. https://doi.org/10.1002/jcp.28334
5. Brown JL, Lawrence MM, Ahn B, Kneis P, Piekarz KM, Qaisar R, et al. Cancer cachexia in a mouse model of oxidative stress. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020 Dec;11(6):1688–1704. https://doi.org/10.1002/jcsm.12615
6. Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Сагакянц А. Б., Протасова Т. П. О расширении вариантов использования мышей BALB/c nude для экспериментального изучения злокачественных опухолей человека *in vivo*. Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(2):28–35. https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-4
7. Ozawa T, James CD. Establishing intracranial brain tumor xenografts with subsequent analysis of tumor growth and response to therapy using bioluminescence imaging. J Vis Exp. 2010 Jul 13;(41):1986. https://doi.org/10.3791/1986
8. Кит О. И., Франциянц Е. М., Никипелова Е. А., Комарова Е. Ф., Козлова Л. С., Таварян И. С. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;(2(114)):40–45.
9. Ebrahimi S, Soltani A, Hashemy SI. Oxidative stress in cervical cancer pathogenesis and resistance to therapy. J Cell Biochem. 2018 Nov 13. https://doi.org/10.1002/jcb.28007
10. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. ROS and the DNA damage response in cancer. Redox Biol. 2019 Jul;25:101084. https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101084
11. Li X, Hou Y, Zhao J, Li J, Wang S, Fang J. Combination of chemotherapy and oxidative stress to enhance cancer cell apoptosis. Chem Sci. 2020 Feb 25;11(12):3215–3222. https://doi.org/10.1039/c9sc05997k
12. Machado KL, Marinello PC, Silva TNX, Silva CFN, Luiz RC, Cecchini R, et al. Oxidative Stress in Caffeine Action on the Proliferation and Death of Human Breast Cancer Cells MCF-7 and MDA-MB-231. Nutr Cancer. 2021;73(8):1378–1388. https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1795693
13. Погорелова Ю. А., Франциянц Е. М., Балязин И. В., Комарова Е. Ф., Черярина Н. Д. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани опухолей мозга и метастазов рака различной локализации в головной мозг. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2011;(3(163)):112–116.
14. Тушинская Л. А., Щерина А. В., Мурач Е. И., Медяник И. А. Роль активных форм кислорода в работе сигнальных путей клеточной пролиферации и апоптоза в опухолях головного мозга. Сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием "VolgaMedScience". 2019, 522–523 с.

References

1. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. Clin Interv Aging. 2018 Apr 26;13:757–772. https://doi.org/10.2147/cia.s158513
2. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:8416763. https://doi.org/10.1155/2017/8416763
3. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. Cancer Cell. 2020 Aug 10;38(2):167–197. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001
4. Rezatabar S, Karimian A, Rameshknia V, Parsian H, Majidinia M, Kopi TA, et al. RAS/MAPK signaling functions in oxidative stress, DNA damage response and cancer progression. J Cell Physiol. 2019 Feb 27. https://doi.org/10.1002/jcp.28334
5. Brown JL, Lawrence MM, Ahn B, Kneis P, Piekarz KM, Qaisar R, et al. Cancer cachexia in a mouse model of oxidative stress. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020 Dec;11(6):1688–1704. https://doi.org/10.1002/jcsm.12615
6. Zhukova GV, Shikhliarova AI, Sagakyants AB, Protasova TP. About expanding options for using BALB/c nude mice for experimental study of human malignant tumors *in vivo*. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(2):28–35. https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-4
7. Ozawa T, James CD. Establishing intracranial brain tumor xenografts with subsequent analysis of tumor growth and response to therapy using bioluminescence imaging. J Vis Exp. 2010 Jul 13;(41):1986. https://doi.org/10.3791/1986
8. Kit OI, Frantsiyants EM, Nikipelova EA, Komarova EF, Kozlova LS, Tavaryan IS, et al. Changes in markers of proliferation, neoangiogenesis and plasminogen activation system in rectal cancer tissue. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2015;(2(114)):40–45.
9. Ebrahimi S, Soltani A, Hashemy SI. Oxidative stress in cervical cancer pathogenesis and resistance to therapy. J Cell Biochem. 2018 Nov 13. https://doi.org/10.1002/jcb.28007

10. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. ROS and the DNA damage response in cancer. Redox Biol. 2019 Jul;25:101084. https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101084
11. Li X, Hou Y, Zhao J, Li J, Wang S, Fang J. Combination of chemotherapy and oxidative stress to enhance cancer cell apoptosis. Chem Sci. 2020 Feb 25;11(12):3215–3222. https://doi.org/10.1039/c9sc05997k
12. Machado KL, Marinello PC, Silva TNX, Silva CFN, Luiz RC, Cecchini R, Cecchini AL. Oxidative Stress in Caffeine Action on the Proliferation and Death of Human Breast Cancer Cells MCF-7 and MDA-MB-231. Nutr Cancer. 2021;73(8):1378–1388. https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1795693
13. Pogorelova YuA, Frantziyantz EM, Balyazin IV, Komarova EF, Cheryarina ND. A free radical processes condition in a perifocal zone tissue of the brain tumours and cancer metastases of various localization in the brain. Bulletin of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences. 2011;(3(163)):112–116. (In Russ.).
14. Tushinskaya LA, Shchedrina AV, Murach EI, Medyanik IA. The role of reactive oxygen species in the signaling pathways of cell proliferation and apoptosis in brain tumors. Proceedings of abstracts of the V All-Russian Conference of Young Scientists and Students with international participation "VolgaMedScience". 2019, 522–523 p. (In Russ.).

Информация об авторах:

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, Scopus Author ID: 57221463270

Аллилуев Илья Александрович – научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7654-0650, SPIN: 3731-9788, AuthorID: 854085, ResearcherID: T-6603-2017, Scopus Author ID: 57205686207

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

Пржедецкий Юрий Валентинович – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, хирург-онколог высшей категории, пластический и реконструктивный хирург, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 3888-6265, AuthorID: 702006

Шатова Юлиана Сергеевна – д.м.н., врач-онколог отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1748-9186, SPIN:8503-3573, AuthorID: 294376

Енгибарян Марина Александровна – д.м.н., научный сотрудник, врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующая отделением опухолей головы и шеи, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7293-2358, SPIN: 1764-0276, AuthorID: 318503, Scopus Author ID: 57046075800

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

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., онколог, хирург, заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0640-2994, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Галина Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7823-3865, SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594

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

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, Scopus Author ID: 57217235360

Курбанова Луиза Зулкаидовна – 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

Information about authors:

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, Scopus Author ID: 57221463270

Ilya A. Alliluev – research associate, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7654-0650, SPIN: 3731-9788, AuthorID: 854085, ResearchID: T-6603-2017, Scopus Author ID: 57205686207

Yuriy N. Lazutin – Cand. Sci. (Med.), associate professor, leading researcher of the thoracic department, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6655-7632, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Yuriy V. Przhedetskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, oncologist of the highest category, plastic and reconstructive surgeon, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 3888-6265, AuthorID: 702006

Yuliana S. Shatova – Dr. Sci. (Med.), oncologist of the department of tumors of bones, skin, soft tissues and breast, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1748-9186, SPIN:8503-3573, AuthorID: 294376

Marina A. Engibaryan – Dr. Sci. (Med.), researcher, oncologist of the highest category, head of the department of head and neck tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7293-2358, SPIN: 1764-0276, AuthorID: 318503, Scopus Author ID: 57046075800

Ekaterina F. Komarova – professor of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biol.), head of the department of biomedicine and psychophysiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; senior research fellow, 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

Dmitriy A. Kharagezov – Cand. Sci. (Med.), oncologist, surgeon, head of the department of thoracic oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0640-2994, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Anastasiya V. Galina – junior research fellow of the testing laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7823-3865, SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594

Alexandra A. Kiblitskaya – 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

Mariya 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, Scopus Author ID: 57217235360

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

Вклад авторов:

Заикина Е. В. – проведение лабораторных исследований, написание текста;
Аллилуев И. А. – проведение лабораторных исследований;
Лазутин Ю. Н. – написание текста;
Пржедецкий Ю. В. – анализ данных;
Шатова Ю. С. – сбор и анализ данных;
Енгибарян М. А. – написание текста, техническое редактирование;
Комарова Е. Ф. – редактирование текста рукописи;
Харагезов Д. А. – оформление библиографии;
Галина А. В. – техническое редактирование;
Киблицкая А. А. – написание текста, техническое редактирование;
Миндарь М. В. – анализ данных;
Курбанова Л. З. – оформление библиографии.

Authors contribution:

Zaikina E. V. – conducting laboratory tests, manuscript writing;
Alliluev I. A. – conducting laboratory tests;
Lazutin Yu. N. – manuscript writing;
Przhedetskiy Yu. V. – data analysis;
Shatova Yu. S. – data collection and analysis;
Engibaryan M. A. – manuscript writing, technical editing;
Komarova E. F. – technical editing;
Kharagezov D. A. – bibliography preparation;
Galina A. V. – technical editing;
Kiblickaya A. A. – manuscript writing, technical editing;
Mindar M. V. – data analysis;
Kurbanova L. Z. – bibliography preparation.

Исследования и практика в медицине 2022, Т. 9, № 4, С. 42-51

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ОНКОЛОГИЯ
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-4

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПОСОБОВ КОНТРАСТИРОВАНИЯ *IN VIVO* МОДЕЛЕЙ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

А. С. Гончарова, Д. В. Ходакова✉, А. В. Галина, Е. В. Заикина, Л. З. Курбанова, М. В. Миндарь, С. В. Гурова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
✉ KhodakovaDV@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Сравнить эффективность существующих способов контрастирования при проведении микрокомпьютерной томографии *in vivo* для визуализации моделей колоректального рака, полученных методом ортотопической имплантации в слепую кишку иммунодефицитным мышам линии BALB/c Nude.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на самках мышей линии BALB/c Nude (N = 25), которым имплантировали перевиваемый штамм КРР человека в слепую кишку. Через 20 дней после имплантации животным вводили контрастный агент «Оптирей» различными способами (внутривенно, перорально, внутрибрюшинно, ректально) и визуализировали на приборе Quantum GX2. Полученные изображения были импортированы в программу RadiAnt DICOM Viewer, где были выполнены замеры опухолевых узлов. После была проведена лапаротомия с замером опухолевых узлов штангенциркулем. На последнем этапе исследования животных эвтанизировали методом дислокации шейных позвонков. Опухоли были иссечены, замерены штангенциркулем и помещены в 10 % формалин для проведения гистологического анализа согласно стандартной методике.

Результаты. При внутривенном, пероральном и внутрибрюшинном введении контраста средние значения объемов опухолевых ксенографтов по результатам микро-КТ составили 53,7 ± 5,2 мм^3, 52,7 ± 6,4 мм^3 и 63,6 ± 5,6 мм^3 соответственно, по данным лапаротомии – 43,0 ± 5,5 мм^3, 44,5 ± 5,4 мм^3 и 58,5 ± 5,5 мм^3 соответственно, по данным, полученным посмертно – 55,2 ± 6,6 мм^3 53,2 ± 8,8 мм^3 65,9 ± 3,8 мм^3 соответственно. Для этих трех групп средние объемы опухолей, полученные при измерении опухолей посмертно были сопоставимы с объемами полученными при проведении микро-КТ, но выше данных, полученных при лапаротомии.

Заключение. Полученные нами данные показывают, что внутривенный, внутрибрюшинный и пероральный способы введения контраста являются более адекватными и предпочтительными при проведении микро-КТ на лабораторных животных.

Ключевые слова:
колоректальный рак, PDX-модели, Balb/c Nude, микро-компьютерная томография, *in vivo*, контрастный агент

Для корреспонденции:
Ходакова Дарья Владиславовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, 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: KhodakovaDV@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3753-4463
SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414
Scopus Author ID: 57221463056

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Гончарова А. С., Ходакова Д. В., Галина А. В., Заикина Е. В., Курбанова Л. З., Миндарь М. В., Гурова С. В. Сравнение эффективности способов контрастирования *in vivo* моделей колоректального рака. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 42-51.
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-4

Статья поступила в редакцию 10.03.2022; одобрена после рецензирования 11.10.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Гончарова А. С., Ходакова Д. В., Галина А. В., Заикина Е. В., Курбанова Л. З., Миндарь М. В., Гурова С. В., 2022

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 42-51

ORIGINAL ARTICLE. ONCOLOGY

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-4

A COMPARATIVE STUDY OF DIFFERENT CONTRAST ADMINISTRATION ROUTES EFFICIENCY PERFORMED ON *IN VIVO* COLORECTAL CANCER MODELS

A. S. Goncharova, D. V. Khodakova✉, A. V. Galina, E. V. Zaikina, L. Z. Kurbanova, M. V. Mindar, S. V. Gurova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ KhodakovaDV@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. The investigation is aimed to provide a systematic comparison of different contrasting methods for *in vivo* micro-CT diagnostic of orthotopic colorectal cancer models extracted by ortotopic implantation into the caecum of immuno-compromised mice BALB/c Nude lines.

Materials and methods. BALB/c Nude (N = 25) female mice were implanted by transplanted human colorectal cancer strain into the cecum. 20 days after the implantation mice were administered with iodine-based contrast agent Optiray by means of different administration method (intravenously, per os, intraperitoneally, per rectum) and micro-CT scans have been registered via Quantum GX2 tomograph. Measurement of tumor nodes was performed both by means of estimation from micro-CT images via RadiAnt DICOM Viewer software and by means of explicit measurements using calipers upon laparotomy and posthumously. At the last stage of the study, the animals were euthanized by cervical dislocation. The tumors were excised, measured with a caliper and placed in 10 % formalin for the standard histological analysis according to the standard methods.

Results. The average volumes of tumor xenografts in animals with intravenous, oral, and intraperitoneal contrast administration measured at micro-CT were 53.7 ± 5.2 mm3, 52.7 ± 6.4 mm3 and 63.6 ± 5.6 mm3 respectively; measured at laparotomy – 43.0 ± 5.5 mm3, 44.5 ± 5.4 mm3 and 58.5 ± 5.5 mm3 respectively; measured post-mortem – 55.2 ± 6.6 mm3, 53.2 ± 8.8 mm3 and 65.9 ± 3.8 mm3 respectively. The average volumes of tumor xenografts isolated post-mortem in these groups were comparable with the values shown at micro-CT, but larger than the volumes measured at laparotomy.

Conclusion. The results obtained demonstrated that intravenous, peroral and intraperitoneal administration techniques provide the best visualization of laboratory rodents pathological tissue upon *in vivo* micro-CT diagnostics and thus are preferred.

Keywords:
colon cancer, PDX model, BALB/c Nude, micro-computed tomography, *in vivo*, contrast agent

For correspondence:
Khodakova V. Darya – junior researcher at the testing laboratory center, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: KhodakovaDV@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3753-4463
SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414
Scopus Author ID: 57221463056

Funding: this work was not funded.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Goncharova A. S., Khodakova D. V., Galina A. V., Zaikina E. V., Kurbanova L. Z., Mindar M. V., Gurova S. V. A comparative study of different contrast administration routes efficiency performed on *in vivo* colorectal cancer models. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 42-51. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-4

The article was submitted 10.03.2022; approved after reviewing 11.10.2022; accepted for publication 23.12.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР), включающий злокачественные опухоли толстой и прямой кишки, занимает третье место по заболеваемости и второе место по смертности среди злокачественных новообразований во всем мире [1; 2]. Одной из причин высокой смертности от данного заболевания является резистентность к терапии и ее значимая токсичность. Поэтому для преодоления данной проблемы необходима разработка новых противоопухолевых препаратов и ранняя оценка их терапевтической эффективности, что позволит избежать продолжения нерезультативного лечения и увеличить выживаемость пациента [3; 4].

Для создания новых противораковых препаратов и проведения доклинических исследований широко используются ксеногенные мышиные модели, созданные путем имплантации человеческих раковых клеток (CDX- cell line derived xenograft) или образцов опухолей пациентов (PDX- patient derived xenograft) иммунодефицитным мышам [5; 6]. Наиболее часто применяют подкожную имплантацию раковых клеток или тканей материала, так как это быстрый, не требующий специальных навыков и оборудования метод [7–10]. Однако при этом опухоль развивается в чужеродном микроокружении, что оказывает существенное влияние на рост и терапевтический ответ ксенографта. Ортотопические мышиные модели создаются инъекцией культуры опухолевых клеток или опухолевого фрагмента, взятого от пациента в гистологически соответствующий сайт. Данные модели сохраняют естественное микроокружение опухоли, включая ангиогенные и метастатические факторы. Они более точно имитируют патологическую картину заболевания и являются клинически значимыми для оценки онкогенеза, прогрессирования опухоли и ответа на лечение [8; 11]. Однако для данной модели требуются доступные методы визуализации с высоким разрешением.

Микрокомпьютерная томография (микро-КТ) – это неразрушающий неинвазивный метод исследования образцов исключительно высокого разрешения. Первоначально микро-КТ демонстрировала хорошее изображение только высококонтрастных структур, таких как кости или имплантаты. С улучшением чувствительности детектора рентгеновского излучения были достигнуты заметные улучшения во временном и в геометрическом разрешении, а также в скорости считывания. Введение контрастных агентов, которые рассеивают рентгеновские лучи, позволяет оценивать структуру внутренних органов и морфологию сосудов [12]. На сегодняшний день благодаря доступности коммерческих систем с микроскопическим

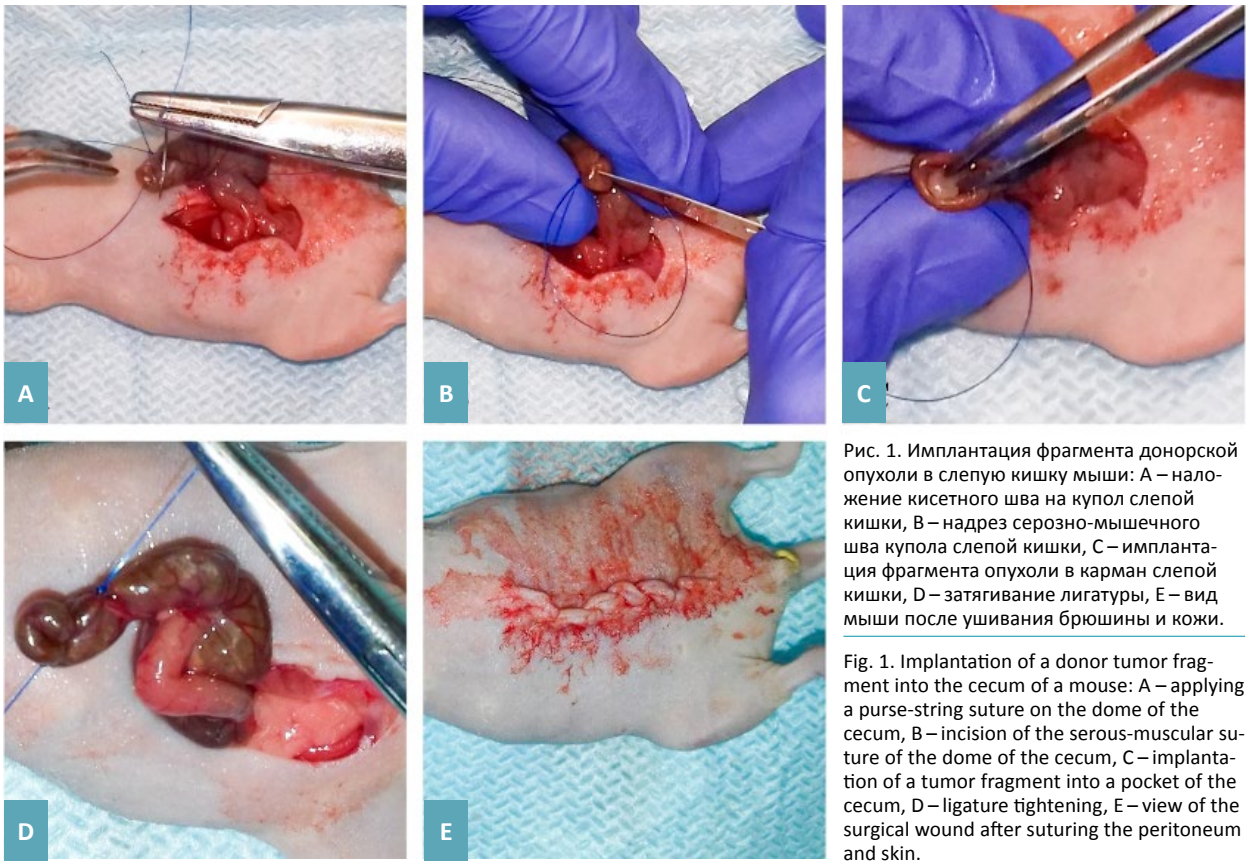


Рис. 1. Имплантация фрагмента донорской опухоли в слепую кишку мыши: A – наложение кисетного шва на купол слепой кишки, B – надрез серозно-мышечного шва купола слепой кишки, C – имплантация фрагмента опухоли в карман слепой кишки, D – затягивание лигатуры, E – вид мыши после ушивания брюшины и кожи.

Fig. 1. Implantation of a donor tumor fragment into the cecum of a mouse: A – applying a purse-string suture on the dome of the cecum, B – incision of the serous-muscular suture of the dome of the cecum, C – implantation of a tumor fragment into a pocket of the cecum, D – ligature tightening, E – view of the surgical wound after suturing the peritoneum and skin.

разрешением и возможности проводить опыты *in vitro* и *in vivo*, микро-КТ может являться полезным инструментом в работах по изучению колоректального рака на животных моделях [13]. Ограничением является недостаточная разность контраста между мягкими тканями и злокачественными новообразованиями. Согласно литературным данным существует несколько способов контрастирования, которые применимы для лабораторных животных: внутривенный, пероральный, внутрибрюшинный, ректальный [14–18]. Однако исследований сравнения эффективности данных методов для визуализации моделей колоректального рака ранее проведено не было.

Цель исследования: сравнить эффективность существующих способов контрастирования при проведении микрокомпьютерной томографии *in vivo* для визуализации моделей колоректального рака, полученных методом ортотопической имплантации в слепую кишку иммунодефицитным мышам линии BALB/c Nude.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. Исследование было проведено на 25 мышах–самках линии BALB/c Nude в возрасте 8–10 недель и весом 20–25 г. Всех животных содержали в индивидуально вентилируемых клетках, при 12-часовом дневном цикле, температуре воздуха 22–24 °C и влажности 40–70 %. Доступ к предварительно проавтоклавированной пище и воде был предоставлен ad libitum. Все манипуляции с мышами в исследовании были проведены с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Получение ортотопической ксеногенной опухолевой модели. Для создания ортотопической ксеногенной опухолевой модели использовали полученный в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России перевиваемый штамм КРР человека. Образец опухолевой ткани для создания ортотопической PDX модели КРР был получен от пациента, обратившегося в отделение абдоминальной онкологии № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в мае 2020 г. От пациента было получено добровольное письменное согласие на передачу биологического образца.

Перед имплантацией мышам внутримышечно вводили инъекционный наркоз. В качестве препарата для премедикации использовали «Рометар» («Bioveta, a.s.», Чешская Республика) концентрацией 20 мг/мл в дозе 1,5 мл/кг. Для основной анестезии применяли «Золетил 100» («Virbac», Франция) в дозе 67,5 мг/кг массы тела животных. Перед ксенотрансплантацией фрагменты опухоли, хранившиеся в биобанке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, были разморожены на водяной бане при температуре 37°. Фрагменты опухоли после полного оттаивания тщательно промывали стерильной средой RPMI 1640 и делили на части размером 2 мм × 2 мм × 2 мм. Мышей анестерировали внутрибрюшинной инъекцией комбинации ксилазина (Interchemie Werken «de Adelaar» BV, Нидерланды) и тилетамина–золазепама («Virbac», Франция). При имплантации в сле-

Таблица 1. Способы введения контраста животным
Table 1. Description of different techniques for contrast administration

Номер группы / Group number	Способ введения контраста / contrast administration technique	Разведение контрастного препарата «Оптирей» / Dilution of contrast “Optirey”	Объем вводимого контраста, мл / The amount of administered contrast, ml	Время, через которое проводили сканирование, ч / Time fixed at the point of scanning, hrs	Количество и пол животных / Number and sex of animals
1	Без контраста / Without contrast	-	-	-	5♀
2	Внутривенно / Intravenous	-	0,2	1	5♀
3	Перорально / Orally	1:4	1,0 (по 0,25 через 1 час) / 1.0 (0.25 in an hour)	3*	5♀
4	Внутрибрюшинно / Itraperitoneal	1:4	1,0	0,25	5♀
5	Ректально / Rectal	1:10	До рефлюкса из анального отверстия / before the anal reflux	Сразу после введения / immediately after administration	5♀

Примечание: * – время после первого введения контраста.
Note: * – time spent after 1st contrast administration.

пую кишку доступ в брюшную полость осуществляли через последовательное рассечение кожи и брюшины длиной 1,5–2 см. Слепую кишку выводили в операционную рану и промывали стерильным физиологическим раствором. На купол слепой кишки накладывали кисетный шов лигатурой 5.0 («Ethicon», США). Далее делали разрез серозно-мышечного слоя и формирование «кармана», в который помещали опухолевый фрагмент донора. После этого затягивали лигатуру, возвращали кишку в брюшную полость и послойно зашивали брюшину и кожу животного. За животными внимательно наблюдали на предмет наличия признаков воспаления, дискомфорта, потери веса, ухудшения общего состояния. В конце исследования животных анестезировали внутрибрюшинной инъекцией ксилазина и тилетамина–золазепама и эвтанизировали методом дислокации шейных позвонков.

Микрокомпьютерная томография. Через 20 дней после имплантации животных визуализировали на приборе Quantum GX2 microCT (Perkin Elmer, США). Перед сканированием мышам вводили контрастный препарат Оптирей в дозировке 350 мг йода/мл («Mallinckrodt», Канада). В зависимости от способа введения контраста мыши были поделены на 5 групп (n = 5 для каждой группы): внутривенное введение контраста; пероральное; внутрибрюшинное; ректальное; без контраста. Режим сканирования: напряжение – 90 кВ, сила тока – 88 мкА, поле зрения – 86 мм × 72 мм, размер вокселя – 144 мкм, режим сканирования – высокое разрешение, время – 4 мин, вращение гентри 360°. За один круг прибор произвел 427 проекции. Во время сканирования животных анестезировали 2 % изофлураном («Laboratories Karizoo, S.A.», Испания), используя прибор для анестезии RAS-4 (Perkin Elmer, США). После сбора данных изображения в формате DICOM были импортированы в программное обеспечение для просмотра проекций и трехмерной реконструкции RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Польша).

Гистологический анализ. После эвтаназии ортотопические опухоли КРР были выделены, замерены штангенциркулем и помещены в 10 % формалин для фиксации на 24 ч. После этого биоматериал заливали парафином, разрезали на срезы толщиной 5 мкм,

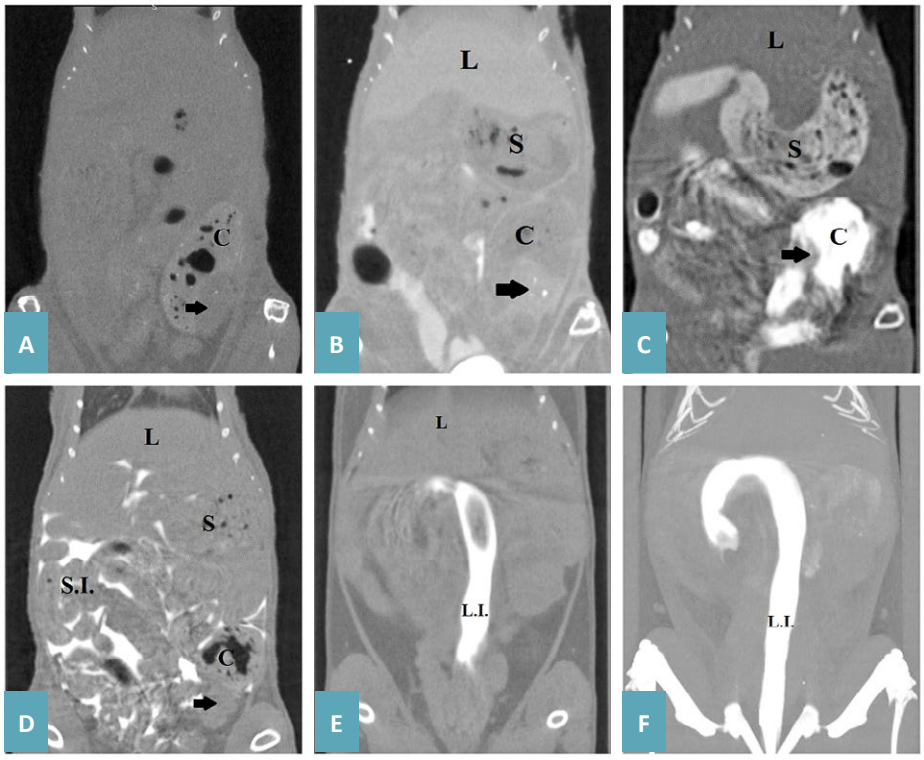


Рис. 2. Результаты визуализации ортотопических моделей КРР на приборе Quantum GX2: A – без контраста, B – при внутривенном введении контраста, C – при пероральном введении контраста, D – при внутрибрюшинном введении контраста, E – при ректальном введении контраста, F – при ректальном введении контраста (вид в проекции максимальной интенсивности); C – слепая кишка, L – печень, S – желудок, S.I. – тонкая кишка, L.I. – толстая кишка. (→) обозначена опухоль.

Fig. 2. The results of orthotopic CRC models visualization obtained by Quantrum GX2: A – without contrast, B – intravenous injection, C – peroral administration, D – intraperitoneal injection, E – rectal administration, F – rectal administration (maximum intensity projection view); C – cecum, L – liver, S – stomach, S.I, – small intestine, L.I. – large intestine. (→) depicts the location of the tumor.

окрашивали гематоксилином и эозином («Sigma», США). Окрашенные срезы исследовали и анализировали под световым микроскопом ZEISS Axioscope («ZEISS», Германия).

Объем опухолевых ксенографтов. Объем опухолевых узлов высчитывался по формуле:

$V = (a \times b^2)/2$,

где a и b – длина и ширина опухолевого узла, полученные после сканирования или во время проведения лапаротомии, V – объем опухоли ($мм^3$).

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных была выполнена в программе Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность существующих способов контрастирования с использованием коммерчески доступного контрастного вещества «Оптирей» при проведении микро-КТ *in vivo* для визуализации моделей КРР, полученных методом ортотопической имплантации в слепую кишку мышей. Для этого нами были созданы ортотопические PDX-модели КРР.

Опухолевый материал после оттаивания на водяной бане был промыт стерильной средой RPMI 1640, далее разделен на фрагменты размером 2 мм × 2 мм × 2 мм и имплантирован мышам в слепую кишку (рис. 1).

На 20 день после имплантации опухолевого материала была проведена компьютерная томография на приборе микро-КТ (рис. 2). Предварительно животным был введен контрастный агент различными способами согласно следующей схеме (табл. 1).

Несмотря на высокое разрешение прибора для микро-КТ Quantum GX2, сложно оценить результаты визуализации из-за низкого контраста между мягкими тканями (рис. 2A). Для решения данной проблемы мы использовали контрастирующее вещество «Оптирей», которое вводили различными способами. При внутривенном введении наблюдалось повышение контрастности печени и опухоли, что позволило четко определить их границы (рис. 2B). Это связано с тем, что препарат «Оптирей», циркулируя в потоке крови,

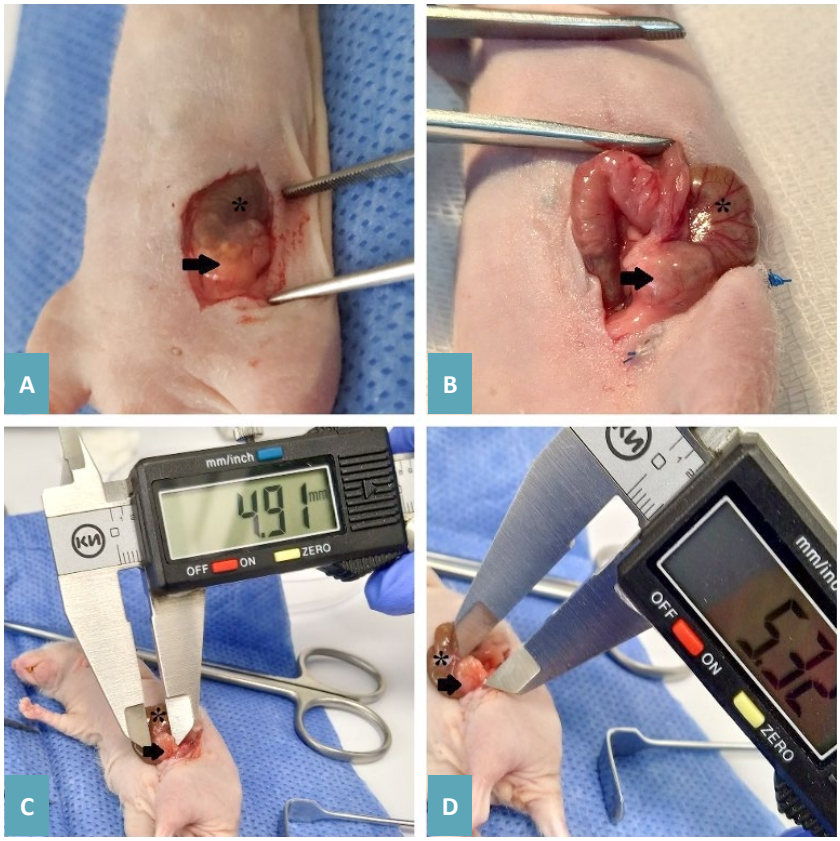


Рис. 3. Лапаротомия животных: A и B – мыши BALB/c Nude с ортотопическим ксенографтом в слепой кишке, C и D – замер опухолевых узлов. (→) и (*) обозначены опухоль и слепая кишка, соответственно.

Fig. 3. Laparotomy in animals: A and B – mice of BALB/c Nude line with orthotopic xenograft in the cecum, C and D – measurement of the tumor nodes. Symbols (→) and (*) depicts tumor and cecum, respectively.

Таблица 2. Достоинства и недостатки различных методов контрастирования моделей КРР
Table 2. Advantages and disadvantages of different contrast administration techniques in terms of CRC tumor visualization

Способ контрастирования / Contrast administration technique	Достоинства / Advantages	Недостатки / Disadvantages
Внутривенно / Intravenous	Накопление контраста в злокачественных образованиях за счет лучшего кровоснабжения в органах с развитой сосудистой сеткой, что помогает определить размеры опухоли и оценить метастазирование в печень / Accumulation of contrast in malignant formations due to better blood supply in organs with a developed vascular network, which helps to determine the size of the tumor and assess liver metastasis	Технически сложный способ, требует определенных навыков у исследователя / Technically difficult method, that requires certain skills from the researcher
Перорально / Peroral	Повышение интенсивности изображения органов ЖКТ, что важно при определении границы инвазии опухоли в органы ЖКТ и оценке метастазирования в следующие органы ЖКТ: желудок, тонкая кишка, слепая кишка / An increase in the intensity of the image of the GI tract, which is important in terms of determining the boundaries of tumor invasion into the GI tract and assessing metastasis to the following GI organs: stomach, small intestine, caecum	Контраст не накапливается в злокачественном новообразовании, для визуализации отделов ЖКТ требуется серия пероральных введений контрастного агента, не повышается интенсивность изображения толстой кишки / Contrast does not accumulate in a malignant neoplasm, a series of oral administrations of a contrast agent is required to visualize the GI tract, the intensity of the image of the colon does not increase
Внутрибрюшинно / Intraperitoneal	Улучшение микроконтрастной визуализации границ всех органов брюшной полости и опухолей за пределами поражённого органа / Improvement of micro-contrast visualization of the boundaries of all abdominal organs and tumors outside the affected organ	Контраст не накапливается в злокачественном новообразовании, граница опухоли видна только за пределами поражённого органа / The contrast does not accumulate in the malignant neoplasm, the tumor border is visible only outside the affected organ
Ректально / Rectal	Отличная визуализация прямой кишки и нисходящей ободочной кишки, возможно определение опухолей и метастазов КРР в этих отделах / Excellent visualization of the rectum and descending colon, it is possible to determine tumors and CRC metastases in these departments	Не контрастируются слепая кишка и восходящая ободочная кишка, сложно обнаружить опухоли и метастазы КРР в этих отделах / The cecum and ascending colon do not contrast, it is difficult to detect tumors and CRC metastases in these departments

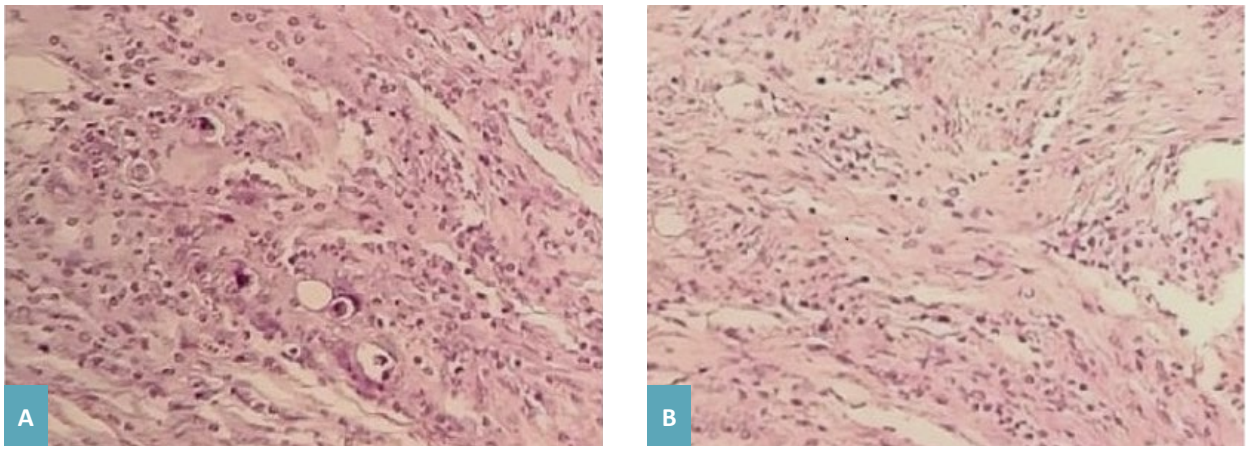


Рис. 4. Гистологические препараты КРР, окрашенные гематоксилином и эозином: А – донорская опухоль, В – опухоль, имплантированная в слепую кишку мыши линии BALB/c Nude. Увеличение, × 100.

Fig. 4. H&E-stained histology results obtained for: A – donor of CRC tissue, B – CRC tissue, which were implanted into cecum of BALB/c Nude mouse. Magnification, × 100.

накапливается в органах и новообразованиях, где присутствует развитая сосудистая сеть. При серийном пероральном введении хорошо визуализируются органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как желудок, тонкая кишка и слепая кишка (рис. 2C). В данном случае возможно определить границу прорастания опухоли в слепую кишку, однако точно определить размеры злокачественного образования, выходящего за пределы пораженного органа, остается сложной задачей. При интраперитонеальном пути введения контраст заполняет внутрибрюшинное пространство, позволяя разграничить внутренние органы и опухоль за пределами поражённого органа (рис. 2D). При ректальном введении контрастного агента животным хорошо визуализируется прямая кишка и нисходящая ободочная кишка, но препарат «Оптирей» не доходил до слепой кишки и, следовательно, никак не контрастировал опухоль (рис. 2E-2F).

После сканирования животным проводили лапаротомию с замером опухолевых узлов штангенциркулем (рис. 3).

Средние значения объемов опухолевых ксенографтов животных в группе без использования контраста и в группе с ректальным введением контраста, полученные в программе RadiAnt DICOM Viewer при визуализации методом микро-КТ, составили 42,2 ± 6,7 мм^3 и 44,3 ± 9,4 мм^3 соответственно, средние значения опухолевых ксенографтов животных этих же групп при измерении штангенциркулем при проведении лапаротомии составили 39,3 ± 6,0 мм^3 и 43,7 ± 5,1 мм^3, при измерении штангенциркулем среднее значение объемов, посмертно выделенных ксенографтов составили 47,0 ± 4,8 мм^3 и 58,5 ± 7,8 мм^3, что было больше значений, полученных при микро-КТ и лапаротомии для обеих групп. Наблюдаемые различия связаны, вероятно, с тем фактом, что при выполнении сканирования в отсутствии контрастирования опухоли, ее границы не были четко обозначены на изображениях, а при измерении штангенциркулем во время проведения лапаротомии возможно выполнить измерения лишь той части опухоли, которая находится за пределами поражённого органа.

При внутривенном, пероральном и внутрибрюшинном введении препарата «Оптирей» средние значение объемов опухолевых ксенографтов по результатам микро-КТ составили 53,7 ± 5,2 мм^3, 52,7 ± 6,4 мм^3 и 63,6 ± 5,6 мм^3 соответственно, что совпадало со средними значениями размеров опухолевых узлов, измеренных посмертно (55,2 ± 6,6 мм^3, 53,2 ± 8,8 мм^3 и 65,9 ± 3,8 мм^3 соответственно). Объемы опухолевых узлов по данным лапаротомии в группах при внутривенном, пероральном и внутрибрюшинном способах контрастирования составили 43,0 ± 5,5 мм^3, 44,5 ± 5,4 мм^3 и 58,5 ± 5,5 мм^3, что было меньше объемов опухолевых узлов, выделенных посмертно.

Преимущества и недостатки описанных способов контрастирования резюмированы в таблице 2.

В конце исследования животных эвтанизировали методом шейной дислокации. Опухоли у мышей линии BALB/c Nude были иссечены, посмертно замерены штангенциркулем и помещены в 10 % формалин для проведения гистологического анализа (рис. 4).

Биоматериал, полученный от пациента, и ортотопические ксенографты были описаны как умеренно дифференцированная аденокарцинома (G2). Степень дифференцировки и митотическая активность ксеногенных опухолей не отличались от донорской опухоли. Из чего можно сделать вывод, что полученные ксенографты сохранили гистологические особенности донорской опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании были получены ортотопические PDX-модели КРР на мышах линии BALB/c Nude. Применение компьютерной томографии с высоким разрешением позволяет неинвазивно подтвердить приживление донорской опухоли, а также замерить размеры опухолевых узлов. В нашем исследовании мы установили, что при визуализации ксенографтов, имплантированных в слепую кишку животных, более адекватные данные получаются при внутривенном, внутрибрюшинном и пероральном способах введения контраста.

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. Геворкян Ю. А., Колесников В. Е., Солдаткина Н. В., Харагезов Д. А., Дашков А. В., Каймакчи Д. О., и др. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении больных метастатическим колоректальным раком. Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(2):22–27. https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-3

3. Пулатов Д. А., Ибрагимов Ж. М., Камышов С. В. Сравнительная оценка токсичности лечения больных химиорезистентным колоректальным раком. Онкология и радиология Казахстана. 2017;2(44):58–61.

4. Поликарпов А. А., Таразов П. Г., Кагачева Т. И., Гранов Д. А. Регионарная химиотерапия нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень, резистентных к системной химиотерапии. Вопросы онкологии. 2018;64(4):499–503.

5. Безбородова О. А., Панкратов А. А., Немцова Е. Р., Венедиктова Ю. Б., Воронцова М. С., Енгалычева Г. Н., и др. Противоопухолевые лекарственные препараты: планирование доклинических исследований по оценке эффективности и безопасности. Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2020;10(2):96–110. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-96-110
6. Xu X, Shang L, Wang P, Zhou J, Ouyang X, Zheng M, et al. Creating matched in vivo/in vitro patient-derived model pairs of pdx and pdx-derived organoids for cancer pharmacology research. J Vis Exp. 2021 May 5;(171). https://doi.org/10.3791/61382
7. Росторгуев Э. Е., Кит О. И., Гончарова А. С., Непомнящая Е. М., Волкова А. В., Заикина Е. В., и др. Изучение противоопухолевой эффективности комбинации бортезомиба и темозоломида на подкожных pdx-моделях глиобластомы человека. Современные проблемы науки и образования. 2020;(5):121. https://doi.org/10.17513/spno.30191
8. Cho SY. Patient-derived xenografts as compatible models for precision oncology. Lab Anim Res. 2020 May 20;36:14. https://doi.org/10.1186/s42826-020-00045-1
9. Valta M, Ylä-Pelto J, Lan Y, Kähkönen T, Taimen P, Boström PJ, et al. Critical evaluation of the subcutaneous engraftments of hormone naïve primary prostate cancer. Transl Androl Urol. 2020 Jun;9(3):1120–1134. https://doi.org/10.21037/tau.2020.03.38
10. Janakiraman H, Zhu Y, Becker SA, Wang C, Cross A, Curl E, et al. Modeling rectal cancer to advance neoadjuvant precision therapy. Int J Cancer. 2020 Sep 1;147(5):1405–1418. https://doi.org/10.1002/ijc.32876
11. de Souza JC, Miguita L, Gomez RS, Gomes CC. Patient-derived xenograft models for the study of benign human neoplasms. Exp Mol Pathol. 2021 Jun;120:104630. https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2021.104630
12. Orhan K., editor. Micro-computed Tomography (micro-CT) in medicine and engineering. Berlin: Springer; 2020.
13. Rapic S, Vangestel C, Verhaeghe J, Van den Wyngaert T, Hinz R, et al. Characterization of an Orthotopic Colorectal Cancer Mouse Model and Its Feasibility for Accurate Quantification in Positron Emission Tomography. Mol Imaging Biol. 2017 Oct;19(5):762–771. https://doi.org/10.1007/s11307-017-1051-4
14. Sweeney N, Marchant S, Martinez JD. Intraperitoneal injections as an alternative method for micro-CT contrast enhanced detection of murine liver tumors. Biotechniques. 2019;66(5):214–217. https://doi.org/10.2144/btn-2018-0162
15. Baek JM, Kwak SC, Kim JY, Ahn SJ, Jun HY, Yoon KH, et al. Evaluation of a novel technique for intraperitoneal injections in mice. Lab Anim (NY). 2015 Nov;44(11):440–444. https://doi.org/10.1038/laban.880
16. Wathen CA, Foje N, van Avermaete T, Miramontes B, Chapaman SE, Sasser TA, et al. In vivo X-ray computed tomographic imaging of soft tissue with native, intravenous, or oral contrast. Sensors (Basel). 2013;13:6957–6980. https://doi.org/10.3390/s130606957
17. Boll H, Bag S, Nölte IS, Wilhelm T, Kramer M, Groden C, et al. Double-contrast micro-CT colonoscopy in live mice. Int J Colorectal Dis. 2011 Jun;26(6):721–727. https://doi.org/10.1007/s00384-011-1181-0
18. Choquet P, Calon A, Breton E, Beck F, Domon-Dell C, Freund JN, et al. Multiple-contrast X-ray micro-CT visualization of colon malformations and tumours in situ in living mice. C R Biol. 2007 Nov;330(11):821–827. https://doi.org/10.1016/j.crvi.2007.08.002

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. Gevorkyan YuA, Kolesnikov VE, Soldatkina NV, Kharagezov DA, Dashkov AV, Kaymakchi DO, et al. Minimally invasive surgery in treatment of patients with metastatic colorectal cancer. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(2):22–27. https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-3
3. Pulatov DA, Ibragimov JM, Kamyshov SV. Comparative assessment of toxicity of chemoresistant colorectal cancer patients. The Oncology and Radiology of Kazakhstan. 2017;2(44):58–61. (In Russ.).
4. Polikarpov AA, Tarazov PG, Kagacheva TI, Granov DA. Regional chemotherapy in treatment for unresectable colorectal cancer metastases to the liver resistant to systemic chemotherapy. Problems in Oncology. 2018;64(4):499–503. (In Russ.).
5. Bezborodova OA, Pankratov AA, Nemtsova ER, Venediktova YuB, Vorontsova MS, Engalycheva GN, et al. Anti-tumour drugs: planning preclinical efficacy and safety studies. Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2020;10(2):96–110. (In Russ.). https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-96-110
6. Xu X, Shang L, Wang P, Zhou J, Ouyang X, Zheng M, et al. Creating matched in vivo/in vitro patient-derived model pairs of pdx and pdx-derived organoids for cancer pharmacology research. J Vis Exp. 2021 May 5;(171). https://doi.org/10.3791/61382
7. Rostorguev EE, Kit OI, Goncharova AS, Nepomnyaschaya EM, Volkova AV, Zaikina EV, et al. Study of antitumor efficacy of bortezomib combined with temozolomide in subcutaneous pdx models of human glioblastoma. Modern Problems of Science and Education. 2020;(5):121. (In Russ.). https://doi.org/10.17513/spno.30191
8. Cho SY. Patient-derived xenografts as compatible models for precision oncology. Lab Anim Res. 2020 May 20;36:14. https://doi.org/10.1186/s42826-020-00045-1
9. Valta M, Ylä-Pelto J, Lan Y, Kähkönen T, Taimen P, Boström PJ, et al. Critical evaluation of the subcutaneous engraftments of hormone naïve primary prostate cancer. Transl Androl Urol. 2020 Jun;9(3):1120–1134. https://doi.org/10.21037/tau.2020.03.38

10. Janakiraman H, Zhu Y, Becker SA, Wang C, Cross A, Curl E, et al. Modeling rectal cancer to advance neoadjuvant precision therapy. Int J Cancer. 2020 Sep 1;147(5):1405–1418. https://doi.org/10.1002/ijc.32876
11. de Souza JC, Miguita L, Gomez RS, Gomes CC. Patient-derived xenograft models for the study of benign human neoplasms. Exp Mol Pathol. 2021 Jun;120:104630. https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2021.104630
12. Orhan K., editor. Micro-computed Tomography (micro-CT) in medicine and engineering. Berlin: Springer; 2020.
13. Rapic S, Vangestel C, Verhaeghe J, Van den Wyngaert T, Hinz R, et al. Characterization of an Orthotopic Colorectal Cancer Mouse Model and Its Feasibility for Accurate Quantification in Positron Emission Tomography. Mol Imaging Biol. 2017 Oct;19(5):762–771. https://doi.org/10.1007/s11307-017-1051-4
14. Sweeney N, Marchant S, Martinez JD. Intraperitoneal injections as an alternative method for micro-CT contrast enhanced detection of murine liver tumors. Biotechniques. 2019;66(5):214–217. https://doi.org/10.2144/btn-2018-0162
15. Baek JM, Kwak SC, Kim JY, Ahn SJ, Jun HY, Yoon KH, et al. Evaluation of a novel technique for intraperitoneal injections in mice. Lab Anim (NY). 2015 Nov;44(11):440–444. https://doi.org/10.1038/laban.880
16. Wathen CA, Foje N, van Avermaete T, Miramontes B, Chapaman SE, Sasser TA, et al. In vivo X-ray computed tomographic imaging of soft tissue with native, intravenous, or oral contrast. Sensors (Basel). 2013;13:6957–6980. https://doi.org/10.3390/s130606957
17. Boll H, Bag S, Nölte IS, Wilhelm T, Kramer M, Groden C, et al. Double-contrast micro-CT colonoscopy in live mice. Int J Colorectal Dis. 2011 Jun;26(6):721–727. https://doi.org/10.1007/s00384-011-1181-0
18. Choquet P, Calon A, Breton E, Beck F, Domon-Dell C, Freund JN, et al. Multiple-contrast X-ray micro-CT visualization of colon malformations and tumours in situ in living mice. C R Biol. 2007 Nov;330(11):821–827. https://doi.org/10.1016/j.crvi.2007.08.002

Информация об авторах:

Гончарова Анна Сергеевна – к.б.н., заведующая испытательным лабораторным центром, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0676-0871, SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 57215862139

Ходакова Дарья Владиславовна✉ – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3753-4463, SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056

Галина Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7823-3865, SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594

Заикина Екатерина Владиславовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0088-2990, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258, Scopus Author ID: 57221463270

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

Миндарь Мария Вадимовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8734-9210, SPIN: 5148-0830, AuthorID: 1032029, Scopus Author ID: 57217235360

Гурова Софья Валерьевна – лаборант-исследователь испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9747-8515

Information about authors:

Goncharova S. Anna – Cand. Sci. (Biol.), head of the testing laboratory center, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0676-0871, SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 57221463056

Khodakova V. Darya✉ – junior researcher at the testing laboratory center, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3753-4463, SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056

Anastasia V. Galina – junior researcher at the testing laboratory center, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7823-3865, SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594

Ekaterina V. Zaikina – junior researcher at the testing laboratory center, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0088-2990, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258, Scopus Author ID: 57221463270

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

Maria V. Mindar – junior researcher at the testing laboratory center, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8734-9210, SPIN: 5148-0830, AuthorID: 1032029, Scopus Author ID: 57217235360

Gurova V. Sofya – laboratory assistant-researcher at the testing laboratory center, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9747-8515

Вклад авторов:

Гончарова А. С. – концепция и дизайн исследования;
Ходакова Д. В. – экспериментальная часть исследования;
Галина А. В. – написание текста;
Заикина Е. В. – анализ и интерпретация данных;
Курбанова Л. З. – редактирование рукописи;
Миндарь М. В. – оформление таблиц и рисунков;
Гурова С. В. – сбор и оформление библиографии.

Authors contribution:

Goncharova A. S. – research concept and design;
Khodakova D. V. – experimental part of the study;
Galina A. V. – text writing;
Zaikina E. V. – analysis and interpretation of data;
Kurbanova L. Z. – editing the manuscript;
Mindar M. V. – design of tables and figures;
Gurova S. V. – collection and design of the bibliographic.

Исследования и практика в медицине 2022, Т. 9, № 4, С. 52-62

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ОНКОЛОГИЯ

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-5

РОЛЬ ФАКТОРОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ И КАТЕХОЛАМИНОВ ПРИ САМОСТОЯТЕЛЬНОМ И ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОМ ВАРИАНТАХ РОСТА ОПУХОЛИ

Е. М. Франциянц[1], В. А. Бандовкина[1], И. В. Каплиева[1], Е. И. Сурикова[1]✉, Ю. А. Погорелова[1], Н. Д. Черярина[1], Л. К. Трепитаки[1], И. В. Нескубина[1], А. А. Верескунова[2], И. М. Котиева[1], К. А. Шумарин[1], А. И. Шихлярова[1], И. А. Горошинская[1]

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

✉ sunsur2000@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить уровни факторов адреналовой оси в гипоталамусе, надпочечниках и сыворотке крови мышей и катехоламинов в надпочечниках при самостоятельном росте меланомы B16 и карциномы легких Льюис (LLC) и сочетанном их росте у самок мышей, а у самцов – при самостоятельном росте B16 и сочетанном росте B16 и LLC.

Материалы и методы. Самцы и самки мышей Balbc/Nude были разделены на группы по 7 штук: 1 – интактные; 2 – рост меланомы B16/F10, 3 – рост LLC, 4 – сочетанный рост меланомы и LLC. В гомогенатах гипоталамуса и надпочечников, в сыворотке крови животных всех групп методом ИФА определяли содержание кортикотропин-рилизинга, норадреналина и дофамина, методом РИА определяли уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-S) и кортизола. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты. У самок мышей при всех вариантах роста опухоли имело место повышение уровня КТ-рилизлинга в гипоталамусе, сопровождаемое подъемом всех показателей, характеризующих состояние стресса – кортизола, соотношения кортизол/ДГЭАS и норадреналина. Однако в сыворотке крови повышение уровня кортизола блокировалось высоким уровнем ДГЭА-S, вследствие чего соотношение кортизол/ДГЭА-S было либо в пределах нормы (меланома B16 и сочетание B16 + LLC), либо сниженным (LLC). У самцов мышей при изученных вариантах роста опухоли имело место снижение уровня КТ-рилизинга в гипоталамусе, сопровождаемое разнонаправленными изменениями показателей, характеризующих состояние стресса, в надпочечниках уровень кортизола повышался, соотношение кортизол/ДГЭА-S не имело достоверных отличий от контрольных величин, а уровень норадреналина снижался. В сыворотке крови повышение уровня кортизола не блокировалось высоким уровнем ДГЭА-S, вследствие чего соотношение кортизол/ДГЭАS было резко повышено при меланоме B16 и сочетании B16 + LLC.

Заключение. При самостоятельном и первично-множественном вариантах роста опухоли имеют место половые особенности функционирования адреналовой оси на центральном и периферическом уровнях, что обусловливает более выраженное стрессовое состояние организма при сочетанном росте B16 + LLC, реализующееся различными механизмами.

Ключевые слова:
мыши Nude, меланома B16/F10, карцинома Льюиса, адреналовые гормоны, катехоламины

Для корреспонденции:
Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63
E-mail: sunsur2000@mail.ru
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4318-7587
SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537
ResearcherID: AAG-8748-2019
Scopus Author ID: 6507092816

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Трепитаки Л. К., Нескубина И. В., Верескунова А. А., Котиева И. М., Шумарин К. А., Шихлярова А. И., Горошинская И. А. Роль факторов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и катехоламинов при самостоятельном и первично-множественном вариантах роста опухоли. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 52-62. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-5

Статья поступила в редакцию 14.03.2022; одобрена после рецензирования 13.10.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Трепитаки Л. К., Нескубина И. В., Верескунова А. А., Котиева И. М., Шумарин К. А., Шихлярова А. И., Горошинская И. А., 2022

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 52-62

ORIGINAL ARTICLE. ONCOLOGY

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-5

ROLE OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS AND CATECHOLAMINE FACTORS IN INDEPENDENT AND PRIMARY MULTIPLE TYPES OF TUMOR GROWTH

E. M. Frantsiyants[1], V. A. Bandovkina[1], I. V. Kaplieva[1], E. I. Surikova[1]✉, Yu. A. Pogorelova[1], N. D. Cheryarina[1], L. K. Trepitaki[1], I. V. Neskubina[1], A. A. Vereskunova[2], I. M. Kotieva[1], K. A. Shumarin[1], A. I. Shikhlyarova[1], I. A. Goroshinskaya[1]

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

✉ sunsur2000@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To study the levels of adrenal axis factors in the hypothalamus, adrenal glands, blood serum of mice and catecholamines in the adrenal glands during the independent growth of B16 melanoma and Lewis lung carcinoma (LLC) and their combined growth in female mice, and in males – with independent growth of B16 and combined growth of B16 and LLC.

Materials and methods. Male and female BALB/c Nude mice were divided into groups, *n* = 7 each: group 1 involved intact animals, group 2 involved mice with B16/F10 melanoma, group 3 – mice with LLC, group 4 – synchronous growth of melanoma and LLC. Levels of corticotropin releasing, noradrenaline and dopamine were determined in homogenates of the hypothalamus and adrenal glands and in the blood serum of all animals by ELISA, and levels of 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and cortisol were determined by RIA. Statistical processing of results was performed using the Statistica 10.0 program.

Results. All tumor-bearing females showed elevated corticotropin releasing in the hypothalamus together with an increase of all stress-characterizing parameters: cortisol, the cortisol/DHEA-S ratio, and noradrenaline. However, an increase in serum levels of cortisol was blocked by high levels of DHEA-S, and as a result, the cortisol/DHEA-S ratio was either within the normal range (B16 melanoma and B16+LLC combination) or reduced (LLC). Levels of corticotropin releasing in the hypothalamus of tumor-bearing males decreased, together with opposite changes in stress-characterizing parameters in the adrenal glands: cortisol increased, the cortisol/DHEA-S ratio did not differ significantly from the control values, and noradrenaline decreased. An increase in serum levels of cortisol was not blocked by high levels of DHEA-S, and as a result, the cortisol/DHEA-S ratio was sharply elevated in B16 melanoma and B16+LLC combination.

Conclusion. At independent and primary multiple types of tumor growth, the sex-specific features of the functioning of the adrenal axis at the central and peripheral levels are observed, which determines a more pronounced stressful state of the body with B16+LLC combination growth, realized by various mechanisms.

Keywords:
Nude mice, B16/F10 melanoma, Lewis lung carcinoma, adrenal hormones, catecholamines

For correspondence:
Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: sunsur2000@mail.ru
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4318-7587
SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537
ResearcherID: AAG-8748-2019
Scopus Author ID: 6507092816

Funding: this work was not funded.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Pogorelova Yu. A., Cheryarina N. D., Trepitaki L. K., Neskubina I. V., Vereskunova A. A., Kotieva I. M., Shumarin K. A., Shikhlyarova A. I., Goroshinskaya I. A. Role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and catecholamine factors in independent and primary multiple types of tumor growth. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 52-62. (In Russ.).
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-5

The article was submitted 14.03.2022; approved after reviewing 13.10.2022; accepted for publication 23.12.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Люди и животные реагируют на возмущения окружающей среды стрессовой реакцией, которая позволяет физиологически адаптироваться к стрессору для поддержания гомеостаза. Ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники (ГГН) состоит из каскада эндокринных путей, которые отвечают на специфические петли отрицательной обратной связи, вовлекающие гипоталамус, переднюю долю гипофиза и надпочечники [1]. Секреция кортизола строго контролируется ГГН осью. В ситуациях дисбаланса гомеостаза гипоталамус секретирует кортикотропин-высвобождающий гормон (КТГ), который через гипофизарно-портальную систему достигает аденогипофиза и стимулирует специализированные клетки для высвобождения адренокортикотропного гормона – АКТГ. Этот гормон действует на кору надпочечников, стимулируя выброс стероидов, особенно кортизола. Система модулируется механизмом отрицательной обратной связи, как на гипофизарном, так и на гипоталамическом уровнях [2].

Было показано, что высвобождение кортикостероидов надпочечниками у мужчин и женщин различается, особенно после стресса. Увеличение кортикостероидов после воздействия стрессора выше и дольше остается повышенным у самок крыс [3]. Как эстроген, так и тестостерон модулируют уровни кортикостероидов, и степень, в которой осуществляется активация оси ГГН, также зависит от обоих этих гормонов, что предполагает взаимодействие между осями ГГН и гипоталамус–гипофиз–гонады (ГГГ). Однако гонадные стероиды по-разному влияют на реактивность оси ГГН. Гонадэктомия у самцов крыс усиливает, в то время как замещение андрогенов притупляет реакцию кортикостероидов на стресс. Напротив, овариэктомия снижает реакцию кортикостероидов, тогда как лечение эстрадиолом активирует ось ГГН [4].

Катехоламины могут регулировать микросреду опухоли [5]. При раке простаты катехоламины в местных симпатических нервных волокнах и циркулирующие в крови катехоламины могут активировать β-адренергические рецепторы (βAR) на эндотелиальных клетках, изменяя клеточный метаболизм, тем самым подавляя их окислительное фосфорилирование и вызывая ангиогенез [6; 7]. Они также могут активировать β- адренорецепторы в ткани рака поджелудочной железы и стромальных клетках, чтобы увеличить экспрессию инвазивных генов, тем самым способствуя росту первичных опухолей и распространению опухолевых клеток в соседние ткани [8].

Коморбидные заболевания влияют на развитие рака [9; 10]. Рост заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями (ПМЗО), сложности в их своевременной диагностике и лечении указывают на необходимость изучения патогенеза этой патологии [11; 12], а использование экспериментальных моделей позволило выявить особенности течения ПМЗО, связанные как с биологией опухолей, так и с полом организма-опухоленосителя [13].

Цель исследования: изучение уровня факторов адреналовой оси в гипоталамусе, надпочечниках, сыворотке крови мышей и катехоламинов в надпочечниках при самостоятельном росте B16 и LLC и сочетанном их варианте у самок мышей, а у самцов – при самостоятельном росте B16 и сочетанном росте B16 и LLC.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве коморбидной патологии нами в настоящем исследовании выбран первичный иммунодефицит, моделью которого являются мыши Balbc/Nude. Работа выполнена на самках и самцах Balbc/Nude массой 16–18 г., полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Все животные содержались 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 2010/63/EU), с «Международными рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020 г., протокол этического комитета № 21/99.

Животные были разделены на группы по 7 особей: 1 – интактные; 2 – рост меланомы B16/F10, 3 – рост карциномы Льюиса (LLC), 4 – сочетанный рост меланомы и LLC. Мышам 4 группы под кожу спины чуть ниже правой лопатки вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:20, с другой стороны – чуть ниже левой лопатки подкожно вводили 0,5 мл опухолевой взвеси LLC, содержащей 0,5 млн. опухолевых клеток. Опухоли в самостоятельном варианте трансплантировали в аналогичном количестве, что и в 4 группе. Необходимо указать, что LLC в самостоятельном варианте у самцов не развивалась, но росла при сочетанном росте B16 + LLC.

В гомогенатах гипоталамуса и надпочечников, а также в сыворотке крови животных всех групп методом ИФА определяли содержание кортикотро-

пин-рилизинга (Peninsula Laboratories, LLC, США), норадреналина и дофамина (IBL International, Германия), методом РИА определяли уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-S) и кортизола (Иммунотех, Чехия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы 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 параметрического критерия Т-теста Стьюдента. Данные таблиц представлены в виде M ± SD, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение, критический уровень статистической значимости $p < 0,05$. Полученные результаты статистически обрабатывали с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание показателей ГГН системы в гипоталамусе, надпочечниках и сыворотке крови и катехоламинов в надпочечниках самок мышей при различных вариантах роста опухоли представлены в таблице 1.

У самок мышей в гипоталамусе при всех вариантах роста опухоли уровень КТ-рилизинга был повышен относительно показателя у интактных животных: при самостоятельном росте меланомы B16 – в 2,3 раза, при самостоятельном росте LLC – в 1,4 раза ($p < 0,05$), при сочетанном варианте B16 + LLC – в 1,8 раза ($p < 0,05$).

В ткани надпочечников был повышен уровень кортизола в 3,2 раза, 3 раза и 3,6 раза соответственно. Повышенным был и уровень ДГЭА-S: при самостоятельном росте меланомы B16 и сочетанном варианте роста – в среднем в 1,4 раза ($p < 0,05$), а при самостоятельном росте LLC – в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Установлено, что в ткани надпочечников самок при всех вариантах роста опухоли соотношение кортизол / ДГЭА-S, отражающее уровень стресса, было повышенным: при меланоме B16 – в 2,3 раза, при LLC – в 1,9 раза ($p < 0,05$), при сочетанном варианте B16 + LLC – в 2,9 раза. Выявлены разнонаправленные изменения уровня 17-ОНР в ткани надпочечников: в группах с B16 и сочетанным вариантом B16 + LLC он был снижен в 3,2 раза и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно, а в группе с LLC, напротив, повышен в 1,6 раза ($p < 0,05$) относительно значений у интактных самок. В ткани надпочечников у самок всех групп статистически значимо повышен был и уровень норадреналина: в 1,8 раза ($p < 0,05$) при росте B16, в 6,8 раза при росте LLC, в 4,4 раза при сочетанном росте B16 + LLC. Уровень дофамина у самок с меланомой B16 не имел статистически значимых отличий от показателя у интактных животных, но был повышен в 1,4 раза ($p < 0,05$) в группе с LLC, и, напротив, снижен в 1,5 раза ($p < 0,05$) в группе B16 + LLC. Вследствие таких изменений соотношение норадреналин/дофамин, характеризующее состояние стрессорности, было повышено в группе с B16 в 1,5 раза ($p < 0,05$), в группе с LLC в 4,7 раза и в 6,8 раза при сочетанном варианте роста опухолей (относительно значений у интактных самок).

В сыворотке крови самок во всех группах уровни кортизола и ДГЭА-S были повышены: при меланоме B16 – в 3,5 раза и 4 раза соответственно, при LLC – в 1,5 раза ($p < 0,05$) и 6,7 раза, при B16+ LLC – в 3,2 раза и 3,6 раза соответственно. Соотношение кортизол / ДГЭА-S при меланоме и сочетанном росте не имело статистически значимых отличий от показателя у интактных самок, а при LLC было в 4,6 раза ниже. Уровень 17-ОНР в сыворотке крови был снижен во всех группах: при меланоме B16 – в 8,7 раза, при LLC – в 2,4 раза, при B16 + LLC – в 5 раз.

Таким образом, у самок мышей при всех вариантах роста опухоли имело место повышение уровня КТ-рилизлинга в гипоталамусе, сопровождаемое подъемом всех показателей, характеризующих состояние стресса – кортизола, соотношения кортизол/ДГЭАS и норадреналина – в надпочечниках. Однако в сыворотке крови повышение уровня кортизола блокировалось высоким уровнем ДГЭА-S, вследствие чего соотношение кортизол/ДГЭА-S было либо в пределах нормы (меланома B16 и сочетание B16 + LLC), либо сниженным (LLC).

У самцов мышей, в отличие от самок, уровень КТ-рилизинга в гипоталамусе был снижен во всех группах относительно показателя у интактных животных в среднем в 1,25 раза ($p < 0,05$).

В ткани надпочечников самцов, как и у самок, уровни кортизола и ДГЭА-S были повышены при меланоме B16 и при сочетанном росте в среднем в 1,4 раза ($p < 0,05$) и в 2,4 раза, соответственно. Вследствие этого величина соотношения кортизол/ДГЭА-S не имела статистически значимых отличий от показателя у интактных животных (таблица 2). Изменение уровня 17-ОНР у самцов также было разнонаправлено: в группе с меланомой B16 он был снижен в 1,3 раза ($p < 0,05$), но в группе B16 + LLC, в отличие от аналогичной группы самок – повышен в 2,1 раза относительно значений у интактных животных. Уровень норадреналина у самцов, в отличие от самок, был более низкий, чем в группе интактных мышей: при самостоятельном росте меланомы B16 – в 5 раз, при сочетанном варианте B16 + LLC – в 4,5 раза. Однако уровень дофамина у самцов изменялся аналогично

показателю у самок: при самостоятельном варианте В16 не имел значимых отличий от показателя у интактных животных, а при сочетанном варианте был снижен в 1,8 раза ($p < 0,05$). Вследствие таких изменений соотношение норадреналин / дофамин, характеризующее состояние стрессорности, у самцов, в отличие от самок, было снижено: при В16 – в 4,3 раза, при В16 + LLC – в 2,6 раза относительно контрольных величин (табл. 2).

В сыворотке крови самцов, как и у самок, отмечено увеличение уровней кортизола и ДГЭА-S: при меланоме В16 – в 25,9 и 2,2 раза, при В16 + LLC – в 24 и 1,9 раза, соответственно. Однако, в отличие от самок, соотношение кортизол/ДГЭА-S у самцов повышалось в 19,8 и 12,5 раза, соответственно, выше величин в интактной группе вследствие гораздо более выраженного увеличения уровня кортизола. Уровень 17-ОНР у самцов был выше, в отличие от самок, при меланоме В16 в 3,3 раза, при В16 + LLC – в 2 раза.

Таким образом, у самцов мышей, в отличие от самок, при изученных вариантах роста опухоли имело место снижение уровня КТ-рилизинга в гипоталамусе, сопровождаемое разнонаправленными изменениями показателей, характеризующих состояние стресса, в надпочечниках: уровень кортизола повышался, соотношение кортизол / ДГЭА-S не имело значимых

Таблица 1. Содержание факторов надпочечниковой оси в гипоталамусе, надпочечниках и сыворотке крови самок мышей
Table 1. The content of adrenal axis factors in hypothalamus, adrenal glands and blood serum of female mice

Показатели / Indicators	Интактные мыши / Intact mice, $n = 7$	Мыши с В16 / Mice with B16, $n = 7$	Мыши с LLC / Mice with LLC, $n = 7$	Мыши с В16+ LLC / Mice with B16+LLC, $n = 7$
Гипоталамус / Hypothalamus				
КТ-рилизлинг (нг/г тк) / CT-releasing hormone (ng/g t)	0,4 ± 0,06	0,91 ± 0,08 $p = 0,0000$	0,56 ± 0,07 $p = 0,0028$	0,73 ± 0,09 $p = 0,0000$
Надпочечники / Adrenal glands				
Кортизол (нМ/г тк) / Cortisol (nM/g t)	8,5 ± 0,9	27,3 ± 3,1 $p = 0,0001$	25,4 ± 2,7 $p = 0,0000$	30,8 ± 3,3 $p = 0,0000$
ДГЭА-S (мкМ/г тк) / DHEA-S (mcM/g t)	0,13 ± 0,02	0,18 ± 0,02 $p = 0,0005$	0,21 ± 0,03 $p = 0,0000$	0,18 ± 0,024 $p = 0,0000$
Кортизол/ ДГЭА-S / Cortisol/DHEA-S	65,4 ± 7,2	151,7 ± 14,8 $p = 0,0000$	121,0 ± 13,6 $p = 0,0000$	192,5 ± 21,4 $p = 0,0000$
17-ОНР (нМ/г тк) / 17-OHP (nM/g t)	1,9 ± 0,3	0,6 ± 0,08 $p = 0,0000$	3,0 ± 0,4 $p = 0,0018$	1,3 ± 0,2 $p = 0,0001$
Дофамин (нг/г тк) / Dopamine (ng/g t)	42,7 ± 4,5	49,0 ± 5,2	61,1 ± 5,9 $p = 0,0000$	27,7 ± 2,4 $p = 0,0000$
Норадреналин (нг/г тк) / Noradrenaline (ng/g t)	221,8 ± 19,4	392,5 ± 41,6 $p = 0,0000$	1505,3 ± 132,8 $p = 0,0000$	981,4 ± 87,5 $p = 0,0000$
Норадреналин/ дофамин / Noradrenaline/Dopamine	5,2 ± 0,7	8,0 ± 0,9 $p = 0,0000$	24,6 ± 2,3 $p = 0,0000$	35,4 ± 3,8 $p = 0,0000$
Сыворотка крови / Blood serum				
Кортизол (нМ/л) / Cortisol (nM/l)	14,4 ± 1,6	50,6 ± 5,2 $p = 0,0000$	20,9 ± 2,3 $p = 0,0000$	45,8 ± 4,7 $p = 0,0000$
ДГЭА-S (мкМ/л) / DHEA-S (mcM/l)	0,1 ± 0,01	0,4 ± 0,05 $p = 0,0000$	0,67 ± 0,08 $p = 0,0000$	0,36 ± 0,06 $p = 0,0000$
Кортизол/ ДГЭА-S / Cortisol/DHEA-S	144,0 ± 16,9	126,5 ± 13,1	31,2 ± 3,4 $p = 0,0000$	127,2 ± 14,2
17-ОНР (нМ/л) / 17-OHP (nM/l)	1,3 ± 0,16	0,15 ± 0,02 $p = 0,0000$	0,54 ± 0,07 $p = 0,0000$	0,26 ± 0,03 $p = 0,0000$

Примечание: p – статистически значимо по отношению к показателю у интактных животных.
Note: p – value is statistically relevant in relation to the indicator in intact mice.

отличий от показателей у интактных мышей, а уровень норадреналина снижался. В сыворотке крови значительно выраженное увеличение уровня кортизола не блокировалось высоким уровнем ДГЭА-S, вследствие чего соотношение кортизол/ДГЭАS было резко повышено при меланоме B16 и сочетании B16 + LLC.

Ассоциация хронического стресса с канцерогенезом вызывает все больший интерес в медицинском сообществе. Многие ученые исследовали взаимосвязи между стрессом и онкологической патологией, такой как рак предстательной железы, молочной железы [14], рак желудка [15], рак легкого [16], и обнаружили доказательства того, что хронический стресс может индуцировать онкогенез и способствовать опухолевой прогрессии. Показано, что нейроэндокринные пути, составляющие ГГН-ось и симпатическую нервную систему, тесно связаны со стрессом [17]. При хроническом стрессе нервные импульсы головного мозга могут непрерывно активировать гипоталамус, способствуя выработке фактора высвобождения кортикотропина. Последний, транспортируясь кровью в гипофиз, стимулирует клетки к высвобождению адренокортикотропного гормона, который попадает в кору надпочечников и стимулирует синтез кортикостероидов.

В настоящем исследовании показано, что у самок мышей при всех вариантах роста опухоли увеличение

Таблица 2. Содержание факторов надпочечниковой оси в гипоталамусе, надпочечниках и сыворотке крови самцов мышей
Table 2. The content of adrenal axis factors in hypothalamus, adrenal glands and blood serum of male mice

Показатели / Indicators	Интактные мыши / Intact mice, *n* = 7	Мыши с B16 / Mice with B16, *n* = 7	Мыши с B16+LLC / Mice with B16+LLC, *n* = 7
Гипоталамус / Hypothalamus			
КТ-рилизлинг (нг/г тк) / CT-releasing hormone (ng/g t)	0,5 ± 0,04	0,4 ± 0,03 *p* = 0,0033	0,4 ± 0,031 *p* = 0,0034
Надпочечники / Adrenal glands			
Кортизол (нМ/г тк) / Cortisol (nM/g t)	4,4 ± 0,5	6,3 ± 0,7 *p* = 0,0000	10,4 ± 1,2 *p* = 0,0000
ДГЭА-S (мкМ/г тк) / DHEA-S (mcM/g t)	0,17 ± 0,02	0,24 ± 0,03 *p* = 0,0001	0,4 ± 0,06 *p* = 0,0000
Кортизол/ ДГЭА-S / Cortisol/DHEA-S	25,9 ± 2,7	26,3 ± 2,9	26,0 ± 3,1
17-ОНР (нМ/г тк) / 17-OHP (nM/g t)	0,6 ± 0,07	0,45 ± 0,05 *p* = 0,0232	1,23 ± 0,14 *p* = 0,0000
Дофамин (нг/г тк) / Dopamine (ng/g t)	35,2 ± 4,1	30,1 ± 3,2	20,1 ± 2,4 *p* = 0,0000
Норадреналин (нг/г тк) / Noradrenaline (ng/g t)	297,5 ± 32,4	59,8 ± 6,2 *p* = 0,0000	66,3 ± 7,4 *p* = 0,0000
Норадреналин/дофамин / Noradrenaline/dopamine	8,5 ± 0,9	2,0 ± 0,24 *p* = 0,0000	3,3 ± 0,38 *p* = 0,0000
Сыворотка крови / Blood serum			
Кортизол (нМ/л) / Cortisol (nM/l)	2,4 ± 0,4	62,2 ± 7,1 *p* = 0,0000	57,5 ± 5,6 *p* = 0,0000
ДГЭА-S (мкМ/л) / DHEA-S (mcM/l)	0,33 ± 0,05	0,73 ± 0,08 *p* = 0,0000	0,63 ± 0,06 *p* = 0,0000
Кортизол/ДГЭА-S / Cortisol/DHEA-S	7,3 ± 0,9	144,7 ± 16,2 *p* = 0,0000	91,2 ± 9,7 *p* = 0,0000
17-ОНР (нМ/л) / 17-OHP (nM/l)	0,33 ± 0,04	1,1 ± 0,2 *p* = 0,0000	0,67 ± 0,08 *p* = 0,0000

Примечание: *p* – статистически значимо по отношению к показателю у интактных животных.
Note: *p* – value is statistically relevant in relation to the indicator in intact mice.

уровня КТ-рилизинга приводит к активному синтезу кортикостероидов в надпочечниках, не уравновешиваемых антагонистом – ДГЭА-S. На этом фоне отмечено повышение уровня норадреналина и соотношения норадреналин/дофамин, т.е. имеют место признаки стресса. В противоположность этому, у самцов падение уровня КТ-рилизинга в гипоталамусе сопровождалось увеличением синтеза кортизола, что, однако, нивелировалось повышенным уровнем ДГЭА-S. И на этом фоне блокировался синтез норадреналина.

Известно, что по сравнению с самцами, самки мышей и крыс демонстрируют более устойчивую реакцию оси ГГН, связанную с циркулирующим уровнем эстрадиола, который повышает уровни гормонов стресса во время не угрожающих ситуаций, а также во время и после воздействия стрессоров. Колебания уровней гонадных стероидов у женщин в течение эстрального цикла являются основным фактором, влияющим на половые различия в устойчивости активности ГГН по сравнению с мужчинами [18].

Предшественник андрогенов надпочечников – дегидроэпиандростерон (ДГЭА) – и его сульфатный метаболит (ДГЭА-S) участвуют в краткосрочной и долгосрочной стрессовой реакции, а исследования на людях и лабораторных животных показали, что эти стероиды обладают эффектами, которые компенсируют эффекты кортизола или противостоят им [19]. Таким образом, ДГЭА и ДГЭА-S также могут рассматриваться как важные участники реакции на стресс и потенциальные биомаркеры стресса у животных. Однако разные виды животных могут иметь специфические особенности в синтезе, регуляции и биологической роли этих стероидов для удовлетворения своих физиологических потребностей [20].

На фоне гендерных различий состояния метаболизма надпочечников в сыворотке крови у самок и самцов также отмечалась разнонаправленность реакции на рост опухоли: резкое увеличение соотношения кортизол / ДГЭА-S у самцов и снижение его при LLC или отсутствие его изменений при B16 и сочетанном варианте роста у самок.

Интерес к изучению соотношения глюкокортикоидов и ДГЭА растет, что приводит к лучшему пониманию того, как функционирует ось ГГН [21]. В исследовании Kamin H. S. и Kertes D. A. [22], описывая «антагонистическую динамику» между кортизолом и ДГЭА-S, делают вывод о том, что, поскольку эти вещества «… опосредуют в значительной степени противоположные биологические, неврологические и иммунологические функции… одновременное измерение их уровней может быть важным индикатором чистой глюкокортикоидной активности». Фактически соотношение глюкокортикоидов / ДГЭА-S может быть полезным, хотя может быть невозможно идентифицировать дисфункцию оси ГГН, исследуя только уровни глюкокортикоидов. Вместе с тем, необходимо отметить, что ДГЭА-S является предшественником половых стероидных гормонов.

Известно, что для поддержания гомеостаза организма нейроэндокринная система постоянно контролирует уровни гонадных стероидов, используя рецепторы эстрогена и андрогена, обнаруженные в гипоталамусе. Гипоталамические нейроны, экспрессирующие рецепторы гонадных стероидов, имеют большое значение для правильной регуляции осей ГГН и ГГГ. Нарушение регуляции одной или обеих этих осей может привести к нарушению реакции на стрессовые жизненные события. Колебания эстрадиола и прогестерона, вероятно, ответственны за большинство активационных эффектов в организме самок, тем самым регулируя поведенческие и физиологические реакции стресса [18].

17-ОНР является предшественником как кортизола, так и тестостерона. Нами показано разнонаправленное изменение уровня этого фактора в ткани надпочечников и сыворотке крови самок и самцов мышей при различных вариантах роста опухоли. В сыворотке самок уровень 17-ОНР был снижен при всех вариантах роста опухолей, в ткани надпочечников – только при самостоятельном росте B16 или в сочетании B16 +LLC, тогда как при самостоятельном росте LLC, напротив, отмечено повышение гормона. В сыворотке крови самцов уровень 17-ОНР при самостоятельном росте B16 и его сочетании B16 +LLC был повышен, в ткани надпочечников при самостоятельном росте B16 был снижен, а при сочетании B16 + LLC, напротив, повышен.

Очевидно, что и у самок, и у самцов имеет место половая специфичность дисфункции ГГН-оси в ответ на рост злокачественной опухоли. У самок выявлено повышение КТ-рилизинга в гипоталамусе, сопровождаемое подъёмом в надпочечниках всех показателей, характеризующих стресс, блокируемое за счет высоких уровней ДГЭА-S в сыворотке, тогда как у самцов, напротив, снижение содержания КТ-рилизинга в гипоталамусе, разнонаправленные изменения показателей в надпочечниках и отсутствие повышения уровня ДГЭА-S в сыворотке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что различия между самостоятельным и сочетанным ростом опухолей зависят от половых особенностей функционирования ГГН-оси. У самок мышей при сочетанном росте опухолей наблюдается снижение реактивности организма по сравнению с самостоятельным вариантом роста, а резкое снижение уровня

дофамина и превалирование норадреналина свидетельствуют об увеличении степени стрессированности организма. Эти изменения уровня компонентов ГГН-оси выявлены не только в надпочечниках, но и в крови. У самцов мышей с сочетанным ростом опухолей по сравнению с самостоятельным ростом меланомы В16 обнаруженное увеличение уровня 17-ОНР, кортизола и ДГЭА-S и уменьшение уровня дофамина и норадреналина свидетельствует об активации синтетических процессов в коре и подавлении их в мозговом слое надпочечников, т.е. о наличии дисбаланса в функционировании надпочечников также с преобладанием стрессорных факторов. Эти реакции в периферическом органе были обусловлены различными изменениями КТ-рилизинга в гипоталамусе – на центральном уровне регуляции ГГН-оси. Таким образом, выявленные факты свидетельствуют о более выраженном стрессовом состоянии организма мышей с сочетанным ростом опухолей, а обусловливающие его механизмы имеют половые особенности: у самок – активация мозгового слоя надпочечников, а у самцов – формирование дисбаланса между активностью кортикального и мозгового слоев надпочечников.

Список источников

1. Sheng JA, Bales NJ, Myers SA, Bautista AI, Roueinfar M, Hale TM, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: development, programming actions of hormones, and maternal-fetal interactions. Front Behav Neurosci. 2021 Jan 13;14:601939. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.601939

2. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001 Sep;30(3):695–728. https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70208-5

3. Figueiredo HF, Dolgas CM, Herman JP. Stress activation of cortex and hippocampus is modulated by sex and stage of estrus. Endocrinology. 2002;143(7):2534–2540. https://doi.org/10.1210/endo.143.7.8888

4. Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, Handa RJ. Androgen inhibits, while oestrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. J Neuroendocrinol. 2004;16(3):272–278. https://doi.org/10.1111/j.0953-8194.2004.01167.x

5. Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, Green PA, Sood AK. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. Nat Rev Cancer. 2015 Sep;15(9):563–572. https://doi.org/10.1038/nrc3978

6. Hondermarck H, Jobling P. The sympathetic nervous system drives tumor angiogenesis. Trends Cancer. 2018 Feb;4(2):93–94. https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.11.008

7. Zahalka AH, Arnal-Estapé A, Maryanovich M, Nakahara F, Cruz CD, Finley LWS, et al. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer. Science. 2017 Oct 20;358(6361):321–326. https://doi.org/10.1126/science.aah5072

8. Kim-Fuchs C, Le CP, Pimentel MA, Shackleford D, Ferrari D, Angst E, et al. Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: a critical role for beta-adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment. Brain Behav Immun. 2014 Aug;40:40–47. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.02.019

9. Кит О. И., Котиева И. М., Францианц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А. и др. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы В16/F10 у самцов мышей. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2019;1(201):106–111. https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-1

10. Францианц Е. М., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., Сурикова Е. И., Шихлярова А. И., Бандовкина В. А. и др. Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте. Южно-Российский онкологический журнал. 2021;2(3):13–22. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-2

11. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021, 252 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf, Дата обращения: 29.10.2022.

12. 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. 2021;2(2):42–49. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-5

13. Францианц Е. М., Горошинская И. А., Трифанов В. С., Шумарин К. А., Каплиева И. В., Черярина Н. Д. и др. Содержание нейротрофинов в коре головного мозга мышей обоего пола с первично-множественными злокачественными новообразованиями. Современные проблемы науки и образования. 2022;4:87. https://doi.org/10.17513/spno.31867

14. Cui B, Luo Y, Tian P, Peng F, Lu J, Yang Y, et al. Stress-induced epinephrine enhances lactate dehydrogenase A and promotes breast cancer stem-like cells. J Clin Invest. 2019 Mar 1;129(3):1030–1046. https://doi.org/10.1172/jci121685

15. Zhang X, Zhang Y, He Z, Yin K, Li B, Zhang L, et al. Chronic stress promotes gastric cancer progression and metastasis: an essential role for ADRB2. Cell Death Dis. 2019;10(11):788. https://doi.org/10.1038/s41419-019-2030-2

16. Chen H, Liu D, Guo L, Cheng X, Guo N, Shi M. Chronic psychological stress promotes lung metastatic colonization of circulating breast cancer cells by decorating a pre-metastatic niche through activating β-adrenergic signaling. J Pathol. 2018 Jan;244(1):49–60. https://doi.org/10.1002/path.4988
17. Jackson M. The stress of life: a modern complaint? Lancet. 2014 Jan 25;383(9914):300–301. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60093-3
18. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. Stress. 2017 Sep;20(5):476–494. https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523
19. Sahu P, Gidwani B, Dhongade HJ. Pharmacological activities of dehydroepiandrosterone: A review. Steroids. 2020 Jan;153:108507. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108507
20. Rege J, Garber S, Conley AJ, Elsey RM, Turcu AF, Auchus RJ, et al. Circulating 11-oxygenated androgens across species. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019 Jun;190:242–249. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.005
21. Sollberger S, Ehlert U. How to use and interpret hormone ratios. Psychoneuroendocrinology. 2016 Jan;63:385–897. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.031
22. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. Horm Behav. 2017 Mar;89:69–85. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.018

References

1. Sheng JA, Bales NJ, Myers SA, Bautista AI, Roueinfar M, Hale TM, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: development, programming actions of hormones, and maternal-fetal interactions. Front Behav Neurosci. 2021 Jan 13;14:601939. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.601939
2. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001 Sep;30(3):695–728. https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70208-5
3. Figueiredo HF, Dolgas CM, Herman JP. Stress activation of cortex and hippocampus is modulated by sex and stage of estrus. Endocrinology. 2002;143(7):2534–2540. https://doi.org/10.1210/endo.143.7.8888
4. Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, Handa RJ. Androgen inhibits, while oestrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. J Neuroendocrinol. 2004;16(3):272–278. https://doi.org/10.1111/j.0953-8194.2004.01167.x
5. Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, Green PA, Sood AK. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. Nat Rev Cancer. 2015 Sep;15(9):563–572. https://doi.org/10.1038/nrc3978
6. Hondermarck H, Jobling P. The sympathetic nervous system drives tumor angiogenesis. Trends Cancer. 2018 Feb;4(2):93–94. https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.11.008
7. Zahalka AH, Arnal-Estapé A, Maryanovich M, Nakahara F, Cruz CD, Finley LWS, et al. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer. Science. 2017 Oct 20;358(6361):321–326. https://doi.org/10.1126/science.aah5072
8. Kim-Fuchs C, Le CP, Pimentel MA, Shackleford D, Ferrari D, Angst E, et al. Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: a critical role for beta-adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment. Brain Behav Immun. 2014 Aug;40:40–47. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.02.019
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 в16/f10 melanoma in male mice. Bulletin of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences. 2019;1(201):106–111. (In Russ.). https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-1
10. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Cheryarina ND, Surikova EI, Shikhlyarova AI, Bandovkina VA, et al. Functional state of cardiomyocyte mitochondria in malignant process in presence of comorbid pathology in experiment. South Russian Journal of Cancer. 2021;2(3):13–22. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-2
11. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, 252 p. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf, Accessed 29.10.2022
12. 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. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-5
13. Frantsiyants EM, Goroshinskaya IA, Trifanov VS, Shumarin KA, Kaplieva IV, Cheryarina ND, et al. Level of neurotrophins in the cerebral cortex of mice of both sexes with primary-multiple malignancies. Modern Problems of Science and Education. 2022;4:87. (In Russ.). https://doi.org/10.17513/spno.31867
14. Cui B, Luo Y, Tian P, Peng F, Lu J, Yang Y, et al. Stress-induced epinephrine enhances lactate dehydrogenase A and promotes breast cancer stem-like cells. J Clin Invest. 2019 Mar 1;129(3):1030–1046. https://doi.org/10.1172/jci121685

15. Zhang X, Zhang Y, He Z, Yin K, Li B, Zhang L, et al. Chronic stress promotes gastric cancer progression and metastasis: an essential role for ADRB2. Cell Death Dis. 2019;10(11):788. https://doi.org/10.1038/s41419-019-2030-2
16. Chen H, Liu D, Guo L, Cheng X, Guo N, Shi M. Chronic psychological stress promotes lung metastatic colonization of circulating breast cancer cells by decorating a pre-metastatic niche through activating β-adrenergic signaling. J Pathol. 2018 Jan;244(1):49–60. https://doi.org/10.1002/path.4988
17. Jackson M. The stress of life: a modern complaint? Lancet. 2014 Jan 25;383(9914):300–301. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60093-3
18. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. Stress. 2017 Sep;20(5):476–494. https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523
19. Sahu P, Gidwani B, Dhongade HJ. Pharmacological activities of dehydroepiandrosterone: A review. Steroids. 2020 Jan;153:108507. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108507
20. Rege J, Garber S, Conley AJ, Elsey RM, Turcu AF, Auchus RJ, et al. Circulating 11-oxygenated androgens across species. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019 Jun;190:242–249. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.005
21. Sollberger S, Ehlert U. How to use and interpret hormone ratios. Psychoneuroendocrinology. 2016 Jan;63:385–897. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.031
22. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. Horm Behav. 2017 Mar;89:69–85. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.018

Информация об авторах:

Францианц 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

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

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

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

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2674-9832, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, ResearcherID: AAE-4168-2022, Scopus Author ID: 37026863400

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3711-8155, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Трепитаки Лидия Константиновна – к.б.н., 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: 7343599, ResearcherID: AAG-9218-2019, Scopus Author ID: 55357624700

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, ResearcherID: AAG-8731-2019, Scopus Author ID: 6507509066

Верескунова Александра Алексеевна – студент, ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7017-3781

Котиева Инга Мовлиевна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0252-4708, SPIN: 3478-5811, AuthorID: 637665, ResearcherID: AAJ-8320-2021, Scopus Author ID: 56300093600

Шумарин Константин Александрович – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4362-9303, SPIN: 5042-4897, AuthorID: 1090463, ResearcherID: AAK-1213-2021

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, ResearcherID: Y-6275-2018, Scopus Author ID: 6507723229

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: http://orcid.org/0000-0001-6265-8500, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, general director's substitute 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

Research and Practical Medicine Journal 2022, Vol. 9, No. 4, P. 52-62
Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I. ✉, Pogorelova Yu. A., Cheryarina N. D., Trepitaki L. K., Neskubina I. V., Vereskunova A. A., Kotieva I. M., Shumarin K. A., Shikhlyarova A. I., Goroshinskaya I. A. / Role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and catecholamine factors in independent and primary multiple types of tumor growth

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors, 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

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors, 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.

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

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at laboratory of malignant tumor pathogenesis study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2674-9832, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, ResearcherID: AAE-4168-2022, Scopus Author ID: 37026863400

Natalia D. Cheryarina – laboratory assistant at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3711-8155, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Lidija K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biol.), researcher assistant at the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9749-2747, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, ResearcherID: AAG-9218-2019, Scopus Author ID: 55357624700

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, ResearcherID: AAG-8731-2019, Scopus Author ID: 6507509066

Alexandra A. Vereskunova – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7017-3781

Inga M. Kotieva – D.Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory of malignant tumor pathogenesis study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0252-4708, SPIN: 3478-5811, AuthorID: 637665, ResearcherID: AAJ-8320-2021, Scopus Author ID: 56300093600

Konstantin A. Shumarin – PhD student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4362-9303, SPIN: 5042-4897, AuthorID: 1090463, ResearcherID: AAK-1213-2021

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, ResearcherID: Y-6275-2018, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229

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: http://orcid.org/0000-0001-6265-8500, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – идея, разработка методологии, дизайн исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации;

Бандовкина В. А. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание исходного текста, подбор литературы;

Каплиева И. В. – разработка методологии, дизайн исследования, анализ и интерпретация данных;

Сурикова Е. И. – техническое редактирование и подготовка рукописи к публикации;

Погорелова Ю. А. – выполнение ИФА-анализа, подбор литературы, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;

Черярина Н. Д. – выполнение ИФА-анализа, статистическая обработка результатов;

Трепитаки Л. К. – проведение эксперимента;

Нескубина И. В. – техническое редактирование и подготовка рукописи к публикации;

Верескунова А. А. – проведение эксперимента, подбор литературы, оформление библиографии;

Котиева И. М. – идея, дизайн исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации;

Шумарин К. А. – проведение эксперимента, статистическая обработка результатов;

Шихлярова А. И. – научное редактирование, доработка текста;

Горошинская И. А. – научное редактирование, доработка текста;

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contribution:

Frantsiyants E. M. – idea, methodology development, study design, final approval of the manuscript for publication;

Bandovkina V. A. – collection, analysis and interpretation of data, writing the original text, selection of literature;

Kaplieva I. V. – methodology development, study design, data analysis and interpretation;

Surikova E. I. – technical editing and preparation of the manuscript for publication;

Pogorelova Yu. A. – performing ELISA analysis, selection of literature, bibliography, preparation of illustrations;

Cheryarina N. D. – performing ELISA analysis, statistical processing of the results;

Trepitaki L. K. – conducting an experiment;

Neskubina I. V. – technical editing and preparation of the manuscript for publication;

Vereskunova A. A. – conducting an experiment, selecting literature, designing a bibliography;

Kotieva I. M. – idea, study design, final approval of the manuscript for publication;

Shumarin K. A. – conducting an experiment, statistical processing of the results;

Shikhlyarova A. I. – scientific editing, text revision;

Goroshinskaya I. A. – scientific editing, text revision;

The authors contributed equally to this article.

Исследования и практика в медицине 2022, Т. 9, № 4, С. 63-71

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ОНКОЛОГИЯ
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-6

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Е. А. Дженкова, Э. А. Мирзоян✉, А. Б. Сагакянц, Е. С. Бондаренко, Е. Ю. Златник, А. В. Шапошников, Е. Н. Колесников, О. Ю. Каймакчи, А. В. Дашков, Г. В. Каминский, А. Г. Милакин, С. А. Малинин, Д. А. Савченко, Л. Х. Чалхахян

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить количество клеток с фенотипом $CD45^{+/-}$, экспрессирующих Толл-подобные рецепторы (TLRs) в опухолевой ткани, перифокальной зоне, линии резекции при раке ободочной кишки (РОК) различной локализации.
Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов РОК. На первом этапе лечения всем пациентам было проведено оперативное вмешательство с забором материала для дальнейших исследований. В клеточных суспензиях, полученных из ткани опухоли, перифокальной зоны (1–3 см от опухоли), линии резекции (~10 см от опухоли) методом проточной цитометрии определялась экспрессия TLRs (2, 3, 4, 8, 9) на $CD45^{+}$, $CD45^{-}$ клеточных популяциях с дальнейшим расчетом процентного содержания клеток соответственного фенотипа относительно общего числа клеток.
Результаты. При анализе данных опухолей левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом $CD45^{-}$, экспрессирующих TLR4, 8 на 38 % и 25 %. Сравнительный анализ количества клеток с фенотипом $CD45^{+}$, экспрессирующих TLR 2, 4 показал снижение количества этих клеток на 81 % и 87 % соответственно, по сравнению с правосторонней локализацией. При оценке данных перифокальной зоны опухолей левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом $CD45^{-}$, которые экспрессируют TLR4, на 61 %. В линиях резекции при опухолях левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой, выявлено статистически значимое увеличение процентного содержания клеток с фенотипом $CD45^{-}$, которые экспрессируют TLR 2, 4 на 205 % и 55 % соответственно. Отмечалось снижение клеток с фенотипом $CD45^{+}$, экспрессирующих TLR 4 на 87 %. При оценке количества клеток, которые экспрессируют TLRs 3 и 9, в опухоли, перифокальной зоне, линиях резекции не было выявлено достоверных различий.
Заключение. В клетках с фенотипом $CD45^{+}$ и $CD45^{-}$ опухоли и перифокальной зоны левой половины ободочной кишки наблюдается меньшее количество клеток, экспрессирующих TLRs 2, 4, 8, по сравнению с правосторонней локализацией.

Ключевые слова:
колоректальный рак, рак ободочной кишки, онкоиммунология, TLRs

Для корреспонденции:
Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0328-9714
SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948
ResearcherID: AAZ-2780-2021
Scopus Author ID: 57221118516

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Златник Е. Ю., Шапошников А. В., Колесников Е. Н., Каймакчи О. Ю., Дашков А. В., Каминский Г. В., Милакин А. Г., Малинин С. А., Савченко Д. А., Чалхахян Л. Х. Оценка экспрессии Толл-подобных рецепторов при раке ободочной кишки. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 63-71. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-6

Статья поступила в редакцию 31.03.2022; одобрена после рецензирования 10.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Златник Е. Ю., Шапошников А. В., Колесников Е. Н., Каймакчи О. Ю., Дашков А. В., Каминский Г. В., Милакин А. Г., Малинин С. А., Савченко Д. А., Чалхахян Л. Х., 2022

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 63-71

ORIGINAL ARTICLE. ONCOLOGY

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-6

EVALUATION OF TOLL-LIKE RECEPTORS EXPRESSION IN TERMS OF COLON CANCER

E. A. Dzhenkova, E. A. Mirzoyan✉, A. B. Sagakyants, E. S. Bondarenko, E. Yu. Zlatnik, A. V. Shaposhnikov, E. N. Kolesnikov, O. Yu. Kaymakchi, A. V. Dashkov, G. V. Kaminskiy, A. G. Milakin, S. A. Malinin S. A., D. A. Savchenko, L. Kh. Chalkhakhyan

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

✉ ellada.mirzoyab@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the number of cells with the $CD45^{+/-}$ phenotype expressing Toll-like receptors (TLRs) in tissues of the tumor, peritumoral area and resection line tissues in colon cancer (CC) with various tumor locations.

Materials and methods. The study included 50 patients with CC. All patients underwent surgery as the primary treatment, and tissue material was collected from the patients. Expression of TLRs (2, 3, 4, 8, 9) on $CD45^{+}$, $CD45^{-}$ cell populations was determined by flow cytometry in cell suspensions obtained from tissues of the tumor, peritumoral area (1–3 cm from the tumor) and resection line tissues (~10 cm from the tumor) with further calculation of the percentage of cells with the corresponding phenotype from the total number of cells.

Results. An analysis of left-sided colon tumors showed lower percentage of $CD45^{-}$ cells expressing TLR4, 8, compared to right-sided tumors, by 38 % and 25 %. A comparative analysis of the number of $CD45^{+}$ cells expressing TLR 2, 4 showed their decrease by 81 % and 87 %, respectively, compared with right-sided tumors. An assessment of the data in the perifocal zone of left-sided colon tumors, compared with right-sided ones, demonstrated a decrease in the percentage of cells with the $CD45^{-}$ phenotype that express TLR4, by 61 %. Resection line tissues in left-sided tumors, compared with right-sided ones, showed a statistically significant increase in the percentage of $CD45^{-}$ cells that express TLR 2, 4 by 205 % and 55 %, respectively. The number of $CD45^{+}$ cells expressing TLR 4 decreased by 87 %. An assessment of the number of cells expressing TLRs 3 and 9 in the tumor, peritumoral area and resection line tissues did not reveal significant differences.

Conclusions. Lower number of cells with $CD45^{+}$ and $CD45^{-}$ phenotypes express TLRs 2, 4, 8 in left-sided colon tumors and their peritumoral tissues, compared to right-sided cancer.

Keywords:
colorectal cancer, colon cancer, oncoimmunology, TLRs

For correspondence:
Ellada A. Mirzoyan – PhD student, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0328-9714
SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948
ResearcherID: AAZ-2780-2021
Scopus Author ID: 57221118516

Funding: this work was not funded.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Dzhenkova E. A., Mirzoyan E. A., Sagakyants A. B., Bondarenko E. S., Zlatnik E. Yu., Shaposhnikov A. V., Kolesnikov E. N., Kaimakchi O. Yu., Dashkov A. V., Kaminskiy G. V., Milakin A. G., Malinin S. A., Savchenko D. A., Chalkhakhyan L. Kh. Evaluation of Toll-like receptors expression in terms of colon cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 63-71. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-6

The article was submitted 31.03.2022; approved after reviewing 10.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день, колоректальный рак (КРР) остается актуальной проблемой современной онкологии и занимает одно из лидирующих мест в структуре общей онкологической заболеваемости. Каждый год в мире выявляются более 1 млн. новых случаев заболевания КРР с одинаковой распространенностью среди мужского и женского населения [1; 2]. Больше 60 % от всех выявленных случаев КРР приходятся на рак ободочной кишки (РОК), уровень заболеваемости и запущенности которого остается на достаточно значимом уровне [3].

В течении последних десятилетий основным предметом исследований в современной онкологии является изучение роли различных звеньев иммунной системы в развитии и клиническом течении опухолевого процесса [4]. На сегодняшний день доказана неоднозначная роль иммунной системы в колоканцерогенезе. Отмечается возможность развития, как противоопухолевых, так и опухоль-стимулирующих эффектов, в виду чего особую актуальность приобретает изучение роли отдельных компонентов адаптивного иммунитета, клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета. В механизмах активации и реализации функций врожденного иммунитета особая роль отводится паттерн-распознающим рецепторам (ПРР, Pattern Recognition Receptors, PRRs). В последние время активно изучаются функции, а также экспрессия Толл-подобных рецепторов (Toll like receptors, TLRs) в норме и при патологии, которые, по мнению ряда авторов, являются наиболее важными представителями PRRs [5]. TLRs в основном экспрессируются на клетках врожденного иммунитета, включая моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, естественные клетки-киллеры и дендритные клетки, а также на Т- и В- лимфоцитах [6–8]. Было показано, что TLRs экспрессируются не только на иммунных клетках, но и на различных соматических, в том числе опухолевых клетках, включая колоректальную опухоль [9]. По мнению ряда авторов, экспрессия TLRs на опухолевых клетках может играть в канцерогенезе как положительную, так и отрицательную роль [10]. Однако, биологическая и клиническая значимость данного факта остается спорной. Да и в литературе, как в отечественной, так и зарубежной, нам не удалось найти работ, посвященных оценке уровня экспрессии TLRs в опухолевой ткани, перифокальной зоне, линии резекции при РОК различной локализации.

Цель исследования: оценить количество клеток с фенотипом $CD45^{+/-}$, экспрессирующих Толл-подобные рецепторы (TLRs) в опухолевой ткани, перифокальной зоне, линии резекции при раке ободочной кишки (РОК) различной локализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 50 пациентов РОК. Преобладал женский пол 26 (52 %) и пациенты, имеющие II стадию онкопроцесса – 25 (50 %). Средний возраст женщин составил 67 ± 0,4 года, мужчин – 66 ± 0,3. У 25 больных (50 %) опухолевый процесс локализовался в правой половине ободочной кишки, у 25 (50 %) – в левой половине. На первом этапе лечения всем пациентам было проведено оперативное вмешательство с забором материала для дальнейших исследований. В клеточных суспензиях, полученных из ткани опухоли, перифокальной зоны (1–3 см от опухоли), линии резекции (~10 см от опухоли) методом проточной цитометрии на BD FACSCanto (Becton Dickinson, USA) определялась экспрессия TLRs (2, 3, 4, 8, 9) на $CD45^{+}$, $CD45^{-}$ клеточных популяциях с дальнейшим расчетом процентного содержания клеток соответственного фенотипа относительно общего числа клеток. Формирование первичной базы данных, содержащей количественные значения определяемых параметров, осуществляли с использованием пакета программ MS Office Excel 2016. Статистическую обработку полученных результатов планируется проводить с использованием пакета Statistica 13,3 (StatSoft Inc., США), что предполагало расчёт основных статистических характеристик выборок, определение характера распределения определяемых показателей с использованием критерия Шапиро-Уилка. В связи с тем, что полученные результаты имели ненормальное распределение, они представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха – 25 и 75 процентили (Me [LQ; UQ]). Достоверность отличий между выборками оценивали с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количество клеток с фенотипом $CD45^{-}$, экспрессирующих TLR4, в опухолях правой половины ободочной кишки составило 36,7 (12,85; 43,1), а в клетках опухолей левой половины ободочной кишки 22,7 (9,2; 37,6). В то время как клеток, экспрессирующих TLR8, при опухолях левосторонней локализации по сравнению с правосторонней было 72,5 (60,1; 85,4) и 54,1 (39; 64,4), соответственно.

При сравнении полученных данных опухолей левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом $CD45^{-}$, экспрессирующих TLR4,8 на 38 % и 25 %.

Количественный состав клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR4, в опухолях правой и левой половин ободочной кишки составил 57,4 (6,85; 64,43) и 38,4 (11; 54,4), соответственно. Количество клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR2, в клетках опухолей правой половины ободочной кишки составило 9,45 (1,93; 21,5), а левой – 4,3 (0,7; 21,6).

При сравнительном анализе данных опухолей левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR2,4 на 54 % и 33 % (рис. 1, 2).

Та же тенденция наблюдается и в перифокальной зоне при опухолях левосторонней локализации: относительное количество клеток с фенотипом CD45⁻, экспрессирующих TLR4, в опухолях составило 5,8 (5,7; 7,2) против 14,9 (9,85; 35,15) при опухолях правосторонней локализации.

Количественный состав клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR2, в перифокальной зоне при опухолях правой и левой половин ободочной кишки составил 40,35 (26,73; 53,98) и 7,6 (0,9; 22,5), а клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR4, 57,3 (57,1; 57,5) и 7,7 (0,9; 14,9) соответственно.

При оценке количества клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR 2, 4 отмечено снижение количества клеток на 81 % и 87 % соответственно по сравнению с правосторонней локализацией.

Сравнение полученных данных в клеточных суспензиях из перифокальной зоны опухолей левой половины ободочной кишки с аналогичными данными при правой локализации РОК выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁻, которые экспрессируют TLR4, на 61 % (рис. 3, 4).

Анализ клеточного состава в линиях резекции показал, что количество клеток с фенотипом CD45⁻, которые экспрессируют TLR2, в опухолях правой половины ободочной было

11,2 (11,2; 12,55), а при опухолях левой половины ободочной кишки – 34,2 (22,4; 41,1). В тоже время количество клеток с фенотипом CD45⁻, экспрессирующих TLR3, в опухолях правой половины ободочной больше, чем в левой 53,5 (51,35; 73,55) и 83,0 (82,4; 85,1) соответственно.

Выявлено увеличение относительного количества клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR3 в случае локализации РОК в левой половине, соответственно 41,55 (32,28; 50,83) против 71,9 (61,2; 82,5). На этом фоне клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR4, напротив, при левосторонней локализации оказалось меньше, чем при правосторонней – 37,9 (34,35; 41,45) и 5,0 (4; 5,9) соответственно.

При сравнении данных в линиях резекции при опухолях левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой, выявлено статистически значимое увеличение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁻, которые экспрессируют TLR 2, 4 на 205 % и 55 % соответственно. Однако, отмечалось снижение клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR 4 на 87 % (рис. 5, 6).

На сегодняшний день доказано, что TLRs обладают опухоль-стимулирующим эффектом, что наиболее хорошо изучено в клетках толстого кишечника, в основном при участии TLR4 и TLR2 [11].

С другой стороны, TLRs вовлечены в обеспечение противоопухолевого иммунитета: одним из главных механизмов, лежащих в рассматриваемой актив-

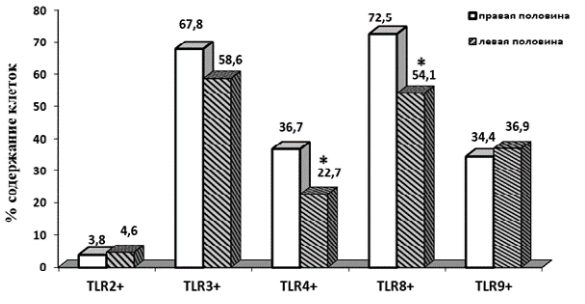


Рис. 1. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45⁻, экспрессирующих TLRs, в тканях опухоли группы пациентов РОК различной локализации (правой и левой половины ободочной кишки), * $p < 0,05$, статистически значимые различия.

Fig. 1. The relative content of cells with CD45⁻ phenotype expressing TLRs in the tumor tissues of a group of patients with CC of different localization (right and left halfs of colon), * $p < 0.05$, statistically significant differences.

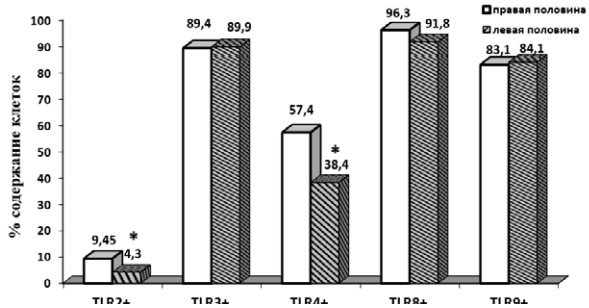


Рис. 2. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLRs, в тканях опухоли группы пациентов РОК различной локализации (правой и левой половины ободочной кишки), * $p < 0,05$, статистически значимые различия.

Fig. 2. The relative content of CD45⁺ phenotype cells expressing TLRs in the tumor tissues of a group of patients with CC of different localization (right and left half of the colon), * $p < 0.05$, statistically significant differences.

ности TLRs, является их способность активировать различные звенья прежде всего клеточного иммунитета [12]. Считается, что активация дендритных клеток (dendritic cells, DCs) может привести к выработке IFNα, который, снижая противоопухолевую толерантность, активирует противоопухолевый иммунитет через активацию NK клеток (nature killers), главная функция которых – распознавание и уничтожение измененных (опухолевых) клеток [13]. Активация DCs через TLR приводит к стимуляции миграции NK-клеток, а в дальнейшем и к усилению активности Th1 и цитотоксических Т-лимфоцитов, вызывающих гибель опухолевых клеток [14; 15].

В настоящее время активно изучается роль отдельных видов TLRs в колоканцерогенезе в эксперименте. В исследовании Salcedo R. et al. не было выявлено достоверных различий между мышами дикого типа и TLR2-дефицитными мышами с использованием модели AOM-DSS [16]. В исследовании Diamond M. S. et al. показано увеличение риска развития опухоли, а также более высокие уровни продукции IL-6 и IL-17A в КРР у TLR2-дефицитных мышей с использованием аналогичной модели AOM-DSS [17].

Некоторые исследователи показали, что экспрессия TLR2 и TLR4 была связаны с худшей выживаемостью

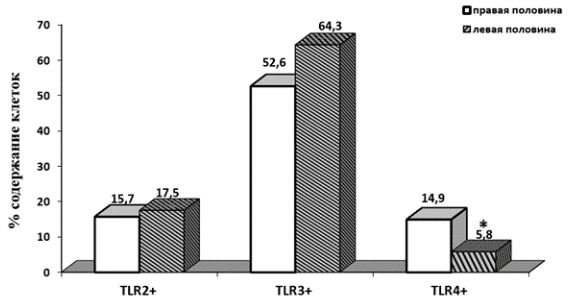


Рис. 3. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45⁻, экспрессирующих TLRs, в тканях перифокальной зоны опухолей группы пациентов РОК различной локализации (правой и левой половины ободочной кишки), * $p < 0,05$, статистически значимые различия.

Fig. 3. The relative content of CD45-phenotype cells expressing Tlr in the tissues of the perifocal zone of tumors of a group of CC patients of different localization (right and left half of the colon), * $p < 0.05$, statistically significant differences.

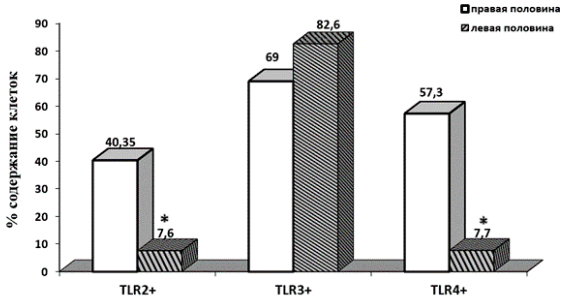


Рис. 4. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLRs, в тканях перифокальной зоны опухолей пациентов РОК различной локализации (правой и левой половины ободочной кишки), * $p < 0,05$, статистически значимые различия.

Fig. 4. The relative content of CD45+ phenotype cells expressing TLRs in the tissues of the perifocal zone of tumors of patients with CC of different localization (right and left half of the colon), * $p < 0.05$, statistically significant differences.

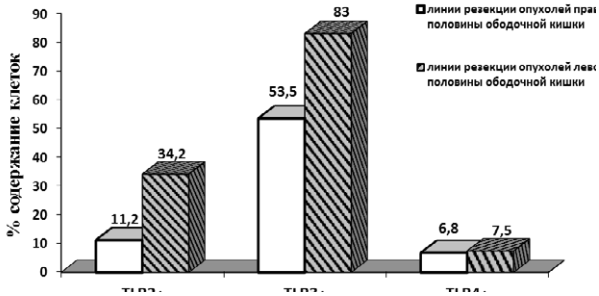


Рис. 5. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45⁻, экспрессирующих TLRs, в линии резекции группы пациентов РОК различной локализации (правой и левой половины ободочной кишки), * $p < 0,05$, статистически значимые различия.

Fig. 5. The relative content of cells with CD45- phenotype expressing TLRs in the resection line of a group of patients with CC of different localization (right and left half of the colon), * $p < 0.05$, statistically significant differences.

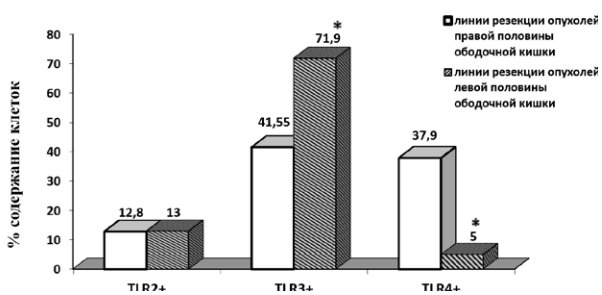


Рис. 6. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLRs, в линии резекции группы пациентов РОК различной локализации (правой и левой половины ободочной кишки), * $p < 0,05$, статистически значимые различия.

Fig. 6. Relative content of cells with CD45+ phenotype expressing TLRs in the resection line of a group of patients with CC of different localization (right and left half of the colon), * $p < 0.05$, statistically significant differences.

после постановки диагноза рака [18]. По мнению Slattery M. L. et al, TLR3 увеличивает риск развития рака, включая КРР [19]. Wang V. G. et al. в своем метаанализе сообщили об ассоциации только двух полиморфизмов TLR3, rs11721827 и rs3775292 с риском развития КРР [20].

Колоканцерогенез бесспорно связан с повышенным уровнем экспрессии TLR4, что является неблагоприятным фактором прогноза течения заболевания [9; 20]. Wang E. L. et al. исследовали экспрессию TLR4 и MYD88 в колоректальной опухоли и предположили, что высокая экспрессия TLR4 и MYD88 связана с метастазированием в печень и является независимым предиктором плохого прогноза. Их результаты также свидетельствуют о том, что передача сигналов TLR4/MYD88 способствует онкогенезу не только при КРР, связанном с колитом, но и при спорадическом [21]. Другие исследования также показали, что передача сигналов TLR4 активирует NF-KB через путь MYD88, приводя к транскрипции провоспалительных цитокинов, а также многих важных компонентов воспалительной реакции [22].

В ряде работ показано, что взаимодействие TLR9 с CD4+ Т-клетками может усилить противоопухолевые реакции [23; 24]. Однако роль TLR9 в развитии КРР остается неясной. Экспрессия TLR9 была снижена в гиперпластических и ворсинчатых полипах у пациентов, у которых в дальнейшем развился КРР, что указывает на возможную защитную роль экспрессии TLR9 против злокачественной трансформации слизистой оболочки толстой кишки [25].

Таким образом, в настоящее время однозначно не ясна роль TLRs в колоканцерогенезе, что открывает перспективы для дальнейшего изучения этого вопроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе нашего исследования было показано:

1. При сравнительном анализе данных опухолей левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом $CD45^-$, экспрессирующих TLR4, 8 на 38 % и 25 %.

2. При оценке количества клеток с фенотипом $CD45^+$, экспрессирующих TLR 2, 4 отмечено снижение количества этих клеток на 81 % и 87 % соответственно по сравнению с правосторонней локализацией.

3. При анализе данных перифокальной зоны опухолей левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой, выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом $CD45^-$, которые экспрессируют TLR4, на 61 %.

4. При сравнении данных в линиях резекции при опухолях левой половины ободочной кишки, по сравнению с правой, выявлено статистически значимое увеличение процентного содержания клеток с фенотипом $CD45^-$, которые экспрессируют TLR 2, 4 на 205 % и 55 % соответственно. Отмечалось снижение клеток с фенотипом $CD45^+$, экспрессирующих TLR 4 на 87 %.

5. При оценке количества клеток, которые экспрессируют TLRs 3 и 9, в опухоли, перифокальной зоне, линиях резекции не было выявлено достоверных различий.

Таким образом, показано, что в клетках с фенотипом $CD45^+$ и $CD45^-$ опухоли и перифокальной зоны левой половины ободочной кишки наблюдается меньшее количество клеток, экспрессирующих TLRs 2, 4, 8, по сравнению с правосторонней локализацией. В настоящее время сложно объяснить найденные особенности распределения клеток и не ясна роль TLRs в колоканцерогенезе, что открывает перспективы для дальнейшего изучения этого вопроса.

Список источников

1. Кит О. И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспектив. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013;23(3):65–71.

2. Кит О. И., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Геворкян Ю. А., Сагакянц А. Б., Тимошкина Н. Н. и др. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. Южно-Российский онкологический журнал. 2021;2(2):50–56. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6

3. Осомбаев М. Ш., Джекшенов М. Д., Сатыбалдиев О. А., Абдрасулов К. Д., Макимбетов Э. К., Кузикеев М. А. Эпидемиология колоректального рака. Научное обозрение. Медицинские науки. 2021;1:37–42. https://doi.org/10.17513/srms.1169

4. Сагакянц А. Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019). Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(2):36–45. https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5

5. Jiménez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of toll-like receptors--From microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review. Autoimmun Rev. 2016 Jan;15(1):1–8. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.009

6. Tabiasco J, Devêvre E, Rufer N, Salaun B, Cerottini JC, Speiser D, et al. Human effector CD8+ T lymphocytes express TLR3 as a functional coreceptor. J Immunol. 2006 Dec 15;177(12):8708–8713. https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8708

7. Treml LS, Carlesso G, Hoek KL, Stadanlick JE, Kambayashi T, Bram RJ, et al. TLR stimulation modifies BLyS receptor expression in follicular and marginal zone B cells. J Immunol. 2007 Jun 15;178(12):7531–7539. https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.12.7531
8. Gay NJ, Symmons MF, Gangloff M, Bryant CE. Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes. Nat Rev Immunol. 2014 Aug;14(8):546–558. https://doi.org/10.1038/nri3713
9. Li TT, Ogino S, Qian ZR. Toll-like receptor signaling in colorectal cancer: carcinogenesis to cancer therapy. World J Gastroenterol. 2014 Dec 21;20(47):17699–17708. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17699
10. Свитич О. А., Филина А. Б., Давыдова Н. В., Ганковская Л. В., Зверев В. В. Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования. Медицинская иммунология. 2018;20(2):151–162.
https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162
11. Masayuki F, Yasmin H, Daisy C, Jason C, Anli C, Keith B, et al. Innate immune signaling by Toll-like receptor-4 (TLR4) shapes the inflammatory microenvironment in colitisassociated tumors. Inflammatory Bowel Diseases. 2009 Jul;15(7):997–1006.
https://doi.org/10.1002/ibd.20880
12. Garaude J, Kent A, van Rooijen N, Blander JM. Simultaneous targeting of toll- and nod-like receptors induces effective tumor-specific immune responses. Science Translational Medicine. 2012 Feb 8;4(120):120ra16. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002868
13. Fabbri M, Paone A, Calore F, Galli R, Gaudio E, Santhanam R, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jul 31;109(31):E2110–2116. https://doi.org/10.1073/pnas.1209414109
14. Chew V, Tow C, Huang C, Bard-Chapeau E, Copeland NG, Jenkins NA, et al. Toll-like receptor 3 expressing tumor parenchyma and infiltrating natural killer cells in hepatocellular carcinoma patients. J Natl Cancer Inst. 2012 Dec 5;104(23):1796–1807.
https://doi.org/10.1093/jnci/djs436
15. Fuertes MB, Kacha AK, Kline J, Woo SR, Kranz DM, Murphy KM, et al. Host type I IFN signals are required for antitumor CD8+ T cell responses through CD8{alpha}+ dendritic cells. J Exp Med. 2011 Sep 26;208(10):2005–2016. https://doi.org/10.1084/jem.20101159
16. Salcedo R, Worschech A, Cardone M, Jones Y, Gyulai Z, Dai RM, et al. MyD88-mediated signaling prevents development of adenocarcinomas of the colon: role of interleukin 18. J Exp Med. 2010 Aug 2;207(8):1625–1636. https://doi.org/10.1084/jem.20100199
17. Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, Mashayekhi M, Dunn GP, Archambault JM, et al. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. J Exp Med. 2011 Sep 26;208(10):1989–2003. https://doi.org/10.1084/jem.20101158
18. Slattery ML, Herrick JS, Bondurant KL, Wolff RK. Toll-like receptor genes and their association with colon and rectal cancer development and prognosis. Int J Cancer. 2012 Jun 15;130(12):2974–2980. https://doi.org/10.1002/ijc.26314
19. Wang BG, Yi DH, Liu YF. TLR3 gene polymorphisms in cancer: a systematic review and meta-analysis. Chin J Cancer. 2015 Jun 10;34(6):272–284. https://doi.org/10.1186/s40880-015-0020-z
20. Wang EL, Qian ZR, Nakasono M, Tanahashi T, Yoshimoto K, Bando Y, et al. High expression of Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signals correlates with poor prognosis in colorectal cancer. Br J Cancer. 2010 Mar 2;102(5):908–915.
https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605558
21. Kantola T, Klintrup K, Väyrynen JP, Vornanen J, Bloigu R, Karhu T, et al. Stage-dependent alterations of the serum cytokine pattern in colorectal carcinoma. Br J Cancer. 2012 Nov 6;107(10):1729–1736. https://doi.org/10.1038/bjc.2012.456
22. Tye H, Jenkins BJ. Tying the knot between cytokine and toll-like receptor signaling in gastrointestinal tract cancers. Cancer Sci. 2013 Sep;104(9):1139–1145. https://doi.org/10.1111/cas.12205
23. O'Leary DP, Bhatt L, Woolley JF, Gough DR, Wang JH, Cotter TG, et al. TLR-4 signaling accelerates colon cancer cell adhesion via NF-κB mediated transcriptional up-regulation of Nox-1. PLoS One. 2012;7(10):e44176. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044176
24. Rahman AH, Taylor DK, Turka LA. The contribution of direct TLR signaling to T cell responses. Immunol Res. 2009;45(1):25–36.
https://doi.org/10.1007/s12026-009-8113-x
25. Fűri I, Sipos F, Germann TM, Kalmár A, Tulassay Z, Molnár B, et al. Epithelial toll-like receptor 9 signaling in colorectal inflammation and cancer: clinico-pathogenic aspects. World J Gastroenterol. 2013 Jul 14;19(26):4119–4126.
https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i26.4119

References

1. Kit OI. Issue of colorectal cancer at the beginning of XXI century: achievements and prospects. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2013;23(3):65–71. (In Russ.).
2. Kit OI, Dzhenkova EA, Mirzoyan EA, Gevorkyan YuA, Sagakyants AB, Timoshkina NN, et al. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. South Russian Journal of Cancer. 2021;2(2):50–56. (In Russ.).
https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6
3. Osombaev MSh, Dzhekshenov MD, Satybaldiev OA, Abdrasulov KD, Makimbetov EK, Kuzikeev MA. Epidemiology of colorectal cancer. Scientific Review. Medical Sciences. 2021;1:37–42. (In Russ.). https://doi.org/10.17513/srms.1169
4. Sagakyants AB. United immunological forum: current trends in the development of fundamental and applied oncoimmunology (Novosibirsk, 2019). South Russian Journal of Cancer2020;1(2):36–45. (In Russ.). https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5

5. Jiménez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of toll-like receptors--From microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review. Autoimmun Rev. 2016 Jan;15(1):1–8. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.009
6. Tabiasco J, Devêvre E, Rufer N, Salaun B, Cerottini JC, Speiser D, et al. Human effector CD8+ T lymphocytes express TLR3 as a functional coreceptor. J Immunol. 2006 Dec 15;177(12):8708–8713. https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8708
7. Treml LS, Carlesso G, Hoek KL, Stadanlick JE, Kambayashi T, Bram RJ, et al. TLR stimulation modifies BLyS receptor expression in follicular and marginal zone B cells. J Immunol. 2007 Jun 15;178(12):7531–7539. https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.12.7531
8. Gay NJ, Symmons MF, Gangloff M, Bryant CE. Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes. Nat Rev Immunol. 2014 Aug;14(8):546–558. https://doi.org/10.1038/nri3713
9. Li TT, Ogino S, Qian ZR. Toll-like receptor signaling in colorectal cancer: carcinogenesis to cancer therapy. World J Gastroenterol. 2014 Dec 21;20(47):17699–17708. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17699
10. Svitich OA, Filina AB, Davydova NV, Gankovskaya LV, Zverev VV. The role of innate immunity factors in tumorigenesis process. Medical Immunology (Russia). 2018;20(2):151–162. (In Russ.). https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162
11. Masayuki F, Yasmin H, Daisy C, Jason C, Anli C, Keith B, et al. Innate immune signaling by Toll-like receptor-4 (TLR4) shapes the inflammatory microenvironment in colitisassociated tumors. Inflammatory Bowel Diseases. 2009 Jul;15(7):997–1006. https://doi.org/10.1002/ibd.20880
12. Garaude J, Kent A, van Rooijen N, Blander JM. Simultaneous targeting of toll- and nod-like receptors induces effective tumor-specific immune responses. Science Translational Medicine. 2012 Feb 8;4(120):120ra16. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002868
13. Fabbri M, Paone A, Calore F, Galli R, Gaudio E, Santhanam R, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jul 31;109(31):E2110–2116. https://doi.org/10.1073/pnas.1209414109
14. Chew V, Tow C, Huang C, Bard-Chapeau E, Copeland NG, Jenkins NA, et al. Toll-like receptor 3 expressing tumor parenchyma and infiltrating natural killer cells in hepatocellular carcinoma patients. J Natl Cancer Inst. 2012 Dec 5;104(23):1796–1807. https://doi.org/10.1093/jnci/djs436
15. Fuertes MB, Kacha AK, Kline J, Woo SR, Kranz DM, Murphy KM, et al. Host type I IFN signals are required for antitumor CD8+ T cell responses through CD8{alpha}+ dendritic cells. J Exp Med. 2011 Sep 26;208(10):2005–2016. https://doi.org/10.1084/jem.20101159
16. Salcedo R, Worschech A, Cardone M, Jones Y, Gyulai Z, Dai RM, et al. MyD88-mediated signaling prevents development of adenocarcinomas of the colon: role of interleukin 18. J Exp Med. 2010 Aug 2;207(8):1625–1636. https://doi.org/10.1084/jem.20100199
17. Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, Mashayekhi M, Dunn GP, Archambault JM, et al. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. J Exp Med. 2011 Sep 26;208(10):1989–2003. https://doi.org/10.1084/jem.20101158
18. Slattery ML, Herrick JS, Bondurant KL, Wolff RK. Toll-like receptor genes and their association with colon and rectal cancer development and prognosis. Int J Cancer. 2012 Jun 15;130(12):2974–2980. https://doi.org/10.1002/ijc.26314
19. Wang BG, Yi DH, Liu YF. TLR3 gene polymorphisms in cancer: a systematic review and meta-analysis. Chin J Cancer. 2015 Jun 10;34(6):272–284. https://doi.org/10.1186/s40880-015-0020-z
20. Wang EL, Qian ZR, Nakasono M, Tanahashi T, Yoshimoto K, Bando Y, et al. High expression of Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signals correlates with poor prognosis in colorectal cancer. Br J Cancer. 2010 Mar 2;102(5):908–915. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605558
21. Kantola T, Klintrup K, Väyrynen JP, Vornanen J, Bloigu R, Karhu T, et al. Stage-dependent alterations of the serum cytokine pattern in colorectal carcinoma. Br J Cancer. 2012 Nov 6;107(10):1729–1736. https://doi.org/10.1038/bjc.2012.456
22. Tye H, Jenkins BJ. Tying the knot between cytokine and toll-like receptor signaling in gastrointestinal tract cancers. Cancer Sci. 2013 Sep;104(9):1139–1145. https://doi.org/10.1111/cas.12205
23. O'Leary DP, Bhatt L, Woolley JF, Gough DR, Wang JH, Cotter TG, et al. TLR-4 signalling accelerates colon cancer cell adhesion via NF-κB mediated transcriptional up-regulation of Nox-1. PLoS One. 2012;7(10):e44176. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044176
24. Rahman AH, Taylor DK, Turka LA. The contribution of direct TLR signaling to T cell responses. Immunol Res. 2009;45(1):25–36. https://doi.org/10.1007/s12026-009-8113-x
25. Fűri I, Sipos F, Germann TM, Kalmár A, Tulassay Z, Molnár B, et al. Epithelial toll-like receptor 9 signaling in colorectal inflammation and cancer: clinico-pathogenic aspects. World J Gastroenterol. 2013 Jul 14;19(26):4119–4126. https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i26.4119

Информация об авторах:

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

Мирзоян Эллада Арменовна✉ – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0328-9714, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Сагакянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0874-5261, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Бондаренко Елена Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8522-1026, SPIN: 3117-4040, AuthorID: 865798, Scopus Author ID: 57200132337

Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1410-122X, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, Scopus Author ID: 6603160432

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/0000-0001-6881-2281, SPIN: 8756-9438, AuthorID: 712823

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

Каймакчи Олег Юрьевич – д.м.н., доцент кафедры онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. AuthorID: 335064

Дашков Андрей Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3867-4532, SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Каминский Геннадий Владимирович – к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4905-4977, SPIN: 3308-4107, AuthorID: 794670

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2589-7606, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Малинин Сергей Андреевич – к.м.н., онколог отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1220-7143, SPIN: 7229-1610, AuthorID: 794691

Савченко Дмитрий Александрович – врач онколог консультативно-диагностического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2496-2728

Чалхахян Лусеген Хачатурович – к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8397-4393, SPIN: 6534-5911, AuthorID: 794696

Information about authors:

Elena A. Dzhenkova – Dr. Sci. (Biol.), academic secretary, National Medical Research Centre, 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

Ellada A. Mirzoyan✉ – PhD student, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0328-9714, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Aleksandr B. Sagakyants – Cand. Sci. (Biol.), associate professor, head of the laboratory of tumor immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0874-5261, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Elena S. Bondarenko – junior research fellow at the laboratory of tumor immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8522-1026, SPIN: 3117-4040, AuthorID: 865798, Scopus Author ID: 57200132337

Elena Yu. Zlatnik – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the laboratory of tumor immunophenotyping, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1410-122X, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, Scopus Author ID: 6603160432

Alexander V. Shaposhnikov – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the thoracoabdominal department, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6881-2281, SPIN: 8756-9438, AuthorID: 712823

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

Oleg Yu. Kaimakchi – Dr. Sci. (Med.), associate professor of oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-don, Russian Federation. AuthorID: 335064

Andrey V. Dashkov – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the department of abdominal oncology No. 2, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3867-4532, SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Gennadii V. Kaminskiy – Cand. Sci. (Med.), surgeon at the abdominal oncology department No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4905-4977, SPIN: 3308-4107, AuthorID: 794670

Anton G. Milakin – MD, oncologist of the department of thoracic oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2589-7606, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Sergey A. Malinin – Cand. Sci. (Med.), oncologist at the abdominal oncology department No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1220-7143, SPIN: 7229-1610, AuthorID: 794691

Dmitry A. Savchenko – MD, oncologist of the consultative and diagnostic department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2496-2728

Lusegen Kh. Chalkhakhyan – Cand. Sci. (Med.), surgeon at the Abdominal Oncology department No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8397-4393, SPIN: 6534-5911, AuthorID: 794696

Вклад авторов:

Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С. – анализ данных, написание текста;

Златник Е. Ю., Шапошников А. В., Колесников Е. Н., Каймакчи О. Ю., Дашков А. В., Каминский Г. В., Милакин А. Г., Малинин С. А., Савченко Д. А., Чалхахян Л. Х. – техническое редактирование, оформление списка литературы.

Authors contribution:

Dzhenkova E. A., Mirzoyan E. A., Sagakyants A. B., Bondarenko E. S. – data analysis text writing;

Zlatnik E. Yu., Shaposhnikov A.V., Kolesnikov E. N., Kaimakchi O. Yu., Dashkov A.V., Kaminskiy G. V., Milakin A. G., Malinin S. A., Savchenko D. A., Chalkhakhyan L. H. – technical editing, design of the references list.

Исследования и практика в медицине 2022, Т. 9, № 4, С. 72-82

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ХИРУРГИЯ

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-7

ЗОНИРОВАНИЕ РЕАКЦИИ ТКАНЕЙ ОБЛАСТИ ИМПЛАНТАЦИИ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРУЮЩЕЙ ПЛАСТИКИ ПРИ ГРЫЖАХ ЖИВОТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е. Е. Лукоянычев[1], С. Г. Измайлов[1], Д. А. Евсюков[1]✉, В. О. Никольский[1], А. А. Миронов[2,3,4], А. В. Панюшкин[1]

1. Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Березова, г. Нижний Новгород, Российская Федерация
2. ПИМУ, г. Нижний Новгород, Российская Федерация
3. ЗННГУ им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Российская Федерация
4. НМИЦ им. В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ d.a.evs@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Разработка критериев оценивания реакции тканей области имплантации после протезирующей пластики грыжевых ворот в эксперименте с применением новых цифровых технологий обработки изображений.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 13 разнополых крысах чистой линии Wistar. Под наркозом выполнялась имплантация сетчатого протеза 4 × 2 см в слой аналогичный надапоневротической пластике. Приготовление и окраска каждого препарата выполнялась в двух вариантах: гематоксилин-эозином и по Маллори на разных стёклах. Сезоны выполнения опытов – зима, лето.

Выполнение микрофото проводили на микровизоре медицинском проходящего света «Микровизор μVizo-103» (АО «ЛОМО», Россия) с матрицей 3.2 Мпкс (полные размеры кадра 1024 × 882 пкс, ширина инфополосы 88 пкс) объективами «Планахромат» и «Стигахромат» с цифровым масштабом × 1 (т.е. без цифрового увеличения).

Обработка микрофото выполнялась с помощью программы ImageJ 1.53k (версия для публичного использования). Критерием включения микрофото в расчёты показателей было наличие в препарате вросшего волокна имплантата или полость, окружающая имплантат.

Результаты. Зона, прилегающая к имплантату, шириной порядка 50 мкм («зона изменений прилегающих тканей») значимо отличается от «зоны изменений отдаленных тканей» более яркой воспалительной реакцией за счет большего абсолютного количества лимфоцитов (p = 0,019) и фибробластов (p = 0,017), гигантских клеток инородных тел (p < 0,001), большей площадью сосудов (p < 0,001) и экстравазаций (p = 0,002). Изучение «зоны изменений прилегающих тканей» имеет ключевое значение в оценке локальной реакции организма на имплантацию. Выделены ключевые зоны области имплантации: «полость, окружающая имплантат», «зона изменений прилегающих тканей», «зона изменений отдаленных тканей». Расчёт показателей в пределах данных зон позволяет получать более детализованные результаты при сравнении групп исследования в эксперименте.

Заключение. Предложен эффективный способ оценивания реакции тканей области имплантации после протезирующей пластики грыжевых ворот в эксперименте с применением новых цифровых технологий обработки изображений, которые могут употребляться с использованием обычного оптического микроскопа и стандартных способов окраски препаратов.

Ключевые слова:
протезирующая пластика, грыжи живота, зона имплантации

Для корреспонденции:
Евсюков Дмитрий Алексеевич – врач-хирург, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация.
Адрес: 127018, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, ул. Октябрьской революции, д. 66А
E-mail: d.a.evs@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7910-8510
SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Лукоянычев Е. Е., Измайлов С. Г., Евсюков Д. А., Никольский В. О., Миронов А. А., Панюшкин А. В. Зонирование реакции тканей области имплантации после протезирующей пластики при грыжах живота в эксперименте. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 72-82. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-7

Статья поступила в редакцию 16.03.2022; одобрена после рецензирования 07.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Лукоянычев Е. Е., Измайлов С. Г., Евсюков Д. А., Никольский В. О., Миронов А. А., Панюшкин А. В., 2022

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 72-82

ORIGINAL ARTICLE. SURGERY

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-7

ZONING OF THE REACTION OF THE TISSUES OF THE IMPLANTATION AREA AFTER PROSTHETIC REPAIR IN ABDOMINAL HERNIAS IN EXPERIMENT

E. E. Lukoyanychev[1], S. G. Izmailov[1], D. A. Evsyukov[1]✉, V. O. Nikolskij[1], A. A. Mironov[2,3,4], A. V. Panyushkin[1]

1. City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation
2. Privolga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation
3. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (UNN), Nizhny Novgorod, Russian Federation
4. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

✉ d.a.evs@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Development of criteria for evaluating the reaction of tissues in the implantation area after prosthetic repair of the hernia ring in an experiment using new digital image processing technologies.

Materials and methods. The experiment was carried out on 13 Wistar rats of different sexes. Under anesthesia, a 4 × 2 cm mesh prosthesis was implanted in the layer similar to the onlay epiaponeurotic. The preparation and staining of each preparation was carried out in two versions: with hematoxylin-eosin and according to Mallory on different glasses. The seasons for performing experiments are winter, summer.

Microphotography was performed on a medical transmitted light microvisor Microvisor μVizo-103 (AD LOMO, Russia) with a 3.2 Mpx matrix (full frame size 1024 × 882 px, infoband width 88 px) with Planachromat and Stigachromat lenses with a digital scale × 1 (i.e. no digital zoom).

Microphoto processing was performed using the ImageJ 1.53k program (version for public use). The criterion for including a microphoto in the calculation of indicators was the presence of an ingrown implant fiber in the preparation or a cavity surrounding the implant.

Results. The zone adjacent to the implant, with a width of about 50 μm ("the zone of changes in adjacent tissues") significantly differs from the "zone of changes in distant tissues" by a more pronounced inflammatory reaction due to a larger absolute number of lymphocytes ($p = 0.019$ and fibroblasts ($p = 0.017$), giant cells of foreign bodies ($p < 0.001$), larger vascular area ($p < 0.001$) and extravasations ($p = 0.002$). The study of the "zone of changes in adjacent tissues" is of key importance in assessing the local response of the body to implantation. The key zones of the implantation area are identified: "the cavity surrounding the implant", "the zone of changes in adjacent tissues", "the zone of changes in distant tissues". The calculation of indicators within these zones allows you to get more detailed results when comparing study groups in the experiment.

Conclusion. An effective method for assessing the reaction of tissues in the implantation area after prosthetic hernia repair in an experiment using new digital imaging technologies that can be used using a conventional optical microscope and standard staining methods is proposed.

Keywords:
prosthetic repair, abdominal hernia, implantation zone

For correspondence:
Dmitriy A. Evsyukov – surgeon, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation.
Address: 66A Oktyabrskaya revolyutsii str., Nizhny Novgorod 127018, Russian Federation
E-mail: d.a.evs@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7910-8510
SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Funding: this work was not funded.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Lukoyanychev E. E., Izmailov S. G., Evsyukov D. A., Nikolskij V. O., Mironov A. A., Panyushkin A. V. Zoning of the reaction of the tissues of the implantation area after prosthetic repair in abdominal hernias in experiment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 72-82. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-7

The article was submitted 16.03.2022; approved after reviewing 07.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Встречаемость раневых осложнений в абдоминальной хирургии сильно варьируют в диапазоне 0,4–34 % в зависимости от этиологии [1–3]. По данным медицинских организаций Министерства здравоохранения Российской Федерации частота послеоперационных осложнений в гражданском здравоохранении при открытых способах оперативного пособия при грыжах составляет 8–28 %. Лапароскопический способ герниопластики обеспечивает 4–12 % послеоперационных осложнений в зависимости от варианта операции и локализации грыжи [2; 4; 5].

В резолюции XII научной конференции «Актуальные вопросы герниологии» 2015 г. указывается, что на современном этапе развития герниологии протезирующие методы пластики сохраняют приоритет при лечении пациентов с дефектами брюшной стенки, а в резолюции X конференции – направлением на ближайшую перспективу признана активизация исследований в области морфологии и биомеханики брюшной стенки, изучение технологий для её регенерации, а также расширение экспериментальных исследований по изучению новых материалов и технологий [6].

Одним из ключевых моментов патогенеза послеоперационных осложнений у 31–69 % пациентов является снижение локальной резистентности тканей к инфекции после хирургической агрессии и/или ассоциированная воспалительная реакция парапротезных и паравульнарных тканей, особенно при запланированном оставлении инородного тела (шовный материал, имплантат, аппарат) [7–8]. Анализ литературы показывает, что дисбаланс между про и противовоспалительными цитокинами не только отражает, но и влияет на интенсивность и длительность реакции организма в области оперативного вмешательства при протезирующей пластике [9–11].

Краеугольным камнем в процессе интеграции протеза в ткани является реактивный ответ тканей с формированием соединительнотканной капсулы, состоящей из зрелых волокон коллагена [12]. Интеграция основана на пролиферации и регенерации клеток и тканей, преимущественно в области имплантации с изменением качественного и количественного состава клеток иммунного и фибробластического ряда, а также формированием многоядерных клеток [10–13]. Однако данных о морфологических изменениях элементов тканей области имплантации недостаточно.

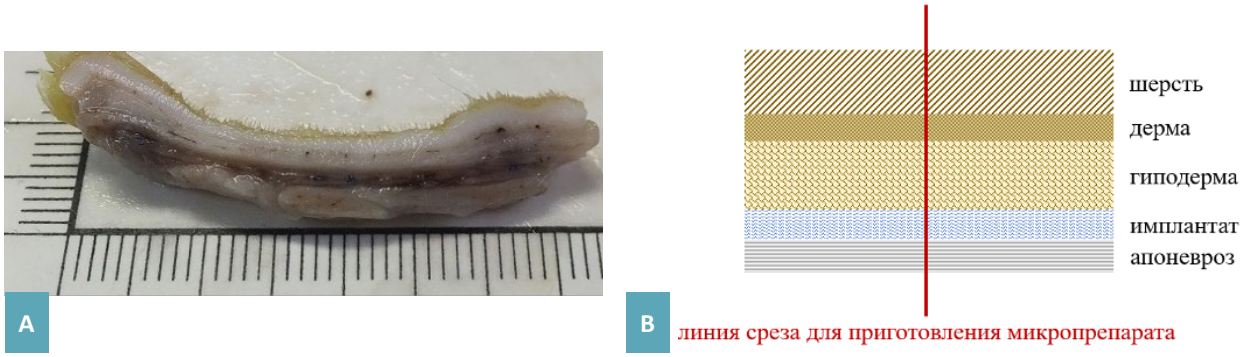


Рис. 1. Слои на срезе макропрепарата (А) и на схеме (В).

Fig. 1. Layers on the gross specimen (A) and on the scheme (B).

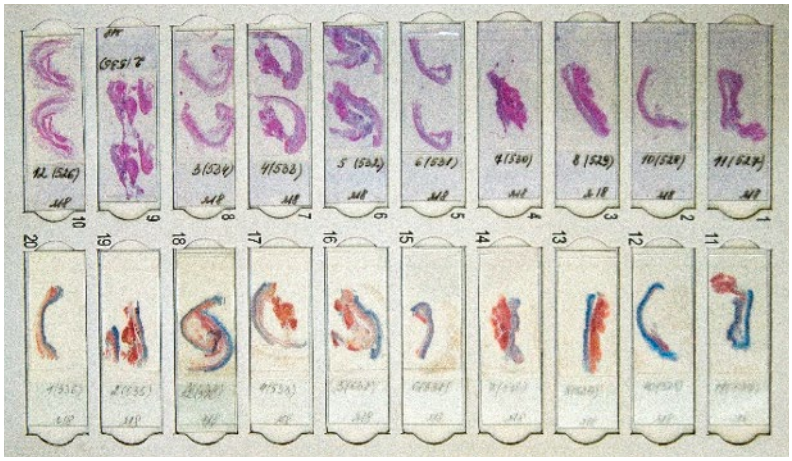


Рис. 2. Пример подготовленных микропрепаратов.

Fig. 2. Examples of micro specimens.

Цель исследования: разработка критериев оценивания реакции тканей области имплантации после протезирующей пластики грыжевых ворот в эксперименте с применением новых цифровых технологий обработки изображений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 13 разнополых крысах чистой линии Wistar массой (M ± δ) 512,1 ± 91,6 г., выведенных из эксперимента на 5 сутки после операции, и включало изучение 39 полей зрения микропрепаратов (3 поля зрения на микропрепарат). Работа проводилась в SPF виварии на базе лаборатории центра генетических коллекций лабораторных животных Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского» (ННГУ). Сезоны выполнения опытов – зима, лето.

При организации и проведении опыта руководствовались следующими документами:

– ГОСТ Р 33216-2014 Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. Дата введения 01.07.2016 г.;

– ГОСТ Р 33215-2014 Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. Дата введения 01.07.2016 г.;

– ГОСТ 24026-80 Государственный стандарт союза ССР. Исследовательские испытания. Планирование эксперимента. Термины и определения. Дата введения 01.01.1981 г.;

– Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»;

– Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Участок имплантации на гистоморфометрическое исследование захватывал дерму, гиподерму, слой имплантата, фасцию, мышцу (рис. 1). Характеристики сеточного имплантата «Эсфил стандартный» согласно микроскопическому анализу сеточных имплантатов: состав – пучки моноволокна полипропилена, пористость фибробластического – 85 %, размер дефектов тканей – 30–40 мкм.

Приготовление и окраска каждого препарата (рис. 2) выполнялась в двух вариантах: гематоксилин-эозином и по Маллори на разных стёклах лабораторией Гемохелп (г. Нижний Новгород).

Съёмка микрофото проводилась на микровизоре медицинском проходящего света «Микровизор μVizo-103» (АО «ЛОМО», Россия) (рис. 3) с матрицей 3.2 Мпкс (полные размеры кадра – 1024 × 882 пкс, ширина инфополосы – 88 пкс) объективами «Планахромат» и «Стигахромат» с цифровым масштабом × 1 (без цифрового увеличения). Всего в исследовании снято и подвергнуто анализу 552 микрофото.

При морфологическом описании микрофото применяли полное увеличение снимка, включающее линейное увеличение микровизора и цифровое программное увеличение участка снимка. Например, в случае цифрового программного увеличения участка микрофото на 300 %, полученного при линейном увеличении микровизора × 250, полное увеличение снимка составит × 1000. При измерениях площадей и подсчёте клеток цифровое увеличение не применяли.

Обработка микрофото выполнялась с помощью программы ImageJ 1.53k (версия для публичного использования). При анализе изображений единицей первичного измерения принято количество пикселей. Преобразование в мкм проводился программой в зависимости от установленной плотности

Рис. 3. Микровизор μVizo-103.

Fig. 3. Microvisor μVizo-103.

пикселей снимка применяемого объектива (табл. 1). Преобразование абсолютного количества пикселей площадного объекта в мкм² выполнялось согласно инструкции к микровизору µVizo (формула 4).

Площадь объекта S_1, мкм² вычислялась по формуле:

$S_1 = S_2 \times k_{ув}$, (4)

где S_2 – площадь объекта, пкс;

$k_{ув}$ – коэффициент преобразования линейного увеличения:

при ув. × 63 $k_{ув}$ = 0,28, при ув. × 250 $k_{ув}$ = 4,41.

Критерием включения микрофото в расчёты показателей являлось наличие в препарате вросшего волокна имплантата или полости, окружающей имплантат (далее – ПОИ), содержащей или не содержащей волокно. ПОИ является суммой площади среза волокна имплантата (при наличии) и площади жидкостного включения вокруг него. По данным литературы данная полость не имеет определённого названия, ряд авторов [14; 15] называли полость вокруг волокна имплантата «зазором» или «пустотами».

Цифровая обработка микрофото проводилась согласно рекомендациям R. L. Easton (2012) [16], а также методике, представленной в работе Мишиной Е. С. (2016) [17]. При выполнении гистоморфометрии варианты окраски препарата и кратность оптического увеличения выбирались в зависимости от измеряемого показателя (табл. 2). В зависимости от способа измерения или подсчёта изучаемые объекты разделяли на площадные и точечные [18].

Измерение площадных объектов проводилось мкм² по их периметру (рис. 4), за исключением пло-

Таблица 1. Показатели оптической системы микровизора в зависимости от объектива
Table 1. Indicators of the optical system of the microvisor depending on the lens

Наименование объектива / Lens name	Линейное увеличение и числовая апертура объективов с видеоадаптером / Linear magnification and numerical aperture of lenses with a video adapter	Линейное увеличение микровизора / Linear magnification of the microvisor	Линейное поле в плоскости объекта, диагональ, мкм / Linear field in the plane of the object, diagonal, µm	Плотность пикселей на мкм / Pixel density per µm
Планахромат 5/0,10 ∞/- / Planachromate 5/0, 10 ∞/-	3,0/0,10	63	2540	0,532
Стигмахромат 20/0,45 ∞/0,17 / Stigmachromate 20/0.45 ∞/0.17	12,5/0,45	250	630	2,145

Таблица 2. Выбор варианта окраски препарата и оптического увеличения микровизора в зависимости от измеряемого показателя
Table 2. The choice of specimen staining and the optical magnification of the microvisor, depending on the measured indicator

Измеряемый показатель / Measured indicator	Окраска / Stain		Оптическое увеличение / Optical magnification	
	Гематоксилин-эозином / H&E	По Маллори / Mallory	× 63	× 250
Площадные объекты /Areal objects				
ПОИ / ISC	–	+	+	–
Коллагеновые волокна / Collagen fibers	–	+	+	–
Экстравазация эритроцитов / Erythrocytes extravasation	+	–	–	+
Отёк / Edema	+	–	–	+
Полнокровные сосуды / Full-blooded vessels	+	–	–	+
Очаги некрозов / Necrosis loci	+	–	–	+
Точечные объекты / Micro objects				
Клеточные элементы / Cellular elements	+	–	–	+

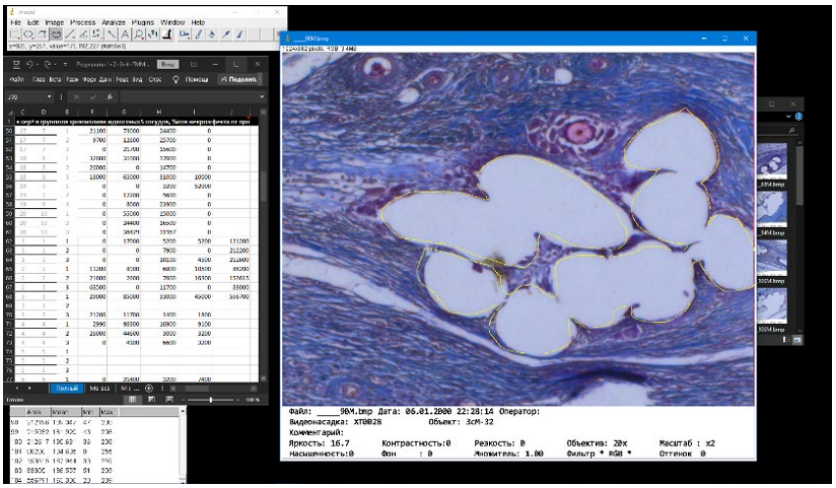


Рис. 4. Диалоговые окна при вычислении площади объектов в программе ImageJ с заполнением базы данных в программе MS Excel.

Fig. 4. Dialog boxes when calculating the area of objects in the ImageJ program with filling in the database in MS Excel.

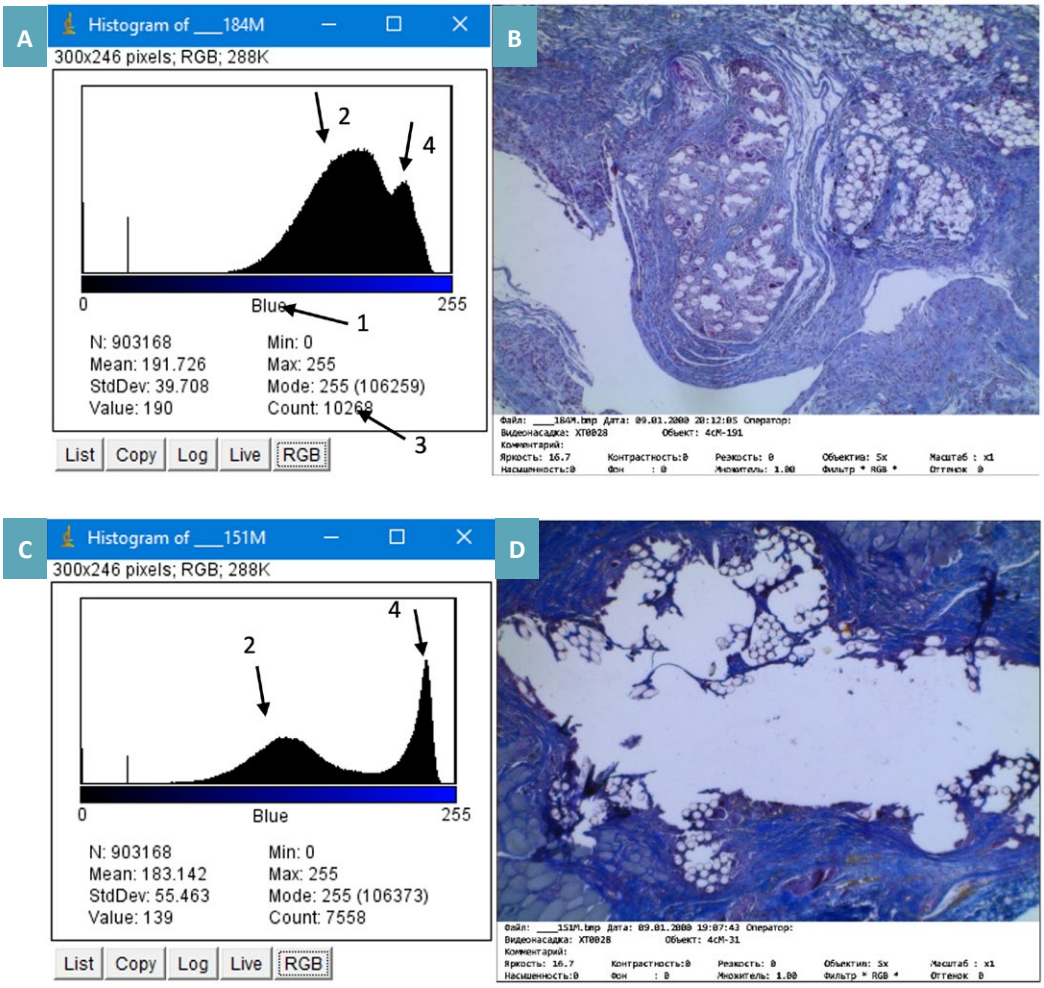


Рис. 5. Работа в диалоговом окне инструмента «Histogram» (A, C) на примере двух, соответствующих окнам, микрофото (B, D) с разной интенсивностью окрашивания микропрепаратов (объяснение в тексте).

Fig. 5. Work in the dialog box of the "Histogram" tool (A, C) on the example of two corresponding microphotos (B, D) with different intensity of staining of micro-specimens (explanation in the text).

щади коллагеновых волокон. Одно поле зрения без информационной полосы при увеличении × 63 составляет 800000 мкм^2, а при × 250 поле зрения – 200000 мкм^2. С целью единообразного представления результатов площади ПОИ и коллагеновых волокон пересчитывали на поле зрения в 200000 мкм^2. Площадь ПОИ считали по периметру вне зависимости от расположения в ней среза волокна имплантата. Мелкими жидкостными включениями считали тканевые включения, расположенные вне ПОИ.

При микроскопическом описании процессы ангиогенеза и васкулогенеза не разделялись – использовался термин неоваскулогенез [19].

Площадь коллагеновых волокон измерялась инструментом «Histogram» в программе ImageJ (рис. 5) согласно рекомендациям [16]. На гистограмме выбирался синий канал (1), затем на при наведении на левый широкий пик гистограммы (2) показывается параметр «count» (3). Левый широкий пик гистограммы отражает окрашенные по Маллори коллагеновые волокна, а параметр «count» – подсчитывает количество таких пикселей на всём снимке. Таким образом, данный способ позволяет точно измерить площадь коллагеновых волокон на снимке вне зависимости от интенсивности окрашивания микропрепарата красителем и нестабильности освещённости поля. Правый пик (4) показывает долю

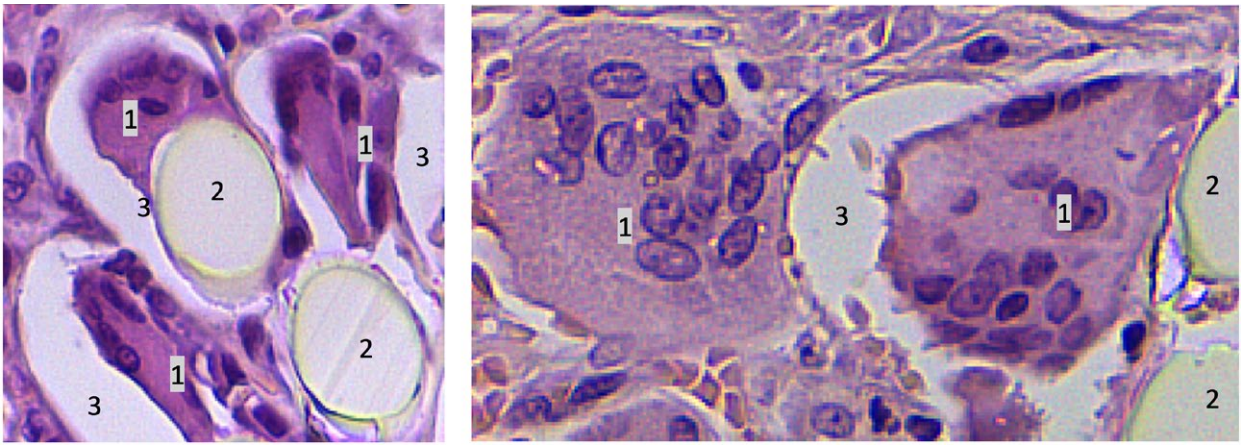


Рис. 6. Пример участка микрофото с ЗИПТ: гигантские клетки инородных тел (ГКИТ) (1) рядом с волокнами имплантата (2), вокруг прослойки жидкости (3), 14 сутки после операции. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. × 1000.

Fig. 6. An example of micropicture with ATZC: GFBC (1) near the implant fibers (2), around the fluid layer (3), 14days after operation. H&E staining. Magnification × 1000.

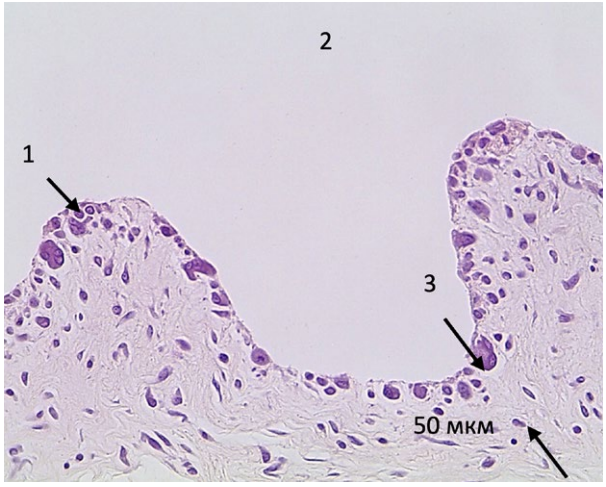


Рис. 7. Стенка (1), заполненной жидкостью ПОИ (2) с ободком ЗИПТ (3). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. × 250.

Fig. 7. Wall (1), filled in with water of ISC (2) with ATZC surrounding area (3). H&E staining. Magnification × 250.

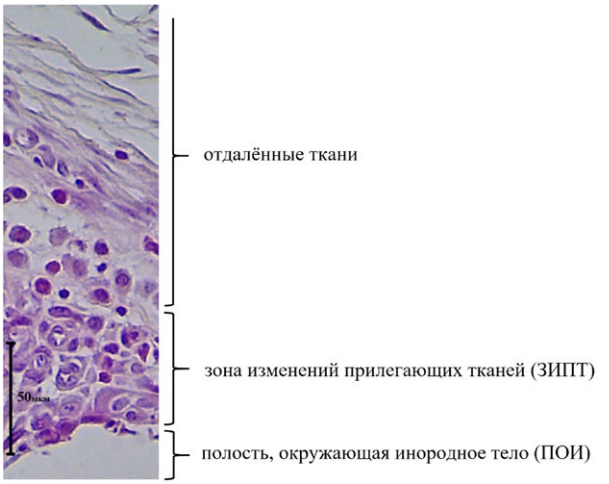


Рис. 8. Пояснения к предложенной зональности области имплантации.

Fig. 8. Explanations to the offered zoning of the implantation area.

синего фона препарата вследствие его окрашивания по Маллори.

Клеточные элементы считали точечными объектами. Подсчёт клеток проводился только в зоне изменений прилегающих тканей (далее – ЗИПТ) без специфического окрашивания на типы клеток.

При микроскопии области имплантации установлено, что вокруг волокна имплантата или ПОИ формировалась зона (греч. zone – пояс) со специфическим изменением ткани по клеточному и волокнистому составам (рис. 6, 8) – ЗИПТ. Во всех наблюдениях данная зона не превышала 50 мкм в ширину (рис. 7). В литературе данная область описывается по-разному: воспалительно-клеточного инфильтрата вокруг нитей эндопротезов, лейкоцитарный вал. Инфильтрат отграничивает инородное тело, последовательно формируя барьеры, предшествующие образованию грануляционной ткани.

Для статистической обработки полученных данных применяли компьютерную программу StatSoft Statistica 12 согласно рекомендациям О. Ю. Ребровой (2002). В исследовании применялся 5 % доверительный интервал. Проверку нормальности распределения количественных признаков не проводили, так как полученные данные рассматривали как непараметрические. С целью оценки распределения непрерывных величин в несвязанных группах использовали U-критерий Манна-Уитни. Группы исследования

Таблица 3. Медиана с указанием квартилей показателей гистоморфометрии ЗИПТ и окружающих тканей у животного на 5 сутки после операции на 200.000 мкм²
Table 3. Median with indication of quartiles of histomorphometry indicators ATZC and surrounding tissues in the animal on the 5th day after surgery by 200,000 μ²

Показатель / Indicator	Окружающие ткани / Surrounding tissues	ЗИПТ / ATZC	Δ, %	*p*, U
Площадные объекты, мкм² / Areal objects, μm²				
Экстравазация эритроцитов / Erythrocytes extravasation	0 [0; 0]	700 [0; 10200]	–	0,002*
Отёк / Edema	10600 [8150; 18750]	11800 [5850; 26900]	+ 11,3	0,064
Полнокровные сосуды / Full blooded vessels	400 [75; 1300]	4600 [2200; 11900]	+ 1050,0	< 0,001*
Точечные объекты, абс. / Micro objects, abs.				
ГКИТ / GFBC	0 [0; 40]	400 [280; 400]	–	< 0,001*
Гранулоциты / Granulocytes	160 [80; 320]	240 [160; 240]	+ 50,0	0,074
Лимфоциты / Lymphocytes	160 [120; 280]	320 [200; 680]	+ 100,0	0,019*
Фибробласты / Fibroblasts	320 [240; 640]	640 [400; 840]	+ 100,0	0,017*
Фиброциты / Fibrocytes	320 [160; 560]	240 [160; 400]	-25,0	0,085

Примечание: * – различие статистически значимо ($p \le 0,05$).
Note: * – the difference is statistically significant ($p \le 0,05$).

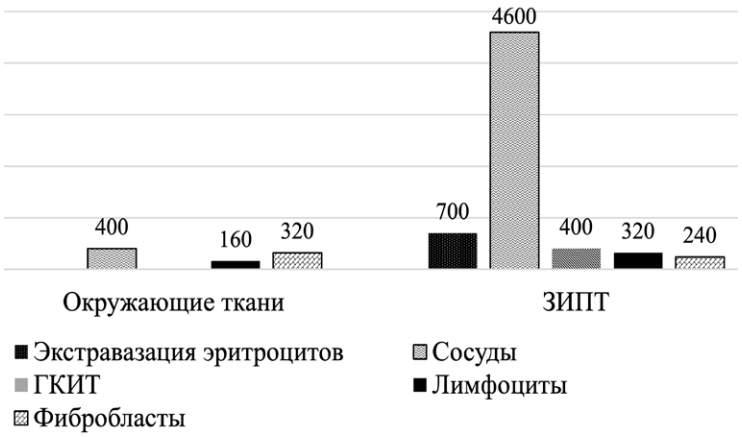


Рис. 9. Значимо отличающиеся показатели (медиана) между ЗИПТ и окружающими тканями на 200.000 мкм².

Fig. 9. Significantly different indicators (median) between ATZC and surrounding tissues by 200,000 μm².

формировались простым поочерёдным способом рандомизации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое гистоморфометрическое исследование (табл. 3, рис. 9) области имплантации показало, что ГКИТ и экстравазация эритроцитов встречались преимущественно в ЗИПТ ($p < 0{,}001$ и $p = 0{,}002$, U-критерий, соответственно) в отличии от окружающих тканей, в которых отмечены лишь единичные случаи. Площадь полнокровных сосудов в ЗИПТ была в 9,5 раз ($p < 0{,}001$, U-критерий) больше, чем в окружающих тканях.

ЗИПТ характеризовалась преобладанием над окружающими тканями количества всех исследуемых клеток за исключением фиброцитов. Однако статистически значимые различия получены только по лимфоцитам и фибробластам – их больше на 100,0 % ($p = 0{,}019$ и $p = 0{,}017$, U-критерий, соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе морфологического исследования области имплантации в эксперименте выявлены элементы области имплантации: полость, окружающая имплантат (ПОИ) и зона изменений прилегающих тканей (ЗИПТ), отличающаяся от окружающих тканей пространственной ориентированностью клеточных и волокнистых структур относительно имплантата, присутствием гигантских клеток инородных тел ($p < 0{,}001$) и экстравазации эритроцитов ($p = 0{,}002$), большей площадью полнокровных сосудов в 9,5 раз ($p < 0{,}001$), большим на 100,0 % количеством лимфоцитов ($p = 0{,}019$) и фибробластов ($p = 0{,}017$). Изучение ЗИПТ имеет ключевое значение в морфологической оценке местных процессов заживления раны в условиях присутствия имплантата, так как выделение данных объектов позволяет получить не только более информативные и объективные данные исследования, но и повысить качество оценки характера течения репаративных процессов в зоне имплантата.

Список источников

1. Рябков М. Г., Измайлов С. Г., Лукоянычев Е. Е., Сабаури Р. В., Орлинская Н. Ю. Тактика при интраабдоминальной гипертензии у больных с острыми заболеваниями органов брюшной полости. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2013;3:48–54.
2. Тимербулатов М. В., Тимербулатов Ш. В., Гатауллина Э. З., Валитова Э. Р. Послеоперационные вентральные грыжи: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Башкортостана. 2013;8(5):101–107.
3. Ермолов А. С., Благовестнов Д. А., Алексеев А. К., Упырев А. В, Ярцев П. А., Шляховский И. А. и др. Хирургическое лечение пациентов с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами. Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2019;9:38–43. https://doi.org/10.17116/hirurgia201909138
4. Михин И. В., Кухтенко Ю. В., Панчишкин А. С. Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи: возможности хирургического лечения. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014;2(50):8–16.
5. Brooks DC. Clinical features, diagnosis, and prevention of incisional hernias. UpToDate. 2018;1–16. Доступно по: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-prevention-of-incisional-hernias, Accessed 29.10.2022.
6. Юрасов А. В., Эттингер А. П., Шестаков А. Л. Основные тенденции хирургического лечения грыж. Резолюция XII научной конференции «Актуальные вопросы герниологии». М., 2015.
7. Калиш Ю. И., Аметов Л. З, Шаюсупов А. Р., Иигиталиев С. Х. Рецидивные грыжи после протезной пластики (обзор литературы). Хирург. 2015;10:52–60.
8. Höer J, Lawong G, Klinge U, Schumpelick V. Einflussfaktoren der Narbenhernienentstehung Retrospektive Untersuchung an 2.983 laparotomierten Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren. Chirurg. 2002 May 1;73(5):474–480. https://doi.org/10.1007/s00104-002-0425-5
9. Черкасов М. Ф., Хиндикайнен А. Ю., Помазков А. А. Методы диагностики, профилактики и лечения осложнений герниопластики. Астраханский медицинский журнал. 2016;11(4):50–64.
10. Магомедов М. М., Магомедбеков Р. Э., Исмаилов Г. М. Системная воспалительная реакция при аллопластических методах лечения паховых грыж. Вестник новых медицинских технологий. 2017;(2):139–144. https://doi.org/10.12737/article_59099e6cbbb6f5.58108559
11. Сарбаева Н. Н., Пономарева Ю. В., Милякова М. Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. Гены и клетки. 2016;(1):9–17.
12. Шехтер А. Б., Розанова И. Б. Тканевая реакция на имплантат. Под ред. В. И. Севастьянова. М.: Биосовместимость, 1999, 174–211 с.
13. Алексеева Н. Т. Участие клеточного компонента в регенерации раны. Журнал анатомии и гистопатологии. 2014;3(1):9–15.
14. Захаров В. П., Братчено Д. В., Корнилин Д. В., Мякинин О. О., Храмов А. Г. Оптический контроль сеточных имплантатов. Компьютерная оптика. 2012;36(3):405–411.

15. Захаров В. П., Белоконев В. И., Братченко И. А., Тимченко П. Е., Пономарева Ю. В., Вавилов А. В. и др. Применение конфокальной лазерной микроскопии для контроля сеточных имплантатов в герниологии. Квантовая электроника. 2011;41(4):318–323.
16. Easton RL. Digital Image Mathematics Image Processing Notes. 2012, 239 p. Доступно по: https://www.cis.rit.edu/class/simg718/718_DIP_notes_small.pdf, Дата обращения: 01.02.2022.
17. Мишина Е. С. Морфологические особенности регенерации волокнистой соединительной ткани при использовании сетчатых эндопротезов с нанесением ионов серебра (экспериментальное исследование). Дисс. … докт. мед. наук. М., 2016, 216 с.
18. Peskin A, Wilthan B, Majurski M. Detection of dense, overlapping, geometric objects. Int J Artif Intell Appl. 2020;11(4):29–40. https://doi.org/10.5121/ijaia.2020.11403
19. Глухов А. А., Аралова М. В. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса. Новости хирургии. 2015;(6):673–679. https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.673

References

1. Riabkov MG, Izmailov SG, Lukoianychev EE, Sabauri RV, Orlinskaia NIu. Intraabdominal hypertension in patients with acute conditions of abdominal cavity. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2013;3:48–54. (In Russ.).
2. Timerbulatov MV, Timerbulatov ShV, Gataullina EZ, Valitova ER. Ipostoperative ventral hernias: current state of the problem. Bashkortostan Medical Journal. 2013;8(5):101–107. (In Russ.).
3. Ermolov AS, Blagovestnov DA, Alekseev AK, Upyrev AV, Yartsev PA, Shlyakhovskiy IA, et al. Optimized approach to the surgical treatment of patients with large and giant postoperative ventral hernia. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2019;9:38–43. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia201909138
4. Mikhin IV, Kukhtenko YV, Panchishkin AS. Large and giant postoperative ventral hernias: possibilities of surgical treatment (literature review). Journal of Volgograd State Medical University. 2014;2(50):8–16. (In Russ.).
5. Brooks DC. Clinical features, diagnosis, and prevention of incisional hernias. UpToDate. 2018;1–16. Available at: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-prevention-of-incisional-hernias, Accessed 29.10.2022
6. Yurasov AV, Ettinger AP, Shestakov AL. The main trends in surgical treatment of hernias. Resolution of the XII Scientific Conference “Topical issues of herniology”. Moscow, 2015. (In Russ.).
7. Kalish Yu, Ametov L, Shayusupov A, Yigitaliev S. Recurrent hernias after prosthetic plastics. Khirurg. 2015;10:52–60. (In Russ.).
8. Höer J, Lawong G, Klinge U, Schumpelick V. Einflussfaktoren der Narbenhernienentstehung Retrospektive Untersuchung an 2.983 laparotomierten Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren. Chirurg. 2002 May 1;73(5):474–480. German. https://doi.org/10.1007/s00104-002-0425-5
9. Cherkasov MF, Khindikaynen AYu, Pomazkov AA. Methods of diagnosis, prevention and treatment of complications of hernia repair. Astrakhan Medical Journal. 2016;11(4):50–64. (In Russ.).
10. Magomedov MM, Magomedbekov RE, Ismailov GM. Systemic inflammatory response in alloplastic treatment of the inguinal hernias. Journal of New Medical Technologies. 2017;(2):139–144. (In Russ.). https://doi.org/10.12737/article_59099e6cbbb6f5.58108559
11. Sarbaeva NN, Ponomareva JV, Milyakova MN. Macrophages: diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. Genes and Cells. 2016;(1):9–17. (In Russ.).
12. Shekhter AB, Rozanova IB. Tissue reaction to the implant. Edited by Sevastyanov VI. Moscow: “Biocompatibility” Publ., 1999, pp. 174–211 pp. (In Russ.).
13. Alexeeva NT. The participation of cell component in regeneration of wounds. Журнал анатомии и гистопатологии. Journal of Anatomy and Histopathology 2014;3(1):9–15. (In Russ.).
14. Zakharov V. P., Bratcheno D. V, Kornilin D. V., Myakinin O. O, Khramov A. G. Optical control of mesh implants. Computer optics. 2012;36(3):405–411. (In Russ.).
15. Zakharov VP, Belokonev VI, Bratchenko IA, Timchenko PE, Ponomareva YuV, Vavilov AV, et al. The use of confocal laser microscopy for the control of mesh implants in herniology. Quantum electronics. 2011;41(4):318–323. (In Russ.).
16. Easton RL. Digital Image Mathematics Image Processing Notes. 2012, 239 p. Available at: https://www.cis.rit.edu/class/simg718/718_DIP_notes_small.pdf, Accessed: 01.02.2022.
17. Mishina ES. Morphological features of the regeneration of fibrous connective tissue when using mesh endoprostheses with the application of silver ions (experimental study). Diss. Moscow, 2016, 216 p. (In Russ.).
18. Peskin A, Wilthan B, Majurski M. Detection of dense, overlapping, geometric objects. Int J Artif Intell Appl. 2020;11(4):29–40. https://doi.org/10.5121/ijaia.2020.11403
19. Glukhov AA, Aralova MV. Pathophysiology of long-term non-healing wounds and modern methods of stimulation of the wound process. News of surgery. 2015;(6):673–679. (In Russ.). https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.673

Информация об авторах:

Лукоянычев Егор Евгеньевич – к.м.н., доцент, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6392-2692, SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Измайлов Сергей Геннадьевич – д.м.н., профессор, профессор-консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7998-9277, SPIN: 3984-2070, AuthorID: 755363

Евсюков Дмитрий Алексеевич✉ – врач-хирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7910-8510, SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Никольский Виктор Олегович – д.м.н., доцент консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. SPIN: 8734-7578, AuthorID: 595204

Миронов Андрей Александрович – к.б.н., доцент, доцент кафедры нейротехнологии ИБМ ННГУ им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Российская Федерация; доцент кафедры нормальной физиологии им. Н. Ю. Беленкова ПИМУ, г. Нижний Новгород, Российская Федерация; руководитель группы сопровождения испытательного комплекса доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7387-2860, SPIN: 1635-3308, AuthorID: 139658, ResearcherID: E-3309-2014, Scopus Author ID: 55561808200

Панюшкин Алексей Вячеславович – заведующий отделением хирургии ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Information about authors:

Egor E. Lukoyanychev – Cand. Sci. (Med.), associate professor, consultant, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6392-2692, SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Sergej G. Izmajlov – Dr. Sci. (Med.), professor, professor-consultant, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7998-9277, SPIN: 3984-2070, AuthorID: 755363

Dmitriy A. Evsyukov✉ – surgeon, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7910-8510, SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Victor O. Nikolskij – Dr. Sci. (Med.), consulting-professor, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation. SPIN: 8734-7578, AuthorID: 595204

Andrey A. Mironov – Cand. Sci. (Biol.), associate professor, department of neurotechnology, IBM, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (UNN), Nizhny Novgorod, Russian Federation; associate professor, department of normal physiology named after N. Yu. Belenkov Privolga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation; head of the support group of the testing complex for preclinical and translational studies, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7387-2860, SPIN: 1635-3308, AuthorID: 139658, ResearcherID: E-3309-2014, Scopus Author ID: 55561808200

Aleksey V. Panyushkin – chief of the surgical department, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Вклад авторов:

Лукоянычев Е. Е. – дизайн исследования, сбор и обработка материала, выполнение экспериментальной части, статистическая обработка данных, написание исходного текста;

Измайлов С. Г. – научное руководство, концепция и дизайн исследования;

Евсюков Д. А. – доработка текста, редактирование;

Никольский В. О. – гистологическое исследование, доработка текста;

Миронов А. А. – выполнение экспериментальной части, доработка текста;

Панюшкин А. В. – доработка текста, редактирование.

Authors contribution:

Lukoyanychev E. E. – study design, collection and processing of material, execution of the experimental part, statistical data processing, writing the draft;

Izmajlov S. G. – scientific management, study concept and design;

Evsyukov D. A. – text revision, editing;

Nikolskij V. O. – histological examination, text revision;

Mironov A. A. – execution of the experimental part, text revision;

Panyushkin A. V. – text revision, editing.

Исследования и практика в медицине 2022, Т. 9, № 4, С. 83–95

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ХИРУРГИЯ

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-8

ВОЗМОЖНОСТИ РЕГУЛИРОВАНИЯ РЕАКЦИИ ТКАНЕЙ ОБЛАСТИ ИМПЛАНТАЦИИ ПРЕПАРАТАМИ ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРУЮЩЕЙ ПЛАСТИКИ ГРЫЖЕВЫХ ВОРОТ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е. Е. Лукоянычев[1], С. Г. Измайлов[1], Д. А. Евсюков[1]✉, В. О. Никольский[1], А. А. Миронов[2,3,4], А. В. Панюшкин[1]

1. Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Березова, г. Нижний Новгород, Российская Федерация
2. ПИМУ, г. Нижний Новгород, Российская Федерация
3. ННГУ им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Российская Федерация
4. НМИЦ им. В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ d.a.evs@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение возможностей фармакологической регуляции местного и системного воспалительного ответа, стимулирования репаративной регенерации при протезирующей пластике при грыжах брюшной стенки.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 92 разнополых крысах чистой линии, разделённых на 4 группы. I группа (контрольная) получала исключительно 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. II группа – гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин 21 мг/сут. III группа – калия оротат 10,5 мг/сут. IV группа – метилурацил 14 мг/сут.

Под наркозом производилась установка сетчатого имплантата 4 × 2 см в слой между гиподермой и поверхностной фасцией. Вывод животных из эксперимента выполнялся на 5 (n = 52) и на 14 сутки (n = 40). Участок имплантации на гистоморфометрическое исследования захватывал дерму, гиподерму, слой имплантата, фасцию, мышцу. Приготовление и окраска препаратов выполнялись гематоксилин-эозином и по Маллори.

Результаты. 1. На 5 сутки после операции II группа (гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин) отличалась выраженным неоваскулогенезом (p = 0,002, U-критерий) и более активными процессами формирования и созревания соединительной ткани (p = 0,024, U-критерий) с низким показателем иммунной реакции на инородное тело (p = 0,044, U-критерий). III (оротат калия) и IV группы (метилурацил) характеризовались снижением воспалительной реакции с одновременным увеличением отёка тканей (p < 0,001, U-критерий), замедлением формирования и созревания соединительной ткани (p = 0,016, U-критерий).

2. На 14 сутки после операции II группа (гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин) характеризовалась увеличением площади неоваскулогенеза на 208,0 % (p < 0,001, U-критерий), уменьшением объема жидкостных скоплений на 63,4 % (p < 0,001, U-критерий), усилением процессов формирования и созревания соединительной ткани преимущественно за счет увеличения числа фиброцитов на 333,3 % (p < 0,001, U-критерий). Показатели иммунной реакции на инородное тело имели значимые отличия (p < 0,001, U-критерий).

Заключение. Применение оротата калия и метилурацила снижает воспалительную реакцию в тканях области имплантации, однако ассоциировано с появлением жидкостных компонентов и со снижением образования соединительнотканных клеток. Использование гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина лишено вышеуказанных недостатков, характеризуется преобладанием процессов регенерации и неоваскулогенеза, что позволяет использовать его как препарат фармакологического сопровождения протезирующей герниопластики.

Ключевые слова:
протезирующая пластика, грыжи живота, зона имплантации, гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин, воспалительная реакция, лимфоциты, фибробласты, неоваскулогенез

Для корреспонденции:
Евсюков Дмитрий Алексеевич – врач-хирург, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация.
Адрес: 127018, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, ул. Октябрьской революции, д. 66А
E-mail: d.a.evs@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7910-8510
SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Лукоянычев Е. Е., Измайлов С. Г., Евсюков Д. А., Никольский В. О., Миронов А. А., Панюшкин А. В. Возможности регулирования реакции тканей области имплантации препаратами пиримидинового ряда после протезирующей пластики грыжевых ворот в эксперименте. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 83-95. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-8

Статья поступила в редакцию 16.03.2022; одобрена после рецензирования 07.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Лукоянычев Е. Е., Измайлов С. Г., Евсюков Д. А., Никольский В. О., Миронов А. А., Панюшкин А. В., 2022

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 83-95

ORIGINAL ARTICLE. SURGERY

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-8

POSSIBILITIES OF REGULATING THE REACTION OF TISSUES OF THE IMPLANTATION AREA WITH PYRIMIDINE PREPARATIONS AFTER PROSTHETIC REPAIR OF THE HERNIA RING IN THE EXPERIMENT

E. E. Lukoyanychev[1], S. G. Izmailov[1], D. A. Evsyukov[1]✉, V. O. Nikolskij[1], A. A. Mironov[2,3,4], A. V. Panyushkin[1]

1. City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation
2. Privolga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation
3. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (UNN), Nizhny Novgorod, Russian Federation
4. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

✉ d.a.evs@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Study of the possibilities of pharmacological regulation of local and systemic inflammatory response, stimulation of reparative regeneration in prosthetic repair of abdominal wall hernias.

Materials and methods. The experiment was carried out on 92 rats of both sexes of a pure line, divided into 4 groups. Group I (control) received only 1 ml of 0.9 % sodium chloride solution. Group II – hydroxyethyldimethyldihydropyrimidine 21 mg/day. Group III – potassium orotate 10.5 mg/day. Group IV – methyluracil 14 mg/day.

Under anesthesia a mesh implant 4 × 2 cm was placed in the layer between the hypodermis and the superficial fascia. Animals were withdrawn from the experiment on days 5 (n = 52) and 14 days (n = 40). The site of implantation for histomorphometric studies captured the dermis, hypodermis, implant layer, fascia, and muscle. The preparation and staining of the preparations were carried out with hematoxylin-eosin and by Mallory.

Results. 1. On the 5th day after the operation group II (hydroxyethyldimethyldihydropyrimidine) was characterized by pronounced neovasculogenesis (p = 0.002, U-test) and more active processes of formation and maturation of connective tissue (p = 0.024, U-test) with a low immune response to a foreign body (p = 0.044, U- test). III (potassium orotate) and IV groups (methyluracil) were characterized by a pronounced decrease in the inflammatory response with a simultaneous increase in tissue edema (p < 0.001, U-test), slowing down the formation and maturation of connective tissue (p = 0.016, U-test).

2. On the 14th day after the operation, group II (hydroxyethyldimethyldihydropyrimidine) was characterized an increase in the area of neovasculogenesis by 208.0 % (p < 0.001, U -criterion), a decrease in the volume of fluid accumulations by 63.4 % (p < 0.001, U-criterion), an increase in the processes of formation and maturation of connective tissue, mainly due to an increase in the number of fibrocytes by 333.3 % (p < 0.001, U-criterion). The parameters of the immune response to a foreign body had significant differences (p < 0.001, U-test).

Conclusion. The use of potassium orotate and methyluracil reduces the inflammatory response in the tissues of the implantation area, however, it is associated with the appearance of liquid components and with a decrease in the formation of connective tissue cells. The use of hydroxyethyldimethyldihydropyrimidine is devoid of the above disadvantages, it is characterized by the predominance of regeneration and neovasculogenesis processes, which allows it to be used as a pharmacological support drug for prosthetic hernioplasty.

Keywords:
prosthetic repair, abdominal hernia, implantation zone, hydroxyethyldimethyldihydropyrimidine, inflammatory response, lymphocytes, fibroblasts, neovasculogenesis

For correspondence:
Dmitriy A. Evsyukov – surgeon, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation.
Address: 66A Oktyabrskaya revolyutsii str., Nizhny Novgorod 127018, Russian Federation
E-mail: d.a.evs@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7910-8510
SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Funding: this work was not funded.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Lukoyanychev E. E., Izmailov S. G., Evsyukov D. A., Nikolskij V. O., Mironov A. A., Panyushkin A. V. Possibilities of regulating the reaction of tissues of the implantation area with pyrimidine preparations after prosthetic repair of the hernia ring in the experiment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 83-95. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-8

The article was submitted 16.03.2022; approved after reviewing 07.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неудовлетворенность результатами хирургического лечения пациентов с грыжами передней брюшной стенки обусловлена отсутствием тенденции к снижению послеоперационных осложнений, частота которых варьируется в диапазоне 0,4–34 % [1–4]. На первом месте в структуре послеоперационных осложнений превалирует образование сером и гематом [5; 6].

Одним из важнейших элементов патогенеза послеоперационных осложнений при протезирующей герниопластике является ассоциированная воспалительная реакция парапротезных и паравульнарных тканей в ответ на хирургическое повреждение и инородное тело (имплантат) [7; 8]. Вместе с этим такая реакция запускает системный воспалительный иммунный каскад, главная роль в котором отводится нарушению в соотношении про- и противовоспалительных цитокинов [6; 9; 10]. Такой дисбаланс стимулирует миграцию в паравульнарные ткани измененный клеточный состав иммунного и фибробластического ряда [11; 12], дальнейшая пролиферация которых вызывает экссудативную реакцию, снижает репарацию тканей, что и приводит к появлению осложнений, в первую очередь, жидкостных [13; 14].

Ранее авторами изучено влияние препарата пиримидинового ряда гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина (МНН) на системный воспалительный процесс при протезирующей герниопластике [15]. По результатам промежуточного исследования сформулирована гипотеза: «Регулирование реакции воспаления на имплантацию протеза при герниопластике, проявляющееся в изменении концентрации цитокинов крови, позволяет снижать послеоперационные осложнения». Однако данные о морфологических изменениях элементов тканей области имплантации при применении препаратов пиримидинового ряда изучены не были.

Цель исследования: изучение возможностей фармакологической регуляции местного и системного воспалительного ответа, стимулирования репаративной регенерации при протезирующей пластике при грыжах брюшной стенки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на разнополых крысах (*n* = 92) чистой линии Wistar массой (M ± δ) 512,1 ± 91,6 г. Исследование проводилось в SPF виварии базе лаборатории центра генетических коллекций лабораторных животных Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского» (ННГУ). Исследование включало 4 серии эксперимента проводимые в 2018–2021 гг.

При организации и проведении опыта руководствовались следующими документами:

– ГОСТ Р 33216-2014 Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. Дата введения 01.07.2016 г.;

– ГОСТ Р 33215-2014 Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. Дата введения 01.07.2016 г.;

– ГОСТ 24026-80 Государственный стандарт союза ССР. Исследовательские испытания. Планирование эксперимента. Термины и определения. Дата введения 01.01.1981 г.;

– Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»;

Рис. 1. Элементы выполнения операции в эксперименте: A) подготовка операционной и введение животного в наркоз, B) имплантация сетчатого протеза по типу «onlay», C) вид раны после ушивания.

Fig. 1. Elements of the operation in the experiment: A) preparation of the operating room and the introduction of the animal into anesthesia, B) implantation of a mesh prosthesis of the "onlay" type, C) type of wound after suturing.

– Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2016 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

I группа являлась контрольной – никакого дополнительного воздействия на реакцию воспаления в области имплантации животные не получали. Во II–IV группах (основные) применяли различные варианты влияния на реакцию воспаления в области имплантации.

Расчёт дозы изучаемого препарата проводили на среднюю массу крысы в исследовании от рекомен-

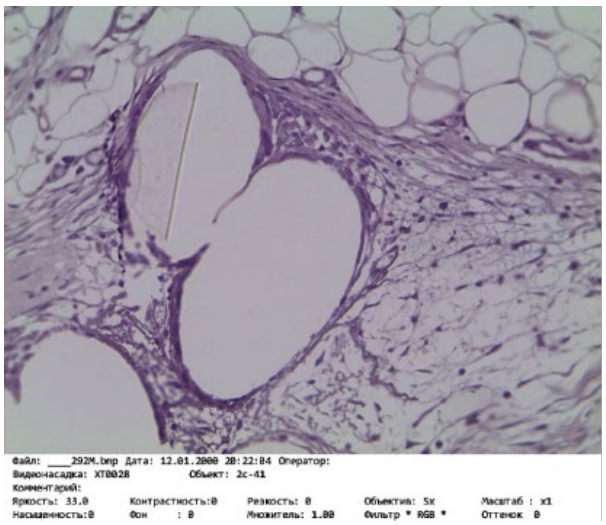


Рис. 2. Полости, окружающие имплантат (ПОИ), одна из которых сохранила срез волокна имплантата, 5 сутки после операции (окраска гематоксилин-эозин, оптическое увеличение × 250).

Fig. 2. Implant surrounding cavities (ISC), one of which retained a section of the implant fiber, 5 days after surgery (H&E staining, optical magnification × 250).

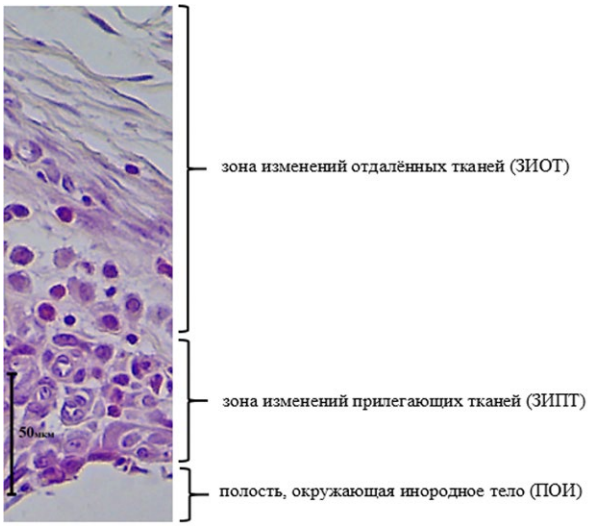


Рис. 3. Зональность области имплантации.

Fig. 3. Zoning of the implantation area.

№ группы	ПОИ	Волокна соединительной ткани
I	25810 [15197; 36592]	2292 [2207; 2575]
II	31611 [20942; 41248]	2773 [2717; 3170]
III	40865 [25512; 62946]	3608 [2993; 4266]
IV	47204 [31682; 69890]	8207 [7018; 8773]

Рис. 4. Me [Q1; Q3] площадных показателей в 1 позе зрения области имплантации (200.000 мкм²) на 5 сутки после операции, мкм².

Fig. 4. Me [Q1; Q3] areal indicators in 1 position of vision of the implantation area (200,000 mm²) on the 5th day after surgery, μm².

Таблица 1. Разница показателей из таблицы 1 к рисунку 1 по отношению к I группе
Table 1. The difference of indicators from Table 1 to Figure 1 in relation to group I

№ группы / Group No.	ПОИ / ISC		Волокна соединительной ткани / Connective tissue fibers	
	%	*p*, U	%	*p*, U
II	+22,5	0,283	+21,0	0,161
III	**+58,3**	**0,004**	**+57,4**	**0,007**
IV	**+82,9**	**< 0,001**	**+258,0**	**< 0,001**

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.
Note: statistically significant differences are highlighted in bold front.

дуемой суточной максимальной дозы на 1 человека весом 70 кг, согласно актуальной официальной инструкции к препарату. При перерасчёте дозировки лекарственных препаратов на животное коэффициент метаболизма (5,89–5,89 для крысы) в расчёт не применяли по причине того, что различные вещества имеют различный коэффициент метаболизма (Blais E., Rawls K. et al., 2017), а исследований по коэффициенту метаболизма препаратов пиримидинового ряда, а также по цитокинам в литературе не установлено.

I группа получала исключительно 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, то есть специфического фармакологического лечения не получала. II группа – гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина (hydroxy ethyldimethyldihydropyrimidine, АО «Татхимфармпрепараты», Россия) 21 мг/сут. III группа – калия оротат (kalii orotati, Renewal – ПФК «Обновление», Россия) 10,5 мг/сут. IV группа – метилурацил (methyluracil, Renewal – ПФК «Обновление», Россия) 14 мг/сут. Приготовление растворов на основе 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида проводили ex tempore. Введение препарата выполняли внутрижелудочным зондом с оливой по традиционной методике под наркозом.

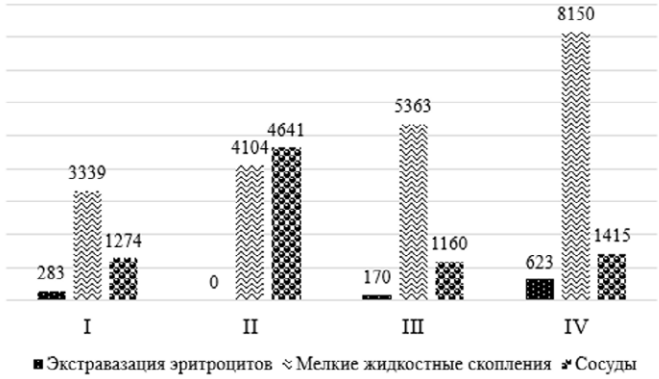
После подготовки операционного поля выполняли имплантацию сетчатого протеза 4 × 2 см в слой между гиподермой и поверхностной фасцией (слой аналогичный onlay extraperitoneal). Фиксировали протез двумя узловыми швами. Рану ушивали непрерывным швом (рис. 1).

Вывод животных из эксперимента проводили на 5 (*n* = 52) или на 14 сутки (*n* = 40). Участок имплантации на гистоморфометрическое исследования захватывал дерму, гиподерму, слой имплантата, фасцию, мышцу.

Приготовление и окраска каждого препарата выполнялась в двух вариантах гематоксилин-эозином и по Маллори на разных стёклах лабораторией Гемохелп (Нижний Новгород).

Выполнение снимков проводили на микровизоре медицинском проходящего света «Микровизор μVizo-103» (АО «ЛОМО», Россия) с матрицей 3.2 Мпкс (полные размеры кадра 1024 × 882 пкс, ширина инфополосы 88 пкс) объективами «Планахромат» и «Стигахромат» с цифровым масштабом × 1 (т.е. без цифрового увеличения).

Обработка микрофото выполнялась с помощью программы ImageJ 1.53k (версия для публичного ис-



№ группы	Экстравазация эритроцитов	Мелкие жидкостные скопления	Сосуды	Очаги некрозов
I	283 [0; 4415]	3339 [1840; 7160]	1274 [481; 3283]	0 [0; 962]
II	0 [0; 891]	4104 [1415; 6169]	4641 [1542; 9028]	0 [0; 255]
III	170 [0; 2342]	5363 [3290; 7910]	1160 [594; 2731]	0 [0; 0]
IV	623 [0; 2745]	8150 [4981; 17263]	1415 [495; 2490]	0 [0; 566]

Рис. 5. Me [Q1; Q3] площадных показателей в зоне изменений прилегающих тканей области имплантации (20.000 мкм²) на 5 сутки после операции, мкм².

Fig. 5. Me [Q1; Q3] areal indicators in the zone of changes in the adjacent tissues of the implantation area (20,000 mm²) on the 5th day after surgery, μm².

Таблица 2. Разница показателей из таблицы к рисунку 5 по отношению к I группе
Table 2. The difference of indicators from the table to Figure 5 in relation to group I

№ группы / Group No.	Экстравазация эритроцитов / Erythrocytes extravasation		Мелкие жидкостные скопления / Little fluid collections		Сосуды / Vessels		Очаги некрозов / Necrosis loci	
	%	*p*, U	%	*p*, U	%	*p*, U	%	*p*, U
II	-100,0	0,082	+22,9	0,651	**+264,4**	**0,002**	-	-
III	-40,0	0,052	+60,6	0,279	-8,9	0,900	-	-
IV	+120,0	0,637	**+144,1**	**0,002**	+11,1	0,804	-	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.
Note: Statistically significant differences are highlighted in bold.

пользования). При анализе изображений единицей первичного измерения было количество пикселей. Дальнейший перерасчёт в мкм проводили автоматически в зависимости от плотности пикселей снимка применяемого объектива.

Критерием включения микрофото в расчёты показателей было наличие в препарате вросшего волокна имплантата или полость, окружающая имплантат (далее – ПОИ). При выполнении среза препарата микротомом высокая плотность волокна имплантата, отгружённого отёчной жидкостью, приводила к выпадению среза волокна из микропрепарата – в этих случаях ПОИ оставалась пустой. Таким образом, ПОИ является суммой площади среза волокна имплантата и площади жидкостного включения вокруг него (рис. 2).

Расчёт площади экстравазаций эритроцитов, жидкостных включений (вне ПОИ), сосудов и некрозов проводился на препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином, а площадь дефекта от имплантата – окрашенных по Маллори.

Расчёт объёма соединительнотканных волокон проводили на препаратах окрашенных по Маллори при линейном увеличении микровизора × 63, путём установления высоты (параметр «count») левого пика гистограммы синего канала микрофотографии. Правый пик показывает вклад светлого синего фонового оттенка всех препаратов, окрашенных по Маллори. Применение инструмента «Histogram» позволяло избежать неточностей при ручном вычислении площади соединительнотканных волокон даже в условиях различной интенсивности окрашивания препарата красителем.

Подсчёт количества клеточных элементов проводили на препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином без специфического окрашивания на типы клеток. Гигантские клетки инородных тел (далее – ГКИТ) считали по всей плоскости снимка.

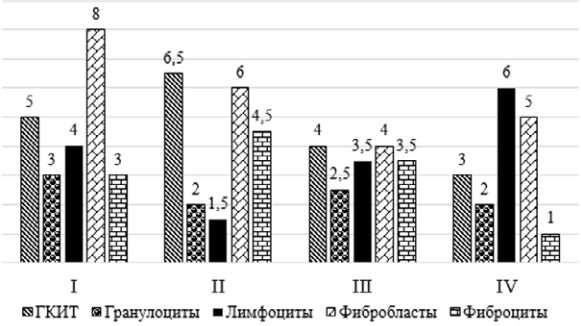
В исследовании установлено, что вокруг волокна имплантата или ПОИ формировалась зона (греч. zone – пояс) со специфическим изменением ткани (рис. 3).

Стоит отметить, что во всех наших наблюдениях данная зона ограничивалась условной границей в 50 мкм. Так как описания данной области в литературе найдено не было, мы предложили термин «зона изменений прилегающих тканей» (далее – ЗИПТ) области имплантации, которая характеризовалась:

– наличием ГКИТ (можно их наблюдать исключительно в данной области);

– более высокой плотностью ткани, как клеточных, так и волокнистых структур;

– пространственная ориентированность клеточных и волокнистых структур относительно волокна имплантата или ПОИ.



№ группы	ГКИТ	Гранулоциты	Лимфоциты	Фибробласты	Фиброциты
I	5,00 [3,50; 5,00]	3,00 [2,00; 3,00]	4,00 [2,5; 8,50]	8,00 [5,00; 10,50]	3,00 [2,00; 5,00]
II	6,50 [5,00; 8,75]	2,00 [1,25; 2,75]	1,50 [1,00; 2,75]	6,00 [3,25; 7,00]	4,50 [3,25; 6,00]
III	4,00 [3,00; 5,50]	2,50 [1,25; 3,75]	3,50 [2,25; 4,00]	4,00 [3,00; 4,00]	3,50 [2,00; 7,00]
IV	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [1,00; 4,00]	6,00 [1,50; 6,00]	5,00 [4,00; 7,50]	1,00 [1,00; 3,00]

Рис. 6. Me [Q1; Q3] клеточных показателей в зоне изменений прилегающих тканей области имплантации на 5 сутки после операции, шт. на 20.000 мкм^2.

Fig. 6. Me [Q1; Q3] of cellular parameters in the zone of changes in adjacent tissues of the implantation area on the 5th day after surgery, pcs. per 20,000 μm^2.

Таблица 3. Разница показателей из таблицы 3 к рисунку 6 по отношению к I группе
Table 3. Difference of indicators from Table 3 to Figure 6 in relation to Group I

№ группы / Group No.	ГКИТ / GFBC		Гранулоциты / Granulocytes		Лимфоциты / Lymphocytes		Фибробласты / Fibroblasts		Фиброциты / Fibrocytes	
	%	*p*, U	%	*p*, U	%	*p*, U	%	*p*, U	%	*p*, U
II	**+30,0**	**0,015**	-33,3	0,317	**-62,5**	**0,044**	-25,0	0,183	**+50,0**	**0,024**
III	-20,0	0,653	-16,7	1,000	-12,5	0,251	**-50,0**	**0,016**	+16,7	0,918
IV	**-40,0**	**0,040**	-33,3	0,747	+50,0	0,094	-37,5	0,243	**-66,7**	**0,015**

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.
Note: Statistically significant differences are highlighted in bold.

I группа / Group I

II группа / Group II

III группа / Group III

IV группа / Group IV

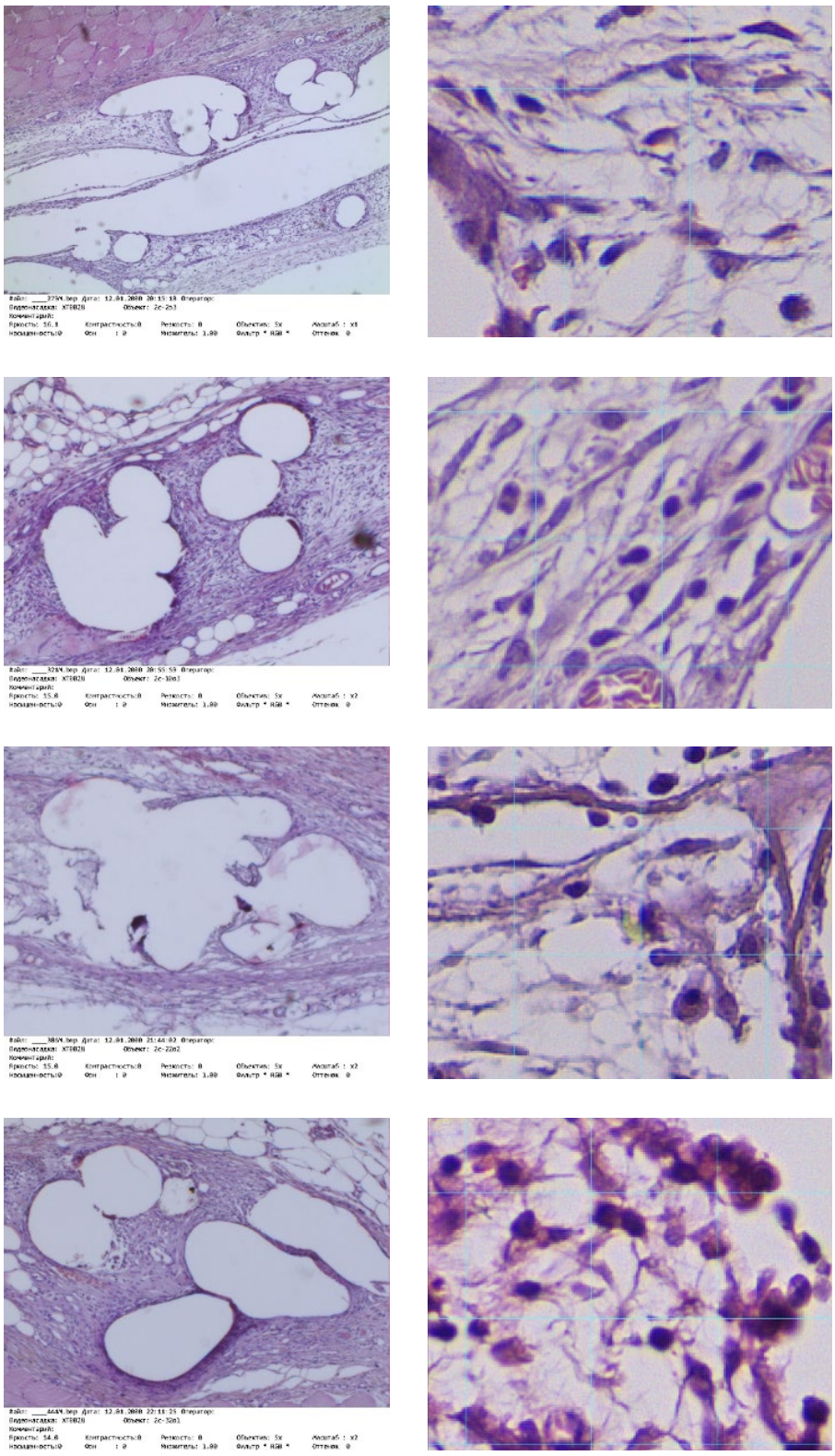
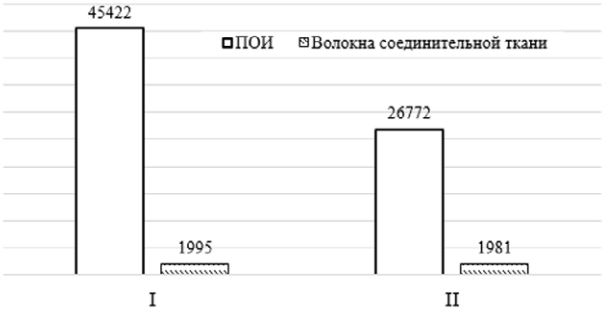


Рис. 7. Наиболее типичные для групп примеры микрофото области имплантации на 5 сутки после операции (окраска гематоксилин-эозин): снимок слева – общий план, оптическое увеличение × 63; снимок справа – ЗИПТ, оптическое увеличение × 250, цифровое увеличение участка снимка 300 %.

Fig. 7. The most typical examples for groups of microphotos of the implantation area on the 5th day after surgery (hematoxylin-eosin staining): the image on the left is the general plan, optical magnification × 63; the image on the right is ATZC, optical magnification × 250, digital magnification of the image area 300 %.

Для счёта гранулоцитов, лимфоцитов, фибробластов и фиброцитов поле зрения делили инструментом «grid» на 80 квадратов (без учёта инфополосы снимка, занимающей 20 квадратов) и счёт проводили только по 8 квадратам, прилегающим к волокну имплантата или ПОИ. Таким образом, подсчитанные числовые значения клеточных элементов, отражали ситуацию конкретно в ЗИПТ. По этой причине последующего перерасчёта полученного количества клеточных элементов на всё поле зрения (умножения в 10 раз) не производили.



№ группы	ПОИ	Волокна соединительной ткани
I	45422 [24897; 70832]	1995 [1472; 2618]
II	26772 [14935; 40957]	1981 [1528; 2490]

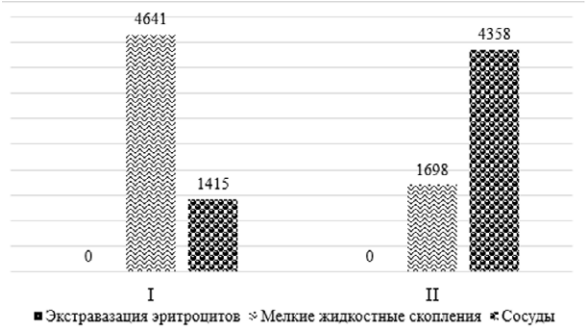
Рис. 8. Me [Q1; Q3] площадных показателей в 1 позе зрения области имплантации (200.000 мкм²) на 14 сутки после операции, мкм².

Fig. 8. Me [Q1; Q3] areal indicators in 1 position of vision of the implantation area (200,000 mm²) on the 14th day after surgery, μm².

Таблица 4. Разница показателей из таблицы 4 к рисунку 8 по отношению к I группе
Table 4. Difference of indicators from Table 4 to Figure 8 in relation to Group I

№ группы / Group No.	ПОИ / ISC		Волокна соединительной ткани / Connective tissue fibers	
	%	*p, U*	%	*p, U*
II	**-41,1**	**0,002**	-0,7	0,884

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.
Note: statistically significant differences are highlighted in bold front.



№ группы	Экстравазация эритроцитов	Мелкие жидкостные скопления	Сосуды	Очаги некрозов
I	0 [0; 502]	4641 [2589; 8992]	1415 [899; 2639]	0 [0; 2639]
II	0 [0; 289]	1698 [0; 4096]	4358 [3283; 7280]	0 [0; 42]

Рис. 9. Me [Q1; Q3] площадных показателей в зоне изменений прилегающих тканей области имплантации (20.000 мкм²) на 14 сутки после операции, мкм².

Fig. 9. Me [Q1; Q3] areal indicators in 1 position of vision of the implantation area (200,000 μm²) on the 14th day after surgery, μm².

Таблица 2. Разница показателей из таблицы к рисунку 5 по отношению к I группе
Table 2. The difference of indicators from the table to Figure 5 in relation to group I

№ группы / Group No.	Экстравазация эритроцитов / Erythrocytes extravasation		Мелкие жидкостные скопления / Little fluid collections		Сосуды / vessels		Очаги некрозов / Necrosis loci	
	%	*p*, U	%	*p*, U	%	*p*, U	%	*p*, U
II	-	-	**-63,4**	**< 0,001**	**+208,0**	**< 0,001**	-	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.
Note: Statistically significant differences are highlighted in bold.

Для статистической обработки полученных данных применяли компьютерную программу StatSoft Statistica 12 согласно рекомендациям О. Ю. Ребровой (2002). В исследовании применялся 5 % доверительный интервал. Проверку нормальности распределения количественных признаков не проводили, так как полученные данные рассматривали как непараметрические. С целью оценки распределения непрерывных величин в несвязанных группах использовали U-критерий Манна-Уитни. Группы исследования формировались простым поочерёдным способом рандомизации.

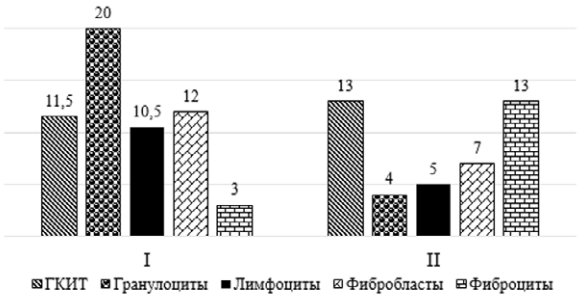
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнения групп на 5 сутки после операции: (52 животных – 312 полей зрения) в результате исследования с применением разработанного способа оценивания реакции тканей области имплантации после протезирующей пластики грыжевых ворот в эксперименте с применением новых цифровых технологий обработки изображений получены следующие данные (рис. 4–6, табл. 1–3).

Установлено, что на 5 сутки после операции II группа отличалась наибольшей площадью сосудов среди прочих групп, по сравнению с контролем разница составила 264 % (p = 0,002, U-критерий). По клеточному составу: ГКИТ и фиброцитов по сравнению I группой (контрольной) было на 30 % (p = 0,002, U-критерий) и 50 % (p = 0,024, U-критерий) больше, соответственно; а лимфоцитов на 63 % (p = 0,044, U-критерий) меньше.

К 5 суткам послеоперационного периода III и IV группы характеризовались значимым увеличением полости, окружающей имплантат на 58 % (p = 0,004, U-критерий) и 83 % (p < 0,001, U-критерий) по сравнению с контролем, соответственно. Все группы основного исследования имели меньше фибробластов по сравнению с контролем, однако только III группа значимо отличалась на 50 % (p = 0,016, U-критерий). IV группа в отличие от прочих основных групп имела более низкое количество фиброцитов на 67 % по сравнению с контролем.

Таким образом, на 5 сутки после операции все исследуемые группы характеризовались отклонением от контроля показателей реакции тканей области имплантации (рис. 7). II группа отличалась выраженным неоваскулогенезом и более активными процессами формирования и созревания соединительной ткани с низким показателем иммунной реакции на инородное тело. III и IV группы характеризовались выраженным снижением воспалительной реакции с одновременным увеличением отёка тканей, замедлением формирования и созревания соединительной ткани.



№ группы	ГКИТ	Гранулоциты	Лимфоциты	Фибробласты	Фиброциты
I	11,50 [7,50; 17,50]	20,00 [8,00; 22,50]	10,50 [7,00; 14,00]	12,00 [9,00; 14,75]	3,00 [2,00; 5,50]
II	13,00 [8,00; 17,00]	4,00 [3,00; 12,00]	5,00 [3,00; 7,00]	7,00 [4,00; 12,00]	13,00 [7,00; 20,00]

Рис. 10. Me [Q1; Q3] клеточных показателей в зоне изменений прилегающих тканей области имплантации на 14 сутки после операции, шт. на 20.000 мкм².

Fig. 10. Me [Q1; Q3] cellular parameters in the zone of changes in adjacent tissues of the implantation area on the 14th day after surgery, pcs. per 20,000 μm².

Таблица 6. Разница показателей из таблицы 6 к рисунку 10 по отношению к I группе
Table 6. Difference of indicators from Table 6 to Figure 10 in relation to Group I

№ группы / Group No.	ГКИТ / GFBC		Гранулоциты / Granulocytes		Лимфоциты / Lymphocytes		Фибробласты / Fibroblasts		Фиброциты / Fibrocytes	
	%	p, U	%	p, U	%	p, U	%	p, U	%	p, U
II	+13,0	0,987	-80,0	**< 0,001**	-52,4	**< 0,001**	-41,7	**0,020**	+333,3	**< 0,001**

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.
Note: Statistically significant differences are highlighted in bold.

Результаты сравнения I и II группы на 14 сутки после операции: (40 животных – 240 полей зрения) (рис. 8–10, табл. 4–6).

На 14 сутки после операции II группа по сравнению с контрольной имела значимо меньшую на 41,1 % (p = 0,002, U-критерий) площадь полости, окружающей имплантат (рис. 8), и мелких жидкостных скоплений на 63,4 % (p < 0,001, U-критерий). Площадь сосудов была больше чем в I группе на 208,0 % (p < 0,001, U-критерий). Значимых различий по прочим площадным показателям: волокнам соединительной ткани, экстравазации эритроцитов, очагам некрозов не выявлено (рис. 9).

Количество гранулоцитов и лимфоцитов во II группе (рис. 10) было меньше на 80,0 % (p < 0,001, U-критерий) и 52,4 % (p < 0,001, U-критерий), соответственно. ГКИТ значимых отличий не имели. Среди клеток соединительной ткани в соотношении 1/1,9 над фибробластами преобладали фиброциты, в отличие от I группы, в которой соотношение было «зеркальным» 4/1. То есть во II группе фибробластов было на 41,7 % (p = 0,020, U-критерий) меньше, а фиброцитов 333,3 % (p < 0,001, U-критерий) больше, чем в I (контрольной) группе.

Таким образом, на 14 сутки после операции II группа также, как и на 5 сутки после операции, характеризовалась отклонением от контроля показателей реакции тканей области имплантации. II группа вновь отличилась высокими результатами, отражающими формирование сосудов и процессы формирования и созревания соединительной ткани (рис. 11). Показатели отёка тканей и иммунной реакции на инородное тело были менее выражены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На 5 сутки после операции все исследуемые препараты пиримидинового ряда приводили к отклонению показателей реакции тканей области имплантации от группы контроля (изотонический раствор натрия хлорида). II группа (ксимедон) отличалась выраженным неоваскулогенезом и более активными процессами формирования и созревания соединительной ткани с низким показателем иммунной реакции на инородное тело. III (оротат калия) и IV группы (метилурацил) характеризовались выраженным снижением воспалительной реакции с одновременным

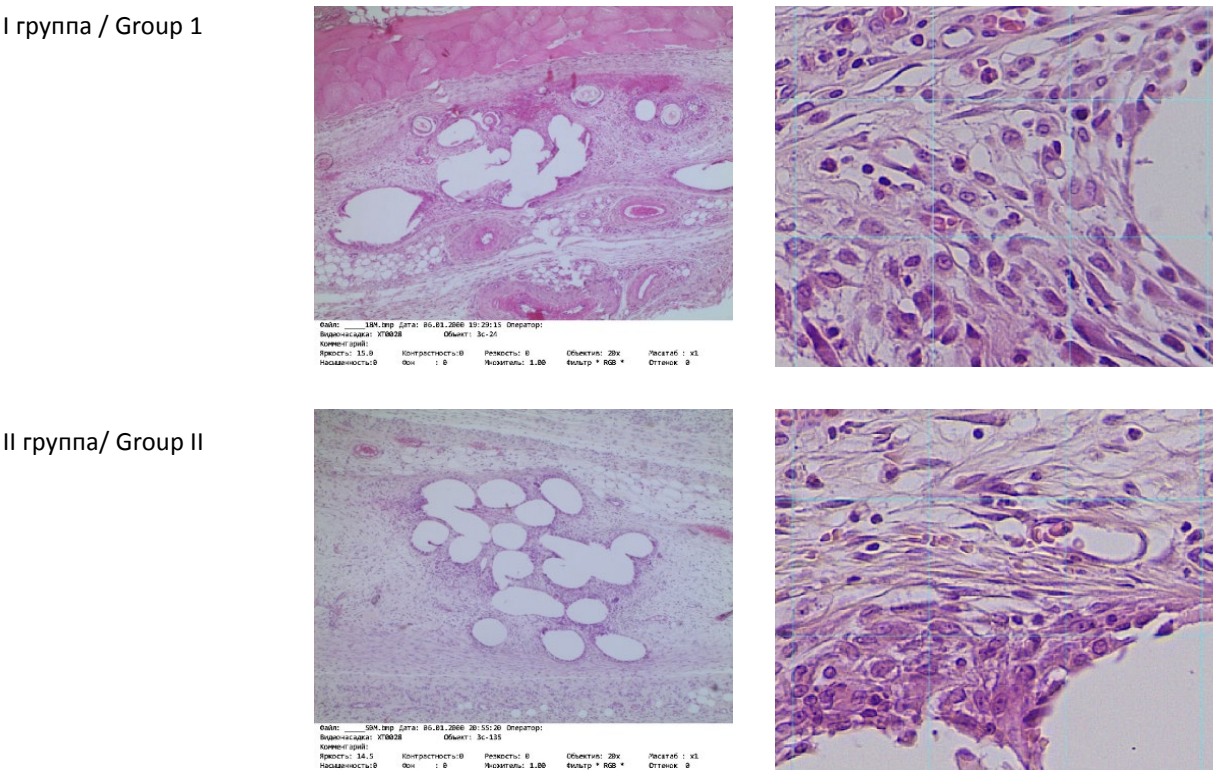


Рис. 11. Наиболее типичные для I и II группы примеры микрофото области имплантации на 14 сутки после операции (окраска гематоксилин-эозин): снимок слева – оптическое увеличение × 63; снимок справа – оптическое увеличение × 250, цифровое увеличение участка снимка 300 %.

Fig. 11. The most typical examples for group I and II are microphotos of the implantation area on the 14th day after surgery (H&E staining): the image on the left is optical magnification × 63; the image on the right is optical magnification × 250, the digital magnification of the image area is 300 %.

увеличением отёка тканей, замедлением формирования и созревания соединительной ткани.

2. На 14 сутки после операции II группа (ксимедон) также, как и на 5 сутки после операции, характеризовались отклонением от контроля (изотонический раствор натрия хлорида) показателей реакции тканей области имплантации. II группа вновь отличилась высокими результатами, отражающими формирование сосудов и процессы формирования и созревания соединительной ткани. Показатели отёка тканей и иммунной реакции на инородное тело были менее выражены.

Список источников

1. Рябков М. Г., Измайлов С. Г., Лукоянычев Е. Е., Сабаури Р. В., Орлинская Н. Ю. Тактика при интраабдоминальной гипертензии у больных с острыми заболеваниями органов брюшной полости. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2013;3:48–54.
2. Тимербулатов М. В., Тимербулатов Ш. В., Гатауллина Э. З., Валитова Э. Р. Послеоперационные вентральные грыжи: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Башкортостана. 2013;8(5):101–107.
3. Ермолов А. С., Благовестнов Д. А., Алексеев А. К., Упырев А. В., Ярцев П. А., Шляховский И. А., и др. Хирургическое лечение пациентов с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2019;9:38–43. https://doi.org/10.17116/hirurgia201909138
4. Тарасова Н. К., Дыньков С. М., Поздеев В. Н., Тетерин А. Ю., Османова Г. Ш. Анализ причин рецидива послеоперационных вентральных грыж. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;10:36–42. https://doi.org/10.17116/hirurgia201910136
5. Власов А. В., Кукош М. В. Проблема раневых осложнений при эндопротезировании брюшной стенки по поводу вентральных грыж. Современные технологии в медицине. 2013;5(2):116–124.
6. Белоконев В. И., Пономарева Ю. В., Пушкин С. Ю., Мелентьева О. Н., Гуляев М. Г. Возможные предикторы и морфологические аспекты развития серомы после пластики грыжи передней брюшной стенки. Новости хирургии. 2014;22(6):665–670.
7. Михин И. В., Кухтенко Ю. В., Панчишкин А. С. Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи: возможности хирургического лечения. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014;2(50):8–16.
8. Brooks DC. Clinical features, diagnosis, and prevention of incisional hernias. UpToDate. 2018, 1–16 p. Доступно по: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-prevention-of-incisional-hernias/print, Дата обращения: 01.11.2022.
9. Бесчастнов В. В., Измайлов С. Г., Багрянцев М. В., Орлинская Н. Ю., Лукоянычев Е. Е., Миронов А. А. Активность процессов репаративной регенерации в условиях локальной циркуляторной гипоксии околораневой области. Новости хирургии. 2015;23(6):612–618. https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.612
10. Mathes SJ, Steinwald PM, Foster RD, Hoffman WY, Anthony JP. Complex abdominal wall reconstruction: a comparison of flap and mesh closure. Ann Surg. 2000 Oct;232(4):586–596. https://doi.org/10.1097/00000658-200010000-00014
11. Парахонский А. П., Цыганок С. С. Иммуноцитохимия лейкоцитов при воспалении. Фундаментальные исследования. 2004;(1):74–75.
12. Калинина Н. М., Сосюкин А. Е., Вологжанин Д. А. и др. Травма: воспаление и иммунитет. Цитокины и воспаление. 2005;4(1):28–35.
13. Магомедов М. М., Магомедбеков Р. Э., Исмаилов Г. М. Системная воспалительная реакция при аллопластических методах лечения паховых грыж. Вестник новых медицинских технологий. 2017;(2):48–59.
https://doi.org/10.12737/article_59099e6cbbb6f5.58108559
14. Сарбаева Н. Н., Пономарева Ю. В., Милякова М. Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. Гены и клетки. 2016;11(1):9–17.
15. Кукош М. В., Измайлов С. Г., Лукоянычев Е. Е., Евсюков Д. А. Новые технологии в профилактике раневой инфекции при протезирующей пластике. Альманах института Хирургии им. А. В. Вишневского. 2020;(1):375–376. Доступно по:
http://book.surgeons.ru/components/com_jshopping/files/demo_products/Thesis_2020_part1.pdf, Дата обращения: 06.11.2022.
16. Лукоянычев Е. Е., Измайлов С. Г., Миронов А. А., Евсюков Д. А. Фармакологическая стимуляция приживления сетчатого имплантата после пластики вентральных грыж (клиническое исследование). Казанский медицинский журнал. 2021;102(1):6–11. https://doi.org/10.17816/kmj2021-6

References

1. Riabkov MG, Izmailov SG, Lukoianychev EE, Sabauri RV, Orlinskaia NIu. Intraabdominal hypertension in patients with acute conditions of abdominal cavity. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2013;3:48–54. (In Russ.).
2. Timerbulatov MV, Timerbulatov ShV, Gataullina EZ, Valitova ER. Postoperative ventral hernias: current state of the problem. Bashkortostan Medical Journal. 2013;8(5):101–107. (In Russ.).
3. Ermolov AS, Blagovestnov DA, Alekseev AK, Upyrev AV, Yartsev PA, Shlyakhovskiy IA, et al. Optimized approach to the surgical treatment of patients with large and giant postoperative ventral hernia. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2019;9:38–43. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia201909138

4. Tarasova NK, Dynkov SM, Pozdeev VN, Teterin AYu, Osmanova GSh. Analysis of the causes of recurrent postoperative ventral hernias. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2019;10:36–42. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia201910136
5. Vlasov AV, Kukosh MV. The Problem of Wound Complications in Abdominal Wall Endoprosthesis Replacement in Ventral Hernias. Modern Technologies in Medicine. 2013;5(2):116–124. (In Russ.).
6. Belokonev VI, Ponomareva JV, Pushkin SY, Melentieva ON, Gulyaev MG. Potential predictors and morphological aspects of seroma development after plastic surgery of the anterior abdominal wall hernia. Novosti Khirurgii. 2014;22(6):665–670. (In Russ.).
7. Mikhin IV, Kukhtenko YuV, Panchishkin AS. Large and giant postoperative ventral hernias: possibilities of surgical treatment (literature review). Journal of VolgSMU. 2014;2(50):8–16. (In Russ.).
8. Brooks DC. Clinical features, diagnosis, and prevention of incisional hernias. UpToDate. 2018, 1–16 p. Available at: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-prevention-of-incisional-hernias/print, Accessed: 01.11.2022.
9. Beschastnov VV, Izmaylov SG, Bagryantsev MV, Orlinskaya NY, Lukoyanychev EE, Mironov AA. Activity of reparative regenerative processes in terms of local periwound circulatory hypoxia. Novosti Khirurgii. 2015;23(6):612–618. (In Russ.). https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.612
10. Mathes SJ, Steinwald PM, Foster RD, Hoffman WY, Anthony JP. Complex abdominal wall reconstruction: a comparison of flap and mesh closure. Ann Surg. 2000 Oct;232(4):586–596. https://doi.org/10.1097/00000658-200010000-00014
11. Parakhonsky AP, Tsyganok SS. Immunocytochemistry of leukocytes in inflammation. Fundamental Research. 2004;(1):74–75. (In Russ.).
12. Kalinina NM, Sosyukin AE, Vologzhanin DA, Kuzin AA, Knjazev PS. Trauma: inflammation and immunity. Cytokines and Inflammation. 2005;4(1):28–35. (In Russ.).
13. Magomedov MM, Magomedbekov RE, Ismailov GM. Systemic inflammatory response in alloplastic methods of treatment of inguinal hernias. Journal of New Medical Technologies. 2017;(2):48–59. (In Russ.). https://doi.org/10.12737/article_59099e6cbbb6f5.58108559
14. Sarbaeva NN, Ponomareva JV, Milyakova MN. Macrophages: diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. Genes and Cells. 2016;11(1):9–17. (In Russ.).
15. Kukosh MV, Izmailov SG, Lukoyanichev EE, Evsyukov DA. New technologies in the prevention of wound infection during prosthetic repair. Almanac of the Institute of Surgery. A.V. Vishnevsky. 2020;(1):375–376. (In Russ.). Available at: http://book.surgeons.ru/components/com_jshopping/files/demo_products/Thesis_2020_part1.pdf, Accessed: 06.11.2022.
16. Lukoyanychev EE, Izmaylov SG, Mironov AA, Izmaylov AG, Bodrov AA, Bogdanov SN, et al. Pharmacological stimulation of mesh implant engraftment after ventral hernia repair. Kazan Medical Journal. 2021;102(1):6–11. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/kmj2021-6

Информация об авторах:

Лукоянычев Егор Евгеньевич – к.м.н., доцент, консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6392-2692, SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Измайлов Сергей Геннадьевич – д.м.н., профессор, профессор-консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7998-9277, SPIN: 3984-2070, AuthorID: 755363

Евсюков Дмитрий Алексеевич✉ – врач–хирург, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7910-8510, SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Никольский Виктор Олегович – д.м.н., доцент консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. SPIN: 8734-7578, AuthorID: 595204

Миронов Андрей Александрович – к.б.н., доцент, доцент кафедры нейротехнологии, ИБМ ННГУ им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Российская Федерация; доцент кафедры нормальной физиологии им. Н. Ю. Беленкова ПИМУ, г. Нижний Новгород, Российская Федерация; руководитель группы сопровождения испытательного комплекса доклинических и трансляционных исследований, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7387-2860, SPIN: 1635-3308, AuthorID: 139658, ResearcherID: E-3309-2014, Scopus Author ID: 55561808200

Панюшкин Алексей Вячеславович – заведующий отделением хирургии, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Information about authors:

Egor E. Lukoyanychev – Cand. Sci. (Med.), associate professor, consultant, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6392-2692, SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Sergej G. Izmajlov – Dr. Sci. (Med.), professor, professor-consultant, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7998-9277, SPIN: 3984-2070, AuthorID: 755363

Dmitriy A. Evsyukov✉ – surgeon, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7910-8510, SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Victor O. Nikolskij – Dr. Sci. (Med.), consulting-professor, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation. SPIN: 8734-7578, AuthorID: 595204

Andrey A. Mironov – Cand. Sci. (Biol.), associate professor, department of neurotechnology, IBM, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (UNN), Nizhny Novgorod, Russian Federation; associate professor, department of normal physiology named after N. Yu. Belenkov Privolga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation; head of the support group of the testing complex for preclinical and translational studies, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7387-2860, SPIN: 1635-3308, AuthorID: 139658, ResearcherID: E-3309-2014, Scopus Author ID: 55561808200

Aleksey V. Panyushkin – surgery department chairman, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Вклад авторов:

Лукоянычев Е. Е. – дизайн исследования, сбор и обработка материала, выполнение экспериментальной части, статистическая обработка данных, написание исходного текста;

Измайлов С. Г. – научное руководство, концепция и дизайн исследования;

Евсюков Д. А. – доработка текста, редактирование;

Никольский В. О. – гистологическое исследование, доработка текста;

Миронов А. А. – выполнение экспериментальной части, доработка текста;

Панюшкин А. В. – доработка текста, редактирование.

Authors contribution:

Lukoyanychev E. E. – study design, collection and processing of material, execution of the experimental part, statistical data processing, writing source code;

Izmajlov S. G. – scientific management, study concept and design;

Evsyukov D. A. – text revision, editing;

Nikolskij V. O. – histological examination, text revision;

Mironov A. A. – execution of the experimental part, text revision;

Panyushkin A. V. – text revision, editing.

Исследования и практика в медицине 2022, Т. 9, № 4, С. 96-105

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. УРОЛОГИЯ

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-9

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИОННОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РЕЦИДИВА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

С. А. Рева[1]✉, А. В. Арнаутов[1], О. А. Клиценко[2], С. Б. Петров[1]

1. ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
2. СЗГМУ им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ sgreva79@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение влияния факторов риска рецидива рака предстательной железы (РПЖ) после радикального хирургического лечения на неблагоприятное течение рецидива заболевания с формированием из совокупности наиболее значимых факторов модели, отражающей вероятность наступления рецидива.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ клинических, патоморфологических и периоперационных параметров 803 больных раком предстательной железы (РПЖ), которым выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии. Средствами логистической регрессии была построена модель оценки риска рецидива для пациентов с РПЖ, в которую вошли 7 показателей, один из которых количественный (время между биопсией и началом лечения) и шесть категориальных (группа градации ISUP, cT, cN+, позитивный хирургический край, уровень простатического специфического антигена (ПСА) после операции, pN+). Построение логистической регрессионной модели заключалось в получении характеристик логистической функции Ψ для стандартного уравнения $y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi))$.

Результаты. Определив коэффициенты для каждого из показателей, получено Ψ для оценки риска рецидива $\Psi = 0{,}485 \times X1 + 1{,}937 \times X2 + 0{,}789 \times X3 + 3{,}229 \times X4 + 0{,}443 \times X5 + 0{,}880 \times X6 + 0{,}015 \times X7 - 6{,}65$. В формуле каждый из коэффициентов регрессии описывает размер вклада соответствующего фактора и является положительными. Таким образом, каждый из факторов модели увеличивает общий риск рецидива. Качество полученной модели определено показателем хи-квадрат = 284,3; $p < 0{,}001$; OR = 28,45. Чувствительность данной модели составила 86,6 %, специфичность – 81,5 %, диагностическая точность – 82,7 %.

Заключение. Построенная модель позволяет оценить вероятность рецидива после радикального лечения (РПЭ) больных раком предстательной железы в зависимости от степени выраженности набора предиктивных факторов прогноз положительного эффекта дается при $y > 0{,}5$, отрицательного при $y \leq 0{,}5$, таких как группа градации ISUP, местная распространённость заболевания, клинически определяемое поражение лимфатических узлов, позитивный хирургический край, уровень ПСА через 1 мес. после операции более 0,09 нг/мл, наличие региональных метастазов, а также время между биопсией и началом лечения.

Ключевые слова:
онкология, рак предстательной железы, биохимический рецидив, прогнозирование, безрецидивная выживаемость

Для корреспонденции:
Рева Сергей Александрович – к.м.н., заведующий онкологическим отделением № 6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ Урологии, ассистент кафедры онкологии ФПО, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.
Адрес: 198332, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: sgreva79@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5183-5153
SPIN: 8021-1510, AuthorID: 801853

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Рева С. А., Арнаутов А. В., Клиценко О. А., Петров С. Б. Прогностическая значимость логистической регрессионной модели для оценки риска рецидива у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 96-105. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-9

Статья поступила в редакцию 15.07.2022; одобрена после рецензирования 07.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Рева С. А., Арнаутов А. В., Клиценко О. А., Петров С. Б., 2022

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 96-105

ORIGINAL ARTICLE. UROLOGY

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-9

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE LOGISTIC REGRESSION MODEL FOR ASSESSING THE RISK OF RECURRENCE IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

S. A. Reva[1]✉, A. V. Arnautov[1], O. A. Klitsenko[2], S. B. Petrov[1]

1. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation
2. Mechnikov North-West State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

✉ sgreva79@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. The study's objective is to investigate the influence of risk factors for recurrence of prostate cancer (PCa) after radical surgical treatment on the unfavourable course of recurrence of the disease with the formation of a set of the most significant factors of a model that reflects the likelihood of relapse.

Materials and methods. A retrospective analysis of clinical, pathomorphological and perioperative parameters of 803 patients with PCa after radical prostatectomy was carried out. By means of logistic regression, a model for assessing the risk of recurrence for patients with prostate cancer was built, which included 7 indicators, one of which was measured by quantity (time between biopsy and start of treatment) and six categorical ones (ISUP grade group, cT, cN+, positive surgical margin, PSA level after surgery, pN+). The construction of a logistic regression model consisted in obtaining a characteristic of the logistic function Ψ for the standard equation $y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi))$.

Results. Substituting the coefficients obtained for each of the indicators, we obtain Ψ to assess the risk of relapse $\Psi = 0.485 \times X1 + 1.937 \times X2 + 0.789 \times X3 + 3.229 \times X4 + 0.443 \times X5 + 0.880 \times X6 + 0.015 \times X7 – 6.65$. In the resulting formula, each of the regression coefficients describes the size of the contribution of the corresponding factor. In our case, all regression coefficients were positive, which means that this factor increases the overall risk of relapse. The quality of the resulting model is determined by the chi-square = 284.3; $p < 0.001$; OR = 28.45. The sensitivity of this model was 86.6 %, specificity 81.5 %, diagnostic accuracy 82.7 %.

Conclusion. This model makes it possible to obtain the probability of recurrence after radical prostatectomy depending on the severity of a specific set of predictive signs (a positive effect is predicted for $y > 0.5$, a negative one for $y \leq 0.5$) and the degree of influence of one or a group of predictive signs on the likelihood of relapse, such as the ISUP grade group, locally advanced disease, clinically detectable lymph node lesion, positive surgical margin, PSA level of more than 0.09 ng/ml 1 month after surgery, the presence of regional metastases and the time between biopsy and the start of treatment.

Keywords:
oncology, prostate cancer, biochemical recurrence, prognosis, relapse-free survival

For correspondence:
Sergey A. Reva – Cand. Sci. (Med.), head of the department of oncology No. 6 (of andrology and oncourology), Research Institute of Urology, assistant of the department of oncology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.
Address: 6-8 Lva Tolstogo street, Saint-Petersburg 198332, Russian Federation.
E-mail: sgreva79@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5183-5153
SPIN: 8021-1510, AuthorID: 801853

Funding: this work was not funded.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Reva S. A., Arnautov A. V, Klitsenko O. A., Petrov S. B. Prognostic significance of the logistic regression model for assessing the risk of recurrence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 96-105. (In Russ.).
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-9

The article was submitted 15.07.2022; approved after reviewing 07.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современные возможности радикального лечения неметастатического рака предстательной железы, у значительного количества пациентов после радикальной простатэктомии (РПЭ) и лучевой терапии (ЛТ) отмечается рецидив заболевания, проявляющийся ростом простатического специфического антигена (ПСА) (биохимический рецидив (БХР)) и/или появлением клинических очагов [1].

Идеи о возможности прогнозирования рецидива развиваются более 20 лет. Изначально они были основаны на лабораторных (уровень ПСА), физикальных (данные ПРИ) и морфологических (степень дифференцировали опухоли) параметрах [2; 3]. Ранние работы показали, что модель с комплексным включением наиболее значимых показателей с большей вероятностью прогнозирует риск прогрессирования по сравнению с отдельными параметрами [4; 5].

Современные методы лучевой диагностики приводят к появлению новых номограмм. Так, Di Trapani E. и соавторы использовали мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию (мпМРТ) в качестве основного метода прогноза метастатического поражения регионарных лимфоузлов у 742 пациентов, получивших впоследствии лечение в объеме РПЭ с расширенной тазовой лимфоденэктомия (РТЛАЭ). По данным патоморфологического исследования 149 из них (20 %) имели стадию N1. Мультивариантная логистическая регрессионная модель показала, что уровень ПСА (OR: 1,03; *P* = 0.001), категория ISUP (OR: 1,33; *P* = 0.001), процент позитивных биопсийных столбиков (OR: 1,01; *P* = 0.01) и балл вероятности наличия экстракапсулярного распространения по данным мпМРТ были ассоциированы с большей вероятностью метастазов в лимфоузлы. Номограмма, основанная на указанных признаках с оценкой экстракапсулярной экстензии показала себя эффективным способом выявить регионарные метастазы с вероятностью 81 %, что превышает показатель номограммы Briganti (74 %) [6].

Таким образом, на сегодняшний день понятно, что «классические» критерии, предложенные более 20 лет назад, не соответствуют современным требованиям ввиду большого разброса результатов лечения у схожих по клиническим характеристикам пациентов. Это требует отбора новых факторов риска прогрессирования и разработки новых номограмм, позволяющих с больше точностью прогнозировать результаты хирургического и комплексного лечения.

Цель исследования: формирование из совокупности наиболее значимых факторов риска рецидива рака предстательной железы (РПЖ) после радикального хирургического лечения модели, отражающей вероятность наступления рецидива, а также анализ результативности построенной логистической регрессионной модели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён ретроспективный анализ результатов лечения 812 пациентов с РПЖ, которым выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии.

Критерии включения

У всех пациентов, включённых в анализ, был выявлен локализованный или местнораспространенный рак предстательной железы. Стадирование проводилось в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU). Критериями включения в исследование являлись наличие патоморфологически верифицированной аденокарциномы простаты, локализованный или местно-распространенный характер процесса (отсутствие региональных и отдаленных метастазов), отсутствие в анамнезе противоопухолевой терапии, проводимой по поводу рака простаты, возраст пациента до 75 лет, ожидаемая продолжительность жизни на момент выполнения операции > 10 лет, отсутствие активной сопутствующей патологии, полная информация о клиническом стадировании, лечебном этапе, результатах патоморфологического исследования биопсийного и послеоперационного материала, данные послеоперационного наблюдения в течение как минимум одного года. Из исследования исключены пациенты с метастатическим (отдаленные метастазы и/или поражение регионарных лимфоузлов) процессом, а также получившие с момента постановки диагноза до РПЭ лучевую терапию или системное лечение (гормональную, химиогормональную терапию).

Обследование до операции и стадирование

На этапе консультирования после обследования все пациенты были проинформированы с взятием согласия, что диагностика распространённости процесса и коррекция сопутствующей патологии при необходимости может потребовать больше времени и увеличить интервал времени (ИВ) до выполнения операции. Тактика и конфиденциальность данных соответствовали принципам Хельсинкской декларации. Стадирование и стратификация по группам риска прогрессирования проводилось на основании объективного обследования (включая пальцевое ректальное исследование), лабораторных показателей (ПСА), данных биопсии (выполнялась под трансректальным ультразвуковым контролем, взятием обычно 12–16 столбиков ткани из обеих долей простаты, семенных пузырьков) согласно системы классификации Международной школы уропатологов (ISUP, International Society of Urological

Pathology) пересмотров 2005, 2014 годов, данных лучевой диагностики (МРТ таза, КТ грудной клетки и брюшной полости, остеосцинтиграфия).

ИВ считалось количество суток между выполнением биопсии простаты и выполнением РПЭ. В зависимости от ИВ, пациенты были разделены на группы: получившие хирургическое лечение в течение 30 дней, в промежуток между 30 и 90 дней и более 90 дней.

Хирургическое лечение и патоморфологическая оценка препарата

Всем пациентам планировалось выполнение лапароскопической радикальной простатэктомии (удаление предстательной железы, семенных пузырьков). Оценка вероятности наличия региональных метастазов проводилось по ранее предложенным номограммам [7]. В случае получения результата, превышающего 5 %, в ходе операции выполнялась двухсторонняя расширенная лимфоденэктомия (ЛАЭ) в ранее описанном объеме [8; 9]. Каждое оперативное вмешательство проводилось одним из хирургов, участвующих в исследовании, каждый из которых обладал опытом выполнения лапароскопической радикальной простатэктомии согласно рекомендациям [10]. Патоморфологическая оценка материала проводилась после биопсии простаты и после простатэктомии.

Режим наблюдения и оценки эффективности лечения

Уровень общего ПСА оценивался до начала лечения, далее – ежемесячно до хирургического лечения, после него – через 1 мес., далее – каждые 3 мес. до 2 лет, далее – каждые 6 месяцев. Биохимическим рецидивом (БХР) считалось выявление уровня ПСА 0,2 нг/мл и более после простатэктомии.

Влияние времени с момента биопсии до радикальной простатэктомии оценивалось по разнице между группами неблагоприятных послеоперационных патоморфологических характеристик (положительный хирургический край (ПХК), местная распространенность, сумма Глисона 8 и выше, метастатическое поражение региональных лимфоузлов), выживаемости без БХР, раковоспецифической (РСВ) и общая выживаемости (ОВ).

Построение модели

Для выявления факторов, влияющих на рецидивирование в мультифакторном регрессионном анализе проведен анализ клинических, патоморфологических и периоперационных данных. Средствами логистической регрессии была построена модель оценки риска рецидива для пациентов с РПЖ, в которую вошли 7 показателей, один из которых количественный (время между биопсией и началом лечения) и шесть категориальных (группа градации ISUP в биопсийном материале, cT, cN+, позитивный хирургический край, уровень ПСА после операции, pN+).

Построение логистической регрессионной модели заключалось в получении характеристик логистической функции Ψ для стандартного уравнения y = exp(ψ) / (1 + exp(ψ)). Согласно формуле, логистическая функция определяется как Ψ = A1 × X1 + A2 × X2 + A3 × X3 + A4× X4 + A5 × X5 +A4 × X6 + A5 × X7 + B.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В окончательный анализ вошли 815 пациентов, получивших радикальное хирургическое лечение по поводу локализованного или местнораспространенного РПЖ, из которых интервал времени от биопсии до радикального лечения был известен у 812 больных. Медиана наблюдения за пациентами составила 61 мес.

Всего за время наблюдения развитие БХР было отмечено у 179 (22,3 %) пациентов. Клинические, патоморфологические и послеоперационные характеристики этих пациентов в сравнении с теми, у кого развития рецидива не отмечено, представлены в таблице 1.

В построении модели средствами логистической регрессии из представленных в таблице данных значимое влияние на прогнозирование БХР оказали такие качественные параметры как группа градации ISUP, клиническая оценка местной распространённости (> cT2c), клинически определяемое поражение лимфатических узлов (cN+), позитивный хирургический край, уровень ПСА через 1 мес. после операции (более 0,09 нг/мл), наличие региональных метастазов (pN+).

Кроме того, критерием, оказавшим влияние на вероятность развития БХР оказался один количественный признак – время между биопсией и началом лечения, взаимосвязь которого оценена отдельно и представлена в таблице 2.

Суть логистической регрессионной модели заключается в получении характеристик логистической функции Ψ. Построенная модель позволяет оценить вероятность рецидива после РПЭ в зависимости от степени выраженности набора предиктивных факторов (прогноз положительного эффекта дается при y > 0,5, отрицательного при y ≤ 0,5) и степени влияния одного или группы предиктивных факторов (таблица 3), в том числе и в процентах, на вероятность наступления биохимического рецидива. Логистическая функция выглядит следующим образом: Ψ = A1 × X1 + A2 × X2 + A3 × X3 + A4 × X4 + A5 × X5 + A4 × X6 + A5 × X7 + B.

Используя коэффициенты из таблицы № 3, получим Ψ для оценки риска рецидива после радикальной простатэктомии: Ψ = 0,485 × X1+ 1,937 × X2+ 0,789 × X3+ 3,229 × X4 + 0,443 × X5 + 0,880 × X6 + 0,015 × X7–3,65.

Каждый коэффициент описывает вклад конкретного фактора. В случае положительного значения коэффициента регрессии фактор увеличивает риск

изучаемого исхода при его увеличении. Если же коэффициент отрицательный – этот фактор обратно пропорционально уменьшает риск наступления события. В нашем случае все коэффициенты были положительными.

Оценка качества полученной модели: хи-квадрат = 284,3; $p < 0,001$; OR = 28,45. Свойства полученной модели представлены в таблице 4.

Для оценки риска рецидива после радикального лечения, требуется рассчитать Ψ (ось абцисс), учитывая имеющиеся данные (X1–X7). Далее определить вероятность изучаемого события (ось ординат) по логистической кривой y = exp(ψ) / (1 + exp(ψ)).

Пороговые значения логистической функции Ψ для определения риска рецидива:

Ψ < –2,94 – риск не превышает 5 %;
Ψ < 0 – риск не превышает 50 %;
Ψ > 0 – риск превышает 50 %;
Ψ > 2,94 – риск превышает 95 %.

Таблица 1. Сравнение клинических характеристик пациентов с рецидивом и без него
Table 1. Comparison of clinical characteristics of patients with and without relapse

Показатель / Indicator	Без рецидива / Without relapse (*n* = 633)	С рецидивом / With relapse (*n* = 179)	P-value
Возраст (лет) (медиана, IQR) / Age (years) (median, IQR)	64,0 (60,0–68,0)	63,0 (58,0–68,0)	0,02
ПСА при постановке диагноза, нг/мл (медиана, IQR) / PSA at diagnosis, ng/ml (median, IQR)	10,0 (6,7–15,0)	14,2 (9,1–25,0)	< 0,0001
Степень дифференцировки ISUP по данным биопсии / Degree of differentiation of ISUP according to biopsy data ISUP1, n (%) ISUP2, n (%) ISUP3, n (%) ISUP4, n (%) ISUP5, n (%)	 409 (64,6) 134 (21,2) 50 (7,9) 37 (5,8) 3 (0,5)	 58 (32,3) 47 (26,3) 27 (15,1) 37(20,8) 10 (5,5)	 < 0,0001
Клиническая стадия (cTNM) / Clinical stage (cTNM) < T2b, n (%) T2c, n (%) T3a, n (%) > T3b, n (%) cN+, n (%)	 317 (50,1) 239 (37,8) 56 (8,8) 21 (3,3) 7 (1,1)	 39 (21,8) 72 (40,2) 33 (18,4) 35 (19,6) 23 (12,8)	 < 0,0001 0,6101 0,0005 < 0,0001 < 0,0001
Наличие региональных метастазов / The presence of regional metastases (pN+), *n* (%)	35 (5,6)	53 (29,6)	< 0,0001
Положительный хирургический край / Positive Surgical Edge (R+)	93 (14,7)	51 (28,5)	< 0,0001
ПСА через 1 месяц после операции, нг/мл (медиана, IQR) / PSA 1 month after surgery, ng/ml (median, IQR)	0,008 (0,001–0,06)	0,13 (0,09–0,18)	< 0,0001

Примечание: ПСА – простатспецифический антиген; ISUP – International Society of Urological Pathology, международное общество уропатологов; IQR – интерквартильный интервал.
Note: PSA – prostate-specific antigen; ISUP – International Society of Urological Pathology, International Society of Uropathologists; IQR – interquartile range.

Таблица 2. Характеристики времени между биопсией и началом лечения
Table 2. Characteristics of the time between the biopsy and the start of treatment

Показатель / Indicator	Характеристики / Characteristics	Без рецидива / Without relapse (*n* = 633)	С рецидивом / With relapse (*n* = 179)	P-value
Время между биопсией и началом лечения (количество дней) / Time between biopsy and start of treatment (number of days)	M ± s.d	61,58 ± 35,55	82,17 ± 45,86	P = 0,001
	min ÷ max	10 ÷ 179	12 ÷ 180	
	Me (LQ; UQ)	54 (36;76)	71 (41;118)	

Таблица 3. Комплекс модельных характеристик для оценки риска рецидива пациентов с РПЖ посредством логистической регрессии
Table 3. A set of model characteristics for assessing the risk of recurrence of patients with PCa through logistic regression

Параметры модели / Morel parameters	Обозначение переменных / Designation of variables	Величина коэффициентов / The value of the coefficients A1 – A7	Ранг прогностической значимости / Rank of predictive significance
Степень дифференцировки ISUP по данным биопсии / Degree of differentiation of ISUP according to biopsy data	X1	0,485	3
Подозрение на наличие региональных метастазов / Suspicion of the presence of regional metastases (cN+)	X2	1,937	4
Положительный хирургический край / Positive surgical edge	X3	0,789	7
ПСА через 1 мес. после операции / EngPSA in a month after surgery	X4	3,229	6
cT стадия / cT stage	X5	0,443	5
pN+	X6	0,880	2
Время от биопсии до операции / Time from biopsy to surgery	X7	0,015	1
Свободный член / Free member	B	-3,65	n/a

Примечание: ПСА – простатспецифический антиген; ISUP – International Society of Urological Pathology, международное общество уропатологов; IQR – интерквартильный интервал.
Note: PSA – prostate–specific antigen; ISUP – International Society of Urological Pathology, International Society of Uropathologists; IQR – interquartile range.

Таблица 4. Основные свойства модели оценки риска рецидива рака простаты после РПЭ
Table 4. Main properties of the model for assessing the risk of recurrence of prostate cancer after RPE

Свойство модели / Model features	%
Чувствительность / Sensitivity	86,6
Специфичность / Specificity	81,5
Прогностичность положительного результата / Positive predictive value	58,3
Прогностичность отрицательного результата / Negative predictive value	95,3
Диагностическая точность / Diagnostic accuracy	82,7

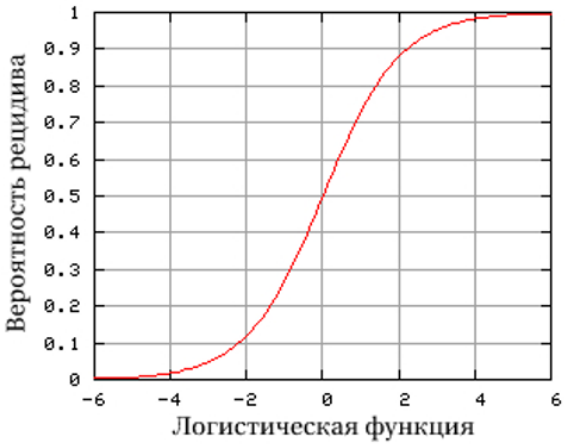


Рис. 1. ROC анализ. Логистическая кривая оценки вероятности рецидива после РПЭ.

Fig. 1. ROC analysis. Logistic curve for estimating the probability of relapse after RPE.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на современный прогресс в понимании патогенеза РПЖ и внедрение новых маркеров, наиболее признанными критериями установления высокого риска до сих пор остаются степень местной распространенности, сумма Глисона и уровень простат-специфического антигена. Проведённые ранее исследования показали, что пациенты с указанными неблагоприятными факторами более склонны к прогрессированию, метастазированию и смерти от заболевания [11–13].

Более 20 лет назад возникла идея комбинировать признаки с целью формирования единой модели для прогнозирования различных онкологических исходов. Наиболее широко валидированные и часто используемые с этой целью – номограммы Partin AW и Kattan MW. В одном из наиболее крупных по количеству набранных пациентов (n = 996) и длительном по продолжительности наблюдения за ними (медиана – 37 мес.) анализе Kattan MW и соавторов, выживаемость без БХР в течение 7 лет составила 73 %; при этом прогностическая точность номограммы, предложенной авторами, составила 89 % [5]. Еще большая группа (4133 пациента) в анализе Partin AW и соавторов была оценена на предмет выявления неблагоприятных характеристик после выполнения РПЭ [14]. Полученная в результате оценки данных номограмма показала возможность прогноза патоморфологической стадии в целом в 72,4 % случаев, а отдельных показателей – от 60 % (вероятность распространения опухоли за капсулу простаты) до 82,9 % (вероятность наличия метастазов в региональных лимфоузлах). Оригинальные версии номограмм продолжают развиваться в сторону увеличения их диагностической ценности. Так, валидация оригинальной номограммы D'Amico AV с целью улучшения ее прогностической ценности привела к появлению такого важного критерия оценки результатов лечения как процент положительных биопсийных столбиков [15]. Процент позитивных биоптатов (наряду с предоперационным уровнем ПСА и агрессивностью опухоли) показан значимым предиктором прогрессирования при анализе результатов хирургического лечения 1510 больных с клинически локализованным РПЖ, в ходе которого Gancarczyk KJ и соавторы установили эти факторы (точность номограммы – 83 %) как наиболее важные в плане последующего выявления экстракапсулярной экстензии (pT3a) и инвазии семенных пузырьков (pT3b) [16]. В плане улучшения вероятности прогнозирования БХР, расширенная версия номограммы Kattan MW (2009 г.) показала диагностическую ценность, превышающую оригинальную – 79 % [17].

Дальнейшее развитие систем прогнозирования БХР привело к появлению номограмм с потенциально большей диагностической ценностью – CAPRA-S (AUC 0,77) [18], номограмма DPC (AUC 0,74) [19] и номограмма Briganti A (AUC 0,86) [20].

Несмотря на высокую прогностическую ценность существующих методов прогнозирования исхода лечения больных РПЖ, в том числе и высокого риска, в последние годы регулярно осуществляются попытки улучшить номограммы за счет уже имеющихся и появляющихся лабораторных показателей, методов лучевой диагностики, патоморфологических критериев и прочего.

В отечественной литературе наиболее высокую прогностическую ценность показала номограмма, предложенная недавно по результатам обследования и лечения 2255 пациентов. Прогностическая ценность развития БХР у больных с отсутствием метастазов в лимфатических узлах (pN0) по результатам планового морфологического исследования составила 71 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,7119) [21].

В нашей работе мы проанализировали ранее не оцениваемые данные, такие как уровень общего ПСА через месяц после радикальной простатэктомии и время между биопсией и началом лечения, которые потенциально могут оказать влияние на время развития БХР. В ходе анализа выявлено, что вероятность рецидива после радикального лечения прямо пропорционально зависит от значений входящих в полученное уравнение факторов.

Среди недостатков проведенного нами исследования можно отметить относительно небольшую группу больных, включённых в построение данной модели и малое количество пациентов с биохимическим рецидивом. Кроме того, некоторые факторы, ранее признанные влияющими на частоту развития БХР (например, количество позитивных биопсийных столбиков), не были учтены в нашем анализе. В заключение стоит сказать, что полученные нами результаты требуют валидации для подтверждения диагностической ценности представленной модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на указанные недостатки, полученная модель позволяет с высокой точностью определить вероятность рецидива после радикального лечения рака предстательной железы в зависимости от выраженности набора предиктивных факторов, таких как группа градации ISUP, местная распространённость заболевания (> cT2c), клинически определяемое поражение лимфатических узлов (cN+), позитивный хирургический край, уровень ПСА через 1 месяц после операции более 0,09 нг/мл, наличие региональных метастазов (pN+), время между биопсией и началом лечения, и оценить степень влияния этих признаков на вероятность наступления рецидива.

Список источников

1. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2021 Feb;79(2):243–262. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998 Sep 16;280(11):969–974. https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969
3. Каприн А. Д., Костин А. А., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Скрининг рака предстательной железы на основе многофакторного анализа. Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. 2014;(4(16));38–42.
4. Morlacco A, Modonutti D, Motterle G, Martino F, Dal Moro F, Novara G. Nomograms in Urologic Oncology: Lights and Shadows. J Clin Med. 2021 Mar 2;10(5):980. https://doi.org/10.3390/jcm10050980
5. Ondracek RP, Kattan MW, Murekeyisoni C, Yu C, Kauffman EC, Marshall JR, et al. Validation of the Kattan Nomogram for Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. J Natl Compr Canc Netw. 2016 Nov;14(11):1395–1401. https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0149
6. Di Trapani E, Luzzago S, Peveri G, Catellani M, Ferro M, Cordima G, et al. A novel nomogram predicting lymph node invasion among patients with prostate cancer: The importance of extracapsular extension at multiparametric magnetic resonance imaging. Urol Oncol 2021 Jul;39(7):431.e15–431.e22. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.11.040
7. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi CA, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. Eur Urol. 2017 Oct;72(4):632–640. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.049
8. Рева С. А., Носов А. К., Король В. Д., Арнаутов А. В., Зятчин И. В., Беркут М. В. и др. Результаты лечения больных раком предстательной железы высокого риска: мультицентровой анализ. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;(3):36–42. https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-36-42
9. Нюшко К. М., Алексеев Б. Я., Крашенинников А. А., Воробьев Н. В., Сафронова Е. Ю., Калпинский А. С. и др. Хирургическое лечение больных локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы: результаты одноцентрового исследования. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2018;7(1):4–13. https://doi.org/10.17116/onkolog2018714-13
10. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. J Urol. 2001 Jan;165(1):119–125. https://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00030
11. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. Cancer. 2010; Nov;116(22):5226–5234. https://doi.org/10.1002/cncr.25456
12. Костин А. А., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Рак предстательной железы. Принципы ранней диагностики. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016;(4):68–76.
13. Абоян И. А., Бадьян К. И., Грачев С. В., Галстян А. М., Лемешко С. И., Павлов Д. С. Рак предстательной железы: Актуальные вопросы стадирования и прогнозирования. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016;(3):51–55.
14. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathologic stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. JAMA. 1997 May;277(18):1445–1451.
15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. Urology. 2000 Apr;55(4):572–577. https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00479-3
16. Gancarczyk KJ1, Wu H, McLeod DG, Kane C, Kusuda L, Lance R, et al. Using the percentage of biopsy cores positive for cancer, pretreatment PSA, and highest biopsy Gleason sum to predict pathologic stage after radical prostatectomy: the Center for Prostate Disease Research nomograms. Urology. 22003 Mar;61(3):589–595. https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02287-2
17. Kattan MW, Vickers AJ, Yu C, Bianco FG, Cronin AM, Eastham JA, et al. Preoperative and postoperative nomograms incorporating surgeon experience for clinically localized prostate cancer. Cancer. 2009 Mar;115(5):1005–1010. https://doi.org/10.1002/cncr.24083
18. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: a straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. Cancer. Nov;117(22):5039–5046. https://doi.org/10.1002/cncr.26169
19. Schroeck FR, Sun L, Freedland SJ, Jayachandran J, Robertson CN, Moul JW. Race and prostate weight as independent predictors for biochemical recurrence after radical prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2008;11(4):371–376. https://doi.org/10.1038/pcan.2008.18
20. Chun FK, Graefen M, Briganti A, Gallina A, Hopp J, et al. Initial biopsy outcome prediction – head-to-head comparison of a logistic regression-based nomogram versus artificial neural network. Eur Urol. 2007 May;51(5):1236–1240; discussion 1241–1243. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.07.021

21. Нюшко К. М., Перепухов В. М., Гаврилова В. Д., Алексеев Б. Я. Номограммы для прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения. Онкоурология. 2021;17(4):100–110. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-4-100-110

References

1. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2021 Feb;79(2):243–262. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998 Sep 16;280(11):969–974. https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969
3. Kaprin AD, Kostin AA, Kulchenko NG, Tolkachev AO. Prostate cancer screening based on multivariate analysis. Bulletin of the medical Institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health. 2014;(4(16));38–42. (In Russ.).
4. Morlacco A, Modonutti D, Motterle G, Martino F, Dal Moro F, Novara G. Nomograms in Urologic Oncology: Lights and Shadows. J Clin Med. 2021 Mar 2;10(5):980. https://doi.org/10.3390/jcm10050980
5. Ondracek RP, Kattan MW, Murekeyisoni C, Yu C, Kauffman EC, Marshall JR, et al. Validation of the Kattan Nomogram for Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. J Natl Compr Canc Netw. 2016 Nov;14(11):1395–1401. https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0149
6. Di Trapani E, Luzzago S, Peveri G, Catellani M, Ferro M, Cordima G, et al. A novel nomogram predicting lymph node invasion among patients with prostate cancer: The importance of extracapsular extension at multiparametric magnetic resonance imaging. Urol Oncol 2021 Jul;39(7):431.e15–431.e22. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.11.040
7. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi CA, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. Eur Urol. 2017 Oct;72(4):632–640. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.049
8. Reva SA, Nosov AK, Korol VD, Arnautov AV, Zyatchin IV, Berkut MV, et al. Results of treatment of patients with high-risk prostate cancer: multicenter analysis. Experimental and Clinical Urology. 2020;(3):36–42. (In Russ.). https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-36-42
9. Nyushko KM, Alekseev BYa, Krasheninnikov AA, Vorobyev NV, Safronova EYu, Kalpinsky AS, et al. Surgical treatment in patients with localized and locally advanced prostate cancer: results of a monocentric study. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2018;7(1):4–13. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog2018714-13
10. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. J Urol. 2001 Jan;165(1):119–125. https://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00030
11. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. Cancer. 2010; Nov;116(22):5226–5234. https://doi.org/10.1002/cncr.25456
12. Kostin AA, Kulchenko NG, Tolkachev AO. Prostate cancer. Principles of early diagnosis. Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. 2016;(4):68–76. (In Russ.).
13. Aboyan IA, Badyan KI, Grachev SV, Galstyan AM, Lemeshko SI, Pavlov DS. Prostate cancer: current issues staging and prognostication. Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2016;(3):51–55. (In Russ.).
14. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathologic stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. JAMA. 1997 May;277(18):1445–1451.
15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. Urology. 2000 Apr;55(4):572–577. https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00479-3
16. Gancarczyk KJ1, Wu H, McLeod DG, Kane C, Kusuda L, Lance R, et al. Using the percentage of biopsy cores positive for cancer, pretreatment PSA, and highest biopsy Gleason sum to predict pathologic stage after radical prostatectomy: the Center for Prostate Disease Research nomograms. Urology. 22003 Mar;61(3):589–595. https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02287-2
17. Kattan MW, Vickers AJ, Yu C, Bianco FG, Cronin AM, Eastham JA, et al. Preoperative and postoperative nomograms incorporating surgeon experience for clinically localized prostate cancer. Cancer. 2009 Mar;115(5):1005–1010. https://doi.org/10.1002/cncr.24083
18. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: a straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. Cancer. Nov;117(22):5039–5046. https://doi.org/10.1002/cncr.26169
19. Schroeck FR, Sun L, Freedland SJ, Jayachandran J, Robertson CN, Moul JW. Race and prostate weight as independent predictors for biochemical recurrence after radical prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2008;11(4):371–376. https://doi.org/10.1038/pcan.2008.18

20. Chun FK, Graefen M, Briganti A, Gallina A, Hopp J, et al. Initial biopsy outcome prediction – head-to-head comparison of a logistic regression-based nomogram versus artificial neural network. Eur Urol. 2007 May;51(5):1236–1240; discussion 1241–1243. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.07.021
21. Nyushko KM, Perepukhov VM, Gavrilova VD, Alekseev BYa. Nomograms for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after surgery. Cancer Urology. 2021;17(4):100–110. (In Russ.). https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-4-100-110

Информация об авторах:

Рева Сергей Александрович✉ – к.м.н., заведующий онкологическим отделением № 6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ Урологии, ассистент кафедры онкологии ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5183-5153, SPIN: 8021-1510, AuthorID: 801853

Арнаутов Александр Валерьевич – врач–уролог онкологического отделения № 6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ Урологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3550-0067

Клиценко Ольга Анатольевна – к.б.н., доцент кафедры педагогики, философии и права, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2686-8786, SPIN: 7354-3080, AuthorID: 344162

Петров Сергей Борисович – д.м.н., профессор, руководитель клиники урологии ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3460-3427, SPIN: 2230-2519, AuthorID: 938083, Scopus Author ID: 56624014200

Information about authors:

Sergey A. Reva✉ – Cand. Sci. (Med.), head of the department of oncology No. 6 (of andrology and oncourology), Research Institute of Urology, assistant of the department of oncology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5183-5153, SPIN: 8021-1510, AuthorID: 801853

Aleksander V. Arnautov – Urologist of the Department of oncology No. 6 (of andrology and oncourology), Research Institute of Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3550-0067

Olga A. Klitsenko – Cand. Sci. (Biol.), associate professor of the Department of Pedagogy, Philosophy and Law, Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2686-8786, SPIN: 7354-3080, AuthorID: 344162

Sergey B. Petrov – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the research institute of urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3460-3427, SPIN: 2230-2519, AuthorID: 938083, Scopus Author ID: 56624014200

Вклад авторов:

Рева С. А., Арнаутов А. В., Петров С. Б. – концепция и дизайн исследования;

Рева С. А., Арнаутов А. В., Клиценко О. А. – написание статьи;

Рева С. А., Петров С. Б. – утверждение рукописи для публикации.

Authors contribution:

Reva S. A., Arnautov A. V., Petrov S. B.– research concept and design;

Reva S. A., Arnautov A. V., Klitsenko O. A. – writing an article;

Reva S. A., Petrov S. B. – approval of the manuscript for publication.

Исследования и практика в медицине 2022, Т. 9, № 4, С. 106-113

BY 4.0

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-10

УСПЕШНАЯ ТРОМБЭНДАРТЕРЭКТОМИЯ У ПАЦИЕНТА С ОККЛЮЗИЕЙ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

В. В. Ахметов[1,2], К. В. Можаровский[1,2]✉, М. С. Гапизов[1,2], Р. В. Шилов[1,2], Ю. В. Черникова[1], И. П. Дуданов[1]

1. Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск, Российская Федерация
2. ГКБ им. А. К. Ерамишанцева, г. Москва, Российская Федерация

✉ mazhork@gmail.com

Резюме

На долю инсультов приходится 15–25 % подтвержденных случаев окклюзии внутренней сонной артерии (ВСА). Частота встречаемости окклюзии ВСА у асимптомных пациентов неизвестна. Тактика лечения пациентов с симптомной окклюзией внутренней сонной артерии не определена. Представлено клиническое наблюдение с выполнением этапа хирургического лечения пациента 67 лет, с развившимся инсультом в бассейне левой средней мозговой артерии. При обследовании по данным МСКТ-ангиографии выявлена окклюзия левой внутренней сонной артерии. Для оценки перфузии головного мозга выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc. Пациенту выполнена тромбэндартерэктомия левой внутренней сонной артерии, при контрольном ультразвуковом исследовании на 6 сутки после операции, и через 6 месяцев кровоток по внутренней сонной артерии сохранен. При контрольной ОФЭКТ с ^{99m}Tc в сравнении с предыдущим исследованием определяется значительное улучшение перфузии по обеим гемисферам. В неврологическом статусе отмечены улучшения в виде полного регресса неврологической симптоматики.

На шестые сутки после оперативного лечения пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

В период пребывания в стационаре проводилась «экзаменация» пациента с использованием опросника оценки качества жизни – The Short Form-36 (SF-36) и MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивных нарушений). Анкетирование проводилось на 15 сутки стационарного лечения, перед оперативным вмешательством, и на 6 сутки после операции. Спустя 6 месяцев пациент был повторно анкетирован.

Полученные результаты свидетельствуют о корреляции улучшения перфузии головного мозга и когнитивных нарушений, а также о положительным влиянии реваскуляризации внутренней сонной артерии на качество жизни пациента.

Представленные результаты свидетельствуют не только о возможности, но и высокой эффективности хирургического лечения окклюзионного поражения внутренней сонной артерии. Хирургическое лечение в ранние сроки после возникновения окклюзии на фоне распада атеросклеротической бляшки и тромбоза просвета является определяющим фактором успешного восстановления кровотока, улучшения перфузии головного мозга.

Ключевые слова:
ишемический инсульт, окклюзия внутренней сонной артерии, тромбэндартерэктомия

Для корреспонденции:
Можаровский Кирилл Викторович – ассистент кафедры общей и факультетской хирургии, врач отделения сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация.
Адрес: 185910, Российская Федерация, г. Петрозаводск, просп. Ленина, д. 33
E-mail: mazhork@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6346-270X
SPIN: 7475-9494, AuthorID: 934394

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Ахметов В. В., Можаровский К. В., Гапизов М. С., Шилов Р. В., Черникова Ю. В., Дуданов И. П. Успешная тромбэндартерэктомия у пациента с окклюзией внутренней сонной артерии. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 106-113. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-10

Статья поступила в редакцию 03.07.2022; одобрена после рецензирования 02.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Ахметов В. В., Можаровский К. В., Гапизов М. С., Шилов Р. В., Черникова Ю. В., Дуданов И. П., 2022

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 106-113

CLINICAL CASE REPORTS

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-10

SUCCESSFUL THROB ENDARTERECTOMY IN A PATIENT WITH OCCLUSION OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY

V. V. Akhmetov[1,2], K. V. Mozharovskiy[1,2]✉, M. S. Gapizov[1,2], R. V. Shilov[1,2], Yu. V. Chernikova[2], I. P. Dudanov[1]

1. Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation
2. City Clinical Hospital named after A. K. Eramishantsev, Moscow, Russian Federation

✉ mazhork@gmail.com

Abstract

Strokes account for 15–25 % of confirmed cases internal carotid artery (ICA) occlusion. The frequency of ICA occlusion in asymptomatic patients is unknown. The strategy of treatment patients with symptomatic ICA occlusion has not been determined. A clinical observation is presented with the stage of surgical treatment of a 67-year-old patient with a developed stroke in the basin of the left middle cerebral artery. The examination according to MSCT angiography revealed occlusion of the left ICA. To assess the brain perfusion, a single-photon emission computed tomography (SPECT) with ^{99m}Tc was performed. Throb endarterectomy of the left internal carotid artery was performed, with a control ultrasound examination on the 6th day after the operation and after 6 months the blood flow through the internal carotid artery was preserved. Control SPECT with ^{99m}Tc was performed, in comparison with the previous study, a significant improvement perfusion on both hemispheres is determined. Improvements in the neurological status were noted in the form of a complete regression of neurological symptoms.

On the sixth day after surgical treatment, the patient was discharged in a satisfactory condition.

During the hospital stay, the patient was "examined" using a questionnaire for assessing the quality of life – The Short Form-36 (SF-36) and MoCA (Montreal Cognitive Impairment Assessment Scale). The survey was conducted on the 15th day of inpatient treatment, before surgery, and on the 6th day after surgery. After 6 months, the patient was re-interviewed.

The results obtained indicate a correlation between the improvement of brain perfusion and cognitive impairment, as well as a positive effect of revascularization of the internal carotid artery on the patient's quality of life.

The presented results indicate not only the possibility, but also the high efficiency of surgical treatment of occlusive lesions of the internal carotid artery. Surgical treatment in the early stages after occlusion against the background of the collapse of atherosclerotic plaque and thrombosis of the lumen is a determining factor in the successful restoration of blood flow, improvement of brain perfusion.

Keywords:
stroke, internal carotid artery occlusion, throb endarterectomy

For correspondence:
Kirill V. Mozharovskiy – assistent at the department of general and faculty surgery, vascular surgeon at the department of vascular surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation.
Address: 33 Lenin ave., Petrozavodsk 185910, Russian Federation
E-mail: mazhork@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6346-270X
SPIN: 7475-9494, AuthorID: 934394

Funding: this work was not funded.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Akhmetov V. V., Mozharovskii K. V., Gapizov M. S., Shilov R. V., Chernikova Yu. V., Dudanov I. P. Successful throb endarterectomy in a patient with occlusion of the internal carotid artery. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 106-113. (In Russ.).
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-10

The article was submitted 03.07.2022; approved after reviewing 02.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Атеросклероз является наиболее частой причиной окклюзии внутренней сонной артерии (ВСА). Клинические проявления окклюзии ВСА варьируются от абсолютно бессимптомной окклюзии до обширного инсульта с неблагоприятным исходом. По данным зарубежных исследований на долю инсультов приходится от 15 до 25 % подтвержденных случаев окклюзии внутренней сонной артерии [1; 2]. Частота встречаемости окклюзии ВСА у асимптомных пациентов неизвестна. Асимптомная окклюзия ВСА имеет доброкачественное течение с низкой частотой ишемических событий [3]. Тактика лечения пациентов с симптомной окклюзией внутренней сонной артерии на сегодняшний день не определена.

В связи с наличием нерешенных вопросов в выборе показаний и технике выполнения операций дальнейшие исследования в этом направлении по-прежнему остаются актуальными.

Представляем клиническое наблюдение. Пациент М., 67 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи; предъявляет жалобы на резко возникшую головную боль, шаткость при ходьбе за счет появившейся слабости в правых конечностях, асимметрию лица, нарушения речи. Пациент – курильщик, страдает гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2 типа, постоянной формой фибрилляции предсердий, в анамнезе – 3 инфаркта миокарда. Принимает медикаменты: пероральные антикоагулянты, антиагреганты, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, пероральные гипогликемические препараты. Неврологическая симптоматика: элементы моторной афазии, чувствительность на лице изменена, гипестезия справа. Лицо асимметрично – сглажена правая носогубная складка. Чувствительность по туловищу и конечностям изменена по типу правосторонней гемигипестезии. Правосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 4 баллов.

Лабораторная диагностика: гипергликемия – 9 ммоль/л, в остальном лабораторные показатели в пределах референтных значений.

Инструментальная диагностика: УЗАС: в просвете правой ОСА с переходом в просвет ВСА циркулярно, пролонгировано визуализируется неоднородная, преимущественно повышенной эхогенности атеросклеротическая бляшка (АСБ), стенозирующая просвет в устье ВСА примерно 60–65 %, слева – бляшка, окклюзирующая просвет ВСА (рис. 1А, В).

На 14 сутки стационарного лечения пациент переведен в отделение сосудистой хирургии.

Неврологическая симптоматика: афатических расстройств не выявлено, чувствительность на лице изменена, гипестезия справа. Лицо асимметрично – сглажена правая носогубная складка. Чувствительность по туловищу и конечностям изменена по типу правосторонней гемигипестезии. Правосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 4 баллов.

Выполнена МСКТ ангиография. Слева ОСА в средней трети с мягкими бляшками, суживающими просвет сосуда до 50 %. В дистальных отделах, в области бифуркации определяются смешанные атеросклеротические бляшки, распространяющиеся на ВСА, которая от устья окклюзирована (рис. 2).

Для оценки перфузии головного мозга выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc. Выявлено снижение перфузии в затылочно-височных областях (больше слева).

На 16 сутки стационарного лечения пациенту выполнена каротидная тромб-эндартерэктомия из левой ВСА. Во время вмешательства из бифуркации левой общей сонной артерии удалена фиброзно-кальцинированная атеросклеротическая бляшка,

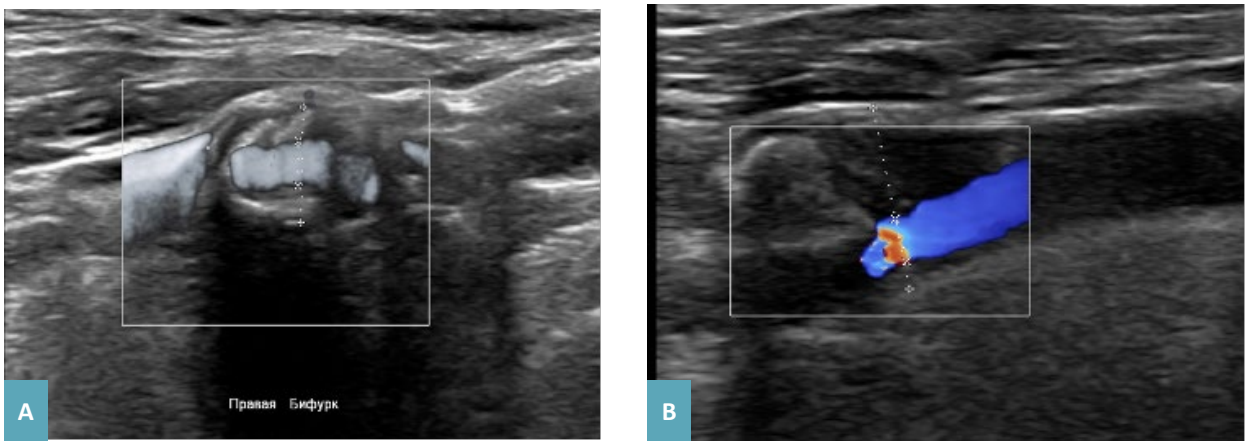


Рис. 1. Атеросклеротическая бляшка, окклюзирующая просвет левой ВСА (А, В).

Fig. 1 Atherosclerotic plaque occludes lumen of the left ICA (A, B).

с распадом, полностью обтурирующая просвет внутренней сонной артерии. Удален протяженный тромб из внутренней сонной артерии (рис. 3А, В). Получен удовлетворительный ретроградный кровоток.

Артериотомия ушита непрерывным обвивным прецизионным швом. Время пережатия внутренней сонной артерии составило 29 мин. Рана послойно ушита. Пациент экстубирован на операционном столе.

В послеоперационном периоде пациент получал антикоагулянтную, антиагрегантную терапию в стандартных дозировках.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 5 сутки после операции выполнена контрольная КТ-ангиография (рис. 4А), также выполнена контрольная ОФЭКТ с ^{99m}Tc (рис. 4С). По сравнению с предыдущим исследованием (рис. 4В) определяется значительное улучшение перфузии по обеим гемисферам: в правой гемисфере отмечается прирост перфузии до 36 % с максимальными показателями прироста в височной области, где регионарный мозговой кровоток (РМК) до операции составлял 32,72–33,37 мл/мин/100 г, после операции – РМК 46,41–50,56 мл/мин/100 г; увеличение объема перфузии по левой гемисфере в целом до 30–36 % с максимальными цифрами прироста в височно-теменно-затылочной области, где до операции РМК составлял 28,39–30,20 мл/мин/100 г, после операции – 40,27–48,04 мл/мин/100 г.

При выполнении контрольного УЗИ (6 сутки после операции) область реконструкции функционирует удовлетворительно (рис. 5А, В).

Неврологический статус: Лицо симметричное. Речь сохранна, дизартрии нет. Менингеальных знаков нет. Движения конечностей в полном объеме, парезов нет. Очаговой и общемозговой неврологической симптоматики нет.

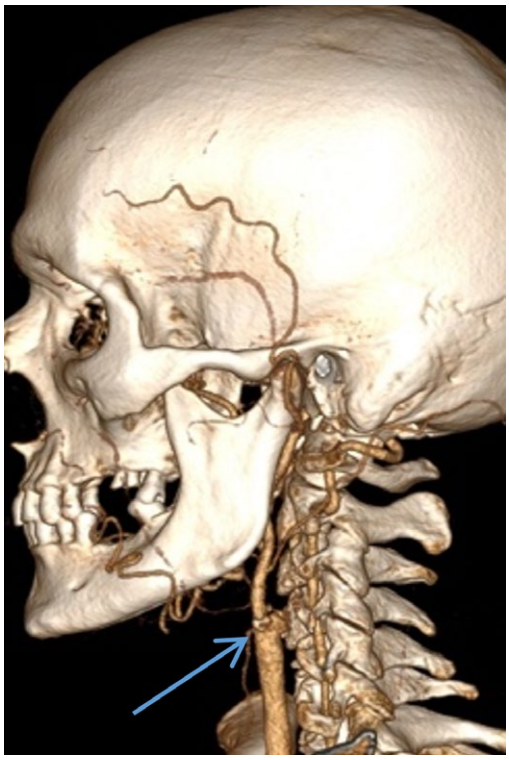


Рис. 2. Внутренняя сонная артерия окклюзирована от устья (показано стрелкой).

Fig. 2. The internal carotid artery is occluded from the orifice (shown by the arrow).

На шестые сутки после оперативного лечения пациент в удовлетворительном состоянии выписан.

В период пребывания в стационаре проводилась «экзаменация» пациента с использованием опросника оценки качества жизни – The Short Form-36 (SF-36) и МоСА (Монреальская шкала оценки когнитивных нарушений). Анкетирование проводилось на 15 сутки стационарного лечения, перед оперативным вмеша-

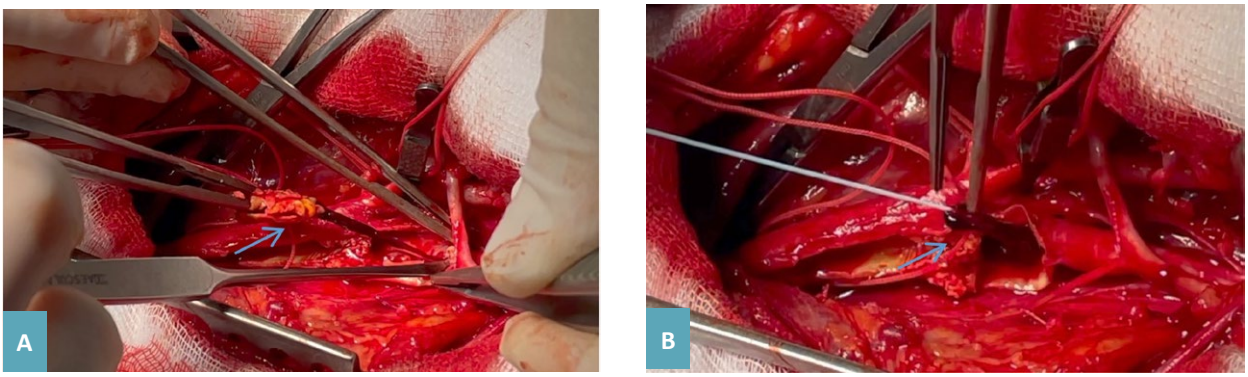


Рис. 3. Удалена фиброзно-кальцинированная атеросклеротическая бляшка, с распадом, полностью обтурирующая просвет внутренней сонной артерии (А) удален продолженный тромб из внутренней сонной артериит (В).

Fig. 3. Removed fibrous-calcified atherosclerotic plaque, with decay, completely obturating the lumen of the internal carotid artery (A) remote progressive thrombus from the internal carotid artery (B).

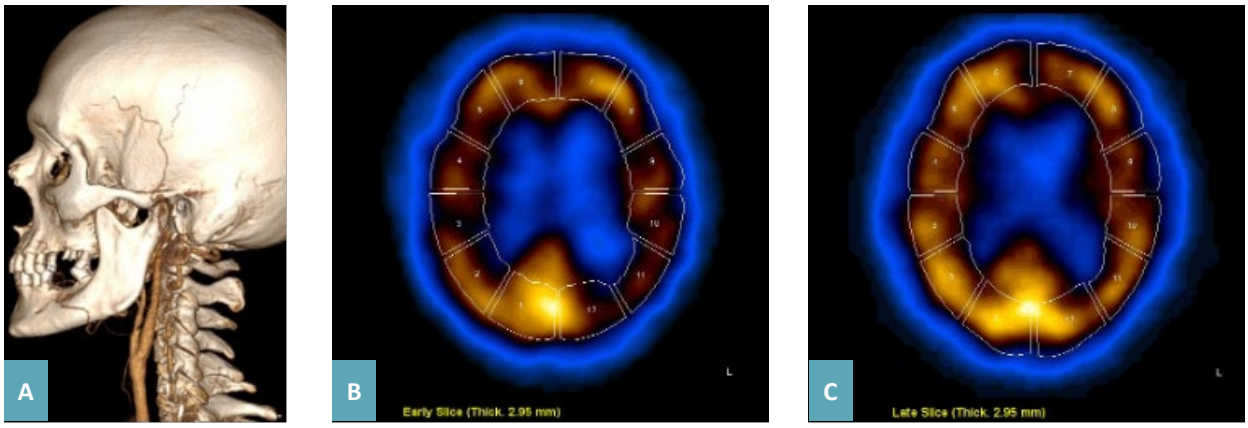


Рис. 4. На 5 сутки после операции выполнена контрольная КТ-ангиография, (А), контрольная ОФЭКТ с ^{99m}Tc (С); по сравнению с предыдущим исследованием (В) определяется значительное улучшение перфузии по обеим гемисферам.

Fig. 4. On day 5, control CT angiography performed (A), control SPECT with ^{99m}Tc (C) was also performed; compared with the previous study (B), a significant improvement in perfusion in both hemispheres is determined: in the right hemisphere, an increase in perfusion of up to 36% is noted.

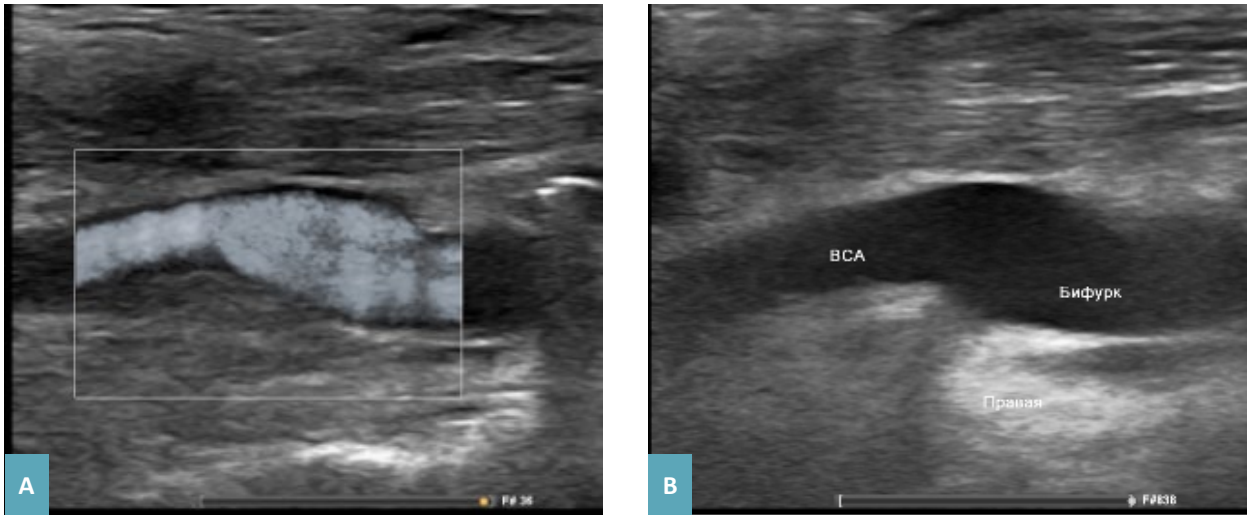


Рис. 5. Контрольное УЗИ (6 сутки после операции) – область реконструкции функционирует удовлетворительно (А, В).

Fig. 5. Control ultrasound (performed 6 days after surgery) – the area of reconstruction is functioning satisfactorily (A, B).

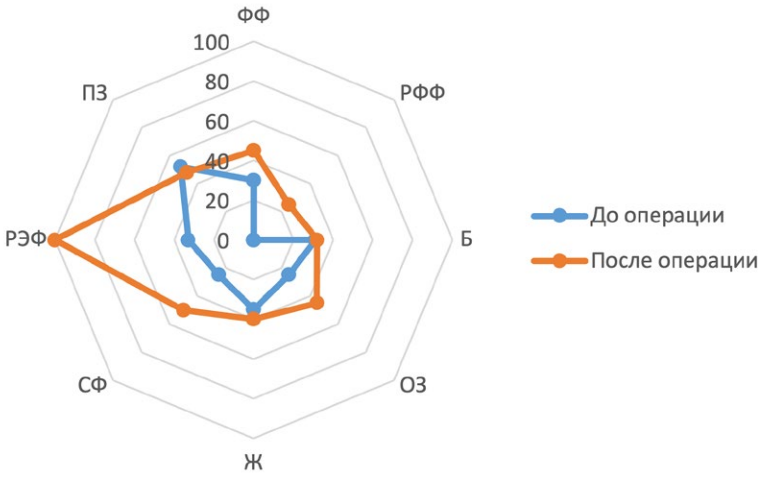


Рис. 6. Оценка качества жизни, опросник SF-36. Обозначения:
ФФ – физическое функционирование,
РФФ – ролевое физическое функционирование,
Б – боль, ОЗ – общее здоровье,
Ж – жизнеспособность, СФ – социальное функционирование, РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование,
ПЗ – психическое здоровье.

Fig. 6. Quality of life assessment, questionnaire SF-36. Designations: PF – physical functioning, RBPF – role-based physical functioning, P – pain, GH – general health, V – vitality, SF – social functioning, REF – role emotional functioning, MH – mental health.

тельством, и на 6 сутки после операции. Спустя 6 мес. пациент был повторно анкетирован (рис. 6).

При оценке теста MoCA сумма баллов до операции – 15 что соответствовало снижению когнитивных способностей, после операции сумма баллов – 23, что соответствовало пограничному значению нормы.

Полученные результаты свидетельствуют о корреляции улучшения перфузии головного мозга и когнитивных нарушений, а также о положительным влиянии реваскуляризации внутренней сонной артерии на качество жизни пациента.

Дискуссия. По данным клинических рекомендаций основным методом выбора в лечении пациентов с окклюзией внутренней сонной артерии является оптимальная медикаментозная терапия [4]. При сочетании окклюзии ВСА со стенозом НСА восстановление кровотока по НСА выполняется для улучшения объемного кровотока головного мозга [5]. Пациенты с низким уровнем коллатеральной компенсации и подтверждённой недостаточностью мозгового кровотока должны быть рассмотрены как кандидаты для выполнения экстраинтракраниального микроанастомоза (ЭИКМА) [6; 7], однако результаты множества крупных исследований не показали статистически значимого превосходства ЭИКМА в сравнении с консервативной терапией [2; 8; 9] Успешная реканализация внутренней сонной артерии улучшает нейрокогнитивную функцию у пациентов с окклюзией внутренней сонной артерии и сниженной церебральной перфузией [10]. На сегодняшний день остается неизвестным, дает ли восстановление просвета внутренней сонной артерии пользу в долгосрочной перспективе [11].

Всего в 2021 г. нами оперированы 13 пациентов с острым тромбозом сонной артерии в сроки от 2 до 30 суток от начала клинических проявлений неврологических расстройств с последующим восстановлением перфузии головного мозга и практически полным восстановлением неврологического дефицита. В настоящий момент производится наблюдение и оценка динамики состояния данной группы больных.

Успешная реканализация внутренней сонной артерии по нашим данным улучшает когнитивные функции у пациентов с окклюзией внутренней сонной артерии и сниженной церебральной перфузией. Однако, остается неизвестным, дает ли восстановление просвета внутренней сонной артерии пользу в долгосрочной перспективе [4; 8], что свидетельствует о необходимости проведения дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты хирургического лечения свидетельствуют о возможности и эффективности хирургического лечения окклюзии внутренней сонной артерии. Хирургическое лечение в ранние сроки после возникновения окклюзии на фоне распада атеросклеротической бляшки является определяющим фактором успешного восстановления кровотока, улучшения перфузии головного мозга.

Список источников

1. Zanaty M, Howard S, Roa JA, Alvarez CM, Kung DK, McCarthy DJ, et al. Cognitive and cerebral hemodynamic effects of endovascular recanalization of chronically occluded cervical internal carotid artery: single-center study and review of the literature. J Neurosurg. 2019 Mar 29;132(4):1158–1166. https://doi.org/10.3171/2019.1.jns183337

2. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, Videen TO, Adams HP Jr, Derdeyn CP; COSS Investigators. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. JAMA. 2011 Nov 9;306(18):1983–1992. https://doi.org/10.1001/jama.2011.1610

3. Cao G, Hu J, Tian Q, Dong H, Zhang WW. Surgical therapy for chronic internal carotid artery occlusion: a systematic review and meta-analysis. Updates Surg. 2021 Dec 1;73(6):2065–2078. https://doi.org/10.1007/s13304-021-01055-x

4. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018 Jan;55(1):3–81. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.021

5. Бокерия Л. А., Покровский А. В., Сокуренко Г. Ю. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. Приложение. 2013;19:5–69.

6. Гавриленко А. В., Аль-Юсеф Н. Н., Куклин А. В., Галаева Л. М., Магомедова Г. Ф. Хирургическое лечение хронической окклюзии внутренней сонной артерии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;63(3):182–187. https://doi.org/10.24022/0236-2791-2021-63-3-182-187

7. Никитин А. С., Асратян С. А., Нахабин О. Ю. Хирургическое лечение симптомной окклюзии внутренней сонной артерии. Нейрохирургия. 2014;(3):71–77. https://doi.org/10.17650/1683-3295-2014-0-3-71-77

c8. EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. N Engl J Med. 1985 Nov 7;313(19):1191–200. https://doi.org/10.1056/nejm198511073131904

9. Ogasawara K, Ogawa A. JET study (Japanese EC-IC Bypass Trial). Nihon Rinsho. 2006 Oct 28;64 (Suppl 7):524–527.

10. Fan W, Li B, Qu X, Jiang B, Rong J, Liu Y. Recanalization of symptomatic chronic internal carotid artery occlusions by hybrid treatment. Clin Neurol Neurosurg. 2021 Aug;207:106752. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106752
11. Kao HL, Hung CS, Li HY, Yeh CF, Huang CC, Chen YH, et al. Long-term Outcomes After Endovascular Recanalization in Patients with Chronic Carotid Artery Occlusion. Am J Cardiol. 2018 Nov 15;122(10):1779–1783. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.07.049

References

1. Zanaty M, Howard S, Roa JA, Alvarez CM, Kung DK, McCarthy DJ, et al. Cognitive and cerebral hemodynamic effects of endovascular recanalization of chronically occluded cervical internal carotid artery: single-center study and review of the literature. J Neurosurg. 2019 Mar 29;132(4):1158–1166. https://doi.org/10.3171/2019.1.jns183337
2. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, Videen TO, Adams HP Jr, Derdeyn CP; COSS Investigators. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. JAMA. 2011 Nov 9;306(18):1983–1992. https://doi.org/10.1001/jama.2011.1610
3. Cao G, Hu J, Tian Q, Dong H, Zhang WW. Surgical therapy for chronic internal carotid artery occlusion: a systematic review and meta-analysis. Updates Surg. 2021 Dec 1;73(6):2065–2078. https://doi.org/10.1007/s13304-021-01055-x
4. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018 Jan;55(1):3–81. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.021
5. Bokeriya LA, Pokrovskii AV, Sokurenko GYu. National guidelines for the management of patients with diseases of the brachiocephalic arteries. Angiology and Vascular Surgery. 2013;19(Suppl):5–69. (In Russ.).
6. Gavrilenko AV, Al-Yousef NN, Kuklin AV, Galaeva LM, Magomedova GF. Surgical treatment of chronic occlusion of the internal carotid artery. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2021;63(3):182–187. (In Russ.).
https://doi.org/10.24022/0236-2791-2021-63-3-182-187
7. Nikitin AS, Asratyan SA, Nakhabin OYu. The surgical treatment of symptomatic occlusion of carotid artery. The Russian Journal of Neurosurgery. 2014;(3):71–77. (In Russ.). https://doi.org/10.17650/1683-3295-2014-0-3-71-77
c8. EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. N Engl J Med. 1985 Nov 7;313(19):1191–200. https://doi.org/10.1056/nejm198511073131904
9. Ogasawara K, Ogawa A. JET study (Japanese EC-IC Bypass Trial). Nihon Rinsho. 2006 Oct 28;64 (Suppl 7):524–527.
10. Fan W, Li B, Qu X, Jiang B, Rong J, Liu Y. Recanalization of symptomatic chronic internal carotid artery occlusions by hybrid treatment. Clin Neurol Neurosurg. 2021 Aug;207:106752. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106752
11. Kao HL, Hung CS, Li HY, Yeh CF, Huang CC, Chen YH, et al. Long-term Outcomes After Endovascular Recanalization in Patients with Chronic Carotid Artery Occlusion. Am J Cardiol. 2018 Nov 15;122(10):1779–1783. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.07.049

Информация об авторах:

Ахметов Владимир Вениаминович – к.м.н., доцент кафедры общей и факультетской хирургии, врач отделения сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7625-9156, SPIN: 7141-1401, AuthorID: 940347

Можаровский Кирилл Викторович✉ – ассистент кафедры общей и факультетской хирургии, врач отделения сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6346-270X, SPIN: 7475-9494, AuthorID: 934394

Гапизов Муртазали Сурхаевич – ассистент кафедры общей и факультетской хирургии, врач отделения сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9503-6959

Шилов Родион Викторович – ассистент кафедры общей и факультетской хирургии, врач отделения сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1421-8065, SPIN: 9008-5349, AuthorID: 904946

Черникова Юлия Вячеславовна – врач-радиолог отделения рентгенодиагностических и радиоизотопных методов исследования, ГБУЗ «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ»,г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7097-8379

Дуданов Иван Петрович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация; руководитель Регионального сосудистого центра, СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0629-6581, SPIN: 7617-9535, AuthorID: 107304

Information about authors:

Vladimir V. Akhmetov – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department of general and faculty surgery, doctor at the department of vascular surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7625-9156, SPIN: 7141-1401, AuthorID: 940347

Kirill V. Mozharovskiy✉ – assistent at the department of general and faculty surgery, vascular surgeon at the department of vascular surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation. O RCID: https://orcid.org/0000-0002-6346-270X, SPIN: 7475-9494, AuthorID: 934394

Murtazali S. Gapizov – assistent at the department of general and faculty surgery, vascular surgeon at the department of vascular surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9503-6959

Rodion V. Shilov – assistent at the department of general and faculty surgery, vascular surgeon at the department of vascular surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1421-8065, SPIN: 9008-5349, AuthorID: 904946

Yuliya V. Chernikova – department of radiation diagnostics, radiologist, City Clinical Hospital named after A. K. Eramishantsev, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7097-8379

Ivan P. Dudanov – corresponding member of the RAS, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of general and faculty surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation; head of the regional vascular center City Mariinsky hospital, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0629-6581, SPIN: 7617-9535, AuthorID: 107304

Вклад авторов:

Ахметов В. В. – концепция и дизайн исследования;

Гапизов М. С., Шилов Р. В., Черникова Ю. В. – сбор и обработка материала;

Можаровский К. В. – написание текста;

Дуданов И. П. – редактирование.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contribution:

Akhmetov V. V. – research concept and design;

Gapizov M. S., Shilov R. V. Chernikova Yu. V. – collection and processing of material;

Mozharovskiy K. V. – text writing;

Dudanov I. P. – editing.

The authors contributed equally to this article.

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 114-122

BY 4.0

CLINICAL CASE REPORTS

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-11

REPEATED IRREVERSIBLE ELECTROPORATION IN A LOCALLY ADVANCED PANCREATIC CANCER

A. N. Polyakov[1]✉, D. V. Podluzhnyi[1], N. E. Kudashkin[1], I. S. Bazin[1], B. M. Medvedeva[1], A. Yu. Syskova[2], D. M. Kantieva[1], Yu. I. Patyutko[1]

1. N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation
2. City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

✉ Dr.alexp@gmail.com

Abstract

It is reasonable to consider the technical possibility and oncological feasibility of the local tumor destruction in patients with locally advanced pancreatic cancer (PCa). Irreversible electroporation (IRE) is a non-thermal method of local tumor ablation, which uses non-thermal energy of high-voltage ultrashort electric fields localized between electrodes to create nanopores in the cellular wall with the following cellular death. The zone of impact can be accurately predicted using the location of the electrodes. A fairly clear and controlled ablation boundary without a clinically significant zone of perifocal tissue damage reduces the risk of accidental injury to the wall of a hollow organ. The method is based on a change in the permeability of the cell membrane and the development of apoptosis, which allows to act directly on the ducts and the great vessels infiltrated by the tumor without a high risk of damage. The presented case shows that IRE is advisable to use as a part of the combined treatment of patients with locally advanced PCa. There were no complications observed after the IRE. Radiological evaluations and pathologic reports showed an adequate long-term local control. Also, good results were obtained in the overall life expectancy, given that we are talking about unresectable ductal adenocarcinoma of the pancreas. The patient passed away in 39 months from the beginning of the treatment and in 26 months from the initial IRE. In case of local relapse, repeated electroporation with a good long-term result is also possible. The time to progression exceeded eleven months after electroporation performed for a local relapse. According to magnetic resonance imaging, both locoregional relapse and distant liver metastases were detected. The patient lived 16 months after a repeated IRE session and died of pulmonary embolism on the background of chemotherapy.
Favorable prognostic factors are the presence of an objective response to previous conservative treatment, compliance with the parameters of electroporation, complete inclusion of tumor infiltration in the affected area.

Keywords:
unresectable non-metastatic pancreatic cancer, ductal adenocarcinoma, local relapse of pancreatic cancer, irreversible electroporation, combined treatment for pancreatic cancer

For correspondence:
Alexandr N. Polyakov – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the oncology department of surgical treatment methods No. 7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation.
Address: 24 Kashirskoye sh., Moscow 115478, Russian Federation
E-mail: Dr.alexp@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5348-5011
SPIN: 9924-0256, AuthorID: 764535
Scopus Author ID: 57190413973

Funding: this work was not funded.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Polyakov A. N., Podluzhnyi D. V., Kudashkin N. E., Bazin I. S., Medvedeva B. M., Syskova A. Yu., Kantieva D. M., Patyutko Yu. I. Repeated irreversible electroporation in a locally advanced pancreatic cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 114-122.
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-11

The article was submitted 05.07.2022; approved after reviewing 04.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

© Polyakov A. N., Podluzhnyi D. V., Kudashkin N. E., Bazin I. S., Medvedeva B. M., Syskova A. Yu., Kantieva D. M., Patyutko Yu. I., 2022

Исследования и практика в медицине 2022, Т.9, № 4, С. 114-122

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-11

СЛУЧАЙ ПОВТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕОБРАТИМОЙ ЭЛЕКТРОПОРАЦИИ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Н. Поляков[1]✉, Д. В. Подлужный[1], Н. Е. Кудашкин[1], И. С. Базин[1], Б. М. Медведева[1], А. Ю. Сыскова[2], Д. М. Кантиева[1], Ю. И. Патютко[1]

1. НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация
2. Городская клиническая онкологическая больница № 1, г. Москва, Российская Федерация

✉ Dr.alexp@gmail.com

Резюме

При местнораспространенном нерезектабельном раке поджелудочной железы (РПЖ) целесообразно рассмотреть техническую возможность и онкологическую обоснованность локальной деструкции опухоли. Необратимая электропорация (НЭП) – нетермический метод локальной абляции опухоли, зону воздействия которого можно контролировать расположением электродов. Под воздействием нетепловой энергии высоковольтных ультракоротких электрических полей, локализованных между электродами, в клеточной оболочке образуются постоянные нанопоры, что приводит к нарушению клеточного гомеостаза и гибели клетки. Достаточно четкая и контролируемая граница абляции без клинически значимой зоны перифокального повреждения тканей снижает риск случайного воздействия на окружающие органы и структуры, в первую очередь – стенку полого органа. Метод основан на изменении проницаемости клеточной мембраны и развитии апоптоза, что позволяет воздействовать непосредственно на инфильтрированные опухолью протоки и магистральные сосуды без высокого риска их повреждения. Представленный случай показывает, что НЭП целесообразно использовать в плане комбинированного лечения больных местнораспространенном РПЖ. Не отмечено осложнений ни после первого, ни после второго сеансов НЭП. Методы лучевой диагностики, а также морфологические исследования показали возможность адекватного локального контроля. Также получены неплохие результаты в общей продолжительности жизни, учитывая, что речь идет о нерезектабельной протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. Больная прожила 39 месяцев от начала лечения и 26 месяцев от первого сеанса НЭП. В случае местного рецидива также возможна повторная электропорация с хорошим отдаленным результатом. Время до прогрессирования превысило одиннадцать месяцев после электропорации, выполненной по поводу локального рецидива. По данным магнитно-резонансной томографии выявлен как локорегионарный рецидив, так и отдаленные метастазы в печени. Пациентка прожила 16 месяцев после повторного сеанса НЭП и умерла от тромбоэмболии легочной артерии на фоне начатой химиотерапии.
Благоприятными прогностическими факторами являются наличие объективного ответа на предшествующее консервативное лечение, соблюдение параметров электропорации, полное включение опухолевой инфильтрации в зону воздействия.

Ключевые слова:
нерезектабельный неметастатический рак поджелудочной железы, протоковая аденокарцинома, локальный рецидив рака поджелудочной железы, необратимая электропорация, комбинированное лечение рака поджелудочной железы

Для корреспонденции:
Поляков Александр Николаевич – к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических етодов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.
Адрес: 115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
E-mail: Dr.alexp@gmail.com,
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5348-5011
SPIN: 9924-0256, AuthorID: 764535
Scopus Author ID: 57190413973

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Поляков А. Н., Подлужный Д. В., Кудашкин Н. Е., Базин И. С., Медведева Б. М., Сыскова А. Ю., Кантиева Д. М., Патютко Ю. И. Случай повторного применения необратимой электропорации при местнораспространенном раке поджелудочной железы. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 114-122. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-11

Статья поступила в редакцию 05.07.2022; одобрена после рецензирования 04.11.2022; принята к публикации 23.12.2022

INTRODUCTION

Worldwide in 2018, advanced pancreatic cancer (PCa) was diagnosed in 460,000 cases, and 432,000 patients with this disease have died [1]. PCa is discovered at the time when radical surgical resection is possible in 10–20 % of cases; on the other hand, 30–50 % patients have distant metastases [2; 3]. Local destruction methods can be applied when diagnosis of locally advanced pancreatic cancer is determined (remaining 30–50 % of all cases) [2; 3]. When accurately applied, irreversible electroporation (IRE) differs favorably from other local destruction methods. Possibility to create an exact, easily controlled impact zone without any clinically proven thermal damage explains effectiveness and safety of this technique in case of use in close diligence of hollow organs, mainline vessel and/or bile/pancreatic duct infiltration [4]. It is possible to combine IRE with pancreatic resection [5]. It is advisable also to combine IRE with other treatment methods according to aggressive type of the disease progression [6].

The purpose of the study is to show the possibility and feasibility of repeated irreversible electroporation in selected patients with locally advanced pancreatic cancer as part of a combined treatment.

CASE REPORT

Patient V, a 68-year-old woman, complained on epigastric pain irradiating backwards. During initial MRI (02/12/2016), a solid lesion in pancreatic body had been determined. The lesion was 56 × 37 mm in size. Tumor markers level: CEA = 178 ng/ml, CA-19–9 = 152 U/ml. On 03/17/2016, the patient went through an exploratory laparotomy: a tumor nearly 60 mm in diameter infiltrated the common hepatic and the splenic arteries. The case was recognized as non-respectable, tumor biopsy was performed. Histology showed the presence of fibrous tissue fragments with ductal adenocarcinoma complexes. From March till June 2016 the patient underwent 5 cycles of FOLFIRINOX chemotherapy with neutropenia of grade II and thrombocytopenia of grade I as adverse effects.

Control CT-scan from 07/27/2016 showed a lesion in pancreatic body (57 × 38 mm), closely adjacent to the superior mesenteric artery and invading the common hepatic and the splenic arteries and the celiac trunk. Initial PET-CT with 18F-fluorodesoxiglucose (18F-FDG) scan data from 07/18/2016 revealed a lesion in pancreatic body (64 × 39 mm), SUV 3.22, no metastases were found.

Then a stereotaxic radiotherapy course was performed: five sessions between 08/03/2016 and 08/09/2016 using daily fraction dose of 7.5 Gy (total dose 37.5 Gy) with no complications noted.

Control MRI scan data from 09/13/2016 revealed stable disease with small reduction of tumor size to 51 × 35 mm. On control MRI scan data from 03/02/2017 a lesion (51 × 35 mm) in pancreatic body was observed–stabilization compared to 09/13/2016. General vessels were still invaded, however now it seemed possible to perform resection of the pancreas with resection of the celiac trunk. Tumor marker levels were CEA = 14.9 ng/ml, CA199 = 59.0 U/ml.

On 04/04/2017, we used laparotomic approach

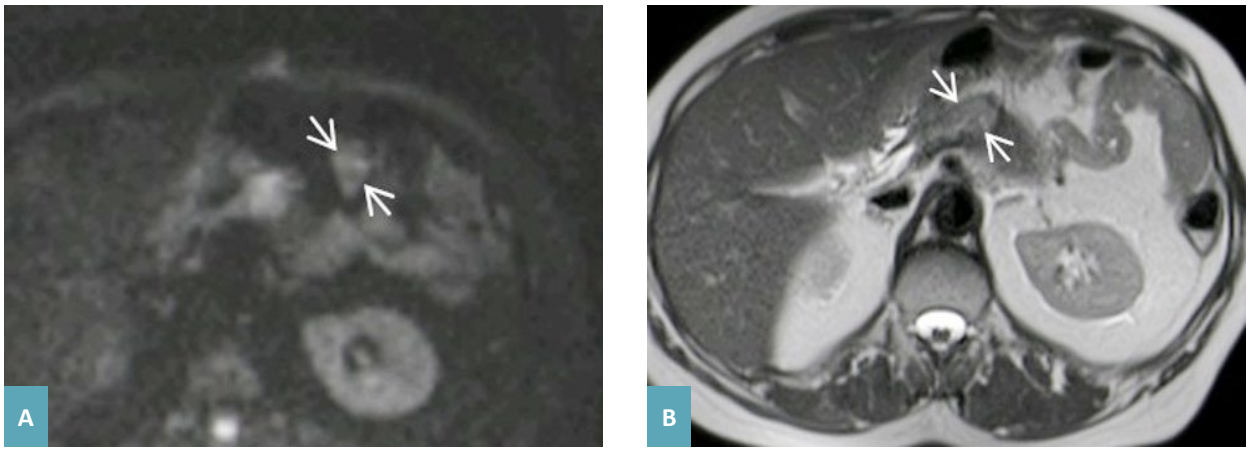


Fig. 1. Abdominal MRI dated 10/31/2017. Condition after electroporation. Proximal to the electroporation zone in the isthmus of the pancreas, a volumetric mass of up to 14 mm became apparent that is suspicious of local recurrence or continued growth, which is most clearly visualized with diffuse-weighted imaging (fig. 1A) and in the T2 mode (fig. 1B) – white arrows.

Рис. 1. Абдоминальное МРТ 31.10.2017 г. Состояние после электропорации. Проксимальнее зоны электропорации в перешейке поджелудочной железы обнаружена объемная масса размером до 14 мм, что вызывает подозрение на локальный рецидив или продолжающийся рост, который наиболее четко визуализируется при диффузно-взвешенной визуализации (фиг. 1А) и в режиме Т2 (рис. 1В) – белые стрелки.

and revealed the tumor in pancreatic body spreading to isthmus and tail. The tumor was 65 × 35 × 20 mm in size and invaded the mesentery root, the celiac trunk and the superior mesenteric artery. Thus the case was recognized as non-respectable. There were no signs of tumor generalization so intraoperative IRE was performed under ultrasound guidance. Number of electrodes used was 4, the length of active electrode pole, 20 mm, voltage, 1500–2500V, current, 30–45A, the number of impulses between each electrode pair in effective mode – 80, impulse duration – 90 microseconds. Large tumor size didn't allow to perform a single IRE-procedure, thus the tumor had been processed consequently from 5 locations. The technical parameters of IRE were observed, the repeated exposures were not required. Impact zone appeared to be 70 × 40 × 20 mm which covered the infiltration region completely. Blood loss was 250 ml, whole operation time was 390 min. There were no complications.

The control MRI data from 05/05/2017 (1 month later) and 07/05/2017 (3 months later) showed no signs of progression. Tumor markers level from 07/03/2017: CEA = 3.9 ng/ml, CA19–9 = 33.1 U/ml.

Control MRI data from 10/31/2017 (6 months following IRE) demonstrated the IRE impact zone size stabilization (42 × 31 mm) with no contrast enhancement in it. However, at the same time a new lesion (14 mm in diameter) in the pancreatic isthmus region had been detected close to the IRE impact zone which was highly suspicious to be a local relapse or a continued growth focus (fig. 1).

Control PET-CT with 18F-FDG data from 11/21/2017 also revealed two types of lesions in pancreatic body and isthmic region: 1) avascular IRE impact zone – 51 × 35 mm with SUV = 1.8 (compared to initial 64 × 39 mm and SUV 3.2 respectively); 2) lesion proximal to IRE impact zone 12 mm in diameter with SUV = 4.07 which was evaluated as a local relapse. There was no sign of distant metastases. Tumor markers level from 11/27/2017: CEA = 7.6 ng/ml, CA199 = 75.9 U/ml.

Considering radiological data on the local relapse in the isthmic region of the pancreas with no sign of distant metastases, we decided to repeat IRE as a local destruction technique. On 12/13/2017, a laparotomy and an intraoperative ultrasound examination were performed. A lesion (15 × 15 × 13 mm) was revealed in the isthmic region proximal to the initial IRE impact zone which was highly suspicious to be a local relapse (fig. 2).

A biopsy sample taken from this lesion showed adenocarcinoma cells (fig. 3).

The absence of malignancy in the initial IRE impact zone was also morphologically proven (fig. 4 and fig. 5).

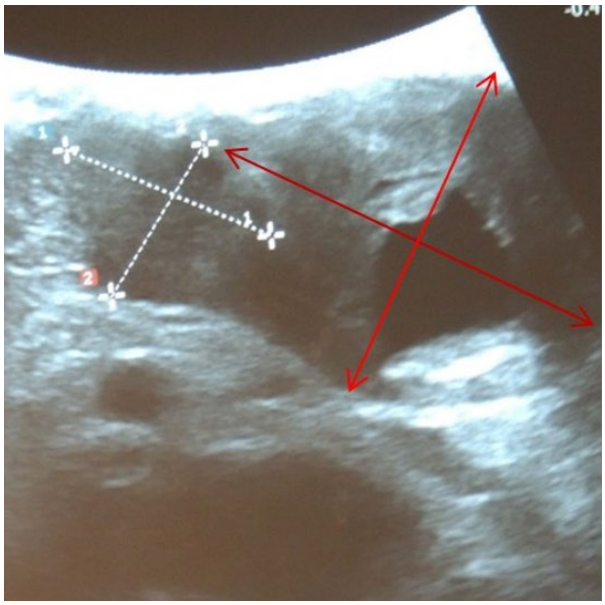


Fig. 2. Intraoperative data obtained during the second electroporation session. Data from intraoperative ultrasound – the area of the previous electroporation up to 5 cm – marked with red arrows, and next to it, the area of recurrence up to 1.5 cm, the boundaries are marked with a dashed line.

Рис. 2. Интраоперационные данные, полученные во время второго сеанса электропорации. Данные интраоперационного УЗИ – область предыдущей электропорации до 5 см – отмечены красными стрелками, а рядом с ней область рецидива до 1,5 см, границы отмечены пунктиром.

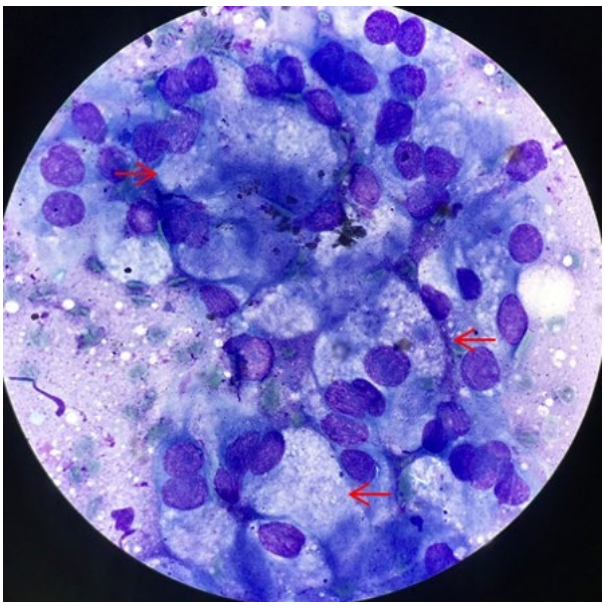


Fig. 3. Cytological data that confirms recurrence in the proximal direction from the area of the previous IEP session. Micrograph of the preparation, stained with azure-eosin, × 1000. Adenocarcinoma cells cover the visual field (marked with red arrows).

Рис. 3. Цитологические данные, подтверждающие рецидив в проксимальном направлении от области предыдущего сеанса НЭП. Микрофотография препарата, окрашенного лазурно-эозином, Ув. × 1000. Клетки аденокарциномы покрывают поле зрения (отмечены красными стрелками).

The secondary IRE of the local relapse zone was performed using four electrodes from two points of access. The length of electrode poles was 15 mm, initial voltage – 3000V, current – 34–42A, impulse duration – 80–90 microseconds, the number of effective impulses between each electrode pair – 80. The impact zone of secondary IRE appeared to be 25 × 20 × 18 mm completely covering the registered relapse zone. Blood loss recorded at 200 ml, whole operation time – 280 min. There were no complications.

Control MRI scan data from 01/15/2018 showed no signs of tumor progression with a haematoma 20 mm in diameter in the secondary IRE impact zone. Tumor markers level as of 01/13/2018: CEA = 6.2 ng/ml, CA199 = 110.9 U/ml. Between January and August 2018, eight GEMCAP chemotherapy courses were performed. There were neutropenia of grade II and thrombocytopenia of grade II observed in between. Control MRI scan data from 11/20/2018 (32 months since the start of chemotherapy, 19 months after the first and 11 months after the second IRE procedure) demonstrated a stabilization of the size of the initial IRE impact zone – 41 × 32 mm with no contrast enhancement. In the secondary IRE impact zone there was a fibrous tissue revealed in place of the previously described haematoma. There were no signs of tumor progression. Tumor markers level from 11/16/2018: CEA = 11.2 ng/ml, CA199 = 157 U/ml.

CT-scan 02/12/2019 revealed a lesion 55 × 34 mm in the area of previous IRE. In addition a tumor infiltration of the celiac trunk and the superior mesenteric vein was found. Distant metastases occurred in liver 3–15 mm in diameter. The patient has started chemotherapy (03/01/2019). She passed away due to the thromboembolism (June, 2019).

DISCUSSION

Only 10–20 % of patients with ductal PCa can go through curative resection, the median survival rate reaches 27 month and the 2-year local relapse risk is estimated as 60 % [2, 3]. In 30–50 % of cases, distant metastases were revealed at the moment when the diagnosis had been determined [2; 3]. Patients with metastatic PCa are generally managed by systemic

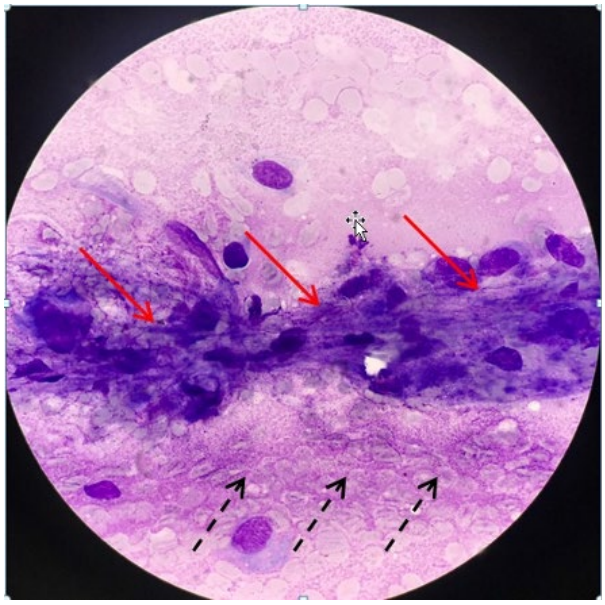


Fig. 4. Cytological confirmation of complete therapeutic pathomorphosis in the area of the previous IRE session. Micrograph of the preparation, stained with azure-eosin, × 1000. Structureless substance (black dashed arrows) and fibroblasts (red arrows).

Рис. 4. Цитологическое подтверждение полного терапевтического патоморфоза в области с предыдущего сеанса НЭП. Микрофотография препарата, окрашенного азур-эозином, Ув. × 1000. Бесструктурное вещество (черные пунктирные стрелки) и фибробласты (красные стрелки).

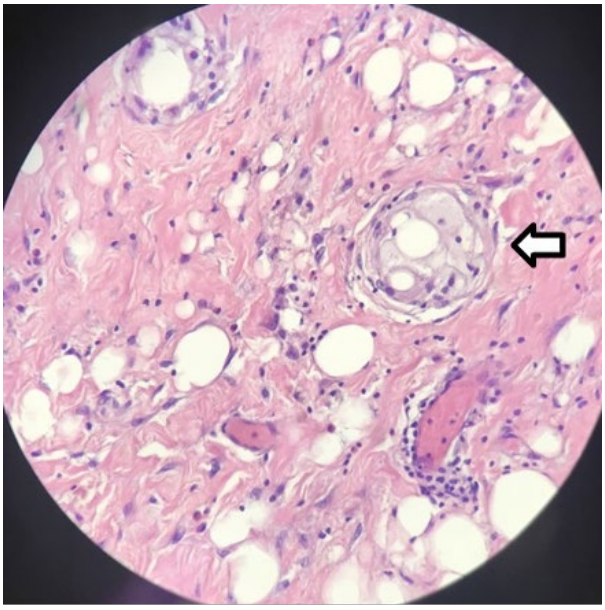


Fig. 5. Histological confirmation of the absence of a tumor in the area of the previously performed IRE. Micrograph of the preparation, stained with hematoxylin and eosin, × 400, a fragment of connective and adipose tissue, with lymphoid infiltration, xanthoma cells with lipogranuloma formation (indicated by an arrow), without elements of tumor growth.

Рис. 5. Гистологическое подтверждение отсутствия опухоли в области ранее выполненного НЭП. Микрофотография препарата, окрашенного гематоксилином и эозином, Ув. × 400, фрагмент соединительной и жировой ткани, с лимфоидной инфильтрацией, клетки ксантомы с образованием липогранулемы (обозначены стрелкой), без элементов опухолевого роста.

chemotherapy [7–9]. In the last group of patients (30–50 %), the tumor was diagnosed to be vastly locally advanced what approves impossibility of radical surgery because of the infiltration of major vessels. This group of patients is generally managed by systemic chemotherapy as the first step. According to meta-analysis the median survival rate of patients with locally advanced PCa ranged between 9 and 14.4 months in gemcitabin+nab-paclitaxel group vs 9–15.9 months in FOLFIRINOX group [9]. A large study LAP-07 showed that addition of radiotherapy following gemcitabine-based chemotherapy didn't improve the long-term results of patients with locally advanced disease (HR = 1.03, 95 % CI = 0.79–1.34, p = 0.83) [10]. If partial response or stable disease is achieved but the tumor is still unresectable local destruction methods are being investigated nowdays [2; 3].

The use of thermal-based methods of local destruction in case of pancreatic tumors was frequently limited because of close interaction with perifocal mainline vessels and hollow organs and absence of a clear and easily controlled border between the impact zone and the surrounding tissues. The required temperature regimen in the ablation region may be failed to achieve due to wide temperature variations caused by close location of perifocal mainline vessels, what in its turn decreases ablation quality. On the one hand, these facts can explain the difficulties in complete tumor ablation, on the other hand, the high risk of developing severe complications (hollow organ perforation, pancreatitis, acute stomach ulcers, bleeding, pancreatic- and/or bile-fistulas, bile ducts stricture formation, etc). D. A. Ionkin et al. reported a series of pancreatic tumors cryoablation with the complication rate 38.8 %. However the median overall survival rate of 18 month was reported [11].

Irreversible electroporation (IRE) is a relatively new method of local tumor destruction. In this case non-thermal energy of microsecond pulses of high voltage between electrodes are used to cause constant nanopores in cell wall which result in a change of permeability of the cell membrane, damage of intracellular homeostasis and apoptosis initiation. Thermal impact is absent in the general tissue mass subjected to electroporation and can be seen just within the electrode placement area causing coagulation necrosis without clinically significant perifocal swelling. It is possible to combine palliative pancreatic resection with IRE for residual tumor tissue [5].

Absence of a clinically significant thermal effect, clearly isolated tissue damage without a sufficient impact on stroma and possibility to create a well-controlled impact zone by electrode location make IRE a promising technique for the patients with PCa in cases when surgical resection or other ablation-based methods are not justified [12].

R. C. Martin and colleagues reported the largest experience of IRE in pancreatic cancer. The level of complications after IRE for locally advanced pancreatic tumors consisted 37 %, with the mortality rate of 1.5 %. The median survival rate for patients who received IRE appeared to be 18 month (24.9 month from the beginning of treatment), combined with palliative resection – 23 month (28.3 month from the beginning of treatment) [5]. The authors showed the possibility to use a less invasive transcutaneous approach besides laparotomy, making usage of the IRE technique more attractive [13].

Our case report clearly demonstrates the effectiveness of the combined approach to treatment of the patients with locally advanced pancreatic cancer using IRE. There were no complications observed either after the initial or after IRE for local relapse, which can partly prove the safety of this technique being applied in such difficult clinical case. Radiological evaluations and pathologic complete response leave no doubt in usefulness of IRE in spite of appearance of continued growth focus proximal to the initial impact zone. The patient passed away in 39 months from the beginning of treatment, in 26 months from the initial IRE, in 16 months after IRE of local relapse. Our experience let us assume that IRE should be applied for locally advanced PCa if tumor is not progressive after chemotherapy and complete coverage of tumor can be achieved. Accurate technique parameters compliance is necessary. IRE can be safely repeated in a case of local relapse or continued growth and no sign of distant metastases.

CONCLUSION

Literature data, as well as our case report, suggest that the addition of IRE to standard therapy for unresectable non-metastatic PCa may be justified in a selected group of patients. An indication for IRE may also be tumor recurrence after a previous electroporation.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492

2. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, Javle MM, Eads JR, Allen P, Ko AH, Engebretson A, Herman JM, Strickler JH, Benson AB 3rd, Urba S, Yee NS. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016 Aug 1;34(22):2654–2668. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.5561

3. Gong J, Tuli R, Shinde A, Hendifar AE. Meta-analyses of treatment standards for pancreatic cancer. Mol. Clin. Oncol. 2016;4:315–325. https://doi.org/10.3892/mco.2015.716
4. Vogel JA, van Veldhuisen E, Agnass P, Crezee J, Dijk F, Verheij J, et al. Time-dependent impact of irreversible electroporation on pancreas, liver, blood vessels and nerves: a systematic review of experimental studies. PLoS ONE. 2016;11(11):e0166987. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166987
5. Martin RC 2nd, Kwon D, Chalikonda S, Sellers M, Kotz E, Scoggins C, et al. Treatment of 200 Locally Advanced (Stage III) Pancreatic Adenocarcinoma Patients With Irreversible Electroporation Safety and Efficacy. Ann Surg 2015;262:486–494. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001441
6. Astakhov DA, Panchenkov DN, Ivanov YuV, Shablovsky OR, Kedrova AG, Soloviev NA, et al. Irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer. Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery. 2018;23(2):59–68. (In Russ.). https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018259-68
7. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691–1703. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369
8. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer N Engl J Med 2011;364:1817–1825. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923
9. Chiorean EG, Cheung WY, Giordano G, Kim G, Al-Batran SE. Real-world comparative effectiveness of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a systematic review. Ther Adv Med Oncol. 2019 May 19;11:1758835919850367. https://doi.org/10.1177/1758835919850367
10. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(17):1844–1853. https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324
11. Ionkin DA, Karelskaya NA, Stepanova YuA, Zemskov VM, Kozlova MN, Zhavoronkova OA, et al. Cryoablation for locally advanced pancreatic cancer. Annals of HPB surgery. 2018;23(2):37–49. (In Russ.). https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018237-49
12. Edd JF, Horowitz L, Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. IEEE Transactions on Bio-medical Engineering 2006;53:1409–1415. https://doi.org/10.1109/TBME.2006.873745
13. Narayanan G, Hosein PJ, Arora G, Barbery KJ, Froud T, Livingstone AS, et al. Percutaneous Irreversible Electroporation for Downstaging and Control of Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma. J Vasc Interv Radiol 2012;23:1613–1621. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.09.012

Список источников

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492
2. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, Javle MM, Eads JR, Allen P, Ko AH, Engebretson A, Herman JM, Strickler JH, Benson AB 3rd, Urba S, Yee NS. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016 Aug 1;34(22):2654–2668. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.5561
3. Gong J, Tuli R, Shinde A, Hendifar AE. Meta-analyses of treatment standards for pancreatic cancer. Mol. Clin. Oncol. 2016;4:315–325. https://doi.org/10.3892/mco.2015.716
4. Vogel JA, van Veldhuisen E, Agnass P, Crezee J, Dijk F, Verheij J, et al. Time-dependent impact of irreversible electroporation on pancreas, liver, blood vessels and nerves: a systematic review of experimental studies. PLoS ONE. 2016;11(11):e0166987. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166987
5. Martin RC 2nd, Kwon D, Chalikonda S, Sellers M, Kotz E, Scoggins C, et al. Treatment of 200 Locally Advanced (Stage III) Pancreatic Adenocarcinoma Patients With Irreversible Electroporation Safety and Efficacy. Ann Surg 2015;262:486–494. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001441
6. Астахов Д. А., Панченков Д. Н., Иванов Ю. В., Шабловский О. Р., Кедрова А. Г., Соловьев Н. А. и др. Необратимая электропорация при местнораспространенном раке поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии. 2018;23(2):59–68. https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018259-68
7. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691–1703. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369
8. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer N Engl J Med 2011;364:1817–1825. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923
9. Chiorean EG, Cheung WY, Giordano G, Kim G, Al-Batran SE. Real-world comparative effectiveness of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a systematic review. Ther Adv Med Oncol. 2019 May 19;11:1758835919850367. https://doi.org/10.1177/1758835919850367

10. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(17):1844–1853. https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324
11. Ионкин Д. А., Карельская Н. А., Степанова Ю. А., Земсков В. М., Козлова М. Н., Жаворонкова О. А. и др. Криодеструкция при местнораспространенном раке поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии. 2018;23(2):37–49. https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018237-49
12. Edd JF, Horowitz L, Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. IEEE Transactions on Bio-medical Engineering 2006;53:1409–1415. https://doi.org/10.1109/TBME.2006.873745
13. Narayanan G, Hosein PJ, Arora G, Barbery KJ, Froud T, Livingstone AS, et al. Percutaneous Irreversible Electroporation for Downstaging and Control of Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma. J Vasc Interv Radiol 2012;23:1613–1621. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.09.012

Information about authors:

Alexandr N. Polyakov✉ – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the oncology department of surgical treatment methods No. 7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5348-5011, SPIN: 9924-0256, AuthorID: 764535, Scopus Author ID: 57190413973

Danila V. Podluzhnyi – Cand. Sci. (Med.), head of the oncology department of surgical treatment methods No. 7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7375-3378, SPIN: 3537-3436, AuthorID: 583879, Scopus Author ID: 6506558213

Nikolay E. Kudashkin – Cand. Sci. (Med.), the senior researcher of the oncology department of surgical treatment methods No. 7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0504-585X, SPIN: 3574-8344, AuthorID: 865983, ResearcherID: R-8764-2019, Scopus Author ID: 54885375500

Igor S. Bazin – leading researcher of the second chemotherapeutic department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2624-9341, SPIN: 2186-5878, AuthorID: 266861, ResearchID: J-6618-2017, Scopus Author ID: 000326249341

Bela M. Medvedeva – Dr. Sci. (Med.), head of radiology department, scientific research institute of clinical and experimental radiology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1779-003X, SPIN: 1160-2169, AuthorID: 583878, Scopus Author ID: 56563956800

Anna Yu. Syskova – medical oncologist, department of chemotherapy No. 2, City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7163-2089, SPIN: 1676-6072, AuthorID: 1118447

Dayana M. Kantieva – oncologist of the second chemotherapeutic department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3953-0036, ResearchID: GLV-5759-2022

Yuriy I. Patyutko – Dr. Sci. (Med.), chief adviser of the oncology department of surgical treatment methods No. 7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9254-1346, AuthorID: 137980

Информация об авторах:

Поляков Александр Николаевич✉ – к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5348-5011, SPIN: 9924-0256, AuthorID: 764535, Scopus Author ID: 57190413973

Подлужный Данила Викторович – к.м.н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7375-3378, SPIN: 3537-3436, AuthorID: 583879, Scopus Author ID: 6506558213

Кудашкин Николай Евгеньевич – к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 7, (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0504-585X, SPIN: 3574-8344, AuthorID: 865983, ResearcherID: R-8764-2019, Scopus Author ID: 54885375500

Базин Игорь Сергеевич – ведущий научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2624-9341, SPIN: 2186-5878, AuthorID: 266861, ResearchID: J-6618-2017, Scopus Author ID: 000326249341

Медведева Бэла Михайловна – д.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1779-003X, SPIN: 1160-2169, AuthorID: 583878, Scopus Author ID: 56563956800

Сыскова Анна Юрьевна – врач-онколог отделения химиотерапии № 2, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7163-2089, SPIN: 1676-6072, AuthorID: 1118447

Кантиева Даяна Магомедовна – врач-онколог, отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3953-0036, ResearchID: GLV-5759-2022

Патютко Юрий Иванович – д.м.н., профессор, главный научный консультант онкологического отделения хирургических методов лечения № 7, (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9254-1346, AuthorID: 137980

Authors contribution:

Polyakov A. N. – research concept, writing the draft;

Podluzhnyi D. V. – follow on revision of the text;

Kudashkin N. E. – research concept;

Bazin I. S. – final conclusions;

Medvedeva B. M. – participation in development of curricula and their implementation;

Syskova A. Yu. – participation in development of curricula and their implementation;

Kantieva D. M. – methodology development;

Patyutko Yu. I. – research concept.

Вклад авторов:

Поляков А. Н. – концепция исследования, написание исходного текста;

Подлужный Д. В. – доработка текста;

Кудашкин Н. Е. – концепция исследования;

Базин И С. – итоговые выводы;

Медведева Б. М. – участие в разработке учебных программ и их реализации;

Сыскова А. Ю. – участие в разработке учебных программ и их реализации;

Кантиева Д. М. – развитие методологии;

Патютко Ю. И. – концепция исследования.

Исследования и практика в медицине 2022, Т. 9, № 4, С. 123-133

BY 4.0

ОБЗОР

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-12

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ В ЭПОХУ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

Н. Г. Кульченко[1]✉, Н. К. Дружинина[2], Г. И. Мяндина[1]

1. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
2. МГМСУ им. А. И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация

✉ kle-kni@mail.ru

Резюме

Российские и зарубежные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что мужчины могут иметь повышенный риск заболеваемости и смертности, связанных с COVID-19. Известно, из-за высокой экспрессии ACE2 в сперматогониях, клетках Лейдига и Сертоли, яичко, как орган продуцирующий мужские половые клетки, является потенциальной мишенью для вируса COVID-19, что отражается непосредственно на репродуктивном здоровье мужчины. На сегодняшний день известны несколько факторов влияния вирус SARS-CoV-2 на репродуктивную систему мужчины. Во-первых, при инфицировании вирус оказывает прямое повреждающее воздействие на само яичко с провокацией орхита. Во-вторых, высокая температура тела при воспалении способствует повышению температуры яичек, что может привести к ухудшению качества спермы. В-третьих, выраженная воспалительная реакция содействует циркуляции большого количества цитокинов и повреждению гемато-тестикулярного барьера. В-четвертых, повышенная активность иммуноцитов приводит к дисбалансу антиоксидантной системы мужчины, повышению уровня активных форм кислорода и формированию оксидативного стресса. В-пятых, дистрофия клеток Лейдига провоцирует развитие вторичного гипогонадизма. Таким образом, COVID-19, словно «многоликий Янус», имеет полисимптомное проявление, но при этом оказывает многофакторное воздействие на репродуктивную функцию мужчины.

Все эти факторы воздействия вируса SARS-CoV-2 на яичко необходимо учитывать при реабилитации пациента. Следует помнить, что ухудшение качества спермы наблюдается как в острый период заболевания коронавирусной инфекцией, так и в период выздоровления. Поэтому лабораторная оценка эякулята в динамике и его коррекция необходима лицам мужского пола, особенно тем, кто планирует реализовать свой репродуктивный потенциал.

Заключение. COVID-19 в целом оказывает негативное влияние на сперматогенез и мужскую фертильность. На сегодняшний день остаются до конца неизвестными сроки и степень восстановления репродуктивной функции мужчины после перенесенной коронавирусной инфекции. Поэтому как в ранний, так и в поздний период реабилитации мужчины репродуктивного возраста нуждаются в наблюдении андролога.

Ключевые слова:
COVID-19, SARS-CoV-2, мужское бесплодие, эякулят, орхоэпидидимит, тестостерон, сперматогенез, оксидативный стресс

Для корреспонденции:
Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация.
Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
E-mail: kle-kni@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4468-3670
SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Кульченко Н. Г., Дружинина Н. К., Мяндина Г. И. Мужское бесплодие в эпоху коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 123-133. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-12

Статья поступила в редакцию 11.08.2022; одобрена после рецензирования 14.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Кульченко Н. Г., Дружинина Н. К., Мяндина Г. И., 2022

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 123-133

REVIEW

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-12

MALE INFERTILITY ALONG WITH THE ERA OF CORONAVIRUS INFECTION SARS-COV-2

N. G. Kulchenko[1]✉, **N. K. Druzhinina**[2], **G. I. Myandina**[1]

1. Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
2. Moscow State Medical University named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

✉ kle-kni@mail.ru

Abstract

Russian and foreign epidemiological data suggest that males may have an increased risk of morbidity and mortality associated with COVID-19. It is known that due to the high expression of ACE2 in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells, the testicle, as an organ producing male germ cells, is a potential target for the COVID-19 virus, which directly affects the reproductive health of men. To date, several factors of the influence of the SARS-CoV-2 virus on the male reproductive system are known. To begin with, when infected, the virus has a direct damaging effect on the testicle itself with the provocation of orchitis. In addition to the previous statement, high body temperature during inflammation contributes to an increase in testicular temperature, which can lead to a deterioration in the quality of sperm. Furthermore, a pronounced inflammatory reaction promotes the circulation of a large number of cytokines and damage to the hemato-testicular barrier. Also, the increased activity of immunocytes leads to an imbalance of the antioxidant system of men, an increase in the level of reactive oxygen species and the formation of oxidative stress. In a Nutshell, Leydig cell dystrophy provokes the development of secondary hypogonadism. Thus, COVID-19, like a "multifaceted Janus", has a polysymptomatic manifestation, but at the same time has a multifactorial effect on the reproductive function of a man.

All these factors of the impact of the SARS-CoV-2 virus on the testicle must be considered when rehabilitating the patient. It should be kept in mind that the deterioration of sperm quality is observed both during the acute period of coronavirus infection and during recovery period. Therefore, laboratory evaluation of the ejaculate in dynamics and its correction is necessary for males, especially those who plan to realize their reproductive potential.

Conclusion. COVID-19 generally has a negative impact on spermatogenesis and male fertility. To date, the timing and degree of restoration of a man's reproductive function after a coronavirus infection remains completely unknown. Therefore, both in the early and late rehabilitation period, men of reproductive age need the supervision of an andrologist.

Keywords:
COVID-19, SARS-CoV-2, male infertility, ejaculate, orchoepididymitis, testosterone, spermatogenesis, oxidative stress

For correspondence:
Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Med.), urologist, ultrasound diagnostics doctor, the associate professor at the department of Human Anatomy, medical faculty, Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.
Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation
E-mail: kle-kni@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4468-3670
SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Funding: this work was not funded.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Kulchenko N. G., Druzhinina N. K., Myandina G. I. Male infertility along with the era of coronavirus infection SARS-CoV-2. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 123-133. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-12

The article was submitted 11.08.2022; approved after reviewing 14.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

ВВЕДЕНИЕ

В 2019 г. вирус COVID-19 (SARS-CoV-2) вызвал пандемию, повлекшею за собой несколько миллионов человеческих жертв, а также нанес колоссальный ущерб мировой экономике. Новая коронавирусная инфекция представляет опасность не только в острый период заболевания, но и в период реконвалесценции, проявляя себя различными осложнениями [1; 2]. С точки зрения урологической практики, особый интерес вызывает влияние SARS-CoV-2 на органы репродуктивной системы мужчин [3]. На сегодняшний день, как в русскоязычной [4; 5], так и в англоязычной литературе [6] описаны случаи потенциально негативного влияния данной инфекции на репродуктивную систему мужчины. Понимание патогенеза новой коронавирусной инфекции, а также осложнений, вызванных данным заболеванием, является приоритетной задачей, поставленной перед мировым врачебным сообществом. Выявлено, что мужчины болеют коронавирусом гораздо чаще, чем женщины, так как лица мужского пола чаще злоупотребляют курением, меньше занимаются спортом и в равной степени страдают ожирением [7]. Недавние отчеты показывают, что почти 54–79 % инфицированных SARS-CoV-2 – мужчины, что доказывает, что пол является фактором риска для COVID-19 [8; 9]. Было показано, что у женщин эстроген не только регулирует экспрессию ACE2 в дифференцированных эпителиальных клетках дыхательных путей, но и усиливает иммунный ответ [10]. Кроме того, до 60–82 % госпитализированных пациентов, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии по поводу тяжелого течения COVID-19, были лица мужского пола [11], при этом коэффициент летальности у мужчин в 1,7 раза выше, чем у женщин [12]. Среди мужчин наблюдается более высокая летальность во всех возрастных группах.

Коронавирусная инфекция может протекать как бессимптомно, так и в тяжелой форме [13], в связи с чем пациенты не уделяют достаточного внимания коррекции и профилактике возможных осложнений. При этом необходимо учесть, в некоторых случаях в лечении SARS-CoV-2 используют неспецифические противовирусные препараты, которые обладают гонадотоксическими эффектами. Поэтому, воздействие коронавирусной инфекции на фертильность мужчины требует дальнейшего изучения.

Условиями проникновения вирусной частицы COVID-19 в клетку является взаимодействие рецептора ACE2, сериновой протеазы TMPRSS2 и S белка [14]. Трансмембранная сериновая протеаза-2 (TMPRSS-2) расщепляет S-белок SARS-CoV-2, вызывая конформационные изменения, обеспечивающие слияние вируса и клетки хозяина, а рецепторы ACE2 являются промоторами транскрипции TMPRSS-2, способствуя проникновению вирусных частиц в клетки [15]. Рецепторы ACE2 присутствуют не только в эндотелиоцитах и альволоцитах, но и в эпителиоцитах проксимальных канальцев почки, в уротелиоцитах мочевого пузыря, в клетках Лейдига и Сертоли [4]. Следовательно, вирус SARS-CoV-2 способен поражать органы мочевыделительного тракта и репродуктивной системы мужчины. Liu X. и соавт. пришли к выводу, что соматические клетки в яичке могут быть более восприимчивы к атаке COVID-19, чем половые клетки на разных стадиях развития [16]. Так как, клетки Сертоли проявляют экспрессию к ACE2 почти на 90 % [16].

Несмотря на определенную степень освещенности вопроса патогенеза нарушения мужской фертильности на фоне коронавирусной эпидемии, на сегодняшний день остается много неясных вопросов, касающихся частоты возникновения патоспермии, ее длительности и возможности устранения.

Цель исследования: анализ литературных данных о степени влияния коронавирусной инфекции COVID-19 на мужскую фертильность.

Нами был проведен анализ литературы с использованием баз eLIBRARY, PubMed, Scopus, Web of Sience. Для поиска данных мы использовали следующие ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, мужское бесплодие, тестостерон, сперматогенез, оксидативный стресс, орхоэпидидимит. Анализ количества литературных источников в зависимости от применения ключевых слов представлен на рисунке 1.

Поиск литературы по вышеуказанным ключевым словам позволил выявить 929 статей, включающих как оригинальные, так и обзорные статьи (включая главы из книг). Мы не включали в анализ статьи, посвященные обзору литературы, наблюдения единичных клинических случаев, исследования экспериментального характера.

Воспалительные изменения в яичке, вызванные COVID-19

Наиболее важной частью мужской репродуктивной системы является яичко. В норме созревающие мужские половые клетки не контактируют с форменными элементами крови благодаря сформированному гемато-тестикулярному барьеру. Однако доказано, что в структурах яичка обнаружена экспрессия рецепторов ACE2, из-за чего вирус SARS-CoV-2 может проникать через этот барьер [17]. Стало известно, что наибольшая концентрация ACE2 присутствует в клетках Лейдига, соматических клетках извитых семенных канальцев, сперматогониях [18; 19]. В гораздо меньшей концентрации проявляется экспрессия ACE2 в семенных пузырьках, семявыносящем протоке, придатке яичка и в предстательной железе [20].

Высокая концентрация интерлейкинов, вырабатываемых в ответ на воспалительную реакцию, также способствует повреждению гематотестикулярного барьера [21]. Следовательно, учитывая патогенез коронавирусной инфекции, ожидаемо наблюдать у мужчин воспалительную реакцию в яичке, вплоть до развития патоспермии и гормональных нарушений, которые развиваются на фоне вирусной нагрузки, или косвенно через иммунный ответ [20].

На фоне симптомов поражения дыхательной системы при SARS-CoV-2 не все пациенты обращают внимание на поражение репродуктивных органов. Из 34 пациентов с COVID-19 у 19 % мужчин был дискомфорт в мошонке, свидетельствующий о вирусном орхите [22].

В другом проспективном исследовании (*n* = 91) сообщалось о наличии боли в яичках у 10,98 % госпитализированных пациентов с COVID-19 [23].

Carneiro F. et al. (2021), наблюдая 26 мужчин с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, не зафиксировали ни у кого из них жалоб на боль в мошонке. Однако у 42,3 % пациентов при ультразвуковом исследовании мошонки были выявлены признаки воспалительных изменений придатка яичка [24].

Исследование Yang M и соавт. позволило выявить у пациентов с COVID-19 нарушения строения яичка на микроскопическом уровне. Авторы выявили морфологические изменения в клетках Сертоли, снижение количества клеток Лейдига и лимфоцитарную инфильтрацию яичка [25]. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями: значительная лейкоцитарная и макрофагальная инфильтрация интерстиция яичка с признаками орхита [26]. Barton L. M. et al., выявили признаки атрофии яичка на микроскопическом уровне у мужчины 42 лет, погибшего от коронавирусной инфекции, при отсутствии макроскопических изменений [27]. Эти наблюдения отражают неблагоприятное влияние COVID-19 на мужскую репродуктивную систему.

Влияние коронавирусной инфекции на качество спермы

Коронавирусная инфекция ассоциируется с продолжительной лихорадкой, гипоксией, системным воспалением, а также токсическим действием препаратов, применяемых при лечении данной инфекции, что оказывает негативное влияние на сперматогенез [28].

Лихорадка является одним из распространенных симптомов COVID-19, а повышенная температура тела может нарушать сперматогенез. Если температура тела превышает 38,5 °C даже в течение ограниченного периода времени, это может оказать влияние на качество спермы на срок до 3 месяцев, поскольку идеальная температура для созревания мужских половых клеток должна быть ниже 35 °C (т.е. на 2 °C ниже внутренней температуры тела) [29]. Сообщалось о значительном снижении доли морфологически нормальных сперматозоидов у пациентов с COVID-19, и авторы связали этот факт с лихорадкой [30].

Кроме того, на сперматогенную функцию яичек оказывает влияние воспалительная реакция, которая протекает на фоне повышенной температуры тела,

Рис. 1. Анализ количества литературных источников по признаку применения ключевых слов.

Fig. 1. Quantitative analysis of literature sources relying on the keywords applied.

и сопровождается активацией иммунных клеток и повышением уровня медиаторов воспаления (интерфероны и цитокины). Gacci M и соавт. сообщили, что в когорте сексуально активных мужчин (*n* = 43), которые находились в стадии выздоровления от COVID-19, у 25 % была обнаружена олиго-азооспермия, которая находилась в прямой зависимости от тяжести клинического течения COVID-19. Кроме того, в этом исследовании сообщалось о повышении IL-6 в семенной жидкости у 76 % наблюдаемых пациентов, что еще раз указывает на то, что у выздоравливающих мужчин после коронавирусной инфекции сохраняется воспаление репродуктивного тракта [31]. Этот факт подтверждает исследование Li D. и соавт., которое демонстрировало присутствие вирусных частиц COVID-19 в эякуляте пациентов находящихся, как в острой фазе заболевания, так и у реконвалисцентов [32]. Другие китайские исследователи сообщили об отсутствии SARS-COV-2 в сперме двенадцати пациентов с COVID-19 [33]. Однако у 1/3 исследуемых пациентов были изменены параметры спермы [33]. Это еще раз подчеркивает, что инфицирование SARS-CoV-2 может отрицательно сказаться на мужской фертильности.

В свою очередь наблюдения ученых из Германии показали, что неблагоприятное воздействие коронавирусной инфекции на количество сперматозоидов и их подвижность наблюдалась только у пациентов с тяжелой клинической картиной COVID-19, т.е. у госпитализированных мужчин, в сравнении с субъектами имеющих легкую клиническую картину заболевания [34].

Исследование Мельникова И. А. и соавт. показало достоверное снижение общего количества, концентрации и активности сперматозоидов у пациентов, которые были инфицированы SARS-CoV-2 [35]. Авторы отметили интересный факт: олигозооспермия и астенозооспермия – признаки патоспермии были выявлены после бессимптомно перенесенной коронавирусной инфекции [35].

В проспективном исследовании, в котором наблюдались тридцать мужчин с диагнозом «острая инфекция SARS-CoV-2» было показано, что в среднем через 37 дней после верификации вируса общее количество сперматозоидов в эякуляте было снижено до 12,5 млн. в сравнении с мужчинами с SARS-CoV-2(–) того же возраста (p = 0,0024) [36].

Китайские ученые провели более долгосрочное исследование. В своей работе Guo T. H. et al. отметили, что концентрация и общее количество сперматозоидов, их прогрессивная подвижность были угнетены даже через 56 дней после выздоровления от COVID-19 [37]. Но, к 84 дню эти показатели значительно улучшались. На основании этих наблюдений авторы сделали заключение, что последствия инфицирования COVID-19 могут отражаться на показателях эякулята в течение 74 дней, а это полный цикл сперматогенеза – процесса образования зрелого сперматозоида из зародышевой клетки [37].

В другом исследовании было отмечено, что у пациентов, перенесших COVID-19, изначально сперматогенез был угнетен: снижение объема эякулята, прогрессирующей подвижности, морфологии сперматозоидов, концентрации сперматозоидов и количества сперматозоидов по сравнению с контрольной группой (p < 0,05) [19]. Авторы наблюдали увеличение количества сперматозоидов через 10–60 дней, в то время как прогрессирующая подвижность спермиев увеличивалась через 30–60 дней (p < 0,05) [19].

SARS-CoV-2 в семенной жидкости

Верификации частиц коронавирусной инфекции посвящено не большое количество работ. Их результаты весьма неоднозначны. Лишь в 1/3 исследований было обнаружено присутствие вируса в сперме.

В исследовании, которое заключалось в анализе влияния COVID-19 на показатели спермы у 12 пациентов с положительным результатом SARS-CoV-2, было сообщено о наличии вирусной РНК у одного мужчины [33].

В другом зарубежном исследовании было показано, что у 38 пациентов мужского пола (в возрасте старше 15 лет), у которых был зафиксирован положительный результат на COVID-19, РНК вируса SARS-CoV-2 была обнаружена в образцах спермы четырех пациентов с острой стадией воспаления и у двух пациентов в фазе выздоровления [32].

Наблюдения китайских ученых показали, что SARS-CoV-2 был обнаружен в сперме пациентов. а, значит, он может передаваться половым путем [37].

Другие более ранние работы Pan, F были посвящены анализу эякулята у пациентов (*n* = 34) с тяжелым острым респираторным синдромом на фоне коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) и у выздоравливающих людей [22]. В результате авторы не обнаружили частицы вируса в сперме. К сожалению, в этом наблюдении авторы не оценивали качественные показатели спермы у наблюдаемых пациентов.

Остальные исследования не выявили частицы коронавируса в семенной жидкости. Так, Kayaaslan B. и соавт. исследовали сперму у 16 госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2, средний возраст которых составил 33,5 года [38]. Ни у одного наблюдаемого пациента не было обнаружено вирусной РНК в сперме в острую фазу заболевания [38]. Точно так же не сообщалось об обнаружении вирусной РНК в семенной жидкости в аналогичном исследовании исследовании случай-контроль с участием 74 мужчин (средний возраст 34 года), которые были госпитализированы с подтвержденным положитель-

ным результатом на COVID-19 и впоследствии выздоравливали [39]. Авторы сообщили, что 14,9 % были бессимптомными (легкими), 41,9 % были классифицированы как умеренные, а 43,2 % имели тяжелую пневмонию [39]. Аналогичным образом вирусная РНК не была обнаружена в семенной жидкости 23 мужчин (в возрасте 20–62 лет) в острой фазе или в периоде выздоровления от COVID-19. Среднее время от постановки диагноза до получения образца спермы составило 32 дня [40].

Таким образом, однозначного ответа на вопрос о SARS-CoV-2 в семенной жидкости пока нет.

Влияние коронавирусной инфекции на уровень тестостерона в организме мужчины

В настоящее время известно, что в мужской репродуктивной системе самая высокая экспрессия ACE2 наблюдается в клетках Лейдига, которые вырабатывают мужской половой гормон – тестостерон [20]. Следовательно, обладая тропизмом к этому рецептору, SARS-CoV-2 поражает эндокринные клетки интерстиция яичка, может приводить к гормональному дисбалансу [20]. Поэтому актуальным является изучение наличия корреляции уровня тестостерона и тяжести течения коронавирусной инфекции, а также возможности и скорости восстановления показателей андрогенного профиля пациента.

Так, по данным Aboelnaga MM и соавт., среди пациентов, перенесших COVID-19 распространенность дефицита тестостерона составляет 50,9 % [41]. Уровень тестостерона был значительно ниже у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19: 9,04 ± 5,37 против 15,11 ± 5,2 ммоль/л у здоровых людей (p < 0,001) [42].

Salonia A. et al. оценивали уровень тестостерона в двух группах наблюдения: у пациентов, подвергнутых госпитализации (n = 286) с симптомами COVID-19 и у здоровых мужчин (n = 281) [43]. В результате, в когорте мужчин, получавших лечение в стационаре, почти у 90 % были признаки гипогонадизма, из них в 85 % случаев гипогонадизм носил вторичный характер. Также авторы зафиксировали, что низкий уровень тестостерона был связан с более высоким риском попадания мужчины в отделение интенсивной терапии и уровнем летальных исходов (p < 0,05) [43].

Исследователи из Нидерландов также выявили, что более низкие уровни общего и свободного тестостерона напрямую коррелируют с летальным исходом у мужчин с COVID-19. Уровень общего тестостерона ($T_{общ}$) составлял 1,85 нмоль/л у этих мужчин, а медиана уровня свободного тестостерона – 48,0 пмоль/л. [44].

Lanser L. et al. также обратил внимание на то, что у мужчин с тяжелым течением COVID-19 был более низкий уровень общего тестостерона ($T_{общ}$) в сыворотке крови, тогда как показатели лютеинизирующего гормона и эстрадиола были в пределах нормы [11]. Авторы считают, что дефицит Толщ был связан с повышенными уровнями С-реактивного белка (r = - 0,567, p < 0,001) и интерлейкина-6 (r = - 0,563, p < 0,001). Также исследователи отметили, что у мужчин со значениями $T_{общ}$ < 100 нг/дл риск летальных исходов был более чем в восемнадцать раз выше (ОШ 18,243; 95 % ДИ 2,301–144,639; p = 0,006) по сравнению с пациентами с уровнем $T_{общ}$ > 230 нг/дл [11].

Одновременно, ученые из Миссурийского университета исследовали связь концентрации тестостерона сыворотки крови, интерлейкина-6, С-реактивного белка с тяжестью течения COVID-19 [45]. Все показатели авторы измеряли в день поступления и на 3, 7, 14 и 28 дни после госпитализации. Также авторы сравнивали исходные концентрации гормонов у пациентов с тяжелым и легким течением COVID-19. Таким образом, у 66 мужчин с тяжелой формой COVID-19 медиана концентрации тестостерона была самой низкой в день госпитализации пациента 53 нг/дл против 151 нг/дл на третий день (p = 0,01). В свою очередь концентрация тестостерона обратно коррелировала с концентрацией интерлейкина 6 (β = –0,43; 95 % ДИ, от –0,52 до –0,17; p < 0,001) и С-реактивного белка (β = –0,38; 95 % ДИ, от –0,78 до –0,16; p = 0,004). У пациентов с тяжелой формой ковида уровень тестостерона возвращался к исходным значениям к 14 дню наблюдения. Это исследование показало, что у мужчин с тяжелой формой COVID-19 концентрация тестостерона отличается и примерно на 65–85 % ниже, чем у мужчин с более легким течением заболеванием [45].

Данные испанских исследователей демонстрируют, что уровень тестостерона в сыворотке крови является высокоточным предиктором выживаемости у пациентов мужского пола с COVID-19 (95 %, доверительный интервал от 0,8801 до 0,9761, p < 0,0001) [46].

Таким образом, коронавирусная инфекция способна изменять гормональный профиль пациента.

Влияние коронавирусной инфекции на уровень оксидативного стресса

Как указывалось выше, при коронавирусной инфекции развивается орхит с лейкоцитарной инфильтрацией органа. Известно, что лейкоциты способны образовывать активные формы кислорода (АФК) и свободные радикалы, которые нарушающего окислительно-восстановительный баланс. Следовательно, одним из осложнений COVID-19 является оксидативный стресс, который может спровоцировать мужское бесплодие.

Исследование Falahieh FM et al. было направлено это на изучение влияния вируса COVID-19 на окислительный статус и параметры спермы через 14 и 120 дней после постановки диагноза у пациентов

с инфекцией умеренной степени выраженности [47]. У всех пациентов оценивались основные параметры эякулята (концентрация, подвижность, морфология и жизнеспособность сперматозоидов). Уровень оксидативного стресса авторы определяли по показателям АФК, малонового диальдегида (МДА) и фрагментация ДНК сперматозоидов. В результате параметры спермы, включая подвижность сперматозоидов и целостность ДНК сперматозоидов, достоверно были ниже на 14 день и улучшились к 120 дню наблюдения за пациентами. При этом, авторы обратили внимание, что несмотря на положительную динамику показатели АФК и МДА семенной жидкости не достигли референтных значений через 120 дней после инфицирования COVID-19. Через 2 недели после верификации коронавирусной инфекции доля сперматозоидов с ДНК-фрагментацией составила 33,10 %, при этом, в динамике, к окончанию сроков наблюдения доля половых клеток с поврежденной ДНК значительно снизилась – на 21,76 % [47]. Таким образом, данное исследование показало, что вирус COVID-19 оказывает не только угнетающее действие на параметры спермограммы, но и провоцирует окислительным стресс, что требует коррекции у мужчин в реабилитационный период на протяжении не менее трех месяцев.

Другие зарубежные исследователи так же зафиксировали достоверно высокие уровни АФК в эякуляте мужчин через 20–60 дней верификации у них COVID-19 по сравнению с контрольной группой наблюдения ($p < 0,05$) [19].

Таким образом, вирус SARS-CoV-2 может оказывать как прямое повреждающее действие на мужские гонады, так и косвенное: нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, циркуляция большого количества цитокинов и АФК, которые могут вызывать нарушение образования половых клеток и секреции половых гормонов, приводящие к мужскому бесплодию.

Следует помнить, что ухудшение качества спермы наблюдается как в острый период заболевания коронавирусной инфекцией, так и в период выздоровления. Поэтому лабораторная оценка эякулята в динамике рекомендуется лицам мужского пола, особенно тем, кто планирует реализовать свой репродуктивный потенциал. Учитывая, что некоторые параметры спермограммы восстанавливаются в среднем через 60 дней, то представляется разумным избегать планирование беременности в этот период с целью снижения риска репродуктивных потерь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 в целом оказывает негативное влияние на сперматогенез и мужскую фертильность. На сегодняшний день остаются до конца неизвестным сроки и степень восстановления репродуктивной функции мужчины после перенесенной коронавирусной инфекции. Поэтому, как в ранний, так и в поздний период реабилитации мужчины репродуктивного возраста нуждаются в наблюдении андролога.

Список источников

1. Жуковская С. В. мл., Жуковская С. В. Влияние COVID-19 на мужскую фертильность: обзор литературы. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2020;10(6):701–709. https://doi.org/10.34883/pi.2020.10.6.006

2. Сатьянатх Р. К., Сороут Д., Джаячандра С., Ганди А., Кэкер С. Физиологические и клинические аспекты COVID-19. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020;24(3):201–206. https://doi.org/10.22363/2313-0245-2020-24-3-201-206

3. Aitken RJ. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? Andrology. 2021 Jan;9(1):48–52. https://doi.org/10.1111/andr.12859

4. Кузьменко А. В., Кузьменко В. В., Гяургиев Т. А. Особенности лечения пациентов с мужским фактором бесплодия в условиях пандемии COVID-19. РМЖ. 2020;13:10–12.

5. Сапожкова Ж. Ю. Влияние вируса SARS-CoV-2 на мужское бесплодие. Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2021;1(1):8–13. https://doi.org/10.14489/lcmp.2021.01.pp.008-013

6. Patel DP, Punjani N, Guo J, Alukal JP, Li PS, Hotaling JM. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. Fertil Steril. 2021 Apr;115(4):813–823. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.033

7. Nassau DE, Best JC, Kresch E, Gonzalez DC, Khodamoradi K, Ramasamy R. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. BJU Int. 2022 Feb;129(2):143–150. https://doi.org/10.1111/bju.15573

8. Castañeda-Babarro A, Arbillaga-Etxarri A, Gutiérrez-Santamaría B, Coca A. Physical Activity Change during COVID-19 Confinement. Int J Environ Res Public Health. 2020 Sep 21;17(18):6878. https://doi.org/10.3390/ijerph17186878

9. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. 2020 Oct 1;180(10):1345–1355. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539

10. Suba Z. Prevention and therapy of COVID-19 via exogenous estrogen treatment for both male and female patients. J Pharm Pharm Sci. 2020;23(1):75–85. https://doi.org/10.18433/jpps31069
11. Lanser L, Burkert FR, Thommes L, Egger A, Hoermann G, Kaser S, et al. Testosterone Deficiency Is a Risk Factor for Severe COVID-19. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 18;12:694083. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.694083
12. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of Sex and Gender on COVID-19 Outcomes in Europe. Biol Sex Differ. 2020;11(1):29. https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9
13. Качковский М. А. Реабилитация при тяжелом течении COVID-19 и профилактика развития постковидного синдрома. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье. 2021;11(6):5–12.
https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.6.covid.1
14. Malki MI. COVID-19 and male infertility: An overview of the disease. Medicine (Baltimore). 2022 Jul 8;101(27):e29401.
https://doi.org/10.1097/md.0000000000029401
15. Генералова Л. В., Бургасова О. А., Гущин В. А., Колобухина Л. В., Бакалин В. В., Тетова В. Б. и др. Особенности гуморального ответа у пациентов с COVID-19. Врач. 2021;32(12):5–11. https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-01
16. Liu X, Chen Y, Tang W, Zhang L, Chen W, Yan Z, et al. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. Sci China Life Sci. 2020 Jul;63(7):1006–1015. https://doi.org/10.1007/s11427-020-1705-0
17. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, Lee DK, Yarski MA, Smith AI, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. Endocrinology. 2004 Oct;145(10):4703–4711.
https://doi.org/10.1210/en.2004-0443
18. Illiano E, Trama F, Costantini E. Could COVID-19 have an impact on male fertility? Andrologia. 2020 Jul;52(6):e13654.
https://doi.org/10.1111/and.13654
19. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. Reproduction. 2021 Mar;161(3):319–331. https://doi.org/10.1530/rep-20-0382
20. Fu J, Zhou B, Zhang L, Balaji KS, Wei C, Liu X, et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. Mol Biol Rep. 2020 Jun;47(6):4383–4392. https://doi.org/10.1007/s11033-020-05478-4
21. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. Mol Syst Biol. 2020 Jul;16(7):e9610. https://doi.org/10.15252/msb.20209610
22. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. Fertil Steril. 2020 Jun;113(6):1135–1139. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024
23. Ediz C, Tavukcu HH, Akan S, Kizilkan YE, Alcin A, Oz K, et al. Is there any association of COVID-19 with testicular pain and epididymo-orchitis? Int J Clin Pract. 2021 Mar;75(3):e13753. https://doi.org/10.1111/ijcp.13753
24. Carneiro F, Teixeira TA, Bernardes FS, Pereira MS, Milani G, Duarte-Neto AN, et al. Radiological patterns of incidental epididymitis in mild-to-moderate COVID-19 patients revealed by colour Doppler ultrasound. Andrologia. 2021 May;53(4):e13973.
https://doi.org/10.1111/and.13973
25. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. Eur Urol Focus. 2020 Sep 15;6(5):1124–1129. https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009
26. Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, da Silva LFF, Malheiros DMAC, de Oliveira EP, Theodoro-Filho J, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. Histopathology. 2020 Aug;77(2):186–197. https://doi.org/10.1111/his.14160
27. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. Am J Clin Pathol. 2020 May 5;153(6):725–733. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062
28. Sheikhzadeh Hesari F, Hosseinzadeh SS, Asl Monadi Sardroud MA. Review of COVID-19 and male genital tract. Andrologia. 2021 Feb;53(1):e13914. https://doi.org/10.1111/and.13914
29. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. Reprod Biol Endocrinol. 2007 Apr 20;5:15.
https://doi.org/10.1186/1477-7827-5-15
30. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. Andrologia. 2021 Mar;53(2):e13912. https://doi.org/10.1111/and.13912
31. Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. Hum Reprod. 2021 May 17;36(6):1520–1529. https://doi.org/10.1093/humrep/deab026
32. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open. 2020 May 1;3(5):e208292. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292
33. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Ye G, Mao Y, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. J Med Virol. 2021 Jan;93(1):456–462. https://doi.org/10.1002/jmv.26259
34. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. Fertil Steril. 2020 Aug;114(2):233–238. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.028

35. Мельников И. А., Салехов С. А., Гайдуков С. Н., Безруков Р. В., Дыбов Ю. А. Патогенетические особенности влияния COVID-19 на фертильность спермы. International Journal of Medicine and Psychology. 2020;3(5):146–152.
36. Best JC, Kuchakulla M, Khodamoradi K, Lima TFN, Frech FS, Achua J, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in Human Semen and Effect on Total Sperm Number: A Prospective Observational Study. World J Mens Health. 2021 Jul;39(3):489–495. https://doi.org/10.5534/wjmh.200192
37. Guo TH, Sang MY, Bai S, Ma H, Wan YY, Jiang XH, et al. Semen parameters in men recovered from COVID-19. Asian J Androl. 2021 Sep-Oct;23(5):479–483. https://doi.org/10.4103/aja.aja_31_21
38. Kayaaslan B, Korukluoglu G, Hasanoglu I, Kalem AK, Eser F, Akinci E, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in Semen of Patients in the Acute Stage of COVID-19 Infection. Urol Int. 2020;104(9-10):678–683. https://doi.org/10.1159/000510531
39. Ruan Y, Hu B, Liu Z, Liu K, Jiang H, Li H, et al. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. Andrology. 2021 Jan;9(1):99–106. https://doi.org/10.1111/andr.12939
40. Paoli D, Pallotti F, Turriziani O, Mazzuti L, Antonelli G, Lenzi A, Lombardo F. SARS-CoV-2 presence in seminal fluid: Myth or reality. Andrology. 2021 Jan;9(1):23–26. https://doi.org/10.1111/andr.12825
41. Aboelnaga MM, Abdelrazek A, Abdullah N, El Shaer M. Late Impact of COVID-19 Pneumonia on Testosterone Levels in Recovered, Post-Hospitalized Male Patients. Journal of endocrinology and metabolism. 2021;11(3-4):76–82. https://doi.org/10.14740/jem749
42. Okçelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. Andrologia. 2021 Feb;53(1):e13909. https://doi.org/10.1111/and.13909
43. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Tassara M, Boeri L, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. Andrology. 2021 Jul;9(4):1043–1052. https://doi.org/10.1111/andr.12993
44. van Zeggeren IE, Boelen A, van de Beek D, Heijboer AC, Vlaar APJ, Brouwer MC. Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 patients Level of sex hormones in severe COVID-19. Medicine. 2021;100(34):e27072. https://doi.org/10.1097/md.0000000000027072
45. 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
46. Toscano-Guerra E, Gallo MM, Arrese-Munoz I, Gine A, Diaz-Troyano N, Gabriel-Medina P, et al. Recovery of serum testosterone levels is an accurate predictor of survival from COVID-19 in male patients. BMC Med. 2022 Mar 29;20(1):129. https://doi.org/10.1186/s12916-022-02345-w
47. Falahieh FM, Zarabadipour M, Mirani M, Abdiyan M, Dinparvar M, Alizadeh H, et al. Effects of moderate COVID-19 infection on semen oxidative status and parameters 14 and 120 days after diagnosis. Reprod Fertil Dev. 2021 Oct;33(12):683–690. https://doi.org/10.1071/rd21153

References

1. Zhukovskaya SJr, Zhukovskaya SV. COVID-19 impact on male fertility: review. Reproductive Health Eastern Europe 2020;10(6):701–709. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/pi.2020.10.6.006
2. Satyanath RK, Sorout J, Jayachandra S, Gandhi A, Kacker S. Physiological and clinical aspects in COVID-19. RUDN Journal of Medicine. 2020;24(3):201–206. (In Russ.). https://doi.org/10.22363/2313-0245-2020-24-3-201-206
3. Aitken RJ. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? Andrology. 2021 Jan;9(1):48–52. https://doi.org/10.1111/andr.12859
4. Kuzmenko AV, Kuzmenko VV, Gyaurgiev TA. Treatment characteristics of patients with male factor infertility in COVID-19. Russian Medical Journal. 2020;13:10–12. (In Russ.).
5. Sapozhkova ZhYu. Viral Effect of SARS-Cov-2 on male infertility. Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy. 2021;1(1):8–13. (In Russ.). https://doi.org/10.14489/lcmp.2021.01.pp.008-013
6. Patel DP, Punjani N, Guo J, Alukal JP, Li PS, Hotaling JM. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. Fertil Steril. 2021 Apr;115(4):813–823. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.033
7. Nassau DE, Best JC, Kresch E, Gonzalez DC, Khodamoradi K, Ramasamy R. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. BJU Int. 2022 Feb;129(2):143–150. https://doi.org/10.1111/bju.15573
8. Castañeda-Babarro A, Arbillaga-Etxarri A, Gutiérrez-Santamaría B, Coca A. Physical Activity Change during COVID-19 Confinement. Int J Environ Res Public Health. 2020 Sep 21;17(18):6878. https://doi.org/10.3390/ijerph17186878
9. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. 2020 Oct 1;180(10):1345–1355. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539
10. Suba Z. Prevention and therapy of COVID-19 via exogenous estrogen treatment for both male and female patients. J Pharm Pharm Sci. 2020;23(1):75–85. https://doi.org/10.18433/jpps31069
11. Lanser L, Burkert FR, Thommes L, Egger A, Hoermann G, Kaser S, et al. Testosterone Deficiency Is a Risk Factor for Severe COVID-19. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 18;12:694083. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.694083

12. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of Sex and Gender on COVID-19 Outcomes in Europe. Biol Sex Differ. 2020;11(1):29. https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9
13. Kachkovskii MA. Rehabilitation in severe COVID-19 and prevention of the development of post-COVID-19 syndrome. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health). 2021;11(6):5–12. (In Russ.). https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.6.covid.1
14. Malki MI. COVID-19 and male infertility: An overview of the disease. Medicine (Baltimore). 2022 Jul 8;101(27):e29401. https://doi.org/10.1097/md.0000000000029401
15. Generalova LV, Burgasova OA, Gushchin VA, Kolobukhina LV, Bakalin VV, Tetova VB, et al. The features of a humoral response in patients with COVID-19. The Doctor. 2021;32(12):5–11. (In Russ.). https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-01
16. Liu X, Chen Y, Tang W, Zhang L, Chen W, Yan Z, et al. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. Sci China Life Sci. 2020 Jul;63(7):1006–1015. https://doi.org/10.1007/s11427-020-1705-0
17. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, Lee DK, Yarski MA, Smith AI, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. Endocrinology. 2004 Oct;145(10):4703–4711. https://doi.org/10.1210/en.2004-0443
18. Illiano E, Trama F, Costantini E. Could COVID-19 have an impact on male fertility? Andrologia. 2020 Jul;52(6):e13654. https://doi.org/10.1111/and.13654
19. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. Reproduction. 2021 Mar;161(3):319–331. https://doi.org/10.1530/rep-20-0382
20. Fu J, Zhou B, Zhang L, Balaji KS, Wei C, Liu X, et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. Mol Biol Rep. 2020 Jun;47(6):4383–4392. https://doi.org/10.1007/s11033-020-05478-4
21. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. Mol Syst Biol. 2020 Jul;16(7):e9610. https://doi.org/10.15252/msb.20209610
22. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. Fertil Steril. 2020 Jun;113(6):1135–1139. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024
23. Ediz C, Tavukcu HH, Akan S, Kizilkan YE, Alcin A, Oz K, et al. Is there any association of COVID-19 with testicular pain and epididymo-orchitis? Int J Clin Pract. 2021 Mar;75(3):e13753. https://doi.org/10.1111/ijcp.13753
24. Carneiro F, Teixeira TA, Bernardes FS, Pereira MS, Milani G, Duarte-Neto AN, et al. Radiological patterns of incidental epididymitis in mild-to-moderate COVID-19 patients revealed by colour Doppler ultrasound. Andrologia. 2021 May;53(4):e13973. https://doi.org/10.1111/and.13973
25. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. Eur Urol Focus. 2020 Sep 15;6(5):1124–1129. https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009
26. Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, da Silva LFF, Malheiros DMAC, de Oliveira EP, Theodoro-Filho J, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. Histopathology. 2020 Aug;77(2):186–197. https://doi.org/10.1111/his.14160
27. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. Am J Clin Pathol. 2020 May 5;153(6):725–733. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062
28. Sheikhzadeh Hesari F, Hosseinzadeh SS, Asl Monadi Sardroud MA. Review of COVID-19 and male genital tract. Andrologia. 2021 Feb;53(1):e13914. https://doi.org/10.1111/and.13914
29. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. Reprod Biol Endocrinol. 2007 Apr 20;5:15. https://doi.org/10.1186/1477-7827-5-15
30. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. Andrologia. 2021 Mar;53(2):e13912. https://doi.org/10.1111/and.13912
31. Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. Hum Reprod. 2021 May 17;36(6):1520–1529. https://doi.org/10.1093/humrep/deab026
32. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open. 2020 May 1;3(5):e208292. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292
33. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Ye G, Mao Y, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. J Med Virol. 2021 Jan;93(1):456–462. https://doi.org/10.1002/jmv.26259
34. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. Fertil Steril. 2020 Aug;114(2):233–238. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.028
35. Melnikov IA, Salekhov SA, Gaydukov SN, Bezrukov RV, Dybov YuA. Pathogenetic features of the influence of COVID-19 on sperm fertility. International Journal of Medicine and Psychology. 2020;3(5):146–152. (In Russ.).
36. Best JC, Kuchakulla M, Khodamoradi K, Lima TFN, Frech FS, Achua J, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in Human Semen and Effect on Total Sperm Number: A Prospective Observational Study. World J Mens Health. 2021 Jul;39(3):489–495. https://doi.org/10.5534/wjmh.200192

37. Guo TH, Sang MY, Bai S, Ma H, Wan YY, Jiang XH, et al. Semen parameters in men recovered from COVID-19. Asian J Androl. 2021 Sep-Oct;23(5):479–483. https://doi.org/10.4103/aja.aja_31_21
38. Kayaaslan B, Korukluoglu G, Hasanoglu I, Kalem AK, Eser F, Akinci E, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in Semen of Patients in the Acute Stage of COVID-19 Infection. Urol Int. 2020;104(9-10):678–683. https://doi.org/10.1159/000510531
39. Ruan Y, Hu B, Liu Z, Liu K, Jiang H, Li H, et al. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. Andrology. 2021 Jan;9(1):99–106. https://doi.org/10.1111/andr.12939
40. Paoli D, Pallotti F, Turriziani O, Mazzuti L, Antonelli G, Lenzi A, Lombardo F. SARS-CoV-2 presence in seminal fluid: Myth or reality. Andrology. 2021 Jan;9(1):23–26. https://doi.org/10.1111/andr.12825
41. Aboelnaga MM, Abdelrazek A, Abdullah N, El Shaer M. Late Impact of COVID-19 Pneumonia on Testosterone Levels in Recovered, Post-Hospitalized Male Patients. Journal of endocrinology and metabolism. 2021;11(3-4):76–82. https://doi.org/10.14740/jem749
42. Okçelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. Andrologia. 2021 Feb;53(1):e13909. https://doi.org/10.1111/and.13909
43. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Tassara M, Boeri L, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. Andrology. 2021 Jul;9(4):1043–1052. https://doi.org/10.1111/andr.12993
44. van Zeggeren IE, Boelen A, van de Beek D, Heijboer AC, Vlaar APJ, Brouwer MC. Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 patients Level of sex hormones in severe COVID-19. Medicine. 2021;100(34):e27072. https://doi.org/10.1097/md.0000000000027072
45. 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
46. Toscano-Guerra E, Gallo MM, Arrese-Munoz I, Gine A, Diaz-Troyano N, Gabriel-Medina P, et al. Recovery of serum testosterone levels is an accurate predictor of survival from COVID-19 in male patients. BMC Med. 2022 Mar 29;20(1):129. https://doi.org/10.1186/s12916-022-02345-w
47. Falahieh FM, Zarabadipour M, Mirani M, Abdiyan M, Dinparvar M, Alizadeh H, et al. Effects of moderate COVID-19 infection on semen oxidative status and parameters 14 and 120 days after diagnosis. Reprod Fertil Dev. 2021 Oct;33(12):683–690. https://doi.org/10.1071/rd21153

Информация об авторах:

Кульченко Нина Геннадьевна✉ – к.м.н., врач–уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4468-3670, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Дружинина Надежда Константиновна – ординатор кафедры урологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3277-6068, SPIN: 2017-0926, AuthorID: 1074829

Мяндина Галина Ивановна – д.б.н., профессор кафедры биологии и общей генетики Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7613-326X, SPIN: 2635-2234, AuthorID: 90610

Information about authors:

Nina G. Kulchenko✉ – Cand. Sci. (Med.), urologist, associate professor, ultrasound diagnostics doctor, department of human anatomy, medical faculty, Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4468-3670, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Druzhinina Nadezhda Konstantinovna – resident of the urology department, Moscow State Medical University named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3277-6068, SPIN: 2017-0926, AuthorID: 1074829

Galina I. Myandina – Dr. Sci. (Biol.), professor, department of biology and general genetics, medical faculty, Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7613-326X, SPIN: 2635-2234, AuthorID: 90610

Вклад авторов:

Кульченко Н. Г. – концепция и дизайн исследования, написание текста;
Дружинина Н. Г. – сбор, анализ данных, оформление библиографии;
Мяндина Г. И. – научное редактирование.

Authors contribution:

Kulchenko N. G. – research concept and design, text writing;
Druzhinina N. K. – collection, analysis of data, bibliography design;
Myandina G. I. – scientific editing.

Исследования и практика в медицине 2022, Т. 9, № 4, С. 134-146

BY 4.0

ОБЗОР

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-13

ГЛОБАЛЬНОЕ БРЕМЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА

Е. А. Медведева[1,5]✉, Г. Г. Марьин[2], А. А. Лещенко[3], М. В. Черногорова[4,5], М. Б. Долгова[5], Д. А. Назаров[3], С. А. Иванов[6,7,8]

1. МГМСУ им. А. И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация
2. РМАНПО, г. Москва, Российская Федерация
3. Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко, г. Москва, Российская Федерация
4. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, г. Москва, Российская Федерация
5. Подольская областная клиническая больница, г. Подольск, Российская Федерация
6. МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация
7. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация
8. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ evgeniya0103med@yandex.ru

Резюме

Несколько десятилетий назад колоректальный рак (КРР) диагностировался значительно реже. В настоящее время это четвертый, а в некоторых странах и третий по смертности рак в мире, от которого ежегодно умирает около миллиона человек. Большинство опухолей толстой кишки развиваются в результате многоступенчатого процесса, включающего ряд гистологических, морфологических и генетических изменений, частота обнаружения которых увеличиваются с возрастом пациента. Своевременный скрининг, направленный на выявление и удаление предраковых новообразований на ранних стадиях, может привести к существенному снижению заболеваемости КРР. Несмотря на это в настоящее время диагностируемый уровень КРР в повседневной клинической практике относительно низок, тем не менее, прогнозируется, что при персонализированном, основанном на индивидуальных данных анамнеза, скрининге КРР частота его выявления значительно возрастет. Практикующему врачу необходимо помнить о факторах риска, приводящих к КРР и различных стадиях развития заболевания, чтобы рекомендовать соответствующие стратегии скрининга. Использование анкетирования, включающего факторы риска, при сборе анамнеза позволит сократить экономические затраты и не пропустить когорту пациентов, нуждающихся в детальном обследовании.

Цель обзора – представить современные данные по эпидемиологии КРР и факторам риска, способствующим возникновению КРР.

Выполнен литературный обзор статей (оригинальные исследования и обзоры), опубликованных в период с 2016 по февраль 2022 гг., посвященных изучению факторов риска возникновения КРР. Использованы методы библиографического, информационного и семантического поиска источников в базах данных Google PubMed, Scopus. В статье подробно рассмотрена эпидемиология и освещены модифицированные и немодифицированные факторы риски КРР, в том числе рамках различных возрастных категориях. Подробно представлены данные о раннем КРР у молодых людей – клинические и молекулярные особенности, роль наследственного фактора в развитии.

Ключевые слова:
колоректальный рак, факторы риски (модифицированные, немодифицированные), эпидемиология колоректального рака, генетические и клинические характеристики наследственных колоректальных раков, методы диагностики

Для корреспонденции:
Медведева Евгения Александровна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация; врач гастроэнтеролог обособленного структурного подразделения № 3, ГБУЗ МО «Подольская областная больница», г. Подольск, Российская Федерация.
Адрес: 127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1
Адрес: 142110, Российская Федерация, г. Подольск, ул. Кирова, д. 38
E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7786-3777
SPIN: 7164-3821, AuthorID: 950179

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Медведева Е. А., Марьин Г. Г., Лещенко А. А., Черногорова М. В., Долгова М. Б., Назаров Д. А., Иванов С. А. Глобальное бремя колоректального рака: эпидемиология, факторы риска. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 134-146. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-13

Статья поступила в редакцию 29.08.2022; одобрена после рецензирования 24.10.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Медведева Е. А., Марьин Г. Г., Лещенко А. А., Черногорова М. В., Долгова М. Б., Назаров Д. А., Иванов С. А., 2022

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 134-146

REVIEW

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-13

GLOBAL BURDEN OF COLORECTAL CANCER: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS

E. A. Medvedeva[1,5]✉, G. G. Maryin[2], A. A. Leshchenko[3], M. V. Chernogorova[4,5], M. B. Dolgova[5], D. A. Nazarov[3], S. A. Ivanov[6,7,8]

1. Moscow State Medical University named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation
2. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation
3. N. N. Burdenko Academician Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation
4. Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russian Federation
5. Podolsk Regional Clinical Hospital, Podolsk, Russian Federation
6. A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation
7. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
8. Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ evgeniya0103med@yandex.ru

Abstract

A few decades ago, colorectal cancer (CRC) was diagnosed much less frequently. It is currently the fourth and in some countries the third most lethal cancer in the world, with about one million deaths each year. Most colon tumors develop as a result of a multi-step process involving a number of histological, morphological and genetic changes, the frequency of detection of which increases with the age of the patient. Timely screening aimed at identifying and removing precancerous neoplasms in the early stages can lead to a significant reduction in the incidence of CRC. Despite this, the currently diagnosed rate of CRC in everyday clinical practice is relatively low, however, it is predicted that with personalized, based on anamnesis, screening for CRC, the frequency of its detection will increase significantly. The practitioner needs to be aware of the risk factors leading to CRC and the various stages of disease progression in order to recommend appropriate screening strategies. The use of a surveys that includes risk factors in the collection of anamnesis will reduce economic costs and not miss a cohort of patients who need a detailed examination.
The purpose of the review is to present current data on the epidemiology of CRC and risk factors contributing to the occurrence of CRC.
A literature review of articles (original studies and reviews) published between 2016 and February 2022 on the study of risk factors for CRC was performed. The methods of bibliographic, informational and semantic search of sources in the databases of Google PubMed, Scopus were used. The article discusses in detail the epidemiology and highlights the modified and non-modified risk factors for CRC, including within different age categories. Data on early CRC in young people are presented in detail and carry clinical and molecular features, as well as the role of the hereditary factor in development.

Keywords:
colorectal cancer, risk factors (modified, unmodified), epidemiology of colorectal cancer, genetic and clinical characteristics of hereditary colorectal cancers, diagnostic methods.

For correspondence:
Evgeniya A. Medvedeva – Cand. Sci. (Med.), assistant at the department of propaedeutics of internal diseases and gastroenterology, Moscow State Medical University named after A. I. Evdokimova, Moscow, Russian Federation; gastroenterologist of a separate structural unit No. 3 of the Podolsk Regional Clinical Hospital, Podolsk, Russian Federation.
Address: 20/1 Delegatskaya str., Moscow 127473, Russian Federation
Address: 38 Kirova str., Podolsk 142110, Russian Federation
E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7786-3777
SPIN: 7164-3821, AuthorID: 950179

Funding: this work was not funded.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Medvedeva E. A., Maryin G. G., Leshchenko A. A., Chernogorova M. V., Dolgova M. B., Nazarov D. A., Ivanov S. A. Global burden of colorectal cancer: epidemiology, risk factors. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 134-146. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-13

The article was submitted 29.08.2022; approved after reviewing 24.10.2022; accepted for publication 23.12.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является третьей по значимости причиной смерти от рака [1; 2]. В России, несмотря на значительный рост количества скрининговых исследований в ряде регионов, по-прежнему высока запущенность КРР (диагностика на поздней стадии или как «находка» при вскрытии тел) и одногодичная летальность. Неуклонный рост злокачественных новообразований (ЗНО) может быть связан, как и с влиянием средовых факторов, так и с возможностью диагностики – широким внедрением высокотехнологичных методов исследования в медицине в последние двадцать лет. Что позволяет выявлять не только ранние формы ЗНО, но и предраковые состояния. К сожалению, несмотря на инструментальные возможности медицины, наибольшее количество рака по-прежнему диагностируется на поздних сроках заболевания.

Эпидемиология колоректального рака

Ежегодно, ожидаемая заболеваемость КРР в мире составляет около 1,8 млн. новых случаев [2], а летальность – около 880 000 человек [2; 3]. Данные крупных научных исследований свидетельствуют о том, что наибольшее количество новых случаев КРР в 2020–2021 гг. выявили в Китае (более 500 тыс.), США (150 тыс.) и Японии (148 тыс.), Россия заняла почетное четверное место (более 77 тыс.) [3]. В странах Северной Америки КРР занимает четвертое место. А в странах Латинской Америки, Азии и Европы КРР вышел на 3 место по встречаемости среди всех новообразований [2; 3].

Всестороннее демографическое исследование семи стран с высоким уровнем дохода свидетельствует о росте заболеваемости раннего КРР [4]. Частота рака толстой кишки увеличилась в последнее десятилетие у пациентов в возрасте 40–49 лет в Дании, Новой Зеландии, Австралии и Соединенном Королевстве. Аналогичная тенденция была отмечена при раке прямой кишки, у лиц молодого возраста в Канаде, Австралии и Соединенном Королевстве [4]. Наравне с этим отмечена стабилизация заболеваемости с поздним началом КРР в Австралии, Канаде, Дании, Ирландии, Новой Зеландии, Норвегии и Соединенном Королевстве [4]. Тем не менее в Соединенных Штатах смертность от рака прямой кишки у пациентов в возрасте до 55 лет увеличилась на 1 % [3; 4]. В азиатской популяции (данные из Кореи, Тайваня и Японии) аналогичная тенденцию к росту для обоих полов, за исключением Гонконга, где рак прямой кишки чаще встречается у мужчин, чем у женщин [3; 4].

Согласно литературным данным 5-летняя выживаемость при КРР составляет 91 % для пациентов с КРР I стадии и 82 % для II стадии [1]. Большинство КРР выявляется на более поздних стадиях со снижением выживаемости до 12 % для КРР IV стадии [1; 3]. Плохой прогноз подчеркивает необходимость новых диагностических и прогностических биомаркеров, чтобы избежать смертей, связанных с КРР. В настоящее время усилия по скринингу включают ректороманосигмоскопию и колоноскопию, которые значительно снижают смертность от КРР. Неинвазивные методы, использующие анализы крови и кала, повышают соответствие скринингу по КРР [5].

В настоящее время выявлено большое количество факторов, влияющих на риск возникновения КРР, которые можно разделить на немодифицируемые (возраст, пол, этническая принадлежность, наследственность) и модифицируемые (ожирение, отсутствие физической активности, неправильное питание, употребление алкоголя и курение, коморбидность, прием лекарственных препаратов и др.) [5–7].

Немодифицированные факторы

Возраст

Возраст является основным фактором риска спорадического КРР [2]. Заболеваемость раком толстой кишки начинает значительно увеличиваться в возрасте от 40 до 50 лет, с прогрессом частоты выявления рака в каждое последующее десятилетие [2].

Новой тенденцией последних двух десятилетий является рост заболеваемости КРР в более молодом возрасте (до 50 лет) [2; 3; 6–8]. Пациенты такого возраста, относятся к группе среднего риска и им, как правило, не рекомендуют скрининг на КРР [6; 8]. Значительное увеличение риска возникновения КРР у молодых пациентов связывают с наследственной предрасположенностью [3; 6; 8–11]. КРР с ранним началом является гетерогенным заболеванием, и появляется все больше доказательств того, что эта популяция пациентов имеет характерный молекулярный профиль, сильно отличающийся от случаев КРР с поздним началом [10]. Ранний КРР, как правило, характеризуется поздней диагностикой, распространенностью по площади, высокой вероятностью малигнизации, быстрым прогрессированием и риском рецидива [10–13]. Молодые пациенты также подвержены более высокому риску долгосрочных и поздних последствий КРР [10–13]. Литературный обзор 55 статей, посвященных молодым пациентам с КРР показал, что наиболее частыми локализациями рака (до 54 %) были сигмовидная и прямая кишка [10–13]. С морфологической позиции в среднем каждый четвертый КРР у молодых пациентов представлял собой муцинозную или перстневидно-клеточную карциному, и каждый третий пациент имел недифференцированный рак [10–13]. Наличие изменений в таких генах как

PRL, RBM3, Wrap53, p53 являются потенциальными прогностическими биомаркерами для старта раннего КРР [14]. По данным мета-анализа 20 исследований также значимыми факторами риска рака молодых являются: КРР в анамнезе у родственника первой степени родства (относительный риск [ОР] 4,21, 95 % ДИ 2,61–6,79), гиперлипидемия (ОР 1,62, 95 % ДИ 1,22–2,13), ожирение (ОР 1,54, 95 % ДИ 1,01–2,35) и потребление алкоголя (ОР для высоких по сравнению с непьющими 1,71, 95 % ДИ 1,62–1,80) [2; 15].

Пол

Исследования гендерных особенностей при КРР свидетельствуют об различиях между полами в частоте, локализации и выживаемости. Некоторые особенности могут быть, частично, объяснены экологическими и поведенческими факторами [1–3].

Согласно результатам Kim S. E. et al. (2015) заболеваемость и смертность среди пациентов старше 65 лет выше у женщин по сравнению с мужчинами, у женщин также ниже 5-летняя выживаемость [1; 3; 10; 16]. Однако у женщин в пременопаузе наблюдается обратное [1, 3, 10, 16]. Существуют гендерные различия локализации КРР: женщины более склонны к правостороннему КРР, который связан с более агрессивным типом по сравнению с левосторонним, более распространенным у мужчин [1; 3; 16]. Существуют также молекулярные половые различия, при которых у женщин выше количество протоонкогена B-Raf, мутаций серин/треонинкиназы (BRAF) и более высокий статус микросателлитной нестабильности (MSI) по сравнению с мужчинами, в то время как у мужчин выше количество протоонкогена NRAS и мутаций GTPase (NRAS) [1; 16].

Этническая принадлежность

Текущие статистические данные, касающиеся заболеваемости раком и показателей смертности от рака, ясно показывают, что у определенных расовых/этнических меньшинств больше шансов быть диагностированными и/или умереть от рака [2; 3]. По сравнению с европеоидной расой заболеваемость и смертность у пациентов негроидной расы на 28 % и 60 % выше, соответственно [2–4]. Однако даже внутри европеоидной расы существуют особенности: общий уровень заболеваемости КРР у латиноамериканцев ниже, чем у неиспаноязычного белого населения (латиноамериканцы: 35,5 на 100 000 населения; неиспаноязычное белое население 40,2 на 100 000 населения), однако заболеваемость у латиноамериканцев продолжает расти, в отличие от неиспаноязычного белого населения, у которых наблюдается снижение. Это неравенство еще больше выражено у лиц молодого возраста [2–4]. Несмотря на то, что причина различий связана с генетическими факторами и факторами окружающей среды, роль конкретных генов / мутаций в каждой популяции до сих пор полностью не изучена [2–4]. В популяционном исследовании (n = 950 377) установлено, что у пациентов негроидной расы, по сравнению с монголоидной расой, выше шансы метастазирования и ниже выживаемость [2–4].

Семейный анамнез

В ряде популяционных исследований выявлено, что примерно у 35 % пациентов с КРР в семейном анамнезе заболевание связано с генетическими факторами, общим воздействием какого-то фактора внутри семьи или и тем, и другим [15–17]. Наше понимание семейной предрасположенности к КРР и онкологическим синдромам быстро возросло благодаря достижениям в технологиях секвенирования нового поколения [18]. В результате произошел переход от генетического тестирования на конкретные наследственные синдромы рака, основанные только на клинических критериях, к одновременному тестированию нескольких генов на варианты, связанные с раком [18]. Некоторые семьи с КРР в анамнезе имеют генетические варианты, которые вызывают КРР с высокой или умеренной пенетрантностью, но на них приходится всего 5–10 % случаев КРР [13; 15–17]. Большинство случаев КРР возникает в результате накопления вариантов генов в слизистой оболочке толстой кишки и аденомах (спорадический КРР) из-за влияния образа жизни, факторов окружающей среды и старения. От 20 до 30 % всех случаев КРР и/или аденом часто развиваются у родственников (семейная кластеризация) и поэтому иногда называются семейным КРР [13; 15–17]. У пациентов с наследственным КРР, имеющие ген-возбудитель, как правило, он характеризуется ранним началом, синхронным / метахронным канцерогенезом и множественными видами рака других органов [19]. По прогнозам ранние формы КРР (у лиц моложе 50 лет) к 2030 г. составят от 10 до 25 % новых диагнозов [17–20]. Однако осведомленность врача общей практики о наследственном КРР в России крайне низка.

Согласно руководству 2020 г. Японского общества по раку толстой и прямой кишки (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, JSCCR), существуют два репрезентативных наследственных КРР: семейный аденоматозный полипоз (САП) и синдромом Линча [19]. Несмотря на то, что синдром Линча является наиболее распространенным заболеванием среди наследственных КРР, но в связи с отсутствием клинической симптоматики на ранних этапах его не редко пропускают врачи в повседневной практике. Ранее синдром Линча назывался наследственным неполипозным КРР, однако современные исследования подтвердили, что при данном синдроме возникают полипы [19]. При САП, количество полипов в толстой кишке составляет нередко более 100, реже

Таблица 1. Генетические и клинические характеристики наследственных колоректальных раков; адаптировано согласно руководству 2020 года Японского общества по раку толстой и прямой кишки (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, JSCCR) [19]
Table 1. Genetic and clinical characteristics of hereditary colorectal cancers, adapted according to the 2020 guidelines of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) [19]

Схема наследования / Inheritance pattern	Генетическая патология / Genetic pathology	Каузальный ген / Causal gene	Частота / Frequency	Количество колоректальных полипов / quantities of colorectal polyps	Гистология полипа / Polyp histological features	Риск развития колоректального рака / Colorectal cancer risk	Полипоз вне толстой кишки / Extra-colonic polyposis	Неопластические поражения, отличающиеся от колоректального рака / Neoplasms different from colorectal cancer
Аутосомно-доминантный / Autosomal dominant	Семейный аденоматозный полипоз / Familial adenomatous polyposis	*APC (5q22.2)*	1/20 000–1/10 000	Обычно ≥ 100 (< 100 при ослабленном типе) / Usually ≥ 100 (< 100 with weakened type)	Аденома / Adenoma	Примерно 50 % у лиц в возрасте 40 лет, почти 100 % у лиц старше 60 лет. / Approximately 50 % in persons aged 40 years, almost 100 % in persons over 60 years.	Желудок и двенадцатиперстная кишка / Stomach and duodenum	Рак желудка, двенадцатиперстной/ампулярной кишки, десмоидная опухоль, остеома, папиллярный рак щитовидной железы, опухоль головного мозга, гепатобластома и др. / Gastric cancer, duodenum/ampullary intestine, desmoid tumor, osteoma, papillary thyroid cancer, brain tumor, hepatoblastoma, etc.
Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive	*MUTYH*- ассоциированный полипоз / *MUTYH* Associeated polyposis	*MUTYH- (1p34.1)*	Неизвестный / Not known	10–100	Аденома (сопутствующая зубчатая аденома) / Adenoma (concomitant dentate adenoma)	43–100 % до 60 лет /43–100 % up to 60 years	Двенадцатиперстная кишка / Duodenum	Дуоденальный/ампулярный рак, рак щитовидной железы, опухоль сальных желез и др. / Duodenal/ampullary cancer, thyroid cancer, sebaceous gland tumor, etc
Аутосомно-доминантный / Autosomal dominant	Полипоз, связанный с полимеразной коррекцией / Polyposis associated with polymerase correction	*POLE: (12q24.33)* *POLD1 (19q13.33)*	Неизвестный / Not known	0–70	Аденома / Adenoma	Средний возраст (35–40 лет) / Average age (35–40 years)	Двенадцатиперстная кишка / Duodenum	*POLE*: рак двенадцатиперстной кишки, опухоль головного мозга *POLD1*: рак эндометрия, рак молочной железы, опухоль головного мозга / POLE: cancer of the duodenum, brain tumor POLD1: endometrial cancer, breast cancer, brain tumor
Аутосомно-доминантный / Autosomal dominant	Синдром Линча / Lynch syndrome	*MLH1* (3p22.2) *MSH2* (2p21–p16.3) *MSH6* (2p16.3) *PMS2* (7p22.1) *EPCAM* (2p21)	2–4 % всех случаев колоректального рака / 2–4 % of all cases of colorectal cancer	Обычно меньше 10 / usually less than 10	Аденома / Adenoma	Середина 40-50 лет (разные для причинного гена) / Average age is 40–50 years	Нет / Not present	Рак эндометрия, рак желудка, рак яичников, рак тонкой кишки, рак желчных протоков, рак поджелудочной железы, рак почечной лоханки и мочеточника, опухоль головного мозга, опухоль сальной железы и др. / Endometrial cancer, stomach cancer, ovarian cancer, small intestine cancer, bile duct cancer, pancreatic cancer, renal pelvis and ureter cancer, brain tumor, sebaceous gland tumor, etc.
Аутосомно-доминантный / Autosomal dominant	Синдром Пейтца-Егерса / Peutz-Jegers syndrome	*STK11* (19q13.3)	1/280 000–1/8 300	от 0 до нескольких десятков / from 0 to several tens	Гамартома / Hamartoma	Риск до 39 % / Risk up to 39 %	Желудок и тонкая кишка / stomach and small intestine	Рак желудка, рак тонкой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, аденокарцинома шейки матки и др. / Stomach cancer, small intestine cancer, pancreatic cancer, breast cancer, cervical adenocarcinoma, etc.
Аутосомно-доминантный / Autosomal dominant	Синдром ювенильного полипоза / Juvenile polyposis syndrome	*SMAD4* (18q21.2) *BMPR1A* (10q23.2)	1/100 000–1/16 000	от 0 до нескольких десятков / from 0 to several tens	Гамартома / Hamartoma	Риск 39–68 % / Risk of 39–68 %	Желудок и тонкая кишка / Stomach and small intestine	Рак желудка, рак тонкой кишки, рак поджелудочной железы и др. / Stomach cancer, small intestine cancer, pancreatic cancer, etc.
Аутосомно-доминантный / Autosomal dominant	Синдром Каудена / синдром опухоли гамартомы PTEN / Cowden syndrome/Hamartoma tumor syndrome PTEN	*PTEN (10q23.31)*	1/200 000	от 0 до нескольких десятков / From 0 to tens	Гамартома; ганглио неврома; аденома; гиперпластический полип / Hamartoma; ganglioneuroma; adenoma; hyperplastic polyp	Риск 9–16 % / risk of 9–16 %	Пищевод, желудок и тонкая кишка / Esophagus, stomach and small intestine	Рак молочной железы, рак эндометрия, папиллярный и фолликулярный рак щитовидной железы, рак почки и др. / Breast cancer, endometrial cancer, papillary and follicular thyroid cancer, kidney cancer, etc.
Аутосомно-доминантный / Autosomal dominant	Синдром Ли-Фраумени / Lee-Fraumeni syndrome	*TP53 (17p13.1)*	Неизвестный / Not known	Меньше, чем несколько / Less than a few	Аденома / Adenoma	Неопределенные / Not identified	Никто / Nobody	Саркома костей и мягких тканей, опухоль коры надпочечников, опухоль головного мозга, лейкемия, рак молочной железы и др. / Bone and soft tissue sarcoma, adrenal cortex tumor, brain tumor, leukemia, breast cancer, etc
Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive	*MSH3-ассоциированный* полипоз / MSH3-associated polyposis	*MSH3 (5q14.1)*	Неизвестный / Not known	Десятки / Dozens	Аденома / Adenoma	Неопределенные / Not identified	Двенадцатиперстная кишка / Duodenum	Зоб, внутрипротоковая папиллома, рак желудка, опухоль головного мозга и др. Goiter, intracurrent papilloma, stomach cancer, brain tumor, etc
Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive	*NTHL1-ассоциированный* полипоз / NTHL1-associated polyposis	*NTHL1* (16p13.3)	Неизвестный / Not known	Десятки / Dozens	Аденома / Adenoma	Неопределенные / Not identified	Никто / Nobody	Рак молочной железы, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак кожи и др. / Breast cancer, endometrial cancer, bladder cancer, head and neck cancer, skin cancer, etc

колеблется от 10 до 100, как при спорадическом, вызванном мутацией полипозе (табл. 1.) [19]. Для синдрома Линча и Ли-Фраумени характерно наличие нескольких полипов толстой кишки, а при морфологическом исследовании биопсийного материала – аденома [19]. Количество колоректальных полипов при синдроме ювенильного полипоза, синдроме Коудена, гамартома, синдроме Пейца-Джегерса колеблется от единичных до нескольких десятков, а гистология полипов представляет собой гамартому с определенной морфологией для каждого синдрома. Риск развития КРР варьируется в зависимости от синдрома и представлен в таблице 1. Особенностью синдром Линча является изменчивый риск развития КРР, который зависит от причины несоответствия генов репарации [19]. Одной их характерных черт наследственного КРР, за исключением синдрома Линча и синдрома Ли-Фраумени, является возникновение полипов в желудке и двенадцатиперстной кишке (табл. 1), отличающихся по морфологической структуре от колоректального полипоза [19].

Для определения риска КРР у молодых пациентов в практике можно использовать критерии Amsterdam II и рекомендации Bethesda (табл. 2).

Модифицируемые факторы

Алкоголь

Алкоголь считается канцерогеном или промотором опухоли, и различные исследования показали линейную, дозозависимую связь между потреблением алкоголя и КРР [3; 22]. Во всем мире употребление алкоголя в 21,1 % случаев является фактором риска КРР. В Канаде 35,6 % КРР связано употребление алкоголя, в США – 25,9 %, в Китае – 15,9 % случаев, в Японии – 25,9 %, в России 29,2 % случаев [3; 22].

Результаты крупных проспективных когортных исследований и метаанализов свидетельствуют о том, что значительное потребление алкоголя (в диапазоне от 70 г до 300 г и более в неделю) связано с более высоким риском развития КРР [3; 21–25]. В метаанализе, проведенном Klarich D. S. et.al. (2015), обнаружена связь между повышенным употреблении алкоголя (превышающего 30 г/сут) и риском развития КРР [24]. В последующих исследованиях подтвержден данный постулат [3; 21–24]. Согласно метаанализу, основанному на 16 проспективных исследованиях, каждые 10 г ежедневного употребления алкоголя в среднем возрасте повышали риск КРР на 7 %, причем более сильная ассоциация наблюдалась у мужчин (8 %) по сравнению с женщинами (4 %) [21; 23]. Hur J et al. (2021) установили, что употребление алкоголя в дозе ≥ 15 г/сут в молодом возрасте повышало риск КРР на 28 % в возрасте 50–60лет, с более сильной ассоциацией у женщин, чем у мужчин [23]. Метаанализ проспективных исследований показал умеренную положительную связь между употреблением алкоголя в больших количествах (> 50 г/день) и смертностью, связанной с КРР [26]. Эта связь была сильнее у монголоидной расы, чем у европеоидной, вероятно, в результате генетических факторов, таких как метаболизм алкоголя, пищевых факторов, таких как потребление фолиевой кислоты. Употребление алкоголя не влияет на локализацию КРР [23; 26–28].

Проспективное исследование дефицита репарации Carriers of Mismatch (Dashti S. G. et al., 2017) также выявило положительную связь с потреблением алкоголя (> 28 г/день или ~ 2 стандартных дозы алкоголя в США) и раком толстой кишки [24]. Было высказано предположение, что ацетальдегид, метаболит этанола, обладает канцерогенным действием, влияет на синтез ДНК, восстановление, изменение структуры и функции глутатиона и увеличивает пролиферацию слизистой оболочки толстой кишки. Эта зависимость особенно выражена у носителей мутации гена MMR [24].

Результаты ряда исследований свидетельствуют, что употребление вина и виски напрямую связано с раком прямой кишки, а влияние пива статистически зависим от употребляемой дозы (p = 0,008) [33; 34; 36; 37]. Однако несколько исследований показывают, что умеренное употребление (менее 100 г/неделю) некрепкого алкоголя, при соблюдении средиземноморской диеты с большим количеством клетчатки и ограничением красного мяса, может оказывать защитное действие, аналогичное таковому при сердечно-сосудистых заболеваниях [35; 36].

Курение

Исследования двух последних десятилетий постоянно сообщали о положительной связи между курением и КРР [2; 22]. Курение 40 сигарет (две пачки) в день увеличивает риск развития КРР примерно на 40 % и почти удваивает риск смерти от КРР [37].

По данным Otani T et al. (2003) – масштабного популяционного исследования (n = 90004) по сравнению с никогда не курившими мужчинами ОР составил 1,4 (95 % ДИ 1,1–1,8) для людей, продолжающих курить и 1,3 (95 % ДИ 0,98–1,7) для тех, кто курил ранее и к настоящему моменту бросил. Риск КРР у куривших женщин был сопоставим с показателями риска у мужчин [26].

Особенности питания

Факторы, связанные с питанием и непосредственно сами продукты питания могут влиять на возникновение генетических мутаций [23].

Пищевые компоненты могут действовать непосредственно как мутагены, а также могут вмешиваться в действие внешних мутагенов либо непосредственно, либо путем ускорения их элиминации.

Факторы питания могут изменять клеточную среду, модулируя гормональные оси и, таким образом, влиять на рост и пролиферацию среди определенных популяций клеток. Наконец, регулирование процессов, связанных с конкретными питательными веществами, может напрямую влиять на экспрессию ключевых генов через нарушения метилирования промоторных областей генов или ацетилирования гистонов, которые могут оказывать воздействие на структуру дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и доступность генов для матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) для транскрипции [23].

Вероятно, существуют сложные дополнительные эффекты и взаимодействия продуктов и питательных веществ между собой. Исследования отдельных питательных веществ и пищевых продуктов не учитывают сложных взаимодействий, присущих цельным диетам [27].

Недавний метаанализ Shivappa et al. продемонстрировал повышенный риск заболеваемости КРР при употреблении определенных пищевых продуктов с помощью диетического воспалительного индекса пищевых продуктов [32]. К снижающим риск воспаления и как следствие КРР отнесены: клетчатка, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, омега-3, омега-6, никотиновая кислота, тиамин, рибофлавин, витамины B6, B9 B12, A, C, D, E, цинк, магний, селен, бета-каротин, антоцианидины, флавонолы, флаваноны, флавоны, изофлавоны, а также такие продукты как чеснок, имбирь, лук, тимьян, орегано, шафран, куркума, розмарин, эвгенол, кофеин и чай. К провоспалительным отнесены наличие в пище избыточного (превышающее количество суточного физиологического потребления) количества углеводов, животных белков, жира, в том числе трансжиров, холестерина, витамина B12, насыщенных жирных кислот и избыток железа [28–32]. В ряде исследований подтверждено, что избыточное потребление красного мяса, диета, богатая жирами повышает риск КРК [28–32]. Напротив, потреблением зерна и овощей приводит к увеличению количества микроорганизов рода *Prevotella*, способствующего снижению риска развития КРР [28–32]. В последнее десятилетие получены данные о влиянии инсулина на риск возникновения КРР [30]. Данные датского популяционного исследования с длительностью наблюдения за пациентами в течение 26 лет (n = 120401) свидетельствуют о том, что инсулинемический потенциал диеты может лежать в основе влияния рациона питания на развитие КРР [30]. К продуктам питания, способствующим гиперинсулинемии относят: красное мясо, сладкие напитки (низкокалорийная кола, обычная кола и другие газированные напитки, все напитки с сахаром, включая компоты), супы-пюре, переработанное мясо, маргарин, птицу, картофель фри, рыбу (кроме темного мяса рыбы), томаты, нежирные молочные продукты, яйца. В группу снижающих инсулин продуктов включены: вино, кофе, фрукты, молочные продукты с высоким содержанием жира и зеленые листовые овощи [31].

Коморбидность

ВЗК

Согласно кохрановскому обзору (2017) наличие воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) повы-

Таблица 2. Амстердамские критерии (версия II, исправленная) и рекомендации Bethesda [21]
Table 2. Amsterdam Criteria (version II, corrected) and Bethesda Recommendations [21]

Амстердамские критерии II: / Amsterdam criteria II	Критерии Bethesda:/ Bethesda criteria
• Наличие как минимум 3 родственников с КРР или с опухолево-ассоциированным синдромом Линча: раком эндометрия, раком тонкой кишки, раком мочеточника или раком почки / Presence of at least 3 relatives with CRC or with tumor-associated Lynch syndrome: endometrial cancer, small bowel cancer, ureteral cancer or kidney cancer • Наличие родственника первой линии родства с КРР / The presence of a relative of the first line of kinship with the CRC • Наличие КРР как минимум у двух предыдущих поколений / Presence of CRC at least in the last two lines • По крайней мере, один случай обнаружения КРР до 50 летнего возраста / At least one case of CRC detection before the age of 50 • При наличии семейного анамнеза КРР необходимо исключать САП / If there is a family history of CRC, it is necessary to exclude FAP	• КРР диагностируется у пациентов моложе 50 лет / CRC is diagnosed in patients younger than 50 years of age • Наличие синхронного, метахронного колоректального рака или опухолево-ассоциированного* синдрома Линча, независимо от возраста / Presence of synchronous, metachronous colorectal cancer or tumor-associated* Lynch syndrome, regardless of age • КРР с фенотипом МСН в высокой степени, диагностированным у пациентов в возрасте до 60 лет. Пациент с КРР и родственником первой линии родства, страдающим синдромом Линча, ассоциированным с опухолью, диагностированной после 50 лет / CRC with the MCH phenotype to a high degree, diagnosed in patients under the age of 60 years. A patient with CRC and a first-line relative suffering from Lynch syndrome associated with a tumor diagnosed after 50 years • Пациент с КРР с двумя или более родственниками первой или второй линии родства, страдающими синдромом Линча, ассоциированным с опухолью, независимо от возраста / A patient with CRC with two or more first- or second-line relatives suffering from Lynch syndrome associated with a tumor, regardless of age

шает уровень риска развития КРР [2, 23, 28, 33, 34]. Общая заболеваемость КРР начинает увеличиваться примерно через 8–10 лет с момента возникновения ВЗК и возрастает до 15 % через 30 лет [33; 34]. Факторы риска включают в себя такие показатели, как длительность заболевания, распространенность поражения, старт заболевания в молодом возрасте и наличие таких осложнений, как первичный склерозирующий холангит или стеноз кишечника [33; 34]. Неадекватная медикаментозная терапия (возможно) и отсутствие наблюдения за больным могут также повышать риск КРР. Около 2 % ежегодной смертности от КРР в целом, но 10–15 % ежегодной смертности от КРР у пациентов с ВЗК связано с неэффективной терапией ВЗК [33; 34]. Следует отметить, что КРР при ВЗК чаще возникает в более молодом возрасте, чем у пациентов со спорадическим КРР. В среднем пациенты с КРР возникшим на фоне ВЗК имеют 5-летнюю выживаемость не более 50 % [33].

ВЗК-ассоциированный КРР возникает из-за дисплазии [33–37]. Воспалительные стрессы, такие как активные формы кислорода и некоторые свободные радикалы, вызывают генетические повреждения эпителия слизистой кишечника при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона [33; 34]. Естественное течение дисплазии при ВЗК, особенно дисплазии низкой степени, изучено недостаточно. Не все дисплазии имеют эквивалентный риск прогрессирования в КРР, и не все пациенты с ВЗК обладают факторами риска, которые способствуют прогрессированию [33].

Таким образом, колоноскопическое наблюдение за пациентами с ВЗК должно быть направлено на выявление дисплазии, с последующим удалением ее до развития КРР. Все программы надзора в медицине зависят от четкого понимания естественного течения болезни и определения терапевтического окна-предшественника, в котором наблюдение может вмешаться и остановить прогрессирование заболевания.

Нарушение микробиома кишечника

Хроническое воспаление, возникшее на фоне нарушения микробиома кишечника, может способствовать канцерогенезу толстой кишки [2; 3; 37]. Микробы, такие как *Fusobacterium nucleatum, Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli* ухудшают состояние кишечного барьера, что приводит к инфильтрации медиаторов воспаления и хемокинов [2; 3]. Нарушенная микрофлора кишечника способна вызвать серьезные изменения в морфологии и функциональных свойствах ткани кишечника. Точный механизм влияния микробиома на прогрессирование от дисплазии до рака полностью не изучен [2; 3; 37]. По мнению ряда авторов, микрофлора кишечника, на которую влияют факторы окружающей среды, может вызвать изменения в геноме, метаболоме и иммунноме, что будет способствовать разрушению кишечного барьера. Наличие воспаления в кишечнике, даже без клинической симптоматики, может оказывать влияние на микробное сообщество, что в свою очередь приведет не только к нарушению качественно–количественного состава микробиома, но и к изменению функций кишечного барьера [2; 3; 37]. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что многие виды рака связаны с хроническим воспалением [2; 3; 37].

Избыточная масса тела, ожирение

Избыточная масса тела предрасполагает мужчин к риску рака толстой кишки и прямой кишки, а женщин – к более высокому риску рака дистального отдела толстой кишки [23, 27]. Ожирение в раннем возрасте, по-видимому, является основным фактором риска развития КРР у женщин, тогда как у мужчин увеличивает риск избыток массы тела, появившийся во взрослом возрасте. Такая закономерность может быть связана с различиями в уровне половых гормонов, в том числе и в постменопаузальный период, когда эстроген вырабатывается в основном в жировой ткани. У женщин высокий уровень эстрогена в соотношении эстроген–тестостерон защищает от риска КРР, а мужчин может иметь неблагоприятный эффект [23; 27].

В мета-анализе, основанном на 12 проспективных исследованиях установлено, что даже молодые пациенты, имеющие избыточную массу тела или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м^2) по сравнению с людьми с нормальной массой тела имеют повышенный риск возникновения КРР (отношение шансов [ОШ] 1,42, 95 % доверительный интервал [ДИ] 1.19–1.68). Причем риск возникновения КРР напрямую возрастает с повышением массы тела: у лиц с ожирением риск был значительно выше (ОШ 1,88, 95 % ДИ 1,40–2,54), чем у людей с избыточным весом (ОШ 1,32, 95 % ДИ 1,19–1,47) [2].

Инсулинорезистентность, сахарный диабет

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия могут играть важную роль в развитии рака, включая КРР [2; 3; 31; 28; 37]. Инсулин повышает риск возникновения злокачественного новообразования за счет влияние на регуляции энергетического метаболиза и митогенной и антиапоптотической активности [3; 37]. Эпидемиологические исследования показали положительную связь между концентрациями циркулирующего С-пептида (считающегося достоверным маркером хронической секреции инсулина) и риском КРР [31; 36; 37]. Следует помнить, что на резистентность к инсулину и гиперинсулинемию напрямую влияет диета, которой придерживается пациент, даже независимо от массы тела и физической активности [2; 3; 37]. Модель питания, приводящая к гиперинсулинемией, может быть значительно большим фактором риска даже чем наличие каких-

либо отдельных продуктов питания, самостоятельно увеличивающих данный риск [2; 3; 37].

Хотя в эпидемиологических исследованиях не всегда сообщалось о значительных связях между диагностическими уровнями широко используемых маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО), и риском КРР, однако существуют свидетельства, что наличие любого воспалительного процесса в организме может играть важную роль в развитии КРР [27].

Физическая активность

Физическая активность снижает риск возникновения избыточной массы тела и, следовательно, снижает риск развития КРР, возможно, в том числе за счет снижения резистентности к инсулину [23; 37]. Физическая активность стимулирует транзит пищи и сокращает время ее прохождения через кишечник, хотя надежные данные в поддержку этого механизма у людей ограничены [2; 23; 28; 37]. Однако остается неясным, оказывает ли физическая активность, которая не сопровождается потерей веса или поддержанием здорового веса, значительное влияние на КРР [2; 23; 28; 37].

В 2019 Американская ассоциация исследований рака опубликовала проспективное исследование результаты которого были основаны на данных 172 502 участников, наблюдаемых в течение среднего периода 16,8 лет. Авторы выявили, что тем больше физическая активность, тем ниже риск возникновения КРР, данная закономерность была сильнее выражена у мужчин [2].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), скрининг рака – единственная возможность снизить риск поздней постановки диагноза и несвоевременного лечения. Точные модели прогнозирования риска развития КРР имеют решающее значение для выявления лиц с низким и высоким риском развития КРР, поскольку в последующем им может быть предложен целевой скрининг и проведение полипэктомии для устранения рисков развития заболевания (если они находятся в группе высокого риска) и предотвращения ненужного скрининга и вмешательств (если они находятся в группе низкого риска) [3].

Для полного охвата населения необходимо упростить первоначальный скрининг и выявить «группы риска» КРР для проведения эндоскопического исследования. Используемый в настоящее время первый этап диагностического поиска – тест, определяющий наличие скрытой крови в кале, для популяционного исследования экономически неоправдан и может привести к излишним затратным инструментальным обследованиям. Кроме того, сбор лабораторных анализов нередко затруднителен и вызывает негативную реакцию у трудоспособного населения. На первом этапе диагностического поиска важно тщательно собирать анамнез, что возможно с включением анкетирование населения (в том числе и дистанционного). Анкета должна включать в себя вышеуказанные факторы риска.

При выявлении пациентов с высоким риском возникновения КРР их необходимо направлять на дальнейшее обследование.

Таким образом, оптимальное снижение заболеваемости и смертности от КРР потребует согласованных усилий по уменьшению поддающихся изменению факторов риска, и продвижения целевого скрининга среди населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе одной из важнейших задач является грамотно проведенный скрининг КРР на уровне первичного звена здравоохранение и последующее своевременно оказанное лечение. Практикующему врачу необходимо помнить о факторах риска, приводящих к КРР. Использование анкетирования, включающего факторы риска, при сборе анамнеза позволит сократить экономические затраты и не пропустить когорту пациентов, нуждающихся в детальном скрининговом обследовании.

Список источников

1. Hases L, Ibrahim A, Chen X, Liu Y, Hartman J, Williams C. The Importance of Sex in the Discovery of Colorectal Cancer Prognostic Biomarkers. Int J Mol Sci. 2021 Jan 29;22(3):1354. https://doi.org/10.3390/ijms22031354

2. Park SY, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. Physical Activity and Colorectal Cancer Risk by Sex, Race/Ethnicity, and Subsite: The Multiethnic Cohort Study. Cancer Prev Res (Phila). 2019 May;12(5):315–326. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-18-0452

3. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная обсерватория здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Доступно по: https://www.who.int/data/gho, Дата обращения: 29.10.2022.

4. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Mar 2;19(3):329–359. https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012

5. Adler A, Geiger S, Keil A, Bias H, Schatz P, deVos T, et al. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. BMC Gastroenterol. 2014 Oct 17;14:183. https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-183

6. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Dec;16(12):713–732. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8
7. Прудникова Я. И., Кручинина М. В., Светлова И. О., Курилович С. А., Войцицкий В. Е., Рягузов М. Е. и др. Колоректальный рак: факторы риска и протекции. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;9(145):96–105.
8. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. Gut. 2019 Oct;68(10):1820–1826. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317592
9. Wang W, Chen W, Lin J, Shen Q, Zhou X, Lin C. Incidence and characteristics of young-onset colorectal cancer in the United States: An analysis of SEER data collected from 1988 to 2013. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019 Apr;43(2):208–215. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.09.003
10. Connell LC, Mota JM, Braghiroli MI, Hoff PM. The Rising Incidence of Younger Patients With Colorectal Cancer: Questions About Screening, Biology, and Treatment. Curr Treat Options Oncol. 2017 Apr;18(4):23. https://doi.org/10.1007/s11864-017-0463-3
11. Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Advanced-Stage colorectal cancer in persons younger than 50 years not associated with longer duration of symptoms or time to diagnosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 May;15(5):728–737.e3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.038
12. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJL, Nfonsam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? J Am Coll Surg. 2011 Sep;213(3):352–361. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.033
13. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Jun;18(6):1695–1698. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0186
14. Wang MJ, Ping J, Li Y, Adell G, Arbman G, Nodin B, et al. The prognostic factors and multiple biomarkers in young patients with colorectal cancer. Sci Rep. 2015 May 27;5:10645. https://doi.org/10.1038/srep10645
15. Kastrinos F, Samadder NJ, Burt RW. Use of Family History and Genetic Testing to Determine Risk of Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2020 Jan;158(2):389–403. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.029
16. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. World J Gastroenterol. 2015 May 7;21(17):5167–5175. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5167
17. Song M, Emilsson L, Roelstraete B, Ludvigsson JF. Risk of colorectal cancer in first degree relatives of patients with colorectal polyps: nationwide case-control study in Sweden. BMJ. 2021 May 4;373:n877. https://doi.org/10.1136/bmj.n877
18. Onidani K, Shoji H, Kakizaki T, Yoshimoto S, Okaya S, Miura N, et al. Monitoring of cancer patients via next-generation sequencing of patient-derived circulating tumor cells and tumor DNA. Cancer Sci. 2019 Aug;110(8):2590–2599. https://doi.org/10.1111/cas.14092
19. Tomita N, Ishida H, Tanakaya K, Yamaguchi T, Kumamoto K, Tanaka T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. Int J Clin Oncol. 2021 Aug;26(8):1353–1419. https://doi.org/10.1007/s10147-021-01881-4
20. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Peters U. Challenges With Colorectal Cancer Family History Assessment-Motivation to Translate Polygenic Risk Scores Into Practice. Gastroenterology. 2020 Jan;158(2):433–435. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.10.030
21. Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber JE. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. J Med Genet. 2000 Sep;37(9):641–645. https://doi.org/10.1136/jmg.37.9.641
22. Hur J, Smith-Warner SA, Rimm EB, Willett WC, Wu K, Cao Y, et al. Alcohol intake in early adulthood and risk of colorectal cancer: three large prospective cohort studies of men and women in the United States. Eur J Epidemiol. 2021 Mar;36(3):325–333. https://doi.org/10.1007/s10654-021-00723-x
23. Klarich DS, Brasser SM, Hong MY. Moderate Alcohol Consumption and Colorectal Cancer Risk. Alcohol Clin Exp Res. 2015 Aug;39(8):1280–1291. https://doi.org/10.1111/acer.12778
24. Dashti SG, Buchanan DD, Jayasekara H, Ait Ouakrim D, Clendenning M, Rosty C, et al. Alcohol Consumption and the Risk of Colorectal Cancer for Mismatch Repair Gene Mutation Carriers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017 Mar;26(3):366–375. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0496
25. Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis. Eur J Cancer Prev. 2014 Nov;23(6):532–539. https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000076
26. Tabung FK, Liu L, Wang W, Fung TT, Wu K, Smith-Warner SA, et al. Association of dietary inflammatory potential with colorectal cancer risk in men and women. JAMA Oncol. 2018 Mar 1;4(3):366–373. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4844
27. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. Nutrients. 2019 Jan 14;11(1):E164. https://doi.org/10.3390/nu11010164
28. Zhang J, Nyvang D, Ibsen DB, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, et al. Adherence to the Danish food-based dietary guidelines and risk of colorectal cancer: a cohort study. Br J Cancer. 2021 Dec;125(12):1726–1733. https://doi.org/10.1038/s41416-021-01556-x
29. Tabung FK, Wang W, Fung TT, Smith-Warner SA, Keum N, Wu K, et al. Association of dietary insulinemic potential and colorectal cancer risk in men and women. Am J Clin Nutr. 2018 Aug 1;108(2):363–370. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy093
30. Tabung FK, Wang W, Fung TT, Hu FB, Smith-Warner SA, Chavarro JE, et al. Development and validation of empirical indices to assess the insulinaemic potential of diet and lifestyle. Br J Nutr. 2016 Nov 8;1–12. https://doi.org/10.1017/S0007114516003755

31. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF, et al. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk-A Meta-Analysis. Nutrients. 2017 Sep 20;9(9):E1043. https://doi.org/10.3390/nu9091043
32. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 18;9:CD000279. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000279.pub4
33. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2014 Nov 28;20(44):16389–16397. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16389
34. Li H, Boakye D, Chen X, Hoffmeister M, Brenner H. Association of Body Mass Index With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2021 Nov 1;116(11):2173–2183. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001393
35. Satija A, Bhupathiraju SN, Rimm EB, Spiegelman D, Chiuve SE, Borgi L, et al. Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. PLoS Med. 2016 Jun;13(6):e1002039. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002039
36. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. The associations between food, nutrition and physical activity and the risk of colorectal cancer. World Cancer Research Fund International Systematic Literature Review. 2017. Доступно по: https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/colorectal-cancer-slr.pdf, Дата обращения: 13.10.2022.
37. Thomas M, Sakoda LC, Hoffmeister M, Rosenthal EA, Lee JK, van Duijnhoven FJB, et al. Genome-wide Modeling of Polygenic Risk Score in Colorectal Cancer Risk. Am J Hum Genet. 2020 Sep 3;107(3):432–444. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.07.006

References

1. Hases L, Ibrahim A, Chen X, Liu Y, Hartman J, Williams C. The Importance of Sex in the Discovery of Colorectal Cancer Prognostic Biomarkers. Int J Mol Sci. 2021 Jan 29;22(3):1354. https://doi.org/10.3390/ijms22031354
2. Park SY, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. Physical Activity and Colorectal Cancer Risk by Sex, Race/Ethnicity, and Subsite: The Multiethnic Cohort Study. Cancer Prev Res (Phila). 2019 May;12(5):315–326. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-18-0452
3. World Health Organization. The Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: https://www.who.int/data/gho, Accessed: 29.10.2022.
4. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Mar 2;19(3):329–359. https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012
5. Adler A, Geiger S, Keil A, Bias H, Schatz P, deVos T, et al. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. BMC Gastroenterol. 2014 Oct 17;14:183. https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-183
6. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Dec;16(12):713–732. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8
7. Prudnikova YaI, Kruchinina MV, Svetlova IO, Kurilovich SA, Voytsitskiy VE, Ryaguzov ME, et al. Colorectal cancer: factors of risk and protection. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017;9(145):96–105. (In Russ.).
8. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. Gut. 2019 Oct;68(10):1820–1826. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317592
9. Wang W, Chen W, Lin J, Shen Q, Zhou X, Lin C. Incidence and characteristics of young-onset colorectal cancer in the United States: An analysis of SEER data collected from 1988 to 2013. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019 Apr;43(2):208–215. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.09.003
10. Connell LC, Mota JM, Braghiroli MI, Hoff PM. The Rising Incidence of Younger Patients With Colorectal Cancer: Questions About Screening, Biology, and Treatment. Curr Treat Options Oncol. 2017 Apr;18(4):23. https://doi.org/10.1007/s11864-017-0463-3
11. Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Advanced-stage colorectal cancer in persons younger than 50 years not associated with longer duration of symptoms or time to diagnosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 May;15(5):728–737.e3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.038
12. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJL, Nfonsam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? J Am Coll Surg. 2011 Sep;213(3):352–361. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.033
13. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Jun;18(6):1695–1698. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0186
14. Wang MJ, Ping J, Li Y, Adell G, Arbman G, Nodin B, et al. The prognostic factors and multiple biomarkers in young patients with colorectal cancer. Sci Rep. 2015 May 27;5:10645. https://doi.org/10.1038/srep10645
15. Kastrinos F, Samadder NJ, Burt RW. Use of Family History and Genetic Testing to Determine Risk of Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2020 Jan;158(2):389–403. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.029
16. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. World J Gastroenterol. 2015 May 7;21(17):5167–5175. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5167

17. Song M, Emilsson L, Roelstraete B, Ludvigsson JF. Risk of colorectal cancer in first degree relatives of patients with colorectal polyps: nationwide case-control study in Sweden. BMJ. 2021 May 4;373:n877. https://doi.org/10.1136/bmj.n877
18. Onidani K, Shoji H, Kakizaki T, Yoshimoto S, Okaya S, Miura N, et al. Monitoring of cancer patients via next-generation sequencing of patient-derived circulating tumor cells and tumor DNA. Cancer Sci. 2019 Aug;110(8):2590–2599. https://doi.org/10.1111/cas.14092
19. Tomita N, Ishida H, Tanakaya K, Yamaguchi T, Kumamoto K, Tanaka T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. Int J Clin Oncol. 2021 Aug;26(8):1353–1419. https://doi.org/10.1007/s10147-021-01881-4
20. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Peters U. Challenges With Colorectal Cancer Family History Assessment-Motivation to Translate Polygenic Risk Scores Into Practice. Gastroenterology. 2020 Jan;158(2):433–435. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.10.030
21. Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber JE. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. J Med Genet. 2000 Sep;37(9):641–645. https://doi.org/ 10.1136/jmg.37.9.641
22. Hur J, Smith-Warner SA, Rimm EB, Willett WC, Wu K, Cao Y, et al. Alcohol intake in early adulthood and risk of colorectal cancer: three large prospective cohort studies of men and women in the United States. Eur J Epidemiol. 2021 Mar;36(3):325–333. https://doi.org/10.1007/s10654-021-00723-x
23. Klarich DS, Brasser SM, Hong MY. Moderate Alcohol Consumption and Colorectal Cancer Risk. Alcohol Clin Exp Res. 2015 Aug;39(8):1280–1291. https://doi.org/10.1111/acer.12778
24. Dashti SG, Buchanan DD, Jayasekara H, Ait Ouakrim D, Clendenning M, Rosty C, et al. Alcohol Consumption and the Risk of Colorectal Cancer for Mismatch Repair Gene Mutation Carriers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017 Mar;26(3):366–375. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0496
25. Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis. Eur J Cancer Prev. 2014 Nov;23(6):532–539. https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000076
26. Tabung FK, Liu L, Wang W, Fung TT, Wu K, Smith-Warner SA, et al. Association of dietary inflammatory potential with colorectal cancer risk in men and women. JAMA Oncol. 2018 Mar 1;4(3):366–373. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4844
27. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. Nutrients. 2019 Jan 14;11(1):E164. https://doi.org/10.3390/nu11010164
28. Zhang J, Nyvang D, Ibsen DB, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, et al. Adherence to the Danish food-based dietary guidelines and risk of colorectal cancer: a cohort study. Br J Cancer. 2021 Dec;125(12):1726–1733. https://doi.org/10.1038/s41416-021-01556-x
29. Tabung FK, Wang W, Fung TT, Smith-Warner SA, Keum N, Wu K, et al. Association of dietary insulinemic potential and colorectal cancer risk in men and women. Am J Clin Nutr. 2018 Aug 1;108(2):363–370. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy093
30. Tabung FK, Wang W, Fung TT, Hu FB, Smith-Warner SA, Chavarro JE, et al. Development and validation of empirical indices to assess the insulinaemic potential of diet and lifestyle. Br J Nutr. 2016 Nov 8;1–12. https://doi.org/10.1017/S0007114516003755
31. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF, et al. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk-A Meta-Analysis. Nutrients. 2017 Sep 20;9(9):E1043. https://doi.org/10.3390/nu9091043
32. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 18;9:CD000279. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000279.pub4
33. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2014 Nov 28;20(44):16389–16397. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16389
34. Li H, Boakye D, Chen X, Hoffmeister M, Brenner H. Association of Body Mass Index With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2021 Nov 1;116(11):2173–2183. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001393
35. Satija A, Bhupathiraju SN, Rimm EB, Spiegelman D, Chiuve SE, Borgi L, et al. Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. PLoS Med. 2016 Jun;13(6):e1002039. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002039
36. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. The associations between food, nutrition and physical activity and the risk of colorectal cancer. World Cancer Research Fund International Systematic Literature Review. 2017. Доступно по: https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/colorectal-cancer-slr.pdf, Дата обращения: 13.10.2022.
37. Thomas M, Sakoda LC, Hoffmeister M, Rosenthal EA, Lee JK, van Duijnhoven FJB, et al. Genome-wide Modeling of Polygenic Risk Score in Colorectal Cancer Risk. Am J Hum Genet. 2020 Sep 3;107(3):432–444. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.07.006

Информация об авторах:

Медведева Евгения Александровна✉ – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация; врач гастроэнтеролог обособленного структурного подразделения № 3, ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница», г. Подольск, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7786-3777, SPIN: 7164-3821, AuthorID: 950179

Марьин Герман Геннадьевич – д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2179-8421, SPIN: 4205-1746, AuthorID: 686015

Лещенко Александр Александрович – врач гастроэнтеролог, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

Черногорова Марина Викторовна – д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, г. Москва, Российская Федерация; заведующая обособленного структурного подразделения № 3, ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница», г. Подольск, Российская Федерация. SPIN: 1926-6831, AuthorID: 1145422

Долгова Марина Борисовна – к.м.н., врач-эндоскопист обособленного структурного подразделения № 3, ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница», г. Подольск, Российская Федерация. SPIN: 7634-3170, AuthorID: 1151362

Назаров Дмитрий Александрович – заместитель главного врача по лечебной работе, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 8830-3003, AuthorID: 1132532

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 рентгенорадиологии им. В. П. Харченко медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7689-6032, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

Information about authors:

Evgeniya A. Medvedeva✉ – Cand. Sci. (Med.), assistant at the department of propaedeutics of internal diseases and gastroenterology, Moscow State Medical University named after A. I. Evdokimova, Moscow, Russian Federation; gastroenterologist of a separate structural unit No. 3, Podolsk Regional Clinical Hospital, Podolsk, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7786-3777, SPIN: 7164-3821, AuthorID: 950179

German G. Maryin – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of epidemiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2179-8421, SPIN: 4205-1746, AuthorID: 686015

Aleksandr A. Leshchenko – MD, gastroenterologist, N. N. Burdenko Academician Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation.

Marina V. Chernogorova – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, Podolsk, Russian Federation; head of a separate structural unit No. 3, Podolsk Regional Clinical Hospital, Podolsk, Russian Federation. SPIN: 1926-6831, AuthorID: 1145422

Marina B. Dolgova – Cand.Sci. (Med.), endoscopist of the separate structural unit No. 3, Podolsk Regional Clinical Hospital, Podolsk, Russian Federation. SPIN: 7634-3170, AuthorID: 1151362

Dmitry A. Nazarov – chief physician's substitute for medical work, N. N. Burdenko Academician Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation. SPIN: 8830-3003, AuthorID: 1132532

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, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

Вклад авторов:

Медведева Е. А. – концепция научного обзора, поиск, сбор, анализ и обобщение данных литературы, подготовка и редактирование текста;

Марьин Г. Г. – концепция научного обзора, редактирование текста, критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи;

Лещенко А. А. – поиск, сбор данных литературы подготовка и редактирование текста;

Черногорова М. В. – критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи;

Долгова М. Б. – подготовка и редактирование текста, обобщение данных;

Назаров Д. А. – критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи;

Иванов С. А. – критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors contribution:

Medvedeva E. A. – the concept of a scientific review, search, collection, analysis and generalization of literature data, preparation and editing of the text;

Maryin G. G. – the concept of a scientific review, editing the text, critical revision of the manuscript for important intellectual content, approval of the final version of the article;

Leshchenko A. A. – search, collection of literature data, preparation and editing of the text;

Chernogorova M.V. – critical revision of the manuscript for important intellectual content, approval of the final version of the article;

Dolgova M. B. – preparation and editing of the text, consolidating the data;

Nazarov D. A. – critical revision of the manuscript for important intellectual content, approval of the final version of the article;

Ivanov S. A. – critical revision of the manuscript for important intellectual content, approval of the final version of the article.

Исследования и практика в медицине 2022, Т. 9, № 4, С. 147-158

BY 4.0

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-14

ВОПРОСЫ КАДРОВОЙ ПОЛИТИКИ В НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

О. В. Армашевская[1]✉, Л. И. Меньшикова[2]

1. ЦНИИОИЗ, г. Москва, Российская Федерация
2. СГМУ, г. Архангельск, Российская Федерация
✉ ova19@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Анализ внедренных кадровых практик, представленных в диссертационных работах по специальности 14.02.03. Общественное здоровье и здравоохранение за 2016–2020 гг.
Материалы и методы. Были использованы данные с сайта Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Из 220 диссертационных исследований, авторам которых присвоены степень кандидата или доктора медицинских наук по специальности 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение, была выделена 21 научная работа, посвященная кадровым вопросам. В данном исследовании был применен описательно-аналитический метод.
Результаты. Диссертационные работы, охвативших пятнадцатилетний период с начала модернизации здравоохранения, выявили целый ряд проблем: низкий уровень оплаты труда; недостаточная укомплектованность кадрами, диспропорция между врачами и средними медицинскими работниками; тяжелые условия труда, отток кадров из отрасли в целом, а также из государственных учреждений здравоохранения в частные медицинские организации. Апробация разработок и внедрение на базах исследования, оценка их эффективности позволили авторам предложить рекомендации для внедрения в практику здравоохранения, начиная с Министерства здравоохранения РФ, органов управления субъекта Федерации, медицинской организации, образовательных учреждений и, заканчивая непосредственно объектом исследования – руководящим персоналом, врачом, средним медицинским работником. Изучение и анализ кадровых практик, представленных в научных исследованиях, позволяет определить наиболее актуальные направления по формированию кадровой политики.
Заключение. Результаты проведенного исследования показали немногочисленность диссертационных работ (9,5 %), посвященных кадровым вопросам и защищенных по специальности 14.02.03. Общественное здоровье и здравоохранение, несмотря на определяющую роль кадрового потенциала в инновационном развитии здравоохранения страны. Исследования охватили все группы медицинских работников, руководителей, студентов медицинских вузов, колледжей и включали изучение состояния здоровья, мотивацию, удовлетворенность профессиональной деятельностью, подготовку руководящих кадров, взаимодействие между медицинскими работниками разного уровня и пациентами. Предложены эффективные практики, которые могут быть тиражированы на региональном уровне, на их основе могут быть созданы новые, они позволяют определить критерии оценки кадровой политики в медицинской организации, субъекте и стране.

Ключевые слова:
медицинские кадры, кадровая политика, состояние здоровья медицинских работников, студенты, дополнительное профессиональное образование

Для корреспонденции:
Армашевская Ольга Викторовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела научных основ организации здравоохранения, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.
Адрес: 127254, Российская Федерация, г. Москва, ул. Добролюбова, д. 11
E-mail: ova19@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5030-4702
SPIN: 4258-5784, AuthorID: 511246
Scopus Author ID: 57189657680

Финансирование: финансирование осуществляется в рамках Госзадания плановой НИР «Научное обоснование подходов к развитию кадрового потенциала в здравоохранении».
Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Армашевская О. В., Меньшикова Л. И. Вопросы кадровой политики в научных исследованиях. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 147-158. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-14

Статья поступила в редакцию 15.03.2022; одобрена после рецензирования 04.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Армашевская О. В., Меньшикова Л. И., 2022

Research and Practical Medicine Journal. 2022, Vol. 9, No. 4, P. 147-158

HEALTH ORGANIZATION

https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-14

STAFF POLICY ISSUES IN SCIENTIFIC RESEARCH

O. V. Armashevskaya[1]✉, L. I. Menshikova[2]

1. Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation
2. Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

✉ ova19@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. Analysis of implemented personnel practices presented in dissertations in the specialty 14.02.03. Public health and healthcare for 2016–2020.

Materials and methods. We used data from the website of the Higher Attestation Commission under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Of the 220 dissertations, the authors of which were awarded the degree of candidate or doctor of medical sciences in the specialty 14.02.03 Public health and health care, 21 scientific papers devoted to personnel issues were singled out. In this study, a descriptive-analytical method was applied.

Results. Dissertations covering a fifteen-year period since the beginning of the modernization of healthcare revealed a number of problems: low wages; insufficient staffing, disproportion between doctors and paramedical workers; difficult working conditions, the outflow of personnel from the industry in general, as well as from public health institutions to private medical organizations. Approbation of developments and implementation on the basis of research, evaluation of their effectiveness allowed the authors to offer recommendations for implementation in healthcare practice, starting with the Ministry of Health of the Russian Federation, government bodies of the subject of the Federation, a medical organization, educational institutions and ending directly with the object of study – management personnel, doctors, secondary medical worker. The study and analysis of personnel practices presented in scientific research makes it possible to determine the most relevant areas for the formation of personnel policy.

Conclusion. The results of the study showed a small number of dissertations (9.5 %) devoted to personnel issues and defended in the specialty 14.02.03. Public health and healthcare, despite the decisive role of human resources in the innovative development of the country's healthcare. The studies covered all groups of medical workers, managers, students of medical universities, colleges and included the study of the state of health, motivation, job satisfaction, leadership training, interaction between medical workers of different levels and patients. Effective practices are proposed that can be replicated at the regional level, new ones can be created on their basis, and they also make it possible to determine the criteria for assessing staff policy in a medical organization, subject and country.

Keywords:
medical personnel, personnel policy, health status of medical workers, students, additional professional education

For correspondence:
Olga V. Armashevskaya – Dr. Sci. (Med.), leading researcher at the department of scientific foundations of health organization, Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation.
Address: 11 Dobrolyubova str., Moscow 127254, Russian Federation
E-mail: ova19@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5030-4702
SPIN: 4258-5784, AuthorID: 511246
Scopus Author ID: 57189657680

Funding: financing is carried out within the framework of the State Task of the planned research project "Scientific substantiation of approaches to the development of human resources in healthcare".
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Armashevskaya O. V., Menshikova L. I. Staff policy issues in scientific research. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 147-158. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-14

The article was submitted 15.03.2022; approved after reviewing 04.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Кадры – главный ресурс здравоохранения, а эта отрасль играет ключевую роль на протяжении всей жизни человека, влияя на образовательный процесс, трудовую деятельность и поддерживая в старости [1]. Удовлетворенность населения доступностью и качеством медицинской помощи является одним из критериев эффективности деятельности системы здравоохранения, что также обеспечивает кадровый потенциал [2]. Действующая с 2002–2010 гг. Концепция кадровой политики в здравоохранении Российской Федерации, определила основные направления развития кадровых ресурсов, а переход к проектному управлению отрасли в 2016 г. требовал инновационных подходов, прежде всего по кадровым проблемам [3]. Диссертационные исследования по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение», проводимые на протяжении нескольких лет, выявляют острые локальные кадровые проблемы и предполагают новые возможности и методы их разрешения не только на уровне одной или нескольких организаций, но и региона, округа, страны. Являясь практически единственным современным источником для внедрения уже апробированных кадровых технологий, диссертационные исследования вносят существенный вклад в развитие медицинской науки и практики [4].

Цель исследования: анализ внедренных кадровых практик, представленных в диссертационных работах по специальности 14.02.03. Общественное здоровье и здравоохранение за 2016–2020 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 21 диссертационного исследования по специальности 14.02.03. Общественное здоровье и здравоохранение, посвященного кадровым вопросам за 2016–2020 гг. Все исследования были стратифицированы по следующим темам: здоровье медицинских работников, процессный подход к его сохранению и укреплению; кадровые технологии по обеспечению качества и безопасности диагностического процесса; управление персоналом, мотивация и удовлетворенность профессиональной деятельностью; концептуальные подходы к формированию руководящих кадров, организационные механизмы работы с ними и управление карьерой врача; совершенствование организационных форм деятельности и адаптация специалистов; нормирование труда медицинских работников; взаимодействия между руководителем, врачом и пациентом. В отдельную группу были выделены научные исследования, объединяющие кадровые вопросы специалистов со средним медицинским образованием.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ диссертационных исследований по специальности 14.02.03. Общественное здоровье и здравоохранение за 2016–2020 гг. показал, что из защищенных по данной специальности 220 диссертационных работ, кадровым вопросам была посвящена всего 21 (9,5 %) диссертация, из них две докторских. Данный факт свидетельствует о том, что за этот период количество значимых работ, определяющих целое направление по кадровым проблемам, малочисленно. В целом исследования проводились на всей территории страны, но преимущественно были осуществлены в Центральном и Приволжском Федеральных округах.

Работы посвящались в основном врачебному персоналу, более трети – средним медицинским работникам и в меньшей степени интересовали исследователей студенты ВУЗов и колледжей.

Среди всех врачебных специальностей наибольший интерес авторов диссертационных исследований привлекли врачи, оказывающие первичную медико-санитарную помощь: врачи общей практики, врачи-терапевты участковые и врачи-стоматологи.

Важнейшей проблеме – здоровью и качеству жизни медицинских работников посвящены три диссертационных работы, две из них – врачам-стоматологам и студентам медицинского вуза Удмуртской республики. Работа Бессоновой Т. И. (2016) была направлена на совершенствование медико-профилактических мероприятий по сохранению и укреплению здоровья стоматологов-терапевтов [5], результатом которой стал алгоритм мониторинга состояния здоровья и комплекс мероприятий, позволивший своевременно диагностировать и снизить заболеваемость специалистов благодаря регулярным занятиям физической культурой и освоению методов профилактики синдрома эмоционального выгорания. Рекомендовано создание в Республиканском центре медицинской профилактики отделения для реабилитации медицинских работников, а также введение в программу образовательного учреждения, осуществляющего подготовку специалистов с высшим профессиональным образованием курса «Психологическое сопровождение лечебного процесса» и учебной программы по профилактике эмоционального выгорания. Администрации и кадровым службам стоматологических поликлиник автор предлагает проведение анализа заболеваемости с временной утратой трудоспособности, оценку качества жизни и выявление синдрома эмоционального выгорания, организацию индивидуальных и групповых психологических тренингов, а также мониторинг применяемых стратегий взаимодействия при конфликтных ситуациях.

На основе комплексного социально-гигиенического исследования Осыкиной А. С. (2016), было оценено состояние здоровья студенток медицинского вуза с учетом семейного статуса и разработаны подходы по его улучшению [6]. Выявлено, что большинство факторов риска устранимы при соблюдении студентками здорового образа жизни и не требуют значительных финансовых вложений. Используя процессный подход, автор разработал алгоритм в виде замкнутого цикла по сохранению и укреплению здоровья студенток с учетом их семейного положения и мониторинга здоровья, который включал скрининг (диагностика и выявление групп риска), профилактику и психологическую коррекцию, а также оценку эффекта по разработанным критериям. В результате исследования предложено: создание на базе студенческой поликлиники межвузовского Центра «Студенческая семья»; проведение в вузе мониторинга состояния здоровья студенток, качества жизни и уровня невротизации в соответствии с разработанной программой здоровьесберегающего пространства.

По итогам диссертационного исследования Павловой А. Н. (2020), проведенного в различных медицинских организациях г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, были внедрены организационные мероприятия, схемы и модель процессного подхода, обеспечивающие взаимодействие специалистов на этапах функционально-диагностического обследования пациентов [7]. Для Министерства здравоохранения Российской Федерации предложен «пересмотр системы организационно-нормативного регулирования годовой трудовой нагрузки и объемов функционально-диагностической деятельности медицинских сестер с учетом использования модернизированных диагностических технологий, введение в федеральный государственный образовательный стандарт среднего профессионального базового образования нового междисциплинарного курса по обеспечению качества и безопасности диагностического процесса». Руководителям медицинских организаций рекомендовано эргономическое проектирование рабочего места и рациональное регулирование трудового процесса, а медицинскому персоналу кабинетов и отделений функциональной диагностики медицинских организаций необходимо овладевать навыками проведения различных видов диагностических исследований для взаимозаменяемости сотрудников и повышать медико-профилактическую активность.

Три диссертационных исследования за этот период посвящены как управлению персоналом в целом, так и развитию мотивационных механизмов в управлении персоналом медицинских организаций и удовлетворенности профессиональной деятельностью. На основании анализа кадрового потенциала Хазовым М. В. (2016) был разработан и внедрен комплекс мероприятий, направленных на совершенствование управления врачебным персоналом многопрофильной медицинской организации в Поволжье [8]. Установлено, что ведущая причина увольнения врачей – режим рабочего времени и требования администрации к интенсивности труда: более половины врачебного персонала трудится в режиме превышающим одну ставку и имеют совместительство, а треть врачей привлекалась к сверхурочной работе. Средняя продолжительность рабочей недели с учетом всех видов деятельности превышена вдвое у врачей–анестезиологов–реаниматологов и врачей скорой медицинской помощи; в 1,5 раза – для врачей хирургических специальностей, а у врачей терапевтических специальностей она составляла 49,0 часов. Пятая часть специалистов приступает к выполнению должностных обязанностей на 30 минут раньше и почти 40 % медицинских работников задерживаются на рабочем месте. Практические рекомендации для Минздрава включали следующие вопросы для рассмотрения: совершенствование порядка регистрации рабочего времени при дежурствах на дому с учетом необходимости ежемесячного планирования работы медицинского персонала. Руководителям медицинских организаций рекомендовано: проводить систематический анализ с учетом пола и возраста врачебного персонала для совершенствования стратегии кадрового менеджмента; осуществлять контроль трудовой деятельности с применением информационных технологий; предоставить возможности для профессионального развития специалистов на рабочем месте; активно привлекать к управлению представительные органы работников в медицинских организациях.

Повышению эффективности управления персоналом стоматологических медицинских организаций различных форм собственности на основе современного комплексного мотивационного механизма была посвящена диссертационная работа Каневой Д. А. (2018), в которой исследовательскими площадками послужили пять государственных и семь частных стоматологических организаций г. Москвы [9]. Предложен органам управления здравоохранением регулярный контроль за разработкой, внедрением, совершенствованием способов и методов мотивации персонала медицинских организаций различных форм собственности, а руководителям медицинских организаций рекомендовано постоянно проводить анализ мотивирующих, демотивирующих факторов и удовлетворенности сотрудников учреждений, разрабатывать собственные показатели системы KPI и пересматривать их не реже 1 раза в год; с помощью регулярного проведения социологических опросов

анализировать удовлетворенность населения доступностью и качеством медицинской помощи.

В своей диссертационной работе, охватившей государственные и коммерческие учреждениях здравоохранения г. Москвы, Костикова А. Ю. (2019) обоснованы теоретические подходы к повышению уровня мотивации, степени удовлетворенности профессиональной деятельностью медицинских работников [10]. Рекомендовано руководству медицинской организацией учитывать особенности мотивации персонала, в том числе и при подборе специалистов; приоритетное внимание уделять достижению высокого уровня удовлетворенности сотрудников и включить в коллективный трудовой договор оценку факторов удовлетворенности, а также мероприятия, способствующие ее повышению.

Особое место среди научных работ, защищенных за пятилетний период, занимает докторская диссертация Мирошниковой Ю. В. (2019) с базой исследования, охватившей практически всю страну. Были разработаны концептуальные подходы и обоснованы организационно-управленческие механизмы работы с резервом руководящих кадров [11]. Предложения по результатам данной работы включали следующее: регламентация соответствующим федеральным законом стратегической значимости проблемы формирования и эффективного использования резерва руководящих кадров; анализ действующего управленческого персонала на основе качественно разработанных регламентов деятельности, перспективных профессионально-квалификационных моделей, определение систем оценки и стимулирования руководителей; качественное совершенствование системы профессиональной переподготовки и повышения квалификации управленческих кадров отрасли с позиций междисциплинарного подхода; подготовка кадрового резерва с проведением конкурсов среди кандидатов, использованием деловых игр, тестовых заданий и прочих технологий, ориентированных как на состязательность, так и развитие навыков командной работы, а также на самостоятельную деятельность в быстро меняющейся внешней среде. Автором для субъектов Российской Федерации, с учетом требований к социально-экономическому развитию территорий и наличия производительных сил, предложено формирование региональных стратегий и программ развития здравоохранения с обязательной, специальной подготовкой кадровых ресурсов; осуществление кадрового мониторинга, включение в состав потенциальных лидеров проектных команд. Рекомендовано медицинским организациям и их объединениям повышение общей организационно-управленческой культуры с актуализацией важнейших организационных регламентов для управленческих кадров всех уровней, включающих задачи, функции, права и ответственность.

Изучению карьеры врачей, и управлению ею в медицинских организациях посвящено диссертационное исследование Доровской А. И. (2017) [12]. Были использованы автоматизированные способы многокритериальной оценки потенциала успешности индивидуальной карьеры врача в учреждениях здравоохранения Саратовской области и предложено формирование программ циклов повышения квалификации с учетом разработанных модулей для управления карьерой и профессионального роста врача.

Три исследования за этот период были посвящены совершенствованию основ деятельности, организационных форм и роли специалистов. В работе Смирновой С. А. (2020), осуществленной в медицинских организациях Оренбургской области, был разработан, апробирован и оценен комплекс мероприятий, направленных на совершенствование организационных основ профессиональной деятельности врача–терапевта участкового [13]. В комплекс были включены специальные обучающие занятия в группах профессионального и личностного роста, повышение коммуникативной компетентности, «Балинтовский метод», а также корректирующие мероприятия, направленные на профилактику синдрома психоэмоционального выгорания, совершенствование организации трудовой деятельности с индивидуальным подходом и предложенной методики оценки PEL-коэффициента. Практическое внедрение этого комплекса мер позволило снизить психоэмоциональную нагрузку у врачей-терапевтов участковых на 11,7 %, что послужило основанием для включения коэффициента психоэмоциональной нагрузки не только в оценку профессиональной деятельности этих специалистов, но и осуществление ее мониторинга с проведением тренингов по повышению стрессоустойчивости врачей.

Разработаны организационные формы деятельности городских общих врачебных практик (ВОП) в исследовании Гаджиевой Л. А. (2017) на базе медицинских организаций Самарской области и Республики Дагестан [14]. По результатам исследования было предложено Министерству здравоохранения Российской Федерации регламентировать различие дефиниций «врач общей практики» и «семейный врач» в условиях города и села, апробировать различные организационно-функциональные модели деятельности, методику расчета потребности в специалистах с учетом территориальных особенностей и возрастного состава населения, сократить затраты времени ВОП на работу с медицинской документацией и посещения пациентов на дому за счет передачи ряда функций среднему медицинскому персоналу и заменой медицинской сестры на фельдшера в ме-

дицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях.

В диссертационном исследовании Сазанова В. В. (2016), выполненном в медицинских организациях Ивановской области, на основе медико-социального исследования роли врачей, оказывающих амбулаторную помощь по профилактике нарушений репродуктивного здоровья мужчин [15] были разработаны предложения: организация территориального мониторинга комплексной оценки личностно-трудовых характеристик врачей с применением разработанной автором методики; внедрение в региональную систему работы с медицинскими кадрами информационного носителя – «Паспорт врача» – и в региональную систему контроля качества работы врачей, оказывающих амбулаторную помощь – систему контроля качества и безопасности медицинской деятельности (КиБМД).

Организационно-методическое обоснование оптимизации управления адаптацией выпускников медицинских вузов к условиям профессиональной деятельности было целью научного исследования Завалевой Е. В. (2016) [16]. Проведенный в Саратовском ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, опрос среди получавших дополнительное профессиональное образование на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей по специальностям общественное здоровье и здравоохранение, терапия и хирургия, показал, что внедрение критериально-диагностической оценки успешности индивидуальной адаптации выпускников медицинских вузов и эффективности управления процессом приспособления к условиям профессиональной деятельности актуально в условиях вводимой системы аккредитации специалистов.

Две работы посвящены обоснованию норм труда. Докторская диссертация Люцко В. В. (2019) научно обосновала нормы труда врачей, оказывающих первичную врачебную медико-санитарную помощь населению [17]. Выполненное в 17 пилотных территориях и охватившее все округа страны исследование, позволило сформулировать целый ряд предложений. На федеральном уровне – повсеместно внедрить Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 июня 2015 г. № 290н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача-акушера-гинеколога» для снижения нагрузки на специалистов и повышения качества работы. В учебную программу образовательных учреждений высшего и среднего профессионального образования рекомендовано включить изучение основ единого программного обеспечения по работе с электронной медицинской документацией, а руководителям медицинских организаций оперативно проводить пересмотр нормативных документов с учетом изменений условий труда и демографических показателей региона.

Исследование Гаджиевой С. М. (2017) было посвящено научному обоснованию норм труда медицинских работников в санаториях для детей [18]. Проведенный автором анализ порядков оказания медицинской помощи показал, что в части норм труда, штатных нормативов они требуют пересмотра. Разработаны методические рекомендации по планированию численности медицинских работников санаторно-курортных учреждений, а с учетом важности нормирования труда целесообразно включить эти вопросы в программы высшего и дополнительного профессионального образования медицинских работников.

В диссертационном исследовании Лисовской Е. Д. (2018) были обоснованы мероприятия по совершенствованию деятельности стоматологических организаций за счет улучшения взаимодействия между руководителем, врачом и пациентом [19]. По итогам работы выявлено, что в половине случаев, по мнению врачей, причиной конфликтов служат необоснованные претензии пациентов, в 20,0 % – недостаточность информирования пациентов и этико-деонтологические причины, а в меньшей степени – осложнения в ходе лечения. Конфликты были предотвратимы за счет улучшения материально-технической базы, оснащения рабочего места, уменьшения нагрузки на врача-стоматолога и повышения уровня оплаты труда. Практически все врачи-стоматологи (90,0 %) хотели бы пройти обучение по вопросам конфликтологии. Исследователем разработана методика, позволяющая принимать управленческие решения как на уровне городского муниципального управления здравоохранением, так и крупных стоматологических организаций с учетом управляемых организационных факторов и влияющего на процесс взаимодействия между руководителем, врачом и пациентом, и которую предложено внедрить в учебный процесс по программам дополнительного профессионального образования врачей-стоматологов и организаторов здравоохранения для эффективной профилактики конфликтов.

Медицинским работникам со средним специальным образованием посвящено шесть диссертационных исследований, три из которых исследуют вопросы подготовки, профессиональных моделей и развития специалистов среднего звена.

В работе Алексеевой Е. Е. (2018), проведенной в медицинских организациях и образовательных учреждениях среднего профессионального медицинского образования Саратовской области, было

предложено совершенствование подготовки и профессиональной реализации молодых специалистов со средним медицинским образованием [20]. Результаты исследования позволили установить, что в условиях реформирования здравоохранения возросла роль сестринского персонала в оказании медицинской помощи, однако, сложившаяся в практическом здравоохранении ситуация не только в Саратовской области, но и в большинстве регионов России, характеризуется диспропорцией соотношения врачебного и сестринского персонала, дефицитом квалифицированных специалистов сестринского дела и не позволяет в полной мере использовать потенциал данной категории специалистов в целях повышения доступности и качества медицинской помощи населению. Для здравоохранения этого субъекта были характерны низкая обеспеченность сестринским персоналом при его постарении и неизменной в 10,0 % доле молодых специалистов, фиксировался отток специалистов, прежде всего молодых возрастов, из медицинских организаций государственного сектора в другие сферы экономической деятельности. Автор предложил региональным органам управления здравоохранением утвердить нормативно-правовую базу, регламентирующую взаимодействие образовательных и медицинских организаций по улучшению качества подготовки кадров со средним медицинским образованием и созданию условий адаптации молодых специалистов; обеспечить взаимодействие таких заинтересованных субъектов как муниципалитеты, медицинские организации, абитуриенты и колледжи для реализации действенных программ подготовки специалистов по целевому набору. Образовательным организациям среднего профессионального образования рекомендовано разработать программу и проводить целенаправленную работу по профессиональной ориентации абитуриентов, целевой подготовке студентов с учетом потребности в медицинских кадрах; обеспечить информационную поддержку выпускников и взаимодействие с Координационно-аналитическим центром содействия трудоустройству выпускников профессиональных образовательных организаций региона, а руководителям медицинских организаций предложено осуществлять взаимодействие с учреждениями образования в организации практической подготовки студентов, волонтерского движения, кураторства молодых специалистов и осуществлять контроль их адаптации на рабочем месте.

Диссертационное исследование Бурловой Н. Г. (2018), проведенное в учреждениях образования и здравоохранения г. Сызрани, научно обосновало организационную модель непрерывного медицинского образования и профессионального развития медицинских специалистов среднего звена [21]. Были сделаны следующие практические рекомендации для образовательных организаций: внедрить формат разработанной программы дополнительного профессионального образования для подготовки к первичной, первичной специализированной и периодической аккредитации. Предложен метод оценки индивидуальных результатов непрерывного медицинского образования (НМО) специалиста, который позволяет определять результативность по выполнению требований НМО и создавать в медицинской организации необходимые условия с планированием индивидуального образовательного процесса с учетом наиболее значимых факторов, улучшающих результат НМО.

Мунтян И. А. (2019) научно обосновала внедрение новой организационной модели деятельности медицинских сестер участковых в условиях городской клинической поликлиники [22]. На основании исследования, проведенного в Самарской области, было предложено пересмотреть и дополнить должностные обязанности медицинской сестры участковой на законодательном уровне. Руководителям медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, рекомендуется информировать прикрепленное население о доступности получения сестринской услуги для решения вопросов, не требующих компетенций врача-педиатра участкового. Медицинским колледжам и центрам повышения квалификации специалистов со средним медицинским образованием предложено использовать в учебном процессе разработанные методические рекомендации, определяющие организационную и профессиональную деятельность медицинской сестры с расширением ее функциональных обязанностей на педиатрическом участке.

Следующие три работы охватили вопросы роли и деятельности специалистов среднего звена в профилактической работе и при оказании высокотехнологичной медицинской помощи.

Так, целью исследования Екимовой Н. А. (2020) было обоснование необходимости непрерывного профессионального развития специалистов сестринского дела в условиях медицинской организации, оказывающей высокотехнологичную медицинскую помощь на примере ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Астрахань) [23]. Автор показала эффективность внедренной новой модели сестринской деятельности, основывающейся на расширении и перераспределении функциональных обязанностей среднего медицинского персонала. Рекомендовано тиражировать данную модель и развивать систему непрерывного профессионального развития в условиях медицинской организации в соответствии с внедряемыми инновациями.

Исследование Ивановой О. В. (2018), проведенное в Пермском крае, научно обосновало необходимость

введения в структуру федерального центра сердечно-сосудистой хирургии отделения реабилитации с определением значимости профессиональной деятельности специалистов со средним медицинским образованием в послеоперационной реабилитации пациентов при высокотехнологичных операциях [24]. Предложено органам управления здравоохранением регионального уровня ввести в структуру медицинских организаций по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» специализированные отделения медицинской реабилитации и использовать разработанные методические материалы и технологические карты выполнения медицинских услуг медицинской сестрой.

Выполненное на базе медицинских организаций Рязанской области исследование Манакиной Е. С. (2017), обосновало модель профилактической работы акушерки кабинета репродуктивного здоровья в условиях женской консультации межрайонного центра [25]. По результатам исследования медицинским организациям предложено регулярное проведение фотохронометражных исследований для анализа структуры трудового процесса специалистов со средним профессиональным образованием, а также внедрение апробированной модели профилактической деятельности специалистов акушерского дела с целью оптимизации структуры занятости медицинских кадров в трехуровневой системе оказания медицинской помощи, а учреждениям дополнительного профессионального образования рекомендуется разработка цикла «Профилактические мероприятия по охране материнства и детства».

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные реформы отечественного здравоохранения с начала 90-х годов прошлого столетия, начавшиеся с процесса децентрализации управления здравоохранением, поиска новых механизмов финансирования и внедрения системы обязательного медицинского страхования (ОМС) не привели к значимому повышению уровня удовлетворенности медицинской помощью [26]. Большинство населения не отметило изменений в качестве оказываемой медицинской помощи, применяемых инновационных подходах к лечению, квалификации персонала [27]. При этом, сложившаяся кадровая ситуация характеризуется целым комплексом постоянно усугубляющихся проблем, главными из которых являются социальная незащищенность работников здравоохранения и низкий уровень оплаты труда. Существенные территориальные различия, обусловленные социально-экономическими условиями, определяют разный уровень обеспеченности медицинскими кадрами, а недостаточное число квалифицированных работников здравоохранения в отдаленных и сельских районах, требует внедрения новых организационных форм оказания первичной медико-санитарной помощи [28].

Основные задачи и приоритетные направления развития здравоохранения согласно Указу Президента РФ от 06.06.2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» определены как: совершенствование системы медицинского образования и кадрового обеспечения системы здравоохранения; постоянное повышение профессионального уровня и расширение квалификации медицинских работников; предоставление медицинским работникам мер социальной поддержки, в том числе обеспечение их жильем.

Организаторами здравоохранения, научными сотрудниками были предложены пути решения кадровых проблем здравоохранения, касающихся финансирования, создания условий работы, способствующих раскрытию и развитию творческого потенциала врача, что необходимо для развития кадрового потенциала отрасли [29]. Также реализация кадровой политики в здравоохранении предполагает согласованность с образовательной политикой в системе непрерывного профессионального образования врачей, нацеленность на стимулирование мотивации врачей к повышению профессиональной квалификации, а основным и неизменным критерием эффективности кадровой политики остается качество оказываемой медицинской помощи и удовлетворенность ею пациентов. В современных условиях предусмотрены возможности участия органов местного самоуправления по привлечению и закреплению медицинских работников с обоснованием необходимости комплексной оценки реализуемых мер социальной поддержки медицинских работников для выявления наиболее эффективных мероприятий и выбора лучших практик [30].

Проведенный нами анализ внедренных кадровых практик, представленных в диссертационных работах по специальности 14.02.03. Общественное здоровье и здравоохранение за 2016–2020 гг. показал, что количество научных исследований немногочисленно, а кадровые проблемы остаются актуальными вне зависимости от географии исследования.

Основные направления, выделенные нами в диссертационных исследованиях, охватили широкий круг проблем: сохранение и укрепление здоровья медицинских работников; управление персоналом, мотивация, адаптация и удовлетворенность профессиональной деятельностью, построение карьеры врача; становление руководящих кадров; нормирование труда медицинских работников; взаимодействия между руководителем, врачом и пациентом.

Апробация разработок и внедрение на базах исследования, оценка эффективности по результатам научных исследований, позволили авторам сформулировать предложения в адрес Министерства здравоохранения Российской Федерации, органов управления субъекта Федерации, руководителей медицинских и образовательных организаций, врачей, среднего медицинского персонала и предложить практические рекомендации для внедрения в практику здравоохранения. По результатам проведенных исследований авторами диссертационных исследований были разработаны методические материалы по управлению персоналом, предложены обоснованные нормы труда, разработаны основы по подготовке руководящих кадров в здравоохранении, представлены профилактические программы по оздоровлению медицинского персонала, предупреждению эмоционального выгорания сотрудников, модели эффективного взаимодействия между медицинскими работниками разного уровня и пациентом.

Выявлена необходимость расширения тем и количества научных изысканий по кадровым вопросам, участия в них кафедр вузов, научно-исследовательских институтов и центров всех субъектов Российской Федерации. Анализ ситуации в регионе, проводимый профессиональными исследователями позволяет определить наиболее важные кадровые проблемы и на основе отбора предложенных кадровых практик внедрять или создавать собственные для выполнения стратегических задач по развитию здравоохранения страны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных диссертационных исследований почти за пятнадцатилетний период с начала модернизации здравоохранения показали актуальность кадровых проблем системы здравоохранения, был предложен целый ряд современных инновационных решений с учетом социально-экономического развития территорий и опыт их внедрения на региональном уровне. Изучение этих практик позволяет не только увидеть современные направления в решении кадровых проблем в стране, но и сформировать критерии оценки кадровой политики, как в отдельной медицинской организации, субъекте, так и страны в целом.

Список источников

1. Соколовская Т. А., Армашевская О. В., Бахадова Е. В. Здоровье как базовая ценность современного общества. М., РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2021, 164 с.

2. Бузин В. Н., Михайлова Ю. В., Бузина Т. С., Чухриенко И. Ю., Шикина И. Б., Михайлов А. Ю. Российское здравоохранение глазами населения: динамика удовлетворенности за последние 14 лет (2006–2019): обзор социологических исследований. Профилактическая медицина. 2020;23(3):42–47. https://doi.org/10.17116/profmed20202303142

3. Гайдаров Г. М., Макаров С. В. Сравнительная оценка программных документов субъектов Российской Федерации по кадровой политике в здравоохранении. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(2):314–319. https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-2-314-319

4. Клейменова Е. Б., Назаренко Г. И., Яшина Л. П., Пающик С. А. Проблема трансляции знаний в здравоохранении: инструменты для ее решения в области безопасности пациентов. Вестник Российской академии медицинских наук. 2018;73(2):105–114. https://doi.org/10.15690/vramn887

5. Бессонова Т. И. Состояние здоровья и качество жизни стоматологов-терапевтов Удмуртской республики: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2016, 25 с.

6. Осыкина А. С. Социально-гигиеническая оценка состояния здоровья и качества жизни студенток медицинского ВУЗа Удмуртской республики: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2016, 24 с.

7. Павлова А. Н. Обоснование организационных и профилактических мероприятий по оптимизации деятельности и сохранению здоровья медицинских сестер в отделениях функциональной диагностики: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2020, 25 с.

8. Хазов М. В. Пути совершенствования управления врачебным персоналом многопрофильной медицинской организации (на примере медицинской организации системы ФМБА России): автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2016, 24 с.

9. Канева Д. А. Развитие мотивационных механизмов в управлении персоналом медицинских организаций различных форм собственности: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2019; 25 с.

10. Костикова А. Ю. Мотивация и удовлетворенность профессиональной деятельностью медицинских работников: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2019, 27 с.

11. Мирошникова Ю. В. Руководящие кадры здравоохранения и организационно-управленческие технологии подготовки резерва: автореф. Дисс. ... д-ра мед. наук. 14.02.03. М., 2019, 48 с.

12. Доровская А. И. Научное обоснование оптимизации управления карьерой врачей в медицинских организациях: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2017, 166 с.

13. Смирнова С. А. Организационные основы профессиональной деятельности врача-терапевта участкового: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2020, 22 с.
14. Гаджиева Л. А. Совершенствование организационных форм работы общих врачебных практик в условиях города: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2017, 25 с.
15. Сазанов В. В. Медико-социальное исследование роли врачей, оказывающих амбулаторную помощь, в охране репродуктивного здоровья мужчин: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2016, 25 с.
16. Завалева Е. В. Организационно-методическое обоснование оптимизации управления адаптацией выпускников медицинских образовательных организаций высшего образования к условиям самостоятельной профессиональной деятельности: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2016, 25 с.
17. Люцко В. В. Нормативное обеспечение деятельности врачей по оказанию первичной медико-санитарной помощи: автореф. Дисс. ... д-ра мед. наук. 14.02.03. М., 2019, 48 с.
18. Гаджиева С. М. Научное обоснование норм труда медицинских работников в санаториях для детей: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2017, 24 с.
19. Лисовская Е. Д. Совершенствование взаимодействия между руководителем, врачом, пациентом в работе стоматологической организации (на примере города Красноярска): автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2018, 24 с.
20. Алексеева Е. Е. Совершенствование подготовки и профессиональной реализации специалистов со средним медицинским образованием на региональном уровне: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2018, 24 с.
21. Бурлова Н. Г. Организационная модель профессионального развития медицинских специалистов среднего звена: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2018, 24 с.
22. Мунтян И. А. Научное обоснование организационной модели деятельности сестринского персонала участковой педиатрической службы городской поликлиники: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2019, 25 с.
23. Екимова Н. А. Научное обоснование непрерывного профессионального развития специалистов сестринского дела в условиях оказания высокотехнологичной медицинской помощи: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2020, 25 с.
24. Иванова О. В. Научное обоснование роли сестринского персонала в уходе и реабилитации кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде при оказании высокотехнологичной медицинской помощи (на примере Пермского края): автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2018, 24 с.
25. Манакина Е. С. Научное обоснование модели профилактической деятельности специалиста акушерского дела в условиях женской консультации межрайонного центра: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М., 2017, 25 с.
26. Линденбратен А. Л. Актуальные проблемы российского здравоохранения. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2020;(3):60–71. https://doi.org/10.25742/NRIPH.2020.03.008
27. Зудин А. Б. Общественное мнение как инструмент оценки эффективности реформ в сфере здравоохранения. Российский стоматологический журнал. 2017;21(2):106–108. https://doi.org/10.18821/1728-28022017;21(2)106-108
28. Руголь Л. В., Сон И. М., Кириллов В. И., Гусева С. Л. Организационные технологии, повышающие доступность медицинской помощи для населения. Профилактическая медицина. 2020;23(2):26–34. https://doi.org/10.17116/profmed20202302126
29. Сибурина Т. А. Мобилизация творческого потенциала врачебных кадров – стратегическое направление кадровой политики в здравоохранении. Социальные аспекты здоровья населения. 2016;4(50):10.
https://doi.org/10.21045/2071-5021-2016-50-4-10
30. Сон И. М., Меньшикова Л. И., Флеглер Н. А., Сененко А. Ш., Руголь Л. В. Роль органов местного самоуправления в решении проблем обеспеченности медицинскими кадрами первичного звена здравоохранения. Менеджер здравоохранения. 2021;(1):54–63. https://doi.org/10.21045/1811-0185-2021-1-54-63

References

1. Sokolovskaya TA, Armashevskaya OV, Bahadova EV. Health as a basic value of modern society. Moscow: Russian Research Institute of Health, 2021, 164 p. (In Russ.).
2. Buzin VN, Mikhailova YuV, Chukhriyenko IYu, Buzina TS, Shikina IB, Mikhailov AYu. Russian healthcare through the eyes of the population: dynamics of satisfaction over the past 14 years (2006-2019): review of sociological studies. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2020;23(3):42–47. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed20202303142
3. Gaydarov GM, Makarov SV. The comparative evaluation of policy documents of the russian federation concerning personnel policy in health care. Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2020;28(2):314–319. (In Russ.).
https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-2-314-319
4. Kleymenova EB, Nazarenko GI, Yashina LP, Payushchik SA. The problem of knowledge translation in healthcare: tools for its solution in the area of patient safety. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2018;73(2):105–114. (In Russ.).
https://doi.org/10.15690/vramn887
5. Bessonova TI. Heath state and life quality of general dentists in the Udmurt Republic. Diss. Moscow, 2016, 25 p. (In Russ.).

6. Osykina AS. Social and hygienic assessment of the state of health and quality of life in female students of the Udmurt Republic medical University. Diss. Moscow, 2016, 24 p. (In Russ.).
7. Pavlova AN. Justification of organizational and preventive measures to optimize the activities and preserve the health of nurses in functional diagnostics departments. Diss. Moscow, 2020, 25 p. (In Russ.).
8. Khazov MV. Ways to improve the management of medical staff of a multidisciplinary medical organization (on the example of a medical organization of the system in Russia. Diss. Moscow, 2016, 24 p. (In Russ.).
9. Kaneva DA. Development of motivational mechanisms in staff management of medical organizations of various forms of ownership. Diss. Moscow, 2019; 25 p. (In Russ.).
10. Kostikova AYu. Motivation and satisfaction with the professional activities of medical workers. Diss. Moscow, 2019, 27 p. (In Russ.).
11. Miroshnikova YuV. Senior healthcare personnel and organizational and managerial technologies of reserve training. Diss. Moscow, 2019, 48 p. (In Russ.).
12. Dorovskaya AI. Scientific substantiation of optimization of physicians career management in medical organizations. Diss. Moscow, 2017, 166 p. (In Russ.).
13. Smirnova SA. Organizational bases of professional activity of a district physician. Diss. Moscow, 2020, 22 p. (In Russ.).
14. Gadzhieva LA. Improvement of organizational forms of work of general medical practices in terms of city. Diss. Moscow, 2017, 25 p. (In Russ.).
15. Sazonov VV. Medical and social research of the role of doctors providing outpatient care in the protection of males reproductive health. Diss. Moscow, 2016, 25 p. (In Russ.).
16. Zavaleva EV. Organizational and methodological justification for optimizing the management of adaptation of graduates of medical educational institutions of higher education to the conditions of independent professional activity. Diss. Moscow, 2016, 25 p. (In Russ.).
17. Lyutsko VV. Regulatory support for the activities of physicians in providing primary health care. Diss. Moscow, 2019, 48 p. (In Russ.).
18. Gadzhieva SM. Scientific substantiation of job standards for medical workers of sanatoriums for children. Diss. Moscow, 2017, 24 p. (In Russ.).
19. Lisovskaya ED. Improvement of the interactions between the chief, physician, patient in case of a dental organization (on the example of the city of Krasnoyarsk). Diss. Moscow, 2018, 24 p. (In Russ.).
20. Alekseeva EE. Mastering the training and professional implementation of specialists with secondary medical education at the regional level. Diss. Moscow, 2018, 24 p. (In Russ.).
21. Burlova NG. Organizational model of professional development of mid-level medical specialists. Diss. Moscow, 2018, 24 p. (In Russ.).
22. Muntyan IA. Scientific substantiation of the organizational model of the nursing staff of the district pediatric service of the city polyclinic. Diss. Moscow, 2019, 25 p. (In Russ.).
23. Ekimova NA. Scientific substantiation of continuous professional development of nursing specialists in the conditions of high-tech medical care. Diss. Moscow, 2020, 25 p. (In Russ.).
24. Ivanova OV. Scientific substantiation of the role of nursing staff in the care and rehabilitation of cardiac surgery patients in the postoperative period in the provision of high-tech medical care (on the example of the Perm Region). Diss. Moscow, 2018, 24 p. (In Russ.).
25. Manakina ES. Scientific substantiation of the model of preventive activity of an obstetrics specialist in the conditions of a females consultation of an inter-district center. Diss. Moscow, 2017, 25 p. (In Russ.).
26. Lindenbrathen AL. Topical problems of Russian healthcare. Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health. 2020;(3):60–71. (In Russ.). https://doi.org/10.25742/NRIPH.2020.03.008
27. Zudin AB. Public opinion as a tool to assess the effectiveness of reforms in the health sector. Russian Journal of Dentistry. 2017;21(2):106–108. (In Russ.). https://doi.org/10.18821/1728-28022017;21(2)106-108
28. Rugol LV, Son IM, Kirillov VI, Guseva SL. Organizational technologies that increase the availability of medical care for the population. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(2):26–34. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed20202302126
29. Siburina TA. Mobilization of creative potential of physicians' staff as strategic direction of staffing policy in healthcare. Social Aspects of Population Health. 2016;4(50):10. (In Russ.). https://doi.org/10.21045/2071-5021-2016-50-4-10
30. Son IM, Menshikova LI, Flagler NA, Senenko ASh, Rugles LV. The role of local governments in solving the problems of providing primary health care personnel. Manager Zdravoochranenia. 2021;(1):54–63. (In Russ.). https://doi.org/10.21045/1811-0185-2021-1-54-63

Информация об авторах:

Армашевская Ольга Викторовна✉ – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела научных основ организации здравоохранения, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5030-4702, SPIN: 4258-5784, AuthorID: 511246, Scopus Author ID: 57189657680

Меньшикова Лариса Ивановна – д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, г. Архангельск, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3034-9014, SPIN: 9700-6736, AuthorID: 382410, ResearcherID: C-9032-2018, Scopus Author ID: 55530768400

Information about authors:

Olga V. Armashevskaya✉ – Dr. Sci. (Med.), leading researcher at the department of scientific foundations of health organization, Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5030-4702, SPIN: 4258-5784, AuthorID: 511246, Scopus Author ID: 57189657680

Larisa I. Menshikova – Cand. Sci. (Med.), professor of the department of public health, healthcare and social work, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3034-9014, SPIN: 9700-6736, AuthorID: 382410, ResearcherID: C-9032-2018, Scopus Author ID: 55530768400

Вклад авторов:

Армашевская О. В.– концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи техническое редактирование, оформление библиографии;

Меньшикова Л. И.– научное редактирование.

Authors contribution:

Armashevskaya O. V.– the concept and design of the study, writing the text, processing the material, collecting, analyzing and interpreting data, preparing the article, technical editing, bibliography arrangement;

Menshikova L. I.– scientific editing.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

www.rpmj.ru