

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 10

№ 4

2023

Москва

ISSN: 2410-1893 (Сет.)

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

В МЕДИЦИНЕ

Рецензируемый научно-практический журнал
«Исследования и практика в медицине» –
профессиональное медицинское издание, в котором отра-
жаются результаты актуальных исследований в области
медицинских и медико-биологических наук.

Цель:

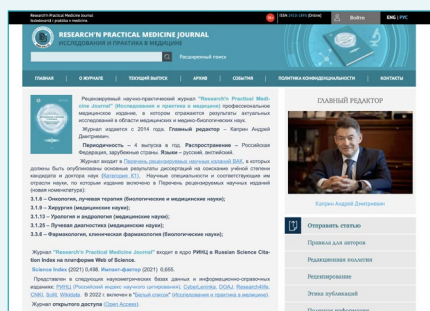
способствовать развитию медицины и внедрению достиже-
ний в диагностике и лечении заболеваний онкологического,
хирургического и урологического профиля в практику.

Задачи:

- Информирование о современных клинических исследованиях и дости-
жениях в медицине;
- Формирование междисциплинарного подхода в лечении пациентов,
что способствует повышению эффективности их лечения;
- Содействие обмену опытом и знаниями между специалистами.

Журнал принимает к публикации:

результаты оригинальных исследований, обзоры литературы, описание
клинических случаев.



www.rpmj.ru

Журнал с открытым доступом

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 по следующим научным специальностям
и соответствующим им отраслям науки:

- 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)

Журнал «Исследования и практика в медицине» входит в ядро РИНЦ
в Russian Science Citation Index на платформе Web of Science и представлен
в следующих базах данных и информационно-справочных изданиях:
РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals
Directory, ВИНТИ, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Издатель: ООО «Квазар»

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

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре
Эл № ФС 77-58914 от 05.08.2014 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.

Учредители:

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

Адрес редакции

Адрес: 125284, Россия, Москва,
2-ой Боткинский проезд, д. 3
E-mail: info@rpmj.ru, edition@rpmj.ru
Телефон: +7 (903) 547-04-62
Сайт: www.rpmj.ru
Для корреспонденции: 125459, Москва, а/я 27.

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

Опубликовано 15.12.2023



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»;
ФГБУ «НМИЦ радиологии»,
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,
д.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 (Сеченовский университет), 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 Гаврилович, д.м.н., проф., НИЦ «Курчатовский институт»,
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

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

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
Марининская 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

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

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

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'N PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

The peer-reviewed scientific and practical Journal «**Research'n Practical Medicine Journal**» is a professional medical publication that reflects the results of current research in the field of medical and biomedical sciences.

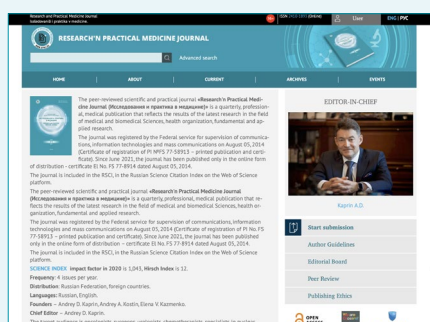
The Purpose of the Journal:

to facilitate the development of medicine and the implementation of achievements in the diagnosis and treatment of oncological, surgical and urological diseases into practice.

Journal Goals:

- Keeping up to date with the newest clinical researches and achievements in medicine;
- Formation of an interdisciplinary approach in the treatment of patients, which contributes to improving the effectiveness of their management;
- Facilitating the exchange of experience and knowledge between specialists.

The following articles are accepted for publication: the results of original research, literature reviews, description of clinical cases.



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 the publication of the main scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following scientific specialties and their corresponding branches of science:

- 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)

Journal «Research'n Practical Medicine Journal» is included in the Russian Science Citation Index (RSCI) on the Web of Science platform and 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.

www.rpmj.ru

Open Access Journal



Publisher: «Quasar» LLC

Address:
31/2, 1st Vladimirskaia str.,
Moscow 111401, Russia

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

EL № FS 77-58914, 05.08. 2014 online
Frequency: 2 issues per year.

Founders:

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

Editorial office

Address:
3, 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russia
E-mail: info@rpmj.ru, edition@rpmj.ru
Phone: +7 (903) 547-04-62
www.rpmj.ru
For correspondence: 125459, Moscow, Post Office Box 27

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 15.12.2023



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

EDITORS

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.), Peoples Friendship University of Russia
Moscow, Russia

Guzal R. Abuzarova, 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

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

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

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

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

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

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

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

Оригинальные статьи

Онкология, лучевая терапия

Показатели свободнорадикального окисления в нейтрофилах больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей
И. А. Горошинская, И. В. Каплиева, Е. М. Франциянц, Л. Н. Ващенко,
Т. О. Лаптева, Т. В. Аушева, Л. А. Немашкалова, П. С. Качесова, Ю. Ю. Козель..... 8

Гены *CCND1* и *PTEN* как маркеры прогрессирования при раке вульвы
А. В. Бусарова, Н. А. Петрусенко, П. А. Крузе, Н. В. Порханова 22

Молекулярно-клеточные аспекты воздействия вторичных метаболитов Барбариса обыкновенного и Белокопытника гибридного на клеточную линию HeLa
Е. Ю. Златник, Я. С. Енин, О. Н. Буров, Е. С. Бондаренко, А. Б. Сагакянц,
Д. С. Кутилин, Ю. В. Дзигунова, О. Г. Ишонина, Е. В. Шалашная, Н. Д. Ушакова..... 31

Онлайн-инструмент оценки риска CORONET и индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у онкологических пациентов с COVID-19
А. С. Русанов, М. И. Секачева, А. А. Тяжельников 48

Трансплантация митохондрий из клеток злокачественной опухоли человека как метод формирования опухолевого роста в легких лабораторных животных
О. И. Кит, Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Нескубина 59

Хирургия

Сравнительный анализ непосредственных результатов торакоскопической тимэктоми с использованием однопортового и трехпортового доступов в лечении неинвазивных эпителиальных опухолей тимуса
Е. А. Епифанцев, А. В. Смирнов, В. Ю. Грицун, А. А. Кешведина, Ю. В. Иванов 70

Урология и андрология

Метаболический профиль у пациентов с раком предстательной железы
Е. В. Помешкин, А. В. Смирнов, С. В. Попов, И. Н. Орлов, А. И. Брагин-Мальцев 82

Обмен опытом

Изучение эффективности вакуум-аспирационной биопсии молочной железы у больных с полным клиническим ответом после неoadъювантной полихимиотерапии в комплексном лечении рака молочной железы
К. В. Максимов, Д. В. Багдасарова, А. Д. Зикийходжаев, А. А. Коломейцева,
М. Л. Мазо, В. С. Суркова, Ф. Н. Усов, И. А. Еремеева, А. Н. Герасимов 92

Обзор

Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска: распространенность, связь с клинико-морфологическими характеристиками инвазивного рака шейки матки
Л. С. Мкртчян, В. И. Киселева, Б. В. Бойко, Л. И. Крикунова, В. А. Петров,
В. Р. Гусарова, С. А. Иванов, А. Д. Каприн, И. А. Замулаева..... 104

Клиническое наблюдение

Мультидисциплинарный подход к лечению пациента с юкстаренальной аневризмой брюшной аорты и почечно-клеточным раком
А. В. Чупин, Н. Р. Масалимов, Т. П. Байтман, А. А. Грицкевич, В. А. Кульбак,
И. В. Мирошкина, Е. В. Кондратьев, Ю. А. Степанова, И. Е. Тимина 119

Original articles

Oncology, radiotherapy

Indicators of free radical oxidation in neutrophils of patients with primary and recurrent soft tissue sarcomas

I. A. Goroshinskaya, I. V. Kaplieva, E. M. Frantsiyants, L. N. Vashchenko, T. O. Lapteva, T. V. Ausheva, L. A. Nemashkalova, P. S. Kachesova, Yu. Yu. Kozel..... 8

CCND1 and PTEN genes as markers of progression in vulvar cancer

A. V. Busarova, N. A. Petrusenko, P. A. Kruze, N. V. Porhanova..... 22

Molecular and cellular aspects of the impact of secondary metabolites from common barberry and hybrid goat's rue on the HeLa cell line

E. Yu. Zlatnik, Ya. S. Enin, O. N. Burov, E. S. Bondarenko, A. B. Sagakyants, D. S. Kutilin, Yu. V. Dzigunova, O. G. Ishonina, E. V. Shalashnaya, N. D. Ushakova 31

CORONET online risk assessment tool and Charlson comorbidity index in predicting mortality in cancer patients with COVID-19

A. S. Rusanov, M. I. Sekacheva, A. A. Tyazhelnikov..... 48

Transplantation of mitochondria from human malignant tumor cells as a method of tumor growth formation in the lungs of laboratory animals

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Neskubina..... 59

Surgery

Comparative analysis of the immediate results of thoracoscopic thymectomy using single-port and three-port approaches in the treatment of non-invasive epithelial thymic tumors

E. A. Epifantsev, A. V. Smirnov, V. Yu. Gritsun, A. A. Keshvedinova, Yu. V. Ivanov..... 70

Urology and andrology

Metabolic profile in patients with prostate cancer

E. V. Pomeskin, A. V. Smirnov, S. V. Popov, I. N. Orlov, A. I. Bragin-Maltsev..... 82

Experience exchange

Study of the effectiveness of vacuum-aspiration breast biopsy in patients with complete clinical response after neoadjuvant polychemotherapy in complex treatment of breast cancer

K. V. Maksimov, D. V. Bagdasarova, A. D. Zikiryakhodzhaev, A. A. Kolomeytseva, M. L. Mazo, V. S. Surkova, F. N. Usov, I. A. Ereemeeva, A. N. Gerasimov..... 92

Review

High-risk human papillomavirus: prevalence, association with clinical and morphological characteristics of invasive cervical cancer

L. S. Mkrtchian, V. I. Kiseleva, B. V. Boyko, L. I. Krikunova, V. A. Petrov, V. R. Gusarova, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin, I. A. Zamulaeva..... 104

Clinical case report

Multidisciplinary approach to the treatment of a patient with juxtarenal abdominal aortic aneurysm and renal cell cancer

A. V. Chupin, N. R. Masalimov, T. P. Baitman, A. A. Gritskevich, V. A. Kulbak, I. V. Miroshkina, E. V. Kondratyev, Yu. A. Stepanova, I. E. Timina 119



ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В НЕЙТРОФИЛАХ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМИ И РЕЦИДИВНЫМИ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

И. А. Горошинская[✉], И. В. Каплиева, Е. М. Франциянц, Л. Н. Ващенко, Т. О. Лаптева, Т. В. Аушева, Л. А. Немашкалова, П. С. Качесова, Ю. Ю. Козель

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ iagor17@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Провести сравнительный анализ интенсивности перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной системы в нейтрофилах крови больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей (СМТ) в зависимости от пола и возраста.

Пациенты и методы. В исследование был включен 81 пациент, в том числе 48 пациентов с первичными СМТ, 5 пациентов с продолженным ростом и 28 с рецидивами СМТ. Пациенты были разделены по полу и возрасту, у них были исследованы в нейтрофилах крови уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность супероксиддисмутазы (СОД), суммарная пероксидазная активность (СПА), активность глутатионпероксидазы (ГПО) и содержание восстановленного глутатиона (ВГ) общепринятыми спектрофотометрическими методами. Группы сравнения (доноры) составили 12 мужчин и 17 женщин, разделенных на такие же возрастные подгруппы: ≤ 45 лет и > 45 лет.

Результаты. У доноров наблюдалось многократное снижение соотношения СОД/СПА с возрастом, особенно у женщин, а у мужчин это сопровождалось и возрастным снижением активности ГПО. При первичных саркомах у женщин старшей возрастной группы и у мужчин при продолженном росте и рецидивах имело место увеличение диеновых конъюгатов (ДК). У мужчин в возрасте более 45 лет было обнаружено повышение СОД, СПА и ГПО. Для женщин старшей возрастной группы была характерна активация СОД и ГПО, выраженная при рецидивном процессе в значительно большей степени, чем у мужчин, при этом у женщин наблюдалось увеличение содержания ВГ. Особенно значимым было повышение обоих компонентов глутатионовой системы и активности СОД при развитии у женщин рецидивов в сроки, превышающие три года, что сопровождалось снижением содержания ДК.

Заключение. Для нейтрофилов характерным является повышение содержания ДК у больных обоего пола старшей возрастной группы при первичных и рецидивных СМТ с максимально высоким его содержанием при продолженном росте и рецидивах у мужчин. Активность ГПО, увеличенная как у мужчин, так и у женщин в старшей возрастной группе при всех вариантах развития СМТ, может играть важную роль в антиоксидантной защите клеток крови при СМТ. Так, наиболее выраженная активация ГПО, сопровождаемая максимальным приростом восстановленного глутатиона и активацией СОД, способствует снижению уровня ДК при отсутствии прироста малонового диальдегида при медленном процессе рецидивирования у женщин.

Ключевые слова:

саркомы мягких тканей, пол и возраст больных, нейтрофилы, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, антиоксидантные ферменты, глутатион

Для цитирования: Горошинская И. А., Каплиева И. В., Франциянц Е. М., Ващенко Л. Н., Лаптева Т. О., Аушева Т. В., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Козель Ю. Ю. Показатели свободнорадикального окисления в нейтрофилах больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(4): 8–21. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-1> EDN: JLOWKL

Для корреспонденции: Горошинская Ирина Александровна – д. б. н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

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

E-mail: iagor17@mail.ru

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

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания № 9 от 05.10.2021). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 20.09.2023; одобрена после рецензирования 25.10.2023; принята к публикации 01.12.2023.

© Горошинская И. А., Каплиева И. В., Франциянц Е. М., Ващенко Л. Н., Лаптева Т. О., Аушева Т. В., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Козель Ю. Ю., 2023

INDICATORS OF FREE RADICAL OXIDATION IN NEUTROPHILS OF PATIENTS WITH PRIMARY AND RECURRENT SOFT TISSUE SARCOMAS

I. A. Goroshinskaya✉, I. V. Kaplieva, E. M. Frantsiyants, L. N. Vashchenko, T. O. Lapteva, T. V. Ausheva, L. A. Nemashkalova, P. S. Kachesova, Yu. Yu. Kozel

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ iagor17@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To carry out a comparative analysis of lipid peroxidation intensity and antioxidant system indices in blood neutrophils of patients with primary and relapsed soft tissue sarcomas (STS) depending on sex and age.

Patients and methods. Of the 81 patients included in the study, 48 had primary STS, 5 patients with continued growth, and 28 patients with recurrent STS. The patients were divided by sex and age; the level of lipid peroxidation products, superoxide dismutase (SOD) activity, total peroxidase activity (TPA), glutathione peroxidase (GPx) activity and reduced glutathione (RG) content in blood neutrophils were investigated by conventional spectrophotometric methods. The comparison groups (donors) consisted of 12 men and 17 women divided into the same age subgroups: ≤ 45 years and > 45 years.

Results. In donors, there was a multiple decrease in the SOD/TPA ratio with age, especially in women, and in men this was accompanied by an age-related decrease in GPx activity. In primary sarcomas in older women and in men with continued growth and recurrence, there was an increase in diene conjugates (DC). In men over 45 years of age, there was an increase in SOD, TPA, and GPx. Women of the older age group were characterized by activation of SOD and GPx, expressed in the relapsed process to a significantly greater extent than in men, and an increase in RG was observed in women. The increase in both components of the glutathione system and SOD activity was especially significant in the development of relapses in women for periods exceeding three years, which was accompanied by a decrease in DC content.

Conclusions. Neutrophils are characterized by an increase in DC content in patients of both sexes in the older age group with primary and recurrent STS, with its highest content in men with continued growth and relapses. GPx activity, increased in both men and women in the older age group in all variants of STS development, may play an important role in the antioxidant protection of blood cells in STS. Thus, the most pronounced activation of GPx, accompanied by a maximum increase in reduced glutathione and activation of SOD, contributes to a decrease in the level of DC and the absence of MDA increase in women with slow development of recurrences.

Keywords:

soft tissue sarcomas, sex and age of patients, neutrophils, malondialdehyde, diene conjugates, antioxidant enzymes, glutathione

For citation: Goroshinskaya I. A., Kaplieva I. V., Frantsiyants E. M., Vashchenko L. N., Lapteva T. O., Ausheva T. V., Nemashkalova L. A., Kachesova P. S., Kozel Yu. Yu. Indicators of free radical oxidation in neutrophils of patients with primary and recurrent soft tissue sarcomas. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(4): 8-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-1> EDN: JLOWKL

For correspondence: Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher of the Laboratory for the Study of Pathogenesis of Malignant Tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: iagor17@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, Researcher ID: Y-2277-2018

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethical Committee of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 9 of 5.10.2021).

Funding: this work was not funded. Informed consent was obtained from all study participants.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 20.09.2023; approved after reviewing 25.10.2023; accepted for publication 01.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейтрофилы не только являются важными участниками иммунного ответа, но и влияют на широкий спектр заболеваний, включая рак. Присутствуя в микроокружении опухоли, они могут опосредовать как проопухолевый, так и противоопухолевый ответы [1, 2]. Согласно анализу данных литературы, представленных в обзоре D. F. Quail и соавт. (2022), нейтрофилы способствуют почти всем аспектам прогрессирования рака, таким как рост первичной опухоли и метастазирование, участвуя в выходе из состояния покоя и прогрессировании клеточного цикла, нарушении иммунного надзора, в развитии терапевтической резистентности. И в то же время нейтрофилы могут играть противоопухолевую роль, участвуя в цитотоксичности в отношении опухолевых клеток и в осуществлении их усиленного клиренса, особенно на ранних стадиях заболевания [3]. Во многих исследованиях были выявлены уникальные фенотипы нейтрофилов при раке, со специфическими состояниями которых связаны результаты лечения больных. Так, в крови больных меланомой и раком легких идентифицированы, по крайней мере, пять вариантов нейтрофилов, по-разному связанных с течением злокачественного процесса [4]. Например, нейтрофилы N5 ассоциируют с ростом опухоли и худшим прогнозом у пациентов с раком легких [5]. При этом, по мнению авторов, разные варианты нейтрофилов отличаются по способности к фагоцитозу и продукции активных форм кислорода (АФК) [4].

Роль АФК и процессов антиоксидантной защиты, составляющих основу работы многокомпонентной антиоксидантной системы (АС) как клеток крови, так и клеток опухоли, в возникновении и прогрессировании рака широко, хотя и не всесторонне, изучена и в настоящее время не вызывает сомнения [6, 7].

Согласно данным как мировой, так и российской статистики, на долю сарком мягких тканей (СМТ) приходится только 1 % от всех злокачественных новообразований человека [8, 9]. Однако встречаемость этой патологии сильно зависит от возраста [10, 11], заболевание характеризуется агрессивностью биологического поведения и гетерогенностью (описано более 100 подтипов), что позволяет отнести его к категории, трудно поддающейся лечению [8]. На фоне проводимой терапии нередко случаи рецидивирования СМТ и появления метастазов [12, 13].

Цель исследования: провести сравнительный анализ интенсивности перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной системы в нейтрофилах крови больных первичными и рецидивными СМТ в зависимости от пола и возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

У 48 больных первичными СМТ, T2bN0M0 (18 мужчин и 30 женщин) до лечения и у 28 больных с рецидивами (12 мужчин и 16 женщин), а также у 5 мужчин с продолженным ростом были проанализированы уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ряд показателей антиоксидантной системы нейтрофилов крови. Больные были распределены по возрасту: мужчины с первичными СМТ ≤ 45 лет – 9 чел., > 45 лет – 9 чел., рецидивы ≤ 45 лет – 3 чел. и > 45 лет – 9 чел., продолженный рост > 45 лет – 5 чел.; женщины с первичными СМТ ≤ 45 лет – 12 чел., > 45 лет – 18 чел., рецидивы – 16 чел. (все > 45 лет). Группы сравнения составили 4 мужчин (25–29 лет), 8 мужчин (55–64 года), 5 женщин (24–25 лет) и 12 женщин (48–74 года) без онкологических заболеваний (доноры).

Выделение нейтрофилов осуществляли общепринятым методом в двойном градиенте плотности фиколл-урографина $\rho = 1,077$ г/см³ и $\rho = 1,119$ г/см³. После центрифугирования в течение 25 мин. при 1,5 тыс. об. в минуту (400 g) нейтрофилы, находившиеся во втором (нижнем) кольце, подвергались двукратному отмыванию 0,9 % раствором NaCl и их суспензия использовалась для определения изучаемых показателей [14]. О накоплении конечных продуктов ПОЛ судили по уровню наиболее стабильного соединения – малонового диальдегида (МДА), определяемого методом с тиобарбитуровой кислотой при длине волны 535 нм [15] на двулучевом спектрофотометре U-2900 с программным обеспечением UV Solutions (Hitachi, Япония), и по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) при длине волны 233 нм [16] на микропланшетном автоматическом анализаторе INFINITE M NANO (Tecan Austria GmbH, Австрия). Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) и суммарной пероксидазной активности (СПА), отражающих первую линию антиоксидантной защиты, а также по ее глутатионзависимому звену, определяя содержание восстановленного глутатиона и активность глутатионпероксидазы (ГПО). Активность СОД определяли по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде при длине волны 540 нм [15] на спектрофотометре APEL PD-303 UV (Япония). СПА определяли при длине волны 602 нм по образованию окрашенных продуктов при окислении бензидина перекисью водорода, образуемой в реакции, катализируемой белками с пероксидазной активностью [17], на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония). Активность

ГПО определяли при длине волны 412 нм в реакции расщепления гидроперекиси третичного бутила, используя в качестве субстрата восстановленный глутатион, содержание восстановленного глутатиона – по реакции с 5,5-дитиобис (2-нитробензойной кислотой) при длине волны 412 нм [15] на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония). Были использованы реактивы 96–99 % чистоты фирм «Sigma-Aldrich» (США), «AppliChem» (Германия), «Fluka» (США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок, а также с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку в большинстве случаев распределение было близко к нормальному, в таблицах данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), указаны также медиана и значения нижнего и верхнего квартиля: Me [Q25; Q75]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$. При сравнении нескольких групп по одному количественному признаку показателей проводили попарные сравнения между группами с учетом поправки Бонферрони и при сравнении 3 групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,017$, при сравнении 4 групп – при $p < 0,0083$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении исследований в нейтрофилах в группах без онкопатологии (доноры) сравнительный анализ не выявил существенных возрастных или половых различий в содержании продуктов ПОЛ (табл. 1). Активность СОД у мужчин имела тенденцию к превышению значений у женщин ($p = 0,0820$). При этом у молодых здоровых женщин активность этого фермента была в 1,6 раза ($p = 0,0448$) выше относительно женщин в возрасте более 45 лет. СПА не отличалась у мужчин и женщин, но в старшей возрастной группе была в 3,3–3,4 раз выше, чем у молодых доноров обоего пола, что приводило к резкому возрастному падению коэффициента соотношения СОД/СПА, у мужчин в 4,1 раза, у женщин в 5,7 раза (табл. 2). Содержание восстановленного глутатиона и активность ГПО у мужчин были выше, чем у женщин, в среднем (вне зависимости от возраста) в 1,4 раз ($p = 0,0133$) и 2,6 раз ($p = 0,0233$) соответственно. У доноров старшей возрастной группы по содержанию глутатиона половые различия составляли 1,5 раз ($p = 0,0217$). Здоровые мужчины молодого возраста отличались высокой активностью ГПО, в 3,7 раз ($p =$

0,0129) превосходящей уровень у мужчин старшей возрастной группы и в 4,9 раз ($p = 0,0292$) уровень у молодых женщин (табл. 3).

Как видно из таблицы 1, при первичных СМТ содержание МДА в нейтрофилах проявляло тенденцию к повышению относительно доноров только у молодых мужчин (в 2 раза, $p = 0,09$). ДК, напротив, были повышены в старшей возрастной группе: у мужчин на уровне тенденции к статистической значимости в 1,5 раз ($p = 0,09$), у женщин – в 1,9 раз ($p = 0,0065$). При этом уровень ДК у первичных больных в возрасте более 45 лет был статистически значимо выше, чем у молодых мужчин и женщин в 2,1 раза ($p \leq 0,005$).

При продолженном росте СМТ, который в нашей выборке был зафиксирован только у мужчин старшей возрастной группы, наблюдался прирост ДК, достигший 1,8 раз ($p = 0,0073$) и тенденция к снижению МДА в 1,4 раза ($p = 0,06$). При этом уровень МДА в нейтрофилах при продолженном росте был ниже, чем у мужчин той же возрастной группы с первичными СМТ в 1,6 раз ($p = 0,04$).

При рецидивах СМТ выявлено снижение содержания МДА в нейтрофилах мужчин старшей возрастной группы в 2 раза ($p = 0,0016$) относительно соответствующих доноров и в 2,3 раза ($p = 0,0015$) относительно первичных больных. Содержание ДК достигло максимального увеличения у молодых мужчин с рецидивами и превысило значение у доноров в 3,3 раза ($p = 0,0050$), у первичных больных в 3,0 раза ($p = 0,0001$), у мужчин с рецидивами старшей возрастной группы в 1,6 раз ($p = 0,018$).

Другая направленность изменения продуктов ПОЛ наблюдалась при рецидивах у женщин в старшей возрастной группе, у которых была выявлена зависимость выраженности изменений от скорости рецидивирования: медленный процесс рецидивирования (МР) – более 3 лет после ранее проведенного комбинированного лечения и быстрый процесс рецидивирования (БР) – появление рецидивов от 1 года до 3 лет. Содержание МДА в нейтрофилах женщин при МР было выше, чем у мужчин с рецидивами в 2,1 раза ($p = 0,002$), а содержание ДК напротив низким: в 3,1 раз ($p = 0,042$) ниже, чем у доноров, в 5 раз относительно мужчин с рецидивами ($p = 0,002$) и в 5,9 раз ($p = 0,012$) относительно женщин с первичными СМТ. При БР содержание МДА было ниже, чем при медленном появлении рецидивов в 1,6 раз ($p = 0,008$) и относительно женщин с первичными СМТ в 1,7 раз ($p = 0,065$), а содержание ДК превышало уровень при МР в 3,9 раз ($p = 0,009$).

Активность СОД в нейтрофилах при первичных СМТ не отличалась от доноров у мужчин обеих возрастных групп, а при продолженном росте и рецидивах у мужчин > 45 лет была увеличена соответственно

Таблица 1. Содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в нейтрофилах крови у больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]
Table 1. The malondialdehyde and diene conjugates levels in blood neutrophils of patients with soft tissue sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Мужчины / Men				Женщины / Women		
Группа / Group	Возраст, лет / Age, years	МДА, нмоль/мл суспензии / MDA, nmol/mL suspension	ДК, мкмоль/мл суспензии / CD, nmol/mL suspension	Возраст, лет / Age, years	МДА, нмоль/мл суспензии / MDA, nmol/mL suspension	ДК, мкмоль/мл суспензии / CD, nmol/mL suspension
Доноры / Donors	Все / All	3,29 ± 0,31 3,29 [2,56; 4,10] (n = 11)	7,18 ± 0,86 6,81 [4,73; 7,51] (n = 11)	Все / All	3,03 ± 0,32 3,03 [1,92; 3,84] (n = 17)	6,64 ± 0,71 5,93 [4,55; 7,90] (n = 17)
	25–29	2,37 ± 0,63 2,37 [1,28; 3,46] (n = 3)	4,96 ± 0,95 4,45 [3,63; 6,81] (n = 3)	24–25	3,46 ± 0,52 3,46 [3,07; 4,10] (n = 5)	7,27 ± 1,02 7,27 [6,12; 7,90] (n = 5)
	55–64	3,55 ± 0,32 3,63 [2,63; 4,29] (n = 8)	7,72 ± 1,14 6,98 [5,10; 9,79] (n = 8)	48–74	2,87 ± 0,41 2,89 [1,73; 3,78] (n = 12)	6,36 ± 0,92 5,40 [4,54; 7,77] (n = 12)
Первичные саркомы / Primary sarcomas	≤ 45 (29–43)	4,73 ± 0,69 4,73 [3,46; 6,02] (n = 9) $p_1 = 0,0926$	5,40 ± 0,78 4,33 [4,00; 6,60] (n = 9)	≤ 45 (26–45)	5,25 ± 0,62 5,57 [3,91; 7,06] (n = 12)	5,73 ± 0,96 5,37 [3,24; 6,71] (n = 10)
	> 45 (54–67)	4,00 ± 0,57 3,71 [2,92; 4,26] (n = 9)	11,29 ± 1,67 11,55 [5,90; 14,95] (n = 7) $p_1 = 0,0937$ $p_3 = 0,003923$	> 45 (47–77)	3,83 ± 0,54 3,33 [2,43; 3,90] (n = 18) $p_3 = 0,0987$	12,03 ± 1,50 11,36 [6,61; 15,78] (n = 16) $p_1 = 0,0065$ $p_3 = 0,0053$
Продолженный рост / Continued growth	> 45 (52–62)	2,47 ± 0,40 2,47 [1,79; 2,69] (n = 5) $p_1 = 0,0611$ $p_6 = 0,0468$	14,18 ± 1,48 14,93 [12,12; 16,25] (n = 4) $p_1 = 0,0073$	–	–	–
	≤ 45 (27–34)	2,67 ± 0,14 2,67 [2,43; 2,90] (n = 3)	16,43 ± 1,82 16,43 [13,28; 19,58] (n = 3) $p_1 = 0,0050$ $p_5 = 0,000065$	–	–	–
Рецидивы / Recurrences	> 45 (50–83)	1,77 ± 0,33 1,77 [1,28; 1,92] (n = 9) $p_1 = 0,0016$ $p_5 = 0,0015$	10,14 ± 1,13 9,36 [7,97; 12,31] (n = 6) $p_3 = 0,0177$	> 45 (56–72) MP / SR	3,78 ± 0,44 3,79 [2,72; 4,80] (n = 7) $p_2 = 0,0022$	2,03 ± 0,80 2,07 [0,62; 3,39] (n = 3) $p_1 = 0,0421$ $p_2 = 0,0023$ $p_3 = 0,0122$
				> 45 (57–72) БР / FR	2,30 ± 0,25 2,30 [2,18; 2,56] (n = 9) $p_4 = 0,0082$ $p_5 = 0,0651$	8,00 ± 1,06 7,67 [6,59; 9,74] (n = 7) $p_4 = 0,0090$

Примечание: Статистическая значимость различий: p_1 – относительно группы доноров соответствующего пола и возраста; p_2 – между показателями мужчин и женщин в соответствующей группе; p_3 – между показателями молодых и пожилых лиц; p_4 – между показателями при медленном и быстром процессах рецидивирования; p_5 – между показателями при первичных и рецидивных СМТ (указаны только значения $p < 0,1$); p_6 – между показателями при первичных СМТ и продолженным росте. Различия считались статистически значимыми при $p_1 < 0,05$ (а также при сравнении в группах доноров для p_2 и p_3); p_2, p_3 и $p_4 < 0,017$; p_5 и $p_6 < 0,0083$.

МДА – малоновый диальдегид, ДК – диеновые конъюгаты, МР – медленное рецидивирование, БР – быстрое рецидивирование.

Note: statistical significance of the differences: p_1 – compared to the group of donors of corresponding sex and age; p_2 – between values for men and women in the corresponding group; p_3 – between young and elderly individuals; p_4 – between slow and fast recurrences; p_5 – between values for primary and recurrent soft tissue sarcomas; p_6 – between values for primary and continued growth of soft tissue sarcomas (only $p < 0.1$ are provided). Differences were considered statistically significant when $p_1 < 0.05$ (as well as in comparisons among donor groups for p_2 and p_3); p_2, p_3 and $p_4 < 0.017$; $p_5 < 0.0083$.

MDA – malonic dialdehyde; CD – conjugated dienes; SR – slow recurrence; FR – fast recurrence.

Таблица 2. Активность супероксиддисмутазы и суммарная пероксидазная активность в нейтрофилах крови больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q1; Q2]
Table 2. Superoxide dismutase activity and total peroxidase activity in blood neutrophils of patients with soft tissue sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q1; Q2]

Мужчины / Men					Женщины / Women			
Группа / Group	Возраст, лет / Age, years	СОД, ед. активн. / мг белка / SOD, act. U./mg protein	СПА усл. ед. / мг белка / TPA, arb. U./mg protein	СОД/ СПА / SOD/ TPA	Возраст, лет / Age, years	СОД, ед. активн. / мг белка / SOD, act. U./mg protein	СПА усл. ед. / мг белка / TPA, arb. U./mg protein	СОД/ СПА / SOD/ TPA
Доноры / Donors	Все / All	2,84 ± 3,39 2,84 [2,42; 3,52] (n = 11)	0,15 ± 0,03 0,13 [0,07; 0,19] (n = 10)		Все / All	2,07 ± 0,26 2,07 [1,27; 2,62] (n = 17) p ₂ = 0,082	0,15 ± 0,03 0,105 [0,07; 0,23] (n = 16)	
	25–29	3,40 ± 0,07 3,40 [3,28; 3,52] (n = 3)	0,055 ± 0,003 0,055 [0,05; 0,06] (n = 3)	61,8	24–25	2,91 ± 0,31 2,91 [2,40; 3,32] (n = 5)	0,055 ± 0,01 0,055 [0,05; 0,06] (n = 5)	52,9
	55–64	2,67 ± 0,46 2,74 [1,76; 3,56] (n = 8)	0,18 ± 0,04 0,17 [0,07; 0,30] (n = 7) p ₃ = 0,0999	14,9	48–74	1,77 ± 0,31 1,39 [2,40; 3,14] (n = 12) p ₃ = 0,0448	0,19 ± 0,04 0,17 [0,09; 0,26] (n = 11) p ₃ = 0,0392	9,3
	≤ 45 лет (29–43)	4,48 ± 0,66 4,48 [3,65; 4,93] (n = 9)	0,06 ± 0,008 0,06 [0,05; 0,08] (n = 7)	73,41	≤ 45 (26–45)	3,45 ± 0,98* 2,90 [1,16; 3,85] (n = 10) 1,66 ± 0,30** 1,55 [1,05; 2,16] (n = 8) p ₂ = 0,002	0,11 ± 0,02 0,11 [0,08; 0,14] (n = 8) p ₁ = 0,0358 p ₂ = 0,0307	31,4
Первичные саркомы / Primary sarcomas	> 45 (54–67)	3,16 ± 0,49 3,16 [1,98; 3,68] (n = 9) p ₁ = 0,0218 p ₃ = 0,00006	0,36 ± 0,05 0,36 [0,27; 0,41] (n = 5) p ₁ = 0,0218 p ₃ = 0,00006	8,8	> 45 (47–77)	6,94 ± 1,53* 6,15 [1,86; 7,88] (n = 17) p ₂ = 0,0906 p ₃ ** = 0,0284 2,20 ± 0,44** (n = 9) 12,47 ± 2,01*** (N = 8) p ₁ = 0,000005 p ₂ = 0,00026 p ₃ = 0,00055	0,19 ± 0,02 0,19 [0,13; 0,25] (n = 7) p ₂ = 0,0079 p ₃ = 0,0158	36,9
Продолженный рост / Continued growth	> 45 (52–62)	7,35 ± 1,73 7,35 [1,80; 12,28] (n = 7) p ₁ = 0,015620 p ₆ = 0,037469	0,17 ± 0,08 0,17 [0,03; 0,30] (n = 3) p ₆ = 0,0774	44,0	–	–	–	–

Продолжение таблицы 2. Активность супероксиддисмутазы и суммарная пероксидазная активность в нейтрофилах крови больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q1; Q2]
Table 2 (continued). Superoxide dismutase activity and total peroxidase activity in blood neutrophils of patients with soft tissue sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q1; Q2]

Мужчины / Men					Женщины / Women			
Группа / Group	Возраст, лет / Age, years	СОД, ед. активн. / мг белка / SOD, act. U./mg protein	СПА усл. ед. / мг белка / TPA, arb. U./mg protein	СОД / СПА / SOD / TPA	Возраст, лет / Age, years	СОД, ед. активн. / мг белка / SOD, act. U./mg protein	СПА усл. ед. / мг белка / TPA, arb. U./mg protein	СОД / СПА / SOD / TPA
Рецидивы / Recurrences	≤ 45 (27–34)	$6,15 \pm 1,81$ 4,40 [4,31; 6,15] (n = 7)	$0,09 \pm 0,02$ 0,09 [0,07; 0,11] (n = 4)	68,4		–	–	–
	> 45 (50–83)	$8,14 \pm 2,60$ 5,00 [2,12; 17,51] (n = 7) $p_1 = 0,045124$	$0,12 \pm 0,02$ 0,135 [0,08; 0,15] (n = 4) $p_5 = 0,0066$	69,0	> 45 (56–72) MP SR	$28,38 \pm 6,39$ 27,55 [17,87; 28,34] (n = 5) $p_1 = 0,000007$ $p_2 = 0,0081$ $p_5 = 0,000078$	–	–
					> 45 (57–72) БР FR	$10,17 \pm 1,42$ 10,17 [6,68; 14,25] (n = 7) $p_1 = 0,000001$ $p_4 = 0,0084$	$0,25 \pm 0,047$ 0,25 [0,22; 0,28] (n = 4) $p_2 = 0,0073$	40,7

Примечание: * – данные для всех обследованных больных; ** – данные для больных с пониженной активностью СОД; *** – данные для больных с повышенной активностью СОД.

Статистическая значимость различий: p_1 – относительно группы доноров соответствующего пола и возраста; p_2 – между показателями мужчин и женщин в соответствующей группе; p_3 – между показателями молодых и пожилых лиц; p_4 – между показателями при медленном и быстром процессах рецидивирования; p_5 – между показателями при первичных и рецидивных СМТ (указаны только значения $p < 0,1$); p_6 – между показателями при первичных СМТ и продолженном росте. Различия считались статистически значимыми при $p_1 < 0,05$ (а также при сравнении в группах доноров для p_2 и p_3); p_2, p_3 и $p_4 < 0,017$; p_5 и $p_6 < 0,0083$.

СОД – активность супероксиддисмутазы, СПА – суммарная пероксидазная активность, МР – медленное рецидивирование; БР – быстрое рецидивирование.

Note: * – data for all examined patients; ** – data for patients with decreased activity of SOD; *** – data for patients with increased activity of SOD.

Statistical significance of the differences: p_1 – compared to the group of donors of corresponding sex and age; p_2 – between values for men and women in the corresponding group; p_3 – between young and elderly individuals; p_4 – between slow and fast recurrences; p_5 – between values for primary and recurrent soft tissue sarcomas; p_6 – between values for primary and continued growth of soft tissue sarcomas (only $p < 0.1$ are provided). Differences were considered statistically significant when $p_1 < 0.05$ (as well as in comparisons among donor groups for p_2 and p_3); p_2, p_3 and $p_4 < 0.017$; p_5 and $p_6 < 0.0083$.

SOD – superoxide dismutase, TPA – total peroxidase activity, SR – slow recurrence, FR – fast recurrence.

в 2,7 раз ($p = 0,016$) и 3,0 раз ($p = 0,045$). СПА напротив была увеличена при первичных СМТ у мужчин старшей возрастной группы в 2 раза ($p = 0,022$) по сравнению с донорами и была выше, чем при продолженном росте в 2,2 раза ($p = 0,0774$) и рецидивах в 3,1 раза ($p = 0,0066$). Увеличение СПА привело к падению соотношения СОД / СПА у мужчин пожилого возраста с первичными СМТ (табл. 2).

У женщин с первичными СМТ в ряде случаев наблюдалось резкое увеличение активности СОД: в возрастной группе более 45 лет – у 47 % больных (в 7 раз, $p = 0,0000$) и у двух молодых больных из десяти (в 2,3 и в 3,7 раз) относительно групп доно-

ров соответствующего возраста. СПА была двукратно повышена у молодых женщин относительно доноров и превысила уровень у мужчин в 1,8 раз ($p = 0,031–0,036$). У женщин старше 45 лет СПА превышала уровень у молодых с СМТ в 1,7 раз ($p = 0,016$), но была ниже, чем в соответствующей группе мужчин в 1,9 раз ($p = 0,016$). Для всех женщин с рецидивами было характерно увеличение активности СОД: при МР в 16 раз, при БР в 5,7 раз ($p = 0,0000$ в обоих случаях).

Уровень восстановленного глутатиона в нейтрофилах мужчин не изменялся ни в одной из групп больных. В то время как у женщин при первичных СМТ

Таблица 3. Содержание глутатиона и активность глутатионпероксидазы в нейтрофилах крови больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]
Table 3. Glutathione levels and glutathione peroxidase activity in blood neutrophils of patients with soft tissue sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Мужчины / Men				Женщины / Women		
Группа / Group	Возраст, лет / Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии / Glutathione, $\mu\text{mol/mL}$ suspension	ГПО, МЕ/мг белка / GPx, IU/mg protein	Возраст, лет / Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии / Glutathione, $\mu\text{mol/mL}$ suspension	ГПО, МЕ/мг белка / GPx, IU/mg protein
Доноры / Donors	Все / All	43,97 $\pm$ 3,66 43,93 [34,37; 53,91] (n = 11)	193,25 $\pm$ 53,9 141,35 [56,9; 217,1] (n = 13)	Все / All	32,10 $\pm$ 2,71 30,25 [23,95;40,81] (n = 16) $p_2 = 0,0133$	73,53 $\pm$ 10,43 70,95 [40,74;93,68] (n = 16) $p_2 = 0,0233$
	25–29	43,40 $\pm$ 4,37 43,395 [35,21;51,58] (n = 3)	364,4 $\pm$ 107,8 364,4 [217,1;511,7] (n = 5)	24–25	38,03 $\pm$ 3,94 38,03 [29,73;44,77] (n = 5)	74,85 $\pm$ 17,08 74,85 [45,78;89,29] (n = 5) $p_2 = 0,0292$
	55–64	44,14 $\pm$ 4,88, 45,77 [32,08;55,34] (n = 8)	98,2 $\pm$ 26,8 73,8 [51,9; 119,8] (n = 8) $p_3 = 0,0129$	48–74	29,66 $\pm$ 3,37 28,49 [22,47;36,85] (n = 11) $p_2 = 0,0217$	73,00 $\pm$ 13,58 68,37 [35,71;98,06] (n = 11)
Первичные саркомы / Primary sarcomas	≤ 45 (29–43)	51,28 $\pm$ 5,27 50,04 [41,17;58,21] (n = 8)	139,1 $\pm$ 37,7 119,85 [46,8; 230,2] (n = 7) $p_1 = 0,0481$	≤ 45 (26–45)	52,13 $\pm$ 3,99 54,42 [44,97;58,23] (n = 9) $p_1 = 0,0405$	319,8 $\pm$ 108,3* 165,14 [86,96;357,1] (n = 8) 512,6 $\pm$ 325,7** (N = 4) $p_1 = 0,0175$ $p_2 = 0,0158$ $p_3 = 0,0169$ 78,65 $\pm$ 18,3*** (N = 4) $p_3 = 0,0198$
	> 45 (54–67)	43,31 $\pm$ 4,42, 43,31 [31,60;50,46] (n = 7)	306,6 $\pm$ 72,9 281,7 [114,0;497,7] (n = 8) $p_1 = 0,0179$ $p_3 = 0,0727$	> 45 (47–77)	69,45 $\pm$ 8,65 60,48 [43,75;87,91] (n = 18) $p_1 = 0,0017$ $p_2 = 0,0807$	262,0 $\pm$ 33,4 221,7 [167,8;291,9] (n = 18) $p_1 = 0,0002$
Продолженный рост / Continued growth	> 45 (52–62)	57,72 $\pm$ 9,52 58,15 [56,88;73,90] (n = 5)	446,5 $\pm$ 79,6 402,2 [346,5;546,5] (n = 5) $p_1 = 0,0004$	–	–	–

Продолжение таблицы 3. Содержание глутатиона и активность глутатионпероксидазы в нейтрофилах крови больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]**Table 3 (continued). Glutathione levels and glutathione peroxidase activity in blood neutrophils of patients with soft tissue sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]**

Мужчины / Men				Женщины / Women		
Группа / Group	Возраст, лет / Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии / Glutathione, $\mu\text{mol/mL}$ suspension	ГПО, МЕ/мг белка / GPx, IU/mg protein	Возраст, лет / Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии / Glutathione, $\mu\text{mol/mL}$ suspension	ГПО, МЕ/мг белка / GPx, IU/mg protein
Рецидивы / Recurrences	≤ 45 (27–34)	44,13 $\pm$ 4,01 43,31 [37,18;51,08] (n = 3)	201,9 $\pm$ 89,8 201,9 [46,4;357,3] (n = 3)	–	–	–
	> 45 (50–83)	46,00 $\pm$ 6,05 45,64 [31,25;52,30] (n = 7)	354,4 $\pm$ 73,8 312,5 [189,6;567,5] (n = 7) $p_1 = 0,0044$	> 45 (56–72)	302,12 $\pm$ 36,77 302,12 [302,1;318,0] (n = 5) $p_1 = 0,000000$ $p_2 = 0,000010$ $p_5 = 0,000000$	1009,0 $\pm$ 75,6 926,9 [901,8;1116] (n = 5) $p_1 = 0,000000$ $p_2 = 0,0001$ $p_5 = 0,000000$
				> 45 (57–72)	187,16 $\pm$ 46,40 178,23 [106,2;202,0] (n = 6) $p_1 = 0,0003$ $p_2 = 0,0074$ $p_4 = 0,0926$ $p_5 = 0,0007$	454,2 $\pm$ 121,1 445,2 [206,8;461,5] (n = 6) $p_1 = 0,0006$ $p_4 = 0,0049$ $p_5 = 0,0417$
				БР FR		

Примечание: * – данные для всех обследованных больных; ** – данные для больных с повышенной активностью ГПО; *** – данные для больных с активностью ГПО на уровне доноров.

Статистическая значимость различий: p_1 – относительно группы доноров соответствующего пола и возраста; p_2 – между показателями мужчин и женщин в соответствующей группе; p_3 – между показателями молодых и пожилых лиц; p_4 – между показателями при медленном и быстром процессах рецидивирования; p_5 – между показателями при первичных и рецидивных СМТ (указаны только значения $p < 0,1$). Различия считались статистически значимыми при $p_1 < 0,05$ (а также при сравнении в группах доноров для p_2 и p_3); p_2 , p_3 и $p_4 < 0,017$; $p_5 < 0,0083$.

ГПО – глутатионпероксидаза, МР – медленное рецидивирование, БР – быстрое рецидивирование.

Note: * – data for all examined patients; ** – data for patients with increased GPO activity; *** – data for patients with GPx activity at donor level.

Statistical significance of the differences: p_1 – compared to the group of donors of corresponding sex and age; p_2 – between values for men and women in the corresponding group; p_3 – between young and elderly individuals; p_4 – between slow and fast recurrences; p_5 – between values for primary and recurrent soft tissue sarcomas (only $p < 0.1$ are provided). Differences were considered statistically significant when $p_1 < 0.05$ (as well as in comparisons among donor groups for p_2 and p_3); p_2 , p_3 and $p_4 < 0.017$; $p_5 < 0.0083$.

GPx – glutathione peroxidase, SR – slow recurrence, FR – fast recurrence.

наблюдалось увеличение содержания глутатиона: в младшей возрастной группе в 1,4 раза ($p = 0,0405$) и в 2,3 раза ($p = 0,0017$) в старшей (табл. 3).

При рецидивах повышение уровня глутатиона было 10-кратным ($p = 0,0000$) при МР и 6,3-кратным ($p = 0,0003$) при БР. В обоих случаях содержание глутатиона у женщин с рецидивами была выше, чем у мужчин с рецидивами в 4–6,6 раз и по сравнению с женщинами с первичным процессом в 2,7–4,4 раз (p от 0,007 до 0,0000).

При первичных СМТ снижение в нейтрофилах активности ГПО относительно доноров выявлено только у молодых мужчин в 2,6 раз ($p = 0,048$). Во всех остальных случаях наблюдали увеличение активности фермента: у мужчин старшей возрастной группы при первичных саркомах в 3,1 раз ($p = 0,018$), при продол-

женном росте в 4,5 раз ($p = 0,0004$); при первичных саркомах у женщин > 45 лет – в 3,6 раз ($p = 0,0002$) и у половины молодых женщин – в 6,8 раз ($p = 0,0175$).

При рецидивах у мужчин повышение активности ГПО наблюдали только у больных старшей возрастной группы – в 3,2 раза ($p = 0,0044$). Максимальное возрастание активности ГПО имело место у женщин при медленном процессе рецидивирования – в 13,8 раз ($p = 0,0000$) относительно доноров. При этом активность фермента в данной группе была выше, чем у мужчин в 3,3 раза ($p = 0,0001$), в 3,9 раза ($p = 0,0000$) по сравнению с первичными СМТ у женщин и в 2,2 раза ($p = 0,005$) выше, чем при БР, при котором увеличение относительно доноров составило 6,2 раз ($p = 0,0006$), а по сравнению с первичным процессом – 1,7 раз ($p = 0,042$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая агрессивное течение сарком мягких тканей наряду с их гетерогенностью и недостаточной изученностью, определяемой в значительной степени сравнительной редкостью этого варианта злокачественного роста, задачей данного исследования было выявление особенностей свободно-радикального окисления в крови больных разного пола и возраста при первичных и рецидивных СМТ. Особое внимание было уделено компонентам ферментативного звена АС, в первую очередь СОД, основному ферменту первой линии антиоксидантной защиты, и ГПО, играющей ключевую роль в глутатион-зависимой АС («глутатиопероксидаза – глутатион – глутатиоредуктаза»), значимость которых в поддержании оптимального окислительно-восстановительного баланса в крови больных продемонстрирована в случае успешной противораковой терапии при других локализациях опухолевого процесса [18–20]. В то время как при прогрессировании заболевания наблюдаются признаки выраженной интенсификации ПОЛ и нарушения активности антиоксидантных ферментов [21, 22].

Согласно полученным нами данным, в нейтрофилах имеет место увеличение содержания ДК при первичных саркомах у женщин старшей возрастной группы, а у мужчин при всех вариантах злокачественного роста, за исключением первичных сарком у больных моложе 45 лет. Что касается МДА, была отмечена лишь тенденция к увеличению при первичных саркомах у молодых мужчин и статистически значимое снижение при рецидивах у мужчин старшей возрастной группы. Активность СОД была повышена при продолженном росте и рецидивах у мужчин в возрасте более 45 лет, у половины женщин с первичными СМТ и особенно резко при рецидивах у женщин. Увеличение СПА при первичных саркомах у мужчин старшей возрастной группы привело к падению коэффициента соотношения СОД и СПА. Выявленное нарушение соотношения активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты у мужчин только старшей возрастной группы, вероятно, является одной из причин резкого роста у них уровня ДК, тогда как у молодых мужчин при первичных СМТ накопления первичных продуктов ПОЛ не происходит и наблюдается лишь тенденция к увеличению МДА. Этому может способствовать и более сбалансированный уровень антиоксидантной защиты еще до начала заболевания, о чем свидетельствует многократно более высокое соотношение СОД/СПА у молодых доноров. Активность ГПО увеличена у мужчин старше 45 лет при всех вариантах сарком. А у женщин многократное увеличение активности ГПО сопровождалось и повышением

содержания глутатиона, особенно выраженным при рецидивном процессе.

По данным литературы, повышенное образование АФК нейтрофилами показано во многих работах на разных мышиных моделях злокачественного процесса [2]. Установлено, что АФК, производимые опухоль-ассоциированными нейтрофилами, вызывают развитие окислительного стресса [23].

Сопоставление изменения изученных показателей в нейтрофилах с их изменением в лимфоцитах тех же больных [24] показало, что в обоих типах клеток они были в основном однонаправленными, зависели от возраста больных СМТ и у женщин в большинстве случаев выражены в большей степени, чем у мужчин.

Более выраженные половые и возрастные различия в направленности изменения продуктов ПОЛ были присущи лимфоцитам. В нейтрофилах наиболее характерным было повышение содержания ДК у мужчин и женщин старшей возрастной группы при первичном и рецидивном процессах с максимально высоким его содержанием при продолженном росте у мужчин.

Активность ГПО в нейтрофилах женщин при первичных СМТ была увеличена только в старшей возрастной группе и лишь у половины молодых женщин, а при рецидивах в большей степени при МР. В то время как в лимфоцитах [24] значительное повышение активности фермента наблюдали у всех женщин как при первичных СМТ, так и при рецидивировании, причем максимальным оно оказалось при быстром процессе рецидивирования. У пожилых мужчин увеличение активности ГПО было выявлено в обоих типах клеток при всех вариантах роста сарком, а для молодых мужчин был характерен низкий уровень фермента при первичном и рецидивном росте опухоли. Активация ГПО сопровождалась увеличением содержания восстановленного глутатиона, наиболее выраженным в нейтрофилах женщин как при первичных СМТ, так и особенно при рецидивах. Это свидетельствует об активации глутатионзависимого звена, начинающего играть ключевую роль в антиоксидантной защите нейтрофилов при СМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При первичных и рецидивных СМТ у больных обоих полов старшей возрастной группы наблюдается повышение содержания ДК в нейтрофилах крови, свидетельствующее об интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Максимально высокий уровень ДК в нейтрофилах выявлен у мужчин при продолженном росте. Активность ГПО, увеличенная как у мужчин, так и у женщин в старшей возрастной

группе при всех вариантах развития СМТ, может играть важную роль в антиоксидантной защите клеток крови при СМТ. Так, наиболее выраженная активация ГПО, сопровождаемая наибольшим приростом вос-

становленного глутатиона и активацией СОД, способствует снижению уровня ДК при отсутствии прироста МДА при медленном процессе рецидивирования у женщин.

Список источников

1. Carnevale S, Ghasemi S, Rigatelli A, Jaillon S. The complexity of neutrophils in health and disease: Focus on cancer. *Semin Immunol.* 2020 Apr;48:101409. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101409>
2. Sounbuli K, Mironova N, Alekseeva L. Diverse Neutrophil Functions in Cancer and Promising Neutrophil-Based Cancer Therapies. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 13;23(24):15827. <https://doi.org/10.3390/ijms232415827>
3. Quail DF, Amulic B, Aziz M, Barnes BJ, Eruslanov E, Fridlender ZG, et al. Neutrophil phenotypes and functions in cancer: A consensus statement. *J Exp Med.* 2022 Jun 6;219(6):e20220011. <https://doi.org/10.1084/jem.20220011>
4. Zhu YP, Eggert T, Araujo DJ, Vijayanand P, Ottensmeier CH, Hedrick CC. CyTOF mass cytometry reveals phenotypically distinct human blood neutrophil populations differentially correlated with melanoma stage. *J Immunother Cancer.* 2020 Sep;8(2):e000473. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000473>
5. Zilionis R, Engblom C, Pfirschke C, Savova V, Zemmour D, Saatcioglu HD, et al. Single-cell transcriptomics of human and mouse lung cancers reveals conserved myeloid populations across individuals and species. *Immunity.* 2019;50:1317–1334.e10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.009>
6. Kashyap D, Tuli HS, Sak K, Garg VK, Goel N, Punia S, Chaudhary A. Role of reactive oxygen species in cancer progression. *Current Pharmacology Reports* 2019;5:79–86. <https://doi.org/10.3390/biom9110735>
7. Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, Ix-Ballote A, Diaz A, Treviño S, et al. Reactive oxygen species: Role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sci.* 2021 Nov 1;284:119942. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119942>
8. Grünwald TG, Alonso M, Avnet S, Banito A, Burdach S, Cidre-Aranaz F, et al. Sarcoma treatment in the era of molecular medicine. *EMBO Mol Med.* 2020 Nov 6;12(11):e11131. <https://doi.org/10.15252/emmm.201911131>
9. Злокачественные новообразования в России в 2021 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, 2022, 252 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf, Дата обращения: 25.10.2023.
10. Saggiaro M, D'Angelo E, Bisogno G, Agostini M, Pozzobon M. Carcinoma and sarcoma microenvironment at a glance: Where We are. *Front Oncol.* 2020;10:76. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00076>
11. Ebrahimpour A, Chehrassan M, Sadighi M, Karimi A, Azizmohammad Loocha M, Jafari Kafiabadi M. Soft Tissue Sarcoma of Extremities: Descriptive Epidemiological Analysis According to National Population-based Study. *Arch Bone Jt Surg.* 2022 Jan;10(1):67–77. <https://doi.org/10.22038/ABJS.2021.53750.2676>
12. Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin.* 2020 May;70(3):200–229. <https://doi.org/10.3322/caac.21605>
13. Roszik J, Mustachio LM, Livingston JA, Groisberg R, Carmagnani Pestana R, Subbiah V, Conley AP. Landscape of immune-related markers and potential therapeutic targets in soft tissue sarcoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(20):5249. <https://doi.org/10.3390/cancers13205249>
14. Paoliello-Paschoalato AB, Azzolini AE, Cruz MF, Marchi LF, Kabeya LM, Donadi EA, Lucisano-Valim YM. Isolation of healthy individuals' and rheumatoid arthritis patients' peripheral blood neutrophils by the gelatin and Ficoll-Hypaque methods: comparative efficiency and impact on the neutrophil oxidative metabolism and Fcγ receptor expression. *J Immunol Methods.* 2014 Oct;412:70–77. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2014.07.001>
15. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант»; 2000, 104 с.
16. Копылова Т. Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови. В кн. «Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени». Рига, 1982, 135 с.
17. Лукаш А. И., Внуков В. В., Ананян А. А., Милютин Н. П., Кваша П. Н. Металлосодержащие соединения плазмы крови при гипербарической оксигенации: Экспериментальные и клинические аспекты. Ростов-на-Дону, 1996, 108 с.
18. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. С., Шалашная Е. В., Неродо Е. А., и др. Интенсивность окислительных процессов и состояние антиоксидантной системы в крови больных раком вульвы с различной длительностью ремиссии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2014;(4):53–56.
19. Меньшенина А. П., Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Вереникина Е. В., Каплиева И. В., Немашкалова Л.А. Влияние дендритно-клеточной вакцины на показатели редокс-статуса крови больных раком шейки матки. *Исследования и практика в медицине.* 2023;10(1):36–49. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-3>

20. Попова Н. Н., Горошинская И. А., Шихлярова А. И., Розенко Д. А., Меньшенина А. П., Арджа А. Ю., и др. Показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у пациенток с диагнозом «рак шейки матки» до и после проведения радикального хирургического лечения. Южно-Российский онкологический журнал. 2023;4(2):28–38. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-2-3>
21. Шалашная Е. В., Горошинская И. А., Неродо Г. А., Гуськова Е. А., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А., и др. Исследование влияния химиопрепаратов на уровень эндогенной интоксикации, интенсивность свободнорадикального окисления и мембранный аппарат клеток крови больных с рецидивами рака шейки матки в опытах *in vitro*. Сибирский онкологический журнал. 2008;26(2):50–54.
22. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Медведева Д. Е., Маслов А. А. Глутатионзависимая система в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли и распространенностью заболевания. Исследования и практика в медицине. 2021;8(4):12–22. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-1>
23. Mensurado S, Rei M, Lança T, Ioannou M, Gonçalves-Sousa N, Kubo H, et al. Tumor-Associated Neutrophils Suppress pro-Tumoral IL-17+ $\gamma\delta$ T Cells through Induction of Oxidative Stress. PLoS Biol. 2018;16:e2004990. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2004990>
24. Горошинская И. А., Каплиева И. В., Франциянц Е. М., Ващенко Л. Н., Качесова П. С., Лаптева Т. О., и др. Редокс-статус лимфоцитов крови больных саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(3):21–33. <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-3-21-33>

References

1. Carnevale S, Ghasemi S, Rigatelli A, Jaillon S. The complexity of neutrophils in health and disease: Focus on cancer. Semin Immunol. 2020 Apr;48:101409. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101409>
2. Sounbuli K, Mironova N, Alekseeva L. Diverse Neutrophil Functions in Cancer and Promising Neutrophil-Based Cancer Therapies. Int J Mol Sci. 2022 Dec 13;23(24):15827. <https://doi.org/10.3390/ijms232415827>
3. Quail DF, Amulic B, Aziz M, Barnes BJ, Eruslanov E, Fridlender ZG, et al. Neutrophil phenotypes and functions in cancer: A consensus statement. J Exp Med. 2022 Jun 6;219(6):e20220011. <https://doi.org/10.1084/jem.20220011>
4. Zhu YP, Eggert T, Araujo DJ, Vijayanand P, Ottensmeier CH, Hedrick CC. CyTOF mass cytometry reveals phenotypically distinct human blood neutrophil populations differentially correlated with melanoma stage. J Immunother Cancer. 2020 Sep;8(2):e000473. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000473>
5. Zilionis R, Engblom C, Pfirschke C, Savova V, Zemmour D, Saatcioglu HD, et al. Single-cell transcriptomics of human and mouse lung cancers reveals conserved myeloid populations across individuals and species. Immunity. 2019;50:1317–1334.e10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.009>
6. Kashyap D, Tuli HS, Sak K, Garg VK, Goel N, Punia S, Chaudhary A. Role of reactive oxygen species in cancer progression. Current Pharmacology Reports 2019;5:79–86. <https://doi.org/10.3390/biom9110735>
7. Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, Ix-Ballote A, Díaz A, Treviño S, et al. Reactive oxygen species: Role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. Life Sci. 2021 Nov 1;284:119942. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119942>
8. Grünwald TG, Alonso M, Avnet S, Banito A, Burdach S, Cidre-Aranaz F, et al. Sarcoma treatment in the era of molecular medicine. EMBO Mol Med. 2020 Nov 6;12(11):e11131. <https://doi.org/10.15252/emmm.201911131>
9. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (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, 2022, 252 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf, Accessed: 25.10.2023.
10. Saggiaro M, D'Angelo E, Bisogno G, Agostini M, Pozzobon M. Carcinoma and sarcoma microenvironment at a glance: Where We are. Front Oncol. 2020;10:76. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00076>
11. Ebrahimpour A, Chehrassan M, Sadighi M, Karimi A, Azizmohammad Loocha M, Jafari Kafiabadi M. Soft Tissue Sarcoma of Extremities: Descriptive Epidemiological Analysis According to National Population-based Study. Arch Bone Jt Surg. 2022 Jan;10(1):67–77. <https://doi.org/10.22038/ABJS.2021.53750.2676>
12. Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. CA Cancer J Clin. 2020 May;70(3):200–229. <https://doi.org/10.3322/caac.21605>
13. Roszik J, Mustachio LM, Livingston JA, Groisberg R, Carmagnani Pestana R, Subbiah V, Conley AP. Landscape of immune-related markers and potential therapeutic targets in soft tissue sarcoma. Cancers (Basel) 2021;13(20):5249. <https://doi.org/10.3390/cancers13205249>
14. Paoliello-Paschoalato AB, Azzolini AE, Cruz MF, Marchi LF, Kabeya LM, Donadi EA, Lucisano-Valim YM. Isolation of healthy individuals' and rheumatoid arthritis patients' peripheral blood neutrophils by the gelatin and Ficoll-Hypaque methods: com-

- parative efficiency and impact on the neutrophil oxidative metabolism and Fcγ receptor expression. *J Immunol Methods*. 2014 Oct;412:70-77. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2014.07.001>
15. Arutynyan AV, Dubinina EE, Zybina NN. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. Guidelines. St. Petersburg: "Foliant" Publ., 2000, 104 p. (In Russ.).
 16. Kopylova TN. A new method for the determination of conjugated dienes in blood serum. In: Cellular and subcellular experimental pathology of the liver. Riga, 1982. 135 p. (In Russ.).
 17. Lukash AA, Vnukov VV, Ananyan AA, Milyutina NP, Kvasha PN. Metal-containing compounds in blood plasma during hyperbaric oxygenation: Experimental and clinical aspects. Rostov-on-Don, 1996, 108 p. (In Russ.).
 18. Goroshinskaya IA, Nerodo GA, Surikova EI, Kachesova PS, Shalashnaya EV, Nerodo EA, et al. Intensity of oxidative processes and state of antioxidant system in patients with different vulvar cancer remission duration. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;(4):53–56. (In Russ.).
 19. Menshenina AP, Goroshinskaya IA, Frantsiyants EM, Moiseenko TI, Verenikina EV, Kaplieva IV, Nemashkalova LA. Effect of dendritic cell vaccine on blood redox status in patients with cervical cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2023;10(1):36–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-3>
 20. Popova NN, Goroshinskaya IA, Shikhlyarova AI, Rozenko DA, Menshenina AP, Ardzha AYU, et al. Parameters of free radical oxidation and antioxidant defense in patients with cervical cancer before and after radical surgical treatment. *South Russian Journal of Cancer*. 2023;4(2):28–38. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-2-3>
 21. Shalashnaya EV, Goroshinskaya IA, Nerodo GA, Guskova EA, Surikova EI, Nemashkalova LA, et al. Study of the influence of chemotherapy drugs on the level of endogenous intoxication, intensity of free radical oxidation and membrane apparatus of blood cells of patients with cervical cancer recurrence *in vitro* experiments. *Siberian Journal of Oncology*. 2008;26(2):50–54. (In Russ.).
 22. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Frantsiyants EM, Nemashkalova LA, Kachesova PS, Medvedeva DE, Maslov AA. Glutathione-dependent system in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes and prevalence of the disease. *Research and Practical Medicine Journal*. 2021;8(4):12–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-1>
 23. Mensurado S, Rei M, Lança T, Ioannou M, Gonçalves-Sousa N, Kubo H, et al. Tumor-Associated Neutrophils Suppress pro-Tumoral IL-17+ γδ T Cells through Induction of Oxidative Stress. *PLoS Biol*. 2018;16:e2004990. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2004990>
 24. Goroshinskaya IA, Kaplieva IV, Frantsiyants EM, Vashchenko LN, Kachesova PS, Lapteva TO, et al. Redox status of blood lymphocytes in patients with soft tissue sarcomas. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin. 2023;15(3):21–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-3-21-33>

Информация об авторах:

Горошинская Ирина Александровна ✉ – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, ResearcherID: Y-2277-2018

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

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

Вашченко Лариса Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>, SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

Лapteva Татьяна Олеговна – заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
SPIN: 2771-3213, AuthorID: 849370, Scopus Author ID: 57266123600

Аушева Татьяна Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мягких тканей и костей, врач-онколог отделения костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>, SPIN: 5069-4010, AuthorID: 264138, Scopus Author ID: 57221315287

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

Качесова Полина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500, ResearcherID: AAF-3998-2019

Козель Юлия Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделениями детской онкологии №1 и №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882, Scopus Author ID: 57226397998

Information about authors:

Irina A. Goroshinskaya ✉ – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher of the Laboratory for the Study of Pathogenesis of Malignant Tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, ResearcherID: Y-2277-2018

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory for the Study of Pathogenesis of Malignant Tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

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

Larisa N. Vashchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Department for Bone, Skin, Soft Tissues, and Breast Tumors No. 1 of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>, SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

Tatiana O. Lapteva – Head of the Pathological Anatomy Department of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
SPIN: 2771-3213, AuthorID: 849370, Scopus Author ID: 57266123600

Tatiana V. Ausheva – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher in the Department of Soft Tissues and Bones, Oncologist of the Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Department of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>, SPIN: 5069-4010, AuthorID: 264138, Scopus Author ID: 57221315287

Lyidmila A. Nemashkalova – Researcher at the Laboratory of the Pathogenesis of Malignant Tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Polina S. Kachesova – Researcher at the Laboratory of the Pathogenesis of Malignant Tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500, ResearcherID: AAF-3998-2019

Yulia Yu. Kozel – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Pediatric Oncology Departments No. 1 and No. 2 of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882, Scopus Author ID: 57226397998

Вклад авторов:

Горошинская И. А. – анализ и интерпретация полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Каплиева И. В. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
Франциянц Е. М. – утверждение тематики исследования, редактирование;
Качесова П. С. – участие в подборе литературы;
Ващенко Л. Н., Лаптева Т. О., Аушева Т. В., Козель Ю. Ю. – диагностика, лечение больных, анализ клинических характеристик течения заболевания;
Немашкалова Л. А., Качесова П. С. – получение биохимических данных, составление рядов для их анализа.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Goroshinskaya I. A. – analysis and interpretation of the obtained results, literature review on the article's topic writing the article text
Kaplieva I. V. – development of the concept and design of the study, editing
Frantsiyants E. M. – approval of the research topic, editing;
Kachesova P. S. – literature selection;
Vashchenko L. N., Lapteva T. O., Ausheva T. V., Kozel Yu. Yu. – diagnosis, treatment of patients, analysis of clinical disease course characteristics
Nemashkalova L. A., Kachesova P. S. – obtaining biochemical data, compiling series for their analysis.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



ГЕНЫ *CCND1* И *PTEN* КАК МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ВУЛЬВЫ

А. В. Бусарова¹, Н. А. Петрусенко^{2✉}, П. А. Крузе², Н. В. Порханова¹

¹ Клинический онкологический диспансер №1 Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ petrusenko-natulya@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение относительной копийности 12 генов: *MYC*, *PTEN*, *CCND1*, *PIK3CA*, *TP53*, *CDKN2A*, *MDM2*, *MCL1*, *NFKBIA*, *MTAP*, *BIRC2*, *KMT2C* для поиска потенциальных прогностических онкомаркеров при раке вульвы (РВ).

Пациенты и методы. Исследование включало 50 пациентов в возрасте 29–80 лет с диагнозом плоскоклеточный РВ без метастазов – 1-я группа пациентов ($n = 25$) и с метастазами в лимфоузлы – 2-я группа пациентов ($n = 25$). Материалом для исследования служила тотальная ДНК из парафиновых блоков опухолевой и условно здоровой ткани вульвы. Методом RT-qPCR оценивали относительную копийность генов (RCQ): *MYC*, *PTEN*, *CCND1*, *PIK3CA*, *TP53*, *CDKN2A*, *MDM2*, *MCL1*, *NFKBIA*, *MTAP*, *BIRC2*, *KMT2C* и референсных генов: *GAPDH* и *B2M*. Первичные данные RT-qPCR анализировали с помощью программного обеспечения Bio-Rad CFX Manager (ver. 2.1). RCQ генетического локуса рассчитывали по формуле $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Анализ достоверности различий включал определение ОШ (ДИ 95 %), Хи-квадрат, U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Амплификацию наблюдали для 9 генов: *MYC* (48 % случаев), *MCL1* (39 %), *NFKBIA* (46 %), *CCND1* (52 %), *PIK3CA* (48 %), *TP53* (62 %), *MDM2* (40 %), *BIRC2* (54 %), *KMT2C* (42 %); потери зафиксированы для 3 генов *PTEN* (44 % случаев), *MTAP* (32 %), *CDKN2A* (36 %). Во 2-й группе пациентов обнаружено статистически значимое увеличение RCQ гена *CCND1* ($p < 0,05$) в 1,7 раз и снижение RCQ гена *PTEN* ($p < 0,05$) в 1,9 раз.

Заключение. В исследовании события амплификации *CCND1* и/или потери *PTEN* были ассоциированы с метастазированием в лимфоузлы у больных РВ. Таким образом, уровни копийности этих генов могут служить прогностическими маркерами заболевания.

Ключевые слова:

рак вульвы, плоскоклеточный рак вульвы, CNV, онкомаркеры, *CCND1*, *PTEN*

Для цитирования: Бусарова А. В., Петрусенко Н. А., Крузе П. А., Порханова Н. В. Гены *CCND1* и *PTEN* как маркеры прогрессирования при раке вульвы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(4): 22-30. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-2> EDN: KNONXZ

Для корреспонденции: Петрусенко Наталья Александровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: petrusenko-natulya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-6111>, SPIN: 5577-3805, AuthorID: 960639, Scopus Author ID: 57216917933, ResearcherID: AGE-9461-2022

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие на обработку персональных данных и передачу сведений, составляющих врачебную тайну, а также на передачу биологического материала получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы проводилось в рамках диссертационного исследования Бусаровой Ангелины Владимировны «Молекулярно-генетические аспекты течения рака вульвы».

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности: авторы выражают благодарность заведующей лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ Тимошкиной Наталье Николаевне за рекомендации по оформлению статьи.

Статья поступила в редакцию 25.10.2023; одобрена после рецензирования 24.11.2023; принята к публикации 01.12.2023.

© Бусарова А. В., Петрусенко Н. А., Крузе П. А., Порханова Н. В., 2023

CCND1 AND PTEN GENES AS MARKERS OF PROGRESSION IN VULVAR CANCER

A. V. Busarova¹, N. A. Petrusenko^{2✉}, P. A. Kruze², N. V. Porhanova¹

¹ Clinical Oncology Dispensary No.1 of the Ministry of Health of Krasnodar region, Krasnodar, Russian Federation

² National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ petrusenko-natulya@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Studying the relative copy number of 12 genes: *MYC*, *PTEN*, *CCND1*, *PIK3CA*, *TP53*, *CDKN2A*, *MDM2*, *MCL1*, *NFKBIA*, *MTAP*, *BIRC2*, *KMT2C*, to search for potential prognostic cancer markers in vulvar cancer (VR).

Patients and methods. The study included 50 patients aged 29–80 years with the diagnosis of squamous cell carcinoma of the vulva without metastases – group 1 ($n = 25$) and with metastases to the lymph nodes – group 2 ($n = 25$). Total DNA from paraffin blocks of tumor and conditionally healthy vulvar tissue served as the material for the study. The relative copy number of genes (RCQ) was assessed using the RT-qPCR method: *MYC*, *PTEN*, *CCND1*, *PIK3CA*, *TP53*, *CDKN2A*, *MDM2*, *MCL1*, *NFKBIA*, *MTAP*, *BIRC2*, *KMT2C* and reference genes: *GAPDH* and *B2M*. Raw RT-qPCR data were analyzed using Bio-Rad CFX Manager software (ver. 2.1). RCQ of the genetic locus was calculated using the formula $2^{-\Delta Ct}$. Analysis of the significance of differences included determination of the OR (CI 95 %), Chi-square, Mann-Whitney U-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Amplification was observed for 9 genes: *MYC* (48 % of cases), *MCL1* (39 %), *NFKBIA* (46 %), *CCND1* (52 %), *PIK3CA* (48 %), *TP53* (62 %), *MDM2* (40 %), *BIRC2* (54 %), *KMT2C* (42 %); losses were recorded for 3 genes *PTEN* (44 % of cases), *MTAP* (32 %), *CDKN2A* (36 %). In the 2nd group of patients, a statistically significant 1.7-fold increase in RCQ of the *CCND1* gene ($p < 0.05$) and a 1.9-fold decrease in RCQ of the *PTEN* gene ($p < 0.05$) were found.

Conclusion. In the study, *CCND1* amplification events and/or *PTEN* loss were associated with lymph node metastasis in RV patients. Thus, the copy numbers of these genes may serve as prognostic markers of the disease.

Keywords:

vulvar cancer, squamous cell carcinoma of the vulva, CNV, cancer markers, *CCND1*, *PTEN*

For citation: Busarova A. V., Petrusenko N. A., Kruze P. A., Porhanova N. V. *CCND1* and *PTEN* genes as markers of progression in vulvar cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(4): 22-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-2> EDN: KNONXZ

For correspondence: Natalia A. Petrusenko – Junior Research Associate at the Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63, 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: petrusenko-natulya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-6111>, SPIN: 5577-3805, AuthorID: 960639, Scopus Author ID: 57216917933, ResearcherID: AGE-9461-2022

Compliance with ethical standards: ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, ed. 2013) were adhered to. Informed consent for the processing of personal data and the transfer of information constituting medical confidentiality and for the transfer of biological material was obtained from all study participants.

Funding: this work was funded as part of the dissertation research of Angelina V. Busarova «Molecular and genetic aspects of the course of vulvar cancer».

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Acknowledgement: the authors wish to thank Natalia N. Timoshkina, Head of the Laboratory of Molecular Oncology at National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia for her valuable recommendations on the article's design.

The article was submitted 25.10.2023; approved after reviewing 24.11.2023; accepted for publication 01.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак вульвы (РВ) – редкое злокачественное новообразование, составляющее 4 % гинекологических злокачественных новообразований и 0,3 % всех вновь диагностированных новообразований [1]. Плоскоклеточный РВ, наиболее распространенный тип (90 %), традиционно считался заболеванием женщин в постменопаузе, хотя в последние годы средний возраст заболеваемости снизился из-за увеличения числа случаев заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) во всем мире [2]. Плоскоклеточный РВ можно разделить на два клинико-патологических подтипа в зависимости от этиологии. Первый подтип связан с персистирующей инфекцией, вызванной ВПЧ, и обычно диагностируется у молодых женщин и составляет примерно 30 % всех РВ [3–5]. Второй подтип связан со склерозирующим лишаем и в большинстве случаев диагностируется у женщин в постменопаузе [3, 6]. РВ, не связанный с ВПЧ, имеет менее благоприятный прогноз [7, 8]. Однако клиническое ведение и прогнозирование у больных РВ, как правило, основывается не на их отличительной этиопатогенетической основе, а скорее на клинико-патологических параметрах, например, таких, как стадия опухоли и состояние лимфатических узлов, которые считаются наиболее важными независимыми факторами, определяющими исход лечения [9, 10]. Соответственно, существует потребность в новых подходах к пониманию и лечению этой опухоли, и необходима идентификация новых молекулярных маркеров для прогностических целей.

Вариация числа копий (CNV) – это тип структурной изменчивости, при которой наблюдается увеличение или уменьшение числа копий определенного гена с последующей высокой или низкой экспрессией соответствующего белка или некодирующей РНК [11]. CNV может влиять на сигнальные пути, которые контролируют такие процессы как, клеточная пролиферация, апоптоз, и окислительное фосфорилирование. Генетический маркер CNV может быть использован в качестве биомаркеров-кандидатов, например, для диагностики и стратификации риска рака легкого [12].

Известно, что при плоскоклеточном РВ и его предшественниках определяются мутации в генах-супрессорах опухолей *TP53*, *PTEN*, *CDKN2A* и др., а также наблюдаются аллельные дисбалансы или изменения количества копий на хромосомах 3, 8, 11, 13 и 17 [13]. Поэтому, для нашего исследования мы отобрали группу онкоассоциированных генов, лежащих в областях этих хромосом и чаще всего мутировавших при РВ.

Цель исследования – изучение относительной копийности 12 генов: *MYC*, *PTEN*, *CCND1*, *PIK3CA*, *TP53*,

CDKN2A, *MDM2*, *MCL1*, *NFKBIA*, *MTAP*, *BIRC2*, *KMT2C* для поиска потенциальных прогностических онкомаркеров при РВ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование включало 50 пациентов в возрасте 29–80 лет с диагнозом РВ без метастазов – 1-я группа пациентов ($n = 25$) и с метастазами в лимфоузлы – 2-я группа пациентов ($n = 25$), проходивших плановое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в 2015–2020 г. Гистологически пациентам был подтвержден диагноз плоскоклеточный РВ ($n = 50$).

Материалом для исследования служила тотальная ДНК, выделенная из парафиновых блоков опухолевой и условно здоровой ткани вульвы (тканевые образцы, фиксированные в 10 %-м забуференном формалине) с помощью набора «ДНК-сорб-В» (AmpliSens) [14].

Методом RT-qPCR оценивали относительную копийность генов: *MYC*, *PTEN*, *CCND1*, *PIK3CA*, *TP53*, *CDKN2A*, *MDM2*, *MCL1*, *NFKBIA*, *MTAP*, *BIRC2*, *KMT2C*. Каждые 25 мкл ПЦР-смеси содержали 10 нг геномной ДНК, 0,2 mM dNTP's, по 600 нМ прямого и обратного праймеров, 2,5 mM MgCl₂, ПЦР-буфер, 0,05 u/μl ДНК-полимеразы *Thermus aquaticus* («Синтол», Россия). В качестве красителя использовали EvaGreen (Biotium, США). Амплификацию каждой из проб осуществляли в трех повторностях с использованием термоциклера CFX96 (Bio-Rad, США) по следующей программе: 95 °C 3 мин., и 40 циклов при 95 °C 10 с, 60 °C 30 с (чтение оптического сигнала FAM для красителя EvaGreen) и 72 °C 15 с. Первичные данные RT-qPCR анализировали с помощью программного обеспечения Bio-Rad CFX Manager (ver. 2.1) [15].

В качестве референсного использовали генетические локусы *GAPDH*, *B2M*. Прямые и обратные праймеры были разработаны с использованием базы NCBI GenBank (табл. 1).

Относительную копийность генетического локуса (RCQ) рассчитывали по формуле $2^{-\Delta Ct}$. Дозу исследованного локуса считали равной диплоидному набору (2n), если отношение $RCQ_{\text{опухоль/норма}} \sim 1$. Если отношение $RCQ_{\text{опухоль/норма}}$ было $> 1,5$ или $< 0,5$, дозу локуса считали увеличенной ($\geq 3n$) или уменьшенной ($\leq 1n$), соответственно [16]. Сравнительный анализ достоверности различий проводили с использованием отношения шансов (ОШ) (доверительный интервал (ДИ) 95 %), Хи-квадрат, U-критерия Манна-Уитни, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение относительной копийности генов у больных РВ в двух группах показало изменение копийно-

сти в опухолевых клетках относительно нормальных для всех генов. Так, наблюдали амплификацию генов: *MYC* (48 % случаев), *MCL1* (39 %), *NFKBIA* (46 %), *CCND1* (52 %), *PIK3CA* (48 %), *TP53* (62 %), *MDM2* (40 %), *BIRC2* (54 %), *KMT2C* (42 %) и потери генов *PTEN* (44 % случаев), *MTAP* (32 %), *CDKN2A* (36 %). Анализ межгрупповых различий показал статистически значимые изменения в генах *CCND1* и *PTEN* (табл. 2).

Результаты CNV при раке вульвы в двух исследуемых группах представлены на рисунке.

На фоне значимого увеличения относительной копийности гена *CCND1* и снижения этого показателя для гена *PTEN* при плоскоклеточном РВ выявлены достоверные различия между группами 1 и 2 по уровню RCQ этих локусов, соответственно в 1,7 раз ($p < 0,05$) и в 1,9 раз. Статистически значимого межгруппового изменения копийности других генов не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вариация числа копий является основной категорией генетической изменчивости человека. Большинство CNV представляют собой нормальные изменения и являются функционально доброкачественными, в то время как другие имеют ассоциации с заболеваниями, например, со злокачественными неоплазиями [17]. Считается, что CNV возникают как результат различных мутационных механизмов, таких как ошиб-

ки в репликации, рекомбинации и репарации двухцепочечных разрывов ДНК. CNV охватывают 4,8–9,5 % генома и могут быть вовлечены как в эволюционную адаптацию, так и в прогрессирование заболевания [18]. Также, показана роль CNV при малигнизации различных тканей, ответе на терапию, в том числе лучевую, прогнозировании течения заболевания и выживаемости больных раком [19]. Таким образом, выявление CNV важно, как для биомедицинских исследований, так и для клинической диагностики.

В настоящем исследовании было отмечено статистически значимое увеличение относительной копийности гена *CCND1* ($p < 0,05$) в 1,7 раз в группе больных с плоскоклеточным РВ с метастазами в лимфоузлы, по сравнению с группой больных раком вульвы без метастазов.

Ген *CCND1* расположен на длинном плече хромосомы 11 (11q13.3) и кодирует белок циклин D1 [20]. Циклин D1 участвует в клеточном цикле, индуцируя переход G1-S посредством активации циклинзависимых киназ, Cdk4 и Cdk6. Было обнаружено, что циклин D1 усиливается или подавляется при различных видах рака. Так при раке молочной железы (РМЖ), амплификация *CCND1* была связана с повышенным риском рецидива и снижением химиочувствительности [21, 22]. Также обнаружена связь между амплификацией *CCND1* и уровнем пролиферации, гистопатологической стадией и люминальным подтипом В при РМЖ [20].

Таблица 1. Последовательности праймеров для определения копийности генов
Table 1. Primer sequences for gene copy number determination

№	Ген / Gene	Последовательность прямого праймера / Direct primer sequence	Последовательность обратного праймера / Reverse primer sequence
1	<i>MYC</i>	GACCAGCTGGAGATGGTGAC	AAGCCGCTCCACATACAGTC
2	<i>PTEN</i>	GTCCAGAGCCATTTCCATCCT	TGTCATGTCTGGGAGCCTGT
3	<i>CCND1</i>	GGTGAACAAGCTCAAGTGGAAC	CCGGCCAGGGTCACCTAA
4	<i>PIK3CA</i>	GCTTGGGAGGATGCCCAAT	GCTGTGGAAATGCGTCTGGA
5	<i>TP53</i>	GGTCGGTGGGTTGGTAGTTT	GTGTGGGATGGGGTGAGATT
6	<i>CDKN2A</i>	GCCACATTGCTAAGTGCTC	CAAATCCTCTGGAGGGACCG
7	<i>MDM2</i>	TCTTTGGGACCCATCTACCT	AGAATGCTTTAGTCCACCTAACCTT
8	<i>MCL1</i>	TGGTCTAAGTGCTGACTGGC	GTCCTAACCTTCTCTGGCAC
9	<i>NFKBIA</i>	CTACACCTTGCTGTGAGCA	AGTTGGTAGCCTTCAGGATGGA
10	<i>MTAP</i>	GCTGCCAGGAGAAAAGAAGA	ACTCTTTGATAGGCAAGGGCAT
11	<i>BIRC2</i>	TCTGCCTTGAAATGGGCTT	AGCATTAAGAAGTGCTGACACA
12	<i>KMT2C</i>	TGTCTCTGCACAGTCATTCC	GAGGGTGGCTGAGAAGTCTG
13	<i>GAPDH</i>	GCTGAACGGGAAGCTCACT	GCAGGTTTTTCTAGACGGCAG
14	<i>B2M</i>	TGAGTGCTGTCTCCATGTTTGA	ATTCTCTGCTCCACCTCT

Таблица 2. Результаты статистического анализа поиска ассоциаций между относительной копийностью генов при раке вульвы в двух группах
Table 2. Results of statistical analysis of the search for associations between relative gene copy number in RV in two groups

	RCQ > 1,5			RCQ < 0,5		
	ОШ / OR	ДИ 95 % (нижняя – верхняя граница) / CI 95 % (lower - upper limit)	Хи-квадрат, <i>p</i> / Chi-square, <i>p</i>	ОШ / OR	ДИ 95 % (нижняя – верхняя граница) / CI 95 % (lower - upper limit)	Хи-квадрат, <i>p</i> / Chi-square, <i>p</i>
<i>MYC</i>	0,725	0,238–2,208	0,321, <i>P</i> = 0,572	1,568	0,239–10,301	0,222, <i>P</i> = 0,638
<i>PTEN</i>	0,638	0,097–4,189	0,222, <i>P</i> = 0,638	0,178	0,052–0,607	8,117 , <i>P</i> = 0,005
<i>CCND1</i>	0,123	0,035–0,436	11,538 , <i>P</i> < 0,001	1,000	0,130–7,717	0,000, <i>P</i> = 1,000
<i>PIK3CA</i>	0,375	0,120–1,176	2,885, <i>P</i> = 0,090	0,638	0,097–4,189	0,222, <i>P</i> = 0,638
<i>TP53</i>	0,599	0,189–1,898	0,764, <i>P</i> = 0,383	1,568	0,239–10,301	0,222, <i>P</i> = 0,638
<i>CDKN2A</i>	0,716	0,143–3,589	0,166, <i>P</i> = 0,684	0,706	0,221–2,253	0,139, <i>P</i> = 0,710
<i>MDM2</i>	0,716	0,230–2,230	0,333, <i>P</i> = 0,564	0,219	0,023–2,114	2,000, <i>P</i> = 0,158
<i>MCL1</i>	0,342	0,102–1,144	3,125, <i>P</i> = 0,078	1,568	0,239–10,301	0,222, <i>P</i> = 0,638
<i>NFKBIA</i>	0,844	0,269–2,647	0,085, <i>P</i> = 0,771	2,087	0,177–24,616	0,355, <i>P</i> = 0,552
<i>MTAP</i>	1,568	0,239–10,301	0,222, <i>P</i> = 0,638	1,446	0,438–4,781	0,368, <i>P</i> = 0,545
<i>BIRC2</i>	0,615	0,201–1,887	0,725, <i>P</i> = 0,395	1,397	0,279–7,002	0,166, <i>P</i> = 0,684
<i>KMT2C</i>	0,609	0,196–1,891	0,739, <i>P</i> = 0,391	2,316	0,509–10,544	1,220, <i>P</i> = 0,270

Примечание: жирным выделены статистически значимые различия.
 Note: statistically significant differences are highlighted in bold.

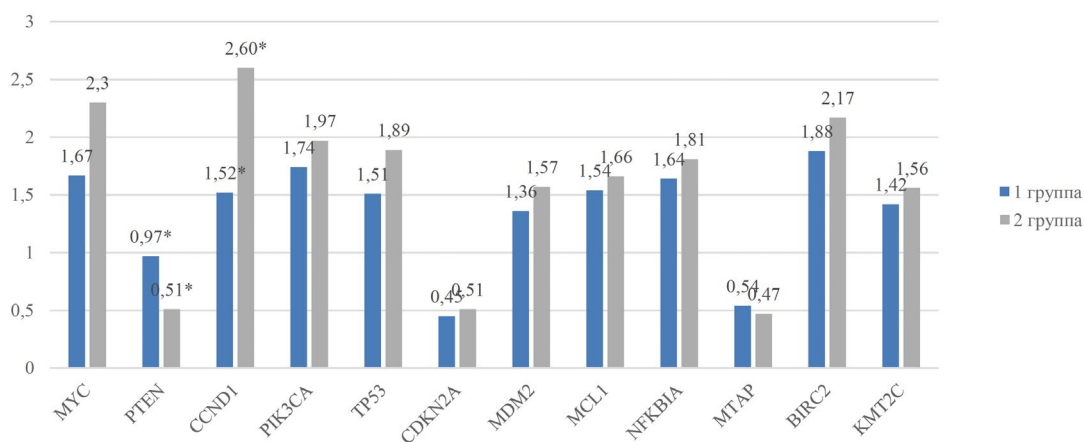


Рисунок. Показатели относительной копийности генов (медиана RCQ) при раке вульвы в двух группах больных.
 * – статистически значимые различия при использовании критерия Манна-Уитни (*p* < 0,05).

Figure. Relative gene copy numbers (median RCQ) for vulvar cancer in two groups of patients.
 * – statistically significant differences using the Mann-Whitney criterion are marked (*p* < 0.05).

Choschzick M. и соавт. в своей работе обнаружили амплификацию гена *CCND1* у 32 (22,4 %) из 143 больных РВ, тогда как экспрессия *CCND1* была обнаружена в 83,2 % опухолей. Повышенные уровни экспрессии *CCND1* коррелировали с амплификацией гена и были связаны с более старшим возрастом, метастазированием в лимфатические узлы и отрицательным статусом ВПЧ [23].

В нашем исследовании выявлено статистически значимое снижение относительной копийности гена *PTEN* ($p < 0,05$) в 1,9 раз в группе больных с плоскоклеточным РВ с метастазами в лимфоузлы. Ген *PTEN* был идентифицирован на 10 хромосоме (10q23.31) и давно известен как супрессор опухоли, который часто мутирует при различных видах рака, уступая в этом только p53. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфат-3-фосфатазу [24]. *PTEN* регулирует широкий спектр клеточных функций, таких как индуцирование апоптоза и остановка клеточного цикла в фазе G1, ингибирование выживания, подвижности, адгезии и миграции клеток, а также поддержание целостности генома. *PTEN* индуцирует апоптоз посредством блокирования пути PI3K/AKT. Дисфункция *PTEN* в результате генетической мутации или эпигенетического сайленсинга, способствует развитию и прогрессированию рака [25], это также связано

с высокой степенью и потенциальной метастатической лекарственной устойчивостью и плохим прогнозом для пациентов [26, 27]. Инактивация *PTEN* вызвана различными механизмами, включая потери, точечные мутации, эпигенетическую регуляцию и посттрансляционные модификации. Большинство изменений приводят к потере или уменьшению экспрессии белка *PTEN*. При раке путь *PI3K/PTEN / Akt* был идентифицирован как одна из критических молекулярных осей, определяющих онкогенез [28].

В итоге отмеченные нами изменения в случаях РВ, метастазирующего в лимфоузлы, затрагивают ось *PSMC2/CCND1*, которая способствует развитию рака путем регулирования роста клеток, апоптоза и миграции, и путь *PTEN/PI3K/AKT/mTOR*, регулирующий клеточную пролиферацию, дифференцировку, состояние покоя, апоптоз, продолжительность жизни и онкогенез [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании значимое увеличение RCQ онкогена *CCND1* и, напротив, уменьшение RCQ онкосупрессора *PTEN*, были связаны с метастазированием в лимфатические узлы у больных плоскоклеточным РВ. Таким образом, уровни копийности генов *CCND1* и *PTEN* могут служить прогностическими маркерами для больных РВ.

Список источников

1. Cancer Stat Facts: Vulvar Cancer. Доступно по: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>. Дата обращения: 21.03.2022.
2. Kang YJ, Smith M, Barlow E, Coffey K, Hacker N, Canfell K. Vulvar cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. *Int J Cancer*. 2017 Dec 1;141(11):2174–2186. <https://doi.org/10.1002/ijc.30900>
3. Singh N, Gilks CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology*. 2020 Jan;76(1):128–138. <https://doi.org/10.1111/his.13989>
4. Eva LJ, Sadler L, Fong KL, Sahota S, Jones RW, Bigby SM. Trends in HPV-dependent and HPV-independent vulvar cancers: The changing face of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2020 May;157(2):450–455. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.029>
5. Zhang J, Zhang Y, Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Sep 26;13(9):e0204162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204162>
6. Zięba S, Pouwer AW, Kowalik A, Zalewski K, Rusetska N, Bakula-Zalewska E, et al. Somatic Mutation Profiling in Premalignant Lesions of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 10;21(14):4880. <https://doi.org/10.3390/ijms21144880>
7. Hinten F, Molijn A, Eckhardt L, Massuger LFAG, Quint W, Bult P, et al. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol*. 2018 May;149(2):310–317. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.03.003>
8. Sand FL, Nielsen DMB, Frederiksen MH, Rasmussen CL, Kjaer SK. Response: Letter regarding “The prognostic value of p16 and p53 expression for survival after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis”. *Gynecol Oncol Rep*. 2019 Sep 3;30:100494. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.100494>
9. Woelber L, Eulenburg C, Choschzick M, Kruehl A, Petersen C, Giesecke F, et al. Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Mar;22(3):503–508. <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e31823eed4c>
10. Polterauer S, Schwameis R, Grimm C, Hillemanns P, Jückerstock J, Hilpert F, et al. Lymph node ratio in inguinal lymphadenectomy for squamous cell vulvar cancer: Results from the AGO-CaRE-1 study. *Gynecol Oncol*. 2019 May;153(2):286–291. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.02.007>

11. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet.* 2015;16(3):172–183. <https://doi.org/10.1038/nrg3871>
12. Xu W, Lu J, Zhao Q, Wu J, Sun J, Han B, et al. Genome-Wide Plasma Cell-Free DNA Methylation Profiling Identifies Potential Biomarkers for Lung Cancer. *Dis Markers.* 2019 Feb 5;2019:4108474. <https://doi.org/10.1155/2019/4108474>
13. Соболев В. В., Невозинская З. А., Соболева А. Г., Корсунская И. М. Рак вульвы: генетические аспекты патогенеза. *Гинекология.* 2018;20(4):9–11. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.9-11
14. Петрусенко Н. А., Вереникина Е. В., Якубова Д. Ю., Тимошкина Н. Н. Мутации в генах BRCA1/2 у пациенток юга России с злокачественными новообразованиями яичников. *Якутский медицинский журнал.* 2020;4(72):87–89. <https://doi.org/10.25789/ymj.2020.72.21>
15. Петрусенко Н. А., Никитина В. П., Спиридонова Д. А., Кечерюкова М. М. Изменение копийности генов в злокачественных опухолях шейки матки с эндофитной и экзофитной формами роста. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;3. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28981>
16. Водолажский Д. И., Тимошкина Н. Н., Маслов А. А., Колесников Е. Н., Татимов М. З. Копийность 17 генетических локусов у пациентов с диагнозом аденокарцинома желудка. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;3. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26405>
17. Macintyre G, Goranova TE, De Silva D, Ennis D, Piskorz AM, Eldridge M, et al. Copy number signatures and mutational processes in ovarian carcinoma. *Nat Genet.* 2018;50(9):1262–1270. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0179-8>
18. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet.* 2015;16:172–183. <https://doi.org/10.1038/nrg3871>
19. Маслов А. А., Чалхакян Л. Х., Малинин С. А., Каминский Г. В., Мирзоян Э. А. Показатель копийности генов у больных колоректальным раком как маркер клинического исхода заболевания и ответа на терапию. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2022;3(2):52–64. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-6>
20. Genecards. The Human Gene Database. 2016. Доступно по: www.genecards.org
21. Ortiz AB, Garcia D, Vicente Y, Palka M, Bellas C, Martin P. Prognostic significance of cyclin D1 protein expression and gene amplification in invasive breast carcinoma. *PLoS ONE.* 2017;12(11):e0188068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188068>
22. Yang L, Ye F, Bao L, Zhou X, Wang Z, Hu P, et al. Somatic alterations of TP53, ERBB2, PIK3CA and CCND1 are associated with chemosensitivity for breast cancers. *Cancer Sci.* 2019;110(4):1389–1400. <https://doi.org/10.1111/cas.13976>
23. Choschick M, Hess S, Tennstedt P, Holst F, Bohlken H, Gieseck F, et al. Role of cyclin D1 amplification and expression in vulvar carcinomas. *Hum Pathol.* 2012 Sep;43(9):1386–1393. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.11.014>
24. Shen WH, Balajee AS, Wang J, Wu H, Eng C, Pandolfi PP, et al. Essential Role for Nuclear PTEN in Maintaining Chromosomal Integrity. *Cell.* 2007;128:157–170. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.11.042>
25. Cancer Genome Atlas Network Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015;161:1681–1696. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.044>
26. Zuo Q, Liu J, Huang L, Qin Y, Hawley T, Seo C, et al. AXL/AKT axis mediated-resistance to BRAF in-hibitor depends on PTEN status in melanoma. *Oncogene.* 2018;37:3275–3289. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0205-4>
27. Qin Y, Zuo Q, Huang L, Huang L, Merlino G, Yu Y. PERK mediates resistance to BRAF inhibition in melanoma with impaired PTEN. *NPJ Precis. Oncol.* 2021;5:68. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00207-x>
28. Liu A, Zhu Y, Chen W, Merlino G, Yu Y. PTEN Dual Lipid- and Protein-Phosphatase Function in Tumor Progression. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 28;14(15):3666. <https://doi.org/10.3390/cancers14153666>
29. Dibble CC, Cantley LC. Regulation of mTORC1 by PI3K signaling. *Trends Cell Biol.* 2015 Sep;25(9):545–555. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.06.002>

References

1. Cancer Stat Facts: Vulvar Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>. Accessed: 21.03.2022.
2. Kang YJ, Smith M, Barlow E, Coffey K, Hacker N, Canfell K. Vulvar cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. *Int J Cancer.* 2017 Dec 1;141(11):2174–2186. <https://doi.org/10.1002/ijc.30900>
3. Singh N, Gilks CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology.* 2020 Jan;76(1):128–138. <https://doi.org/10.1111/his.13989>
4. Eva LJ, Sadler L, Fong KL, Sahota S, Jones RW, Bigby SM. Trends in HPV-dependent and HPV-independent vulvar cancers: The changing face of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020 May;157(2):450–455. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.029>
5. Zhang J, Zhang Y, Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Sep 26;13(9):e0204162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204162>

6. Zięba S, Pouwer AW, Kowalik A, Zalewski K, Rusetska N, Bakula-Zalewska E, et al. Somatic Mutation Profiling in Premalignant Lesions of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 10;21(14):4880. <https://doi.org/10.3390/ijms21144880>
7. Hinten F, Molijn A, Eckhardt L, Massuger LFAG, Quint W, Bult P, et al. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol*. 2018 May;149(2):310–317. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.03.003>
8. Sand FL, Nielsen DMB, Frederiksen MH, Rasmussen CL, Kjaer SK. Response: Letter regarding “The prognostic value of p16 and p53 expression for survival after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis”. *Gynecol Oncol Rep*. 2019 Sep 3;30:100494. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.100494>
9. Woelber L, Eulenburg C, Choschzick M, Kruehl A, Petersen C, Gieseck F, et al. Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Mar;22(3):503–508. <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e31823eed4c>
10. Polterauer S, Schwameis R, Grimm C, Hillemanns P, Jückstock J, Hilpert F, et al. Lymph node ratio in inguinal lymphadenectomy for squamous cell vulvar cancer: Results from the AGO-CaRE-1 study. *Gynecol Oncol*. 2019 May;153(2):286–291. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.02.007>
11. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet*. 2015;16(3):172–183. <https://doi.org/10.1038/nrg3871>
12. Xu W, Lu J, Zhao Q, Wu J, Sun J, Han B, et al. Genome-Wide Plasma Cell-Free DNA Methylation Profiling Identifies Potential Biomarkers for Lung Cancer. *Dis Markers*. 2019 Feb 5;2019:4108474. <https://doi.org/10.1155/2019/4108474>
13. Sobolev VV, Nevozhinskaya ZA, Soboleva AG, Korsunskaya IM. Cancer of the vulva: genetic aspects of pathogenesis. *Gynecology*. 2018;20(4):9–11. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.9-11
14. Petrusenko NA, Verenikina EV, Yakubova DY, Timoshkina NN. Mutations in BRCA1/2 genes in female patients of southern Russia with ovarian malignant tumors. *Yakut Medical Journal*. 2020;4(72):87–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.25789/ymj.2020.72.21>
15. Petrusenko NA, Nikitina VP, Spiridonova DA, Kecheryukova MM. Changes in the copy number of genes in malignant tumors of the cervix with endophytic and exophytic forms of growth. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;3. (In Russ.). <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28981>
16. Vodolazhsky DI, Timoshkina NN, Maslov AA, Kolesnikov EN, Tatimov MZ. CNV of 17 genetic loci in patients diagnosed with gastric adenocarcinoma. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;3. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26405>
17. Macintyre G, Goranova TE, De Silva D, Ennis D, Piskorz AM, Eldridge M, et al. Copy number signatures and mutational processes in ovarian carcinoma. *Nat Genet*. 2018;50(9):1262–1270. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0179-8>
18. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet*. 2015;16:172–183. <https://doi.org/10.1038/nrg3871>
19. Maslov AA, Chalkhakhyan LK, Malinin SA, Kaminsky GV, Mirzoyan EA. Genes copy number variation in colorectal cancer patients as a marker of the disease clinical outcome and response to therapy. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(2):52–64. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-6>
20. Genecards. The Human Gene Database. 2016. Available at: www.genecards.org
21. Ortiz AB, Garcia D, Vicente Y, Palka M, Bellas C, Martin P. Prognostic significance of cyclin D1 protein expression and gene amplification in invasive breast carcinoma. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0188068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188068>
22. Yang L, Ye F, Bao L, Zhou X, Wang Z, Hu P, et al. Somatic alterations of TP53, ERBB2, PIK3CA and CCND1 are associated with chemosensitivity for breast cancers. *Cancer Sci*. 2019;110(4):1389–1400. <https://doi.org/10.1111/cas.13976>
23. Choschzick M, Hess S, Tennstedt P, Holst F, Bohlken H, Gieseck F, et al. Role of cyclin D1 amplification and expression in vulvar carcinomas. *Hum Pathol*. 2012 Sep;43(9):1386–1393. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.11.014>
24. Shen WH, Balajee AS, Wang J, Wu H, Eng C, Pandolfi PP, et al. Essential Role for Nuclear PTEN in Maintaining Chromosomal Integrity. *Cell*. 2007;128:157–170. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.11.042>
25. Cancer Genome Atlas Network Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;161:1681–1696. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.044>
26. Zuo Q, Liu J, Huang L, Qin Y, Hawley T, Seo C, et al. AXL/AKT axis mediated-resistance to BRAF in-hibitor depends on PTEN status in melanoma. *Oncogene*. 2018;37:3275–3289. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0205-4>
27. Qin Y, Zuo Q, Huang L, Huang L, Merlino G, Yu Y. PERK mediates resistance to BRAF inhibition in melanoma with impaired PTEN. *NPJ Precis. Oncol*. 2021;5:68. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00207-x>
28. Liu A, Zhu Y, Chen W, Merlino G, Yu Y. PTEN Dual Lipid- and Protein-Phosphatase Function in Tumor Progression. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 28;14(15):3666. <https://doi.org/10.3390/cancers14153666>
29. Dibble CC, Cantley LC. Regulation of mTORC1 by PI3K signaling. *Trends Cell Biol*. 2015 Sep;25(9):545–555. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.06.002>

Информация об авторах:

Бусарова Ангелина Владимировна – врач-онколог отделения онкогинекологии ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6799-8682>, SPIN: 7693-9236, AuthorID: 1216392

Петрусенко Наталья Александровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-6111>, SPIN: 5577-3805, AuthorID: 960639, Scopus Author ID: 57216917933, ResearcherID: AGE-9461-2022

Крузе Полина Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-122X>, SPIN: 9460-2235, AuthorID: 357294

Порханова Наталья Владимировна – д.м.н., доцент, заведующая отделением онкогинекологии ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация
SPIN: 2611-4840, AuthorID: 589928, Scopus Author ID: 22836545700

Information about authors:

Angelina V. Busarova – Oncologist at the Department of Gynecologic Oncology, Clinical Oncology Dispensary No.1 of the Ministry of Health of Krasnodar region, Krasnodar, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6799-8682>, SPIN: 7693-9236, AuthorID: 1216392

Natalia A. Petrusenko – Junior Research Associate at the Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-6111>, SPIN: 5577-3805, AuthorID: 960639, Scopus Author ID: 57216917933, ResearcherID: AGE-9461-2022

Polina A. Kruze – Cand. Sci. (Medicine), Oncologist at the Department of Gynecologic Oncology, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-122X>, SPIN: 9460-2235, AuthorID: 357294

Nathalia V. Porhanova – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of Gynecologic Oncology Department, Clinical Oncology Dispensary No.1 of the Ministry of Health of Krasnodar region, Krasnodar, Russian Federation
SPIN: 2611-4840, AuthorID: 589928, Scopus Author ID: 22836545700

Вклад авторов:

Бусарова А. В. – сбор и анализ данных, написание текста, обработка материалов;
Петрусенко Н. А. – проведение генетического исследования, статистическая обработка данных, написание текста;
Крузе П. А. – научное редактирование;
Порханова Н. В. – концепция и дизайн исследования.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Busarova A. V. – data collection and analysis, text writing, materials processing;
Petrusenko N. A. – conducting genetic research, statistical data processing;
Kruze P. A. – scientific editing;
Porhanova N. V. – study concept and design.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ БАРБАРИСА ОБЫКНОВЕННОГО И БЕЛОКОПЫТНИКА ГИБРИДНОГО НА КЛЕТОЧНУЮ ЛИНИЮ HeLa

Е. Ю. Златник¹, Я. С. Енин¹✉, О. Н. Буров², Е. С. Бондаренко¹, А. Б. Сагалянц¹,
Д. С. Кутилин¹, Ю. В. Дзигунова², О. Г. Ишонина¹, Е. В. Шалашная¹, Н. Д. Ушакова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ Dendro51@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Выделить и верифицировать чистые фракции вторичных метаболитов растений, содержащихся в *B. vulgaris* (L.) и *P. hybridus* (L.), а также провести модельный эксперимент и молекулярно-генетическое исследование для оценки их цитотоксического действия в условиях *in vitro* на клеточной линии HeLa.

Материалы и методы. Выделение и верификация всех использованных в эксперименте соединений проводили методами колоночной хроматографии и ядерно-магнитного резонанса на кафедре природных соединений химического факультета Южного федерального университета. Дальнейший эксперимент выполнен с использованием культуральных и молекулярных методов на клеточной линии HeLa в трех повторах для каждого исследуемого соединения, после инкубации с которыми проводили учет количества мертвых клеток на автоматическом счетчике NanoEnTek JuliFI, а также измерение количества клеток в состоянии апоптоза методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе BD FACSCanto II. Оценку уровня копийности и экспрессии генов, ответственных за апоптоз, выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (RT-PCR). Всего исследовали 3 вещества, по 2 концентрации (4 и 12 мкг/мл) и 2 экспозиции (24 и 72 часа) каждого из них.

Результаты. На первом этапе исследования были выделены и верифицированы алкалоид берберин, экстрагированный из корней *B. vulgaris* (L.), а также 2,4-dihydroxy-2,5-dimethylfuran-3(2H)-one и 2,2,8-trimethyldecahydroazulene-5,6-dicarbaldehyde из *P. hybridus* (L.). На следующем этапе исследования было обнаружено, что клеточная гибель была максимальной под действием берберины при экспозиции 72 часа. Однако оценка показателей копийности и экспрессии генов *CASP8*, *CASP9*, *CASP3*, *BAX*, *BCL2*, *TP53* и *MDM2* методом RT-PCR выявила наличие инициации апоптоза в опухолевых клетках на молекулярном уровне под действием всех исследованных соединений: как берберины, так и производных фурана и азулена, полученных из *P. hybridus* (L.).

Заключение. Все использованные в эксперименте соединения показали цитотоксическое действие на клеточную линию HeLa. Алкалоид берберин проявил наиболее выраженное цитотоксическое действие на линию HeLa зарегистрированное всеми используемыми в исследовании методами. Терпеноиды 4-dihydroxy-2,5-dimethylfuran-3(2H)-one и 2,2,8-trimethyldecahydroazulene-5,6-dicarbaldehyde при воздействии на линию HeLa вызвали увеличение показателей копийности и экспрессии локусов *CASP9*, *CASP3* которые являются одним из основных активаторов апоптоза. Они же оказали влияние на экспрессию локусов *TP53* и *MDM2*.

Ключевые слова:

вторичные метаболиты растений, апоптоз, экспрессия генов, копийность генов, клеточная линия HeLa

Для цитирования: Златник Е. Ю., Енин Я. С., Буров О. Н., Бондаренко Е. С., Сагалянц А. Б., Кутилин Д. С., Дзигунова Ю. В., Ишонина О. Г., Шалашная Е. В., Ушакова Н. Д. Молекулярно-клеточные аспекты воздействия вторичных метаболитов Барбариса обыкновенного и Белокопытника гибридного на клеточную линию HeLa. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(4): 31-47. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-3> EDN: WNOCXO

Для корреспонденции: Енин Ярослав Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: Dendro51@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4572-1579>, SPIN: 7683-2286, AuthorID: 840050, Scopus Author ID: 57196464479

Финансирование: финансирование данного исследования выполнено в рамках выполнения работы на соискание степени кандидатской диссертации «Изучение действия вторичных метаболитов растений на культуры опухолевых клеток и его молекулярно-генетических механизмов».

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 04.07.2023; одобрена после рецензирования 08.11.2023; принята к публикации 01.12.2023.

© Златник Е. Ю., Енин Я. С., Буров О. Н., Бондаренко Е. С., Сагалянц А. Б., Кутилин Д. С., Дзигунова Ю. В., Ишонина О. Г., Шалашная Е. В., Ушакова Н. Д., 2023

MOLECULAR AND CELLULAR ASPECTS OF THE IMPACT OF SECONDARY METABOLITES FROM COMMON BARBERRY AND HYBRID GOAT'S RUE ON THE HELA CELL LINE

E. Yu. Zlatnik¹, Ya. S. Enin^{1✉}, O. N. Burov², E. S. Bondarenko¹, A. B. Sagakyants¹, D. S. Kutilin¹, Yu. V. Dzigunova², O. G. Ishonina¹, E. V. Shalashnaya¹, N. D. Ushakova¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ Dendro51@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To isolate and verify pure fractions of secondary plant metabolites contained in *B. vulgaris* (L.) and *P. hybridus* (L.), as well as to conduct a model experiment and molecular genetic study to evaluate their cytotoxic effect *in vitro* on the HeLa cell line.

Materials and methods. The isolation and verification of all compounds used in the experiment were carried out using column chromatography and nuclear magnetic resonance methods at the Department of Natural Compounds, Faculty of Chemistry, Southern Federal University. Subsequently, an experiment was conducted using cultural and molecular methods on the HeLa cell line in three repetitions for each test compound; after incubation with them, the numbers of dead cells were counted on the automated NanoEnTek JuliFI counter, and the numbers of cells in apoptosis were measured by flow cytometry on the BD analyzer FACS Canto II. The level of copy number variation and expression of genes responsible for apoptosis were assessed by real-time PCR (RT-PCR). In total, three substances were studied, with two concentrations (4 and 12 µg/ml) and two exposures (24 and 72 hours) for each of them.

Results. In the first stage of the study, we isolated and verified the berberine alkaloid extracted from the roots of *B. vulgaris* (L.), as well as 2,4-dihydroxy-2,5-dimethylfuran-3(2H)-one and 2,2,8-trimethyldecahydroazulene-5,6-dicarbaldehyde from *P. hybridus* (L.). The subsequent stage of the study demonstrated the maximal cellular death under the action of berberine at a 72-hour exposure. However, the RT-PCR assessment of the copy number variation and expression of the *CASP8*, *CASP9*, *CASP3*, *BAX*, *BCL2*, *TP53* and *MDM2* genes revealed the presence of apoptosis initiation in tumor cells at the molecular level under the action of all the studied compounds: both berberine and furan and azulene derivatives derived from *P. hybridus* (L.).

Conclusion. All compounds used in the experiment exhibited a cytotoxic effect on the HeLa cell line. Berberine alkaloid showed the most pronounced cytotoxic effect on the HeLa line as recorded by all methods used in the study. Terpenoids 4-dihydroxy-2,5-dimethylfuran-3(2H)-one and 2,2,8-trimethyldecahydroazulene-5,6-dicarbaldehyde, when exposed to the HeLa line, caused an increase in the copy number variation and expression of the *CASP9*, *CASP3* loci, which are among the main activators of apoptosis. They also influenced the expression of *TP53* and *MDM2* loci.

Keywords:

secondary plant metabolites, apoptosis, gene expression, copy number variation, HeLa cell line

For citation: Zlatnik E. Yu., Enin Ya. S., Burov O. N., Bondarenko E. S., Sagakyants A. B., Kutilin D. S., Dzigunova Yu. V., Ishonina O. G., Shalashnaya E. V., Ushakova N. D. Molecular and cellular aspects of the impact of secondary metabolites from common barberry and hybrid goat's rue on the HeLa cell line. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(4): 31-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-3> EDN: WNOCXO

For correspondence: Yaroslav S. Enin – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: Dendro51@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4572-1579>, SPIN: 7683-2286, AuthorID: 840050, Scopus Author ID: 57196464479

Funding: this study was performed and funded as part of the PhD thesis titled 'Study of the Action of Secondary Metabolites of Plants on Tumor Cell Cultures and Its Molecular Genetic Mechanisms'.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 04.07.2023; approved after reviewing 08.11.2023; accepted for publication 01.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак шейки матки является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин [1, 2]. Химические соединения растительного происхождения для лечения злокачественных новообразований шейки матки и других нозологий привлекают все большее внимание химиотерапевтов как более щадящие по сравнению с синтетическими цитостатиками: не ослабляющие иммунную систему организма и менее токсичные для нормальных клеток [3]. Более того, есть данные о том, что соединения растительного происхождения способны стимулировать гибель опухолевых клеток, по путям, отличающимся от путей действия синтетических химиотерапевтических препаратов [4, 5]. Основываясь на этих фактах, в настоящее время продолжается поиск новых вторичных метаболитов растений, которые могут быть перспективными в разработке противоопухолевых препаратов [6–8].

Белокопытник гибридный *Petasites hybridus* (L.) Gaertn., В. Mey. & Scherb. семейства астровые Asteraceae широко применяем в традиционной китайской фитотерапии, содержит большое количество биологически активных соединений. Вещество сесквитерпен S-петазин, которое также было обнаружено как в Белокопытнике японском *Petasites japonicus* (Siebold & Zucc.) Maxim., так и в *P. hybridus* (L.), проявляет богатую биологическую активность, включая, цитотоксическое действие на пролиферацию клеток рака предстательной железы человека [9, 10].

Ареал распространения *P. hybridus* (L.) покрывает всю территорию Европы, Китай, а также он встречается в Турции. На территории Российской Федерации распространен в горных районах Краснодарского края и Республики Адыгея, является одним из представляющих интерес видов для поиска новых терпенов либо алкалоидов, обладающих проапоптотической активностью в отношении опухолевых клеток. В литературе основное действие экстрактов

белокопытника объясняется наличием в их составе S-петазина и *изо*-S-петазина с молекулярной массой равной для каждого 334 г/моль и (рис. 1, 2).

Представители многолетних травянистых растений рода *Petasites* не перестают привлекать интерес в качестве объекта поиска новых соединений, обладающих антипролиферативным действием. В проведенных ранее подобных исследованиях упомянутые сесквитерпены подавляли клеточную пролиферацию линий DU145, PC3, LNCaP, а также активировали каспазные каскады, увеличивали высвобождение цитохрома С из митохондрий и подавление экспрессии BCL-2 [11]. Так, S-петазин, экстрагированный из *P. japonicus* (Siebold & Zucc.), индуцировал апоптоз и ингибировал миграцию клеток меланомы B16F10 и клеток A375 за счет активации сигнального пути p53 [12]. Из метанольного экстракта надземных частей *P. japonicus* (Siebold & Zucc.) были выделены шесть новых сесквитерпеноидов эремофиланового типа, петаситестерпены I–VI, включая S-японин и эремофилинолид. Среди выделенных соединений петаситестерпены I, II, VI и S-японин проявляли цитотоксические свойства и антипролиферативную активность против опухолевых клеток астроцитомы человека U-251MG и их опухолевых стволовых клеток (CSC) [13].

Берберин, (C₂₀H₁₈NO₄⁺ производное 5,6-дигидробензо [а, g]хинолизиния рис. 3) MW = 337 г/моль, является четвертичным изохинолиновым алкалоидом, получаемым из кустарников рода *Berberis*, в нашем случае из Барбариса обыкновенного *Berberis vulgaris* (L.), и широко используются в Китае для коррекции гиперлипидемии человека и кишечных заболеваний в клинической практике [14].

Берберин обладает разнообразными фармакологическими эффектами и обычно используется для лечения гастроэнтерита [15, 16]. Он проявляет значительное антипролиферативное действие, показанное как в условиях *in vitro* на таких линиях опухолевых клеток, как MCF-7, MDA-MB231, HT-29, A549,

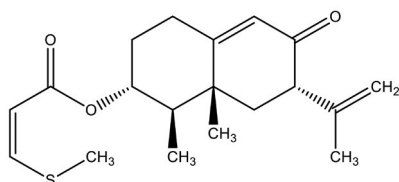


Рис. 1. Структурная формула S-петазина.

Fig. 1. The structural formula of S-petasin.

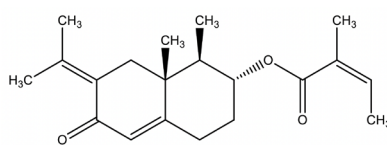


Рис. 2. Структурная формула *изо*-S-петазина.

Fig. 2. The structural formula of *iso*-S-petasin.

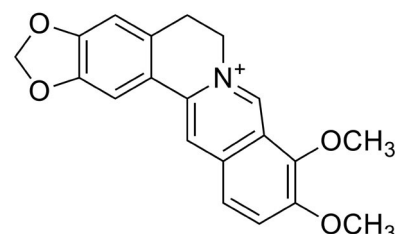


Рис. 3. Структурная формула алкалоида берберина.

Fig. 3. The structural formula of berberine.

LNCaP, так и в экспериментах *in vivo* на моделях A549 xenograft, LNCaP xenograft mice, SW-620 xenograft mice, U87 xenograft mice, вызывая остановку клеточного цикла и апоптоз, ингибируя метастазирование и ангиогенез [17]. В литературе описано, что существуют несколько механизмов антипролиферативного действия берберина. Он взаимодействует с различными молекулярными мишенями путем связывания со специфическими последовательностями дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК). Также известны несколько механизмов антипролиферативного действия берберина, а именно подавление циклинов A, D, CDK 1, CDK4, Jak2, фактор роста эндотелия сосудов VEGF, NF-κB путь активатора белка 1 (AP-1) и индукция аутофагической гибели клеток через сигнальный путь mTOR [18, 19]. Берберин также индуцирует митохондриально-опосредованный апоптоз за счет потери мембранного потенциала митохондрий, высвобождения цитохрома C, активации каспазы и PARP, усиления регуляции проапоптотических белков семейства BCL-2 и понижающей регуляции антиапоптотических белков семейства BCL-2 [20].

Цель исследования: выделить и верифицировать чистые фракции вторичных метаболитов растений, содержащихся в *B. vulgaris* (L.) и *P. hybridus* (L.), а так-

же провести модельный эксперимент и молекулярно-генетическое исследование для оценки их цитотоксического действия в условиях *in vitro* на клеточной линии HeLa.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено совместно со специалистами Южного федерального университета кафедры ботаники академии биологии и биотехнологии им. Д. И. Ивановского и кафедры природных и высокомолекулярных соединений химического факультета. Выделение вторичных метаболитов из *P. hybridus* (L.) и *B. vulgaris* (L.) производилось на химическом факультете Южного федерального университета на кафедре природных соединений. Для экстракции из Белокопытника гибридного были использованы механически очищенные, измельченные корневища, которые заливались тетрахлорэтиленом (рис. 4) – хлорорганическим растворителем устойчивым к гидролизу [21].

Первичная экстракция заняла четыре месяца. Тетрахлорэтилен (рис. 4) отделяли от растительного сырья путем декантации и сконцентрировали, отогнав растворитель в перегонной установке (рис. 5).

Сконцентрированный раствор разделяли методом колоночной хроматографии. В качестве сорбента (твёрдой фазы) использовался силикагель ($\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$). В качестве элюента (подвижной фазы) последовательно использовались тетрахлорэтилен, хлористый метилен и смесь хлористого метилена со спиртом в соотношении 10:1 (рис. 6).

При использовании тетрахлорэтилена нами были выделены 10 фракций, цвет которых менялся от бесцветного до светло-желтого. Далее в качестве элюента использовали хлористый метилен и получили

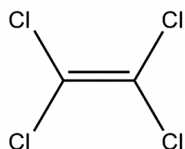


Рис. 4. Структурная формула тетрахлорэтилена.

Fig. 4. The structural formula of tetrachlorethylene.

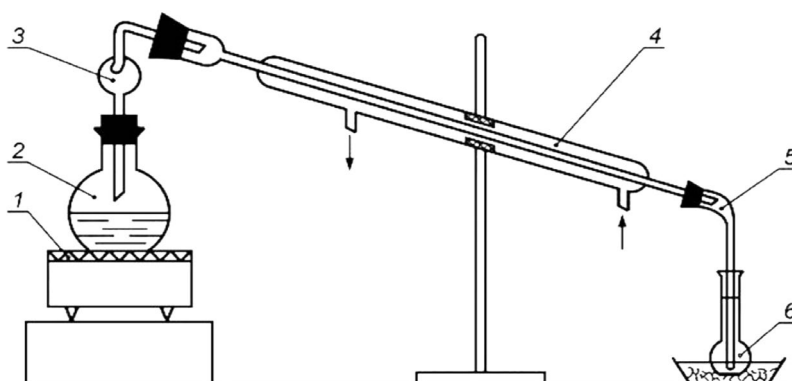


Рис. 5. Общая схема перегонной установки для концентрирования (1 – электроплитка, 2 – колба, 3 – насадка Вюрдца, 4 – прямой водяной холодильник Либиха, 5 – аллондж, 6 – колба).

Fig. 5. The general scheme of the distillation still for concentration (1 – electric stove, 2 – flask, 3 – Wurdz nozzle, 4 – Liebig condenser, 5 – allonge, 6 – receiving flask).

еще 10 фракций. После этого залили колонку смесью хлористого метилена и спирта, и собрали еще 2 фракции. Все фракции сконцентрировали методом упаривания.

Для идентификации выделенных соединений, было проведено разделение исходного экстракта методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детектированием. Полученные масс-спектры были расшифрованы и идентифицированы с помощью библиотек NIST 2011, которые содержали данные по алкалоидам и биологически активным веществам.

Из дальнейшего анализа были исключены фракции, содержащие высшие жирные кислоты (валериановую и изовалериановую), азотистые основания нуклеиновых кислот и их гликозидов. Далее проводилась идентификация оставшихся фракций методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на атомах водорода.

Идентификация методом ЯМР позволила выявить ряд следующих соединений (рис. 7).

Интересно отметить то обстоятельство, что *S*-петазин и *изо-S*-петазин из исследуемых образцов выделить не удалось ввиду крайне низкого их содержания в растительном сырье. Для выделения берберина,

которое также производилось на химическом факультете Южного федерального университета на кафедре природных соединений, использовалась навеска корней *B. vulgaris* (L.) общей массой 0,5 г. В качестве реагента для экстракции (растворителя) была применена смесь 70 % водного этанола и 70 % водной

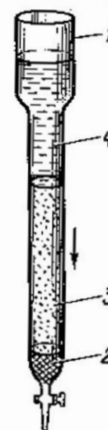
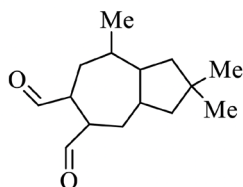


Рис. 6. Общая схема хроматографической колонки (1 – растворитель, 2 – вата, 3 – силикагель, 4 – вещество).

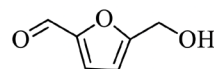
Fig. 6. The general scheme of a chromatography column (1 – solvent, 2 – cotton wool, 3 – silica gel, 4 – substance).



2,2,8-trimethyldecahydroazulene-5,6-dicarbaldehyde

Chemical Formula: $C_{15}H_{24}O_2$

Molecular Weight: 236,35



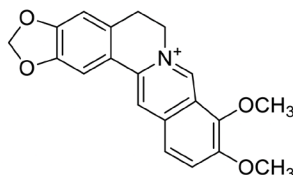
5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde

Chemical Formula: $C_6H_6O_3$

Molecular Weight: 126,11

Рис. 7. Структурные формулы соединений, выделенных из *P. hybridus* (L.).

Fig. 7. The structural formulas of compounds isolated from *P. hybridus* (L.).



9,10-dimethoxy-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium

Chemical Formula: $C_{20}H_{18}NO_4^+$

Molecular Weight: 336,36

Рис. 8. Структурная формула берберина, выделенного из корней *B. vulgaris* (L.).

Fig. 8. The structural formula of berberine isolated from the roots of *B. vulgaris* (L.).

уксусной кислоты в соотношении 9:1. Экстракцию проводили при комнатной температуре 4 дня. После этого полученный первичный экстракт сконцентрировали перегонкой. Сухой остаток после дистилляции растворяли в 96 % водном этаноле и проводили хроматографическое разделение на колонке, заполненной силикагелем. В качестве подвижной фазы использовали смесь хлористого метилена и этанола в соотношении 10:1. Из колонки выделили фракцию желтого цвета с подвижностью (R_f) 0,1. Раствор сконцентрировали методом перегонки, как описано выше. Отгонку вели до тех пор, пока в колбе не осталось 5 мл спирта (рис. 5). Выделенный берберин полностью соответствует по физико-химическим данным коммерчески доступному [CAS 2086–83–1] (рис. 8).

Оценку воздействия полученных соединений проводили в условиях *in vitro* на клеточной линии HeLa CCL2. Клеточная линия была получена из Института цитологии и генетики РАН. Клетки наращивались в питательной среде Игла MEM (БиолоТ) с внесением 10 % фетальной сыворотки коров (ФСК) (HyClone, США) до количества 1×10^6 при 37 °C и 5 % CO₂. Экспозиция составляла 24 и 72 часа. При достижении 75–80 % уровня конфлюэнтности клеточной линии, питательная среда заменялась на аналогичную с внесением берберина и производных фурурола и азулена (в концентрациях 4 и 12 мкг/мл) в опытные образцы, в отрицательном контроле вносилась среда без добавления исследуемых веществ. Через 24 и 72 часа экспозиции клетки снимались при помощи 0,1 % раствора трипсина для определения количества живых и мертвых клеток на автоматическом счетчике NanoEnTek JuliFI (Корея) с применением окрашивания 0,4 % трипановым синим. Затем клетки снимали с культуральных флаконов раствором 0,1 % трипсина и консервировали в РНК среде (IntactRNA Евроген) [22]. Оценку процентного содержания клеток в состоянии апоптоза от общего количества клеток проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II с помощью FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I. Клетки, сохраненные в РНК среде, делились на две равные аликвоты, из которых выделялись тотальные препараты ДНК и РНК.

ДНК выделялась коммерческим набором «ДНК-сорб-В» по соответствующему протоколу. РНК выделяли Тризолом по методу Хомчинского [23]. Оценку показателей копийности и экспрессии после воздействия проводили методом Real-time PCR. RT-qPCR амплификация проводилась на термоциклере ДТпрайм (ДНК технология, Россия). Амплификацию каждого образца осуществляли в трех технических повторах. Далее усредненные данные порогового цикла по каждому генетическому локусу нормировались по

усредненному показателю порогового цикла для референсных генов (ΔC_t = среднее C_t (исследуемого гена) – среднее геометрическое C_t (референсных генов)), и вычисляли величину RQ , равную $2^{-\Delta C_t}$. Далее вычисляли среднее RQ клеток под воздействием исследуемых веществ и среднее RQ интактных клеток (контроль) для каждого генетического локуса и соотношение $RQ_{об}/RQ_k$, представляющее собой показатель относительной копийности генов в экспериментальных образцах по отношению к контрольным [24]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 19.0 (StatSoft Inc., США). Полученные данные подвергали однофакторному дисперсионному анализу (критический уровень статистической значимости $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В первый этап исследования входили выделение, очистка и верификация соединений, которые обладают потенциальным цитостатическим действием в отношении клеточной линии HeLa. Идентификация была осуществлена методами масс-спектрометрии и ядерного магнитного резонанса (ЯМР); в ходе нее был верифицирован 2,4-dihydroxy-2,5-dimethylfuran-3(2H)-one, которому был присвоен порядковый номер 2, а также 2,2,8-trimethyldecahydroazulene-5,6-dicarbaldehyde под порядковым номером 5.3. Оба соединения выделены из корневищ *P. hybridus* (L.). Из *B. vulgaris* (L.) был выделен алкалоид берберин. Данные, полученные при оценке цитотоксического действия исследуемых веществ на счетчике клеток NanoEnTek JuliFI, представлены в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, наибольший процент мертвых клеток HeLa наблюдался при воздействии берберином (28,39 % 4 мкг/мл, 29,79 % 12 мкг/мл) при временной экспозиции 72 часа. Этот результат оценки противоопухолевого воздействия использованных нами метаболитов также подтверждается данными проточной цитометрии, представленными в таблицах 2, 3.

Наиболее выраженное цитотоксическое действие показал берберин в концентрации 4 мкг/мл при экспозиции 72 часа. Интересной особенностью данных результатов проточной цитофлуориметрии оказалось то, что концентрация берберина 12 мкг/мл показала меньшее проапоптогенное действие на клеточную линию HeLa, чем концентрация 4 мкг/мл.

При воздействии берберином в концентрации 4 мкг/мл и временной экспозиции 24 часа наблюдались увеличения копийности локуса *CASP9* в 5,02 раза ($p < 0,05$) по отношению к контролю, *CASP3* в 21,11 раза ($p < 0,05$). При концентрации 12 мкг/мл

Таблица 1. Количество живых и мертвых клеток линии HeLa после воздействия выделенными вторичными метаболитами после окраски трипановым синим
Table 1. The number of living and dead cells of the HeLa line after exposure to isolated secondary metabolites after staining with trypan blue

Вещество, концентрации / Substance, concentration	24 часа, живые клетки / 24 hours, live cells	24 часа, мертвые клетки / 24 hours, dead cells	72 часа, живые клетки / 72 hours, live cells	72 часа, мертвые клетки / 72 hours, dead cells
Контроль без воздействия / Control without influence	96,27 %	3,73 %	92,65 %	7,35 %
№ 2, 4 мкг/мл / № 2 4 µg/ml	88,46 %	11,54 %	88,46 %	11,54 %
№ 2, 12 мкг/мл / № 2, 12 µg/ml	87,50 %	12,50 %	95,83 %	4,17 %
№ 5.3, 4 мкг/мл / № 5.3 4 µg/ml	88,89 %	11,11 %	91,74 %	8,26 %
№ 5.3, 12 мкг/мл / № 5.3 12 µg/ml	89,29 %	10,71 %	89,29 %	10,71 %
Берберин 4 мкг/мл / Berberine 4 µg/ml	86,21 %	13,40 %	77,61 %	28,39 %
Берберин 12 мкг/мл / Berberine 12 µg/ml	75,45 %	17,72 %	70,21 %	29,79 %

Таблица 2. Количество клеток линии HeLa в состоянии апоптоза после воздействия выделенными вторичными метаболитами (экспозиция 24 часа)
Table 2. The number of HeLa cells in apoptosis after exposure to isolated secondary metabolites (24-hour exposure)

Вещество / Substance	Концентрация, мкг/мл / Concentration, µg/ml	Живые клетки Ann V- PI- / Living cells Ann V-PI-	Ранний апоптоз Ann V+ PI- / Early apoptosis Ann V+ PI-	Поздний апоптоз/ некроз Ann V+PI+ / Late apoptosis / necrosis Ann V+PI+	Мертвые клетки Ann V- PI+ / Dead cells Ann V- PI+
Контроль / Control		95,8 %	1,1 %	3,0 %	0,1 %
№ 2	4	95,4 %	1,4 %	3,1 %	0,1 %
№ 2	12	94,7 %	2,1 %	3,2 %	0 %
№ 5,3	4	93,8 %	1,7 %	4,5 %	0,1 %
№ 5,3	12	94,8 %	1,7 %	3,5 %	0,1 %
Берберин / Berberine	4	76,8 %	9,0 %	13,8 %	0,4 %
Берберин / Berberine	12	91,3 %	3,3 %	5,3 %	0,1 %

копийность *CASP9* увеличилась в 18,31 раза ($p < 0,05$), а *CASP3* в 19,70 раза ($p < 0,05$). Однако изменения показателей экспрессии данных генов в указанных временных точках при использовании тех же концентраций берберина были незначительны. Воздействие берберином во временной экспозиции 72 часа с концентрацией 4 мкг/мл и 12 мкг/мл не оказало выраженного эффекта на изменения показателей копийности и экспрессии в локусах *CASP8*, *CASP9*, *CASP3* (рис. 9).

Оценка влияния берберина на локус *TP53* и *MDM2* показала следующие результаты. Во временной экспозиции 24 часа с концентрацией 4 мкг/мл уровень экспрессии локуса *TP53* составил 1,02 ($p < 0,05$),

а уровень экспрессии локуса *MDM2*—0,55 ($p < 0,05$). Разница составила 1,85 раза в сторону увеличения уровня экспрессии *TP53* над *MDM2*. Концентрация берберина 12 мкг/мл с экспозицией 24 часа показала увеличение уровня экспрессии *TP53* в 1,78 ($p < 0,05$) раза и снижение *MDM2* до уровня, равного 0,18 раза ($p < 0,05$). Разница значений экспрессии между локусами *TP53* и *MDM2* в данной экспозиции составила 9,89 раза в сторону увеличения *TP53* (рис. 10). При этом изменения показателей копийности локусов *TP53* и *MDM2* в данном случае не наблюдалось. В экспозиции 72 часа с берберинном для локусов *TP53* и *MDM2* были обнаружены следующие изменения уровня экспрессии. При концентрации берберина

Таблица 3. Количество клеток линии HeLa в состоянии апоптоза после воздействия выделенными вторичными метаболитами (экспозиция 72 часа)

Table 3. The number of HeLa cells in apoptosis after exposure to isolated secondary metabolites (72-hour exposure)

Вещество / Berberine	Концентрация, мкг/мл / Concentration, µg/ml	Живые клетки Ann V- PI- / Living cells Ann V-PI-	Ранний апоптоз Ann V+ PI- / Early apoptosis Ann V+ PI-	Поздний апоптоз / некроз Ann V+PI+ / Late apoptosis/necrosis Ann V+PI+	Мертвые клетки Ann V- PI+ / Dead cells Ann V- PI+
Контроль / Control		87,0 %	7,2 %	5,8 %	0 %
№ 2	4	79,6 %	13,1 %	7,3 %	0 %
№ 2	12	85,1 %	5,3 %	9,6 %	0 %
№ 5,3	4	96,6 %	1,3 %	2,1 %	0 %
№ 5,3	12	91,9 %	4,7 %	3,3 %	0,1 %
Берберин / Berberine	4	32,8 %	29,3 %	37,2 %	0,7 %
Берберин / Berberine	12	65,9 %	4,5 %	28,5 %	1,1 %

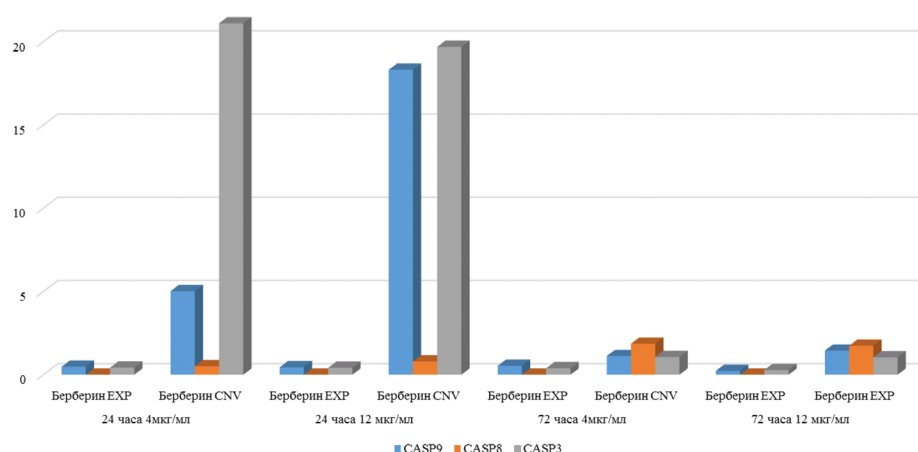


Рис. 9. Уровень копийности и экспрессии каспаз под воздействием берберина в обеих использованных концентрациях при экспозиции 24 и 72 часа.

Fig. 9. The copy number and expression levels of caspases under the influence of berberine at both used concentrations during exposure for 24 and 72 hours.

4 мкг/мл было выявлено увеличение уровня экспрессии *TP53* в 1,1 раза ($p < 0,05$), а также снижение уровня экспрессии *MDM2* до значения 0,22 ($p < 0,05$). Разница между уровнем экспрессии *TP53* и *MDM2* составила 4,86 раза в сторону увеличения *TP53* над *MDM2*. Уровень экспрессии *TP53* с использованием берберина в концентрации 12 мкг/мл и экспозицией 72 часа увеличился в 3,10 раза ($p < 0,05$); в тоже время уровень экспрессии *MDM2* составил 0,09 ($p < 0,05$). Таким образом, разница между уровнями экспрессии локусов *TP53* и *MDM2* в данной точке достигла 34,4 в сторону увеличения уровня экспрессии *TP53*. (рис. 10).

Для локусов *BAX* и *BCL2* под воздействием берберина на клетки линии HeLa были отмечены следующие изменения. При экспозиции 24 часа и концентрации 4 мкг/мл копийность *BCL2* увеличивалась относительно контроля без воздействия в 50,37 раза ($p < 0,05$), а копийность *BAX* – в 1,1 ($p < 0,05$); таким образом, разница между *BCL2* и *BAX* в данной точке была 45,78 раза в сторону *BCL2* (рис. 10). При использовании концентрации берберина 12 мкг/мл копийность *BCL2* составила 83,73 раза ($p < 0,05$), а копийность *BAX* – 0,72 раза ($p < 0,05$), таким образом, разница показателей копийности между *BCL2* и *BAX* составила 116,29 раза (рис. 11).

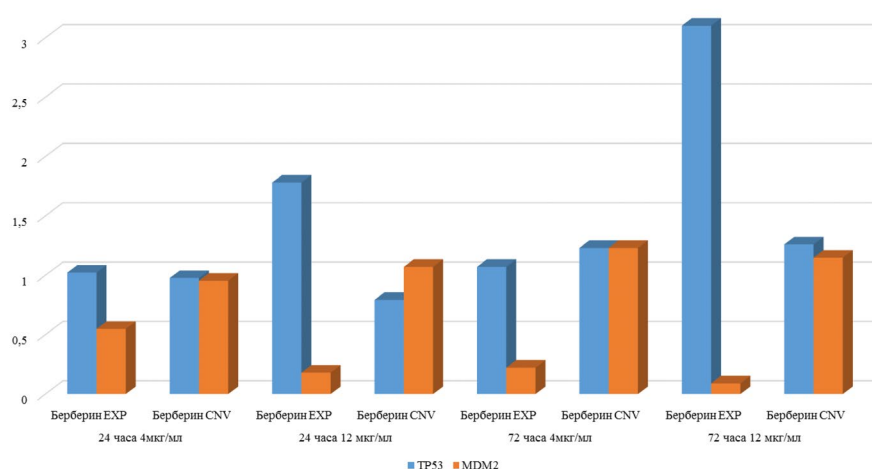


Рис. 10. Уровень копийности и экспрессии локусов *TP53* и *MDM2* под воздействием берберина в обеих использованных концентрациях при экспозиции 24 и 72 часа.

Fig. 10. The copy number and expression levels of the *TP53* and *MDM2* loci under the influence of berberine at both used concentrations during exposure for 24 and 72 hours.

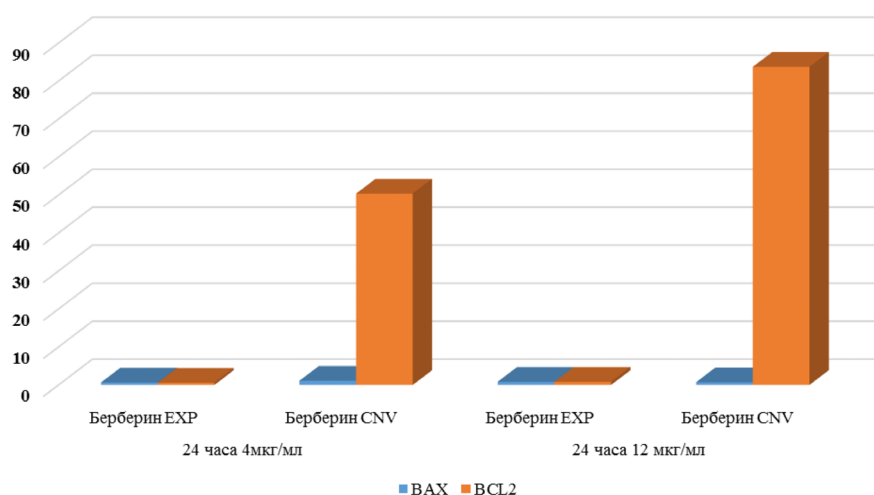


Рис. 11. Уровень копийности и экспрессии генов *BAX* и *BCL2* под воздействием берберина в первые 24 часа.

Fig. 11. The copy number and expression level of *BAX* and *BCL2* genes under the influence of berberine during the first 24 hours.

При использовании концентрации берберина 4 мкг/мл и экспозиции 72 часа уровень копийности *BAX* был 1,1 ($p < 0,05$), уровень копийности *BCL2* составил 0,93 ($p < 0,05$). Разница между уровнем копийности *BAX* и *BCL2* составила 1,18 раза в сторону увеличения *BAX*. При применении концентрации берберина 12 мкг/мл и экспозиции 72 часа уровень копийности *BAX* составил 1,29 ($p < 0,05$), а *BCL2*—0,81 ($p < 0,05$). Разница между показателями копийности *BAX* и *BCL2* составила 1,59 раза с преобладанием *BAX* (рис. 12). Уровень экспрессии локусов *BAX* и *BCL2* под действием концентрации берберина 4 мкг/мл и 12 мкг/мл при обеих использованных экспозициях не претерпевал существенных изменений.

Воздействие производных фурана и азулена, выделенными из *P. hybridus* (L.), вызвало следующие изменения копийности и экспрессии исследуемых генов. Так 2,4-dihydroxy-2,5-dimethylfuran-3(2H)-one (соединение под № 2) во временной экспозиции 24 часа и концентрации 4 мкг/мл увеличивал копийность *CASP9* в 4,91 раза ($p < 0,05$), а копийность *CASP3* при такой же экспозиции и концентрации увеличивалась в 21,1 раза ($p < 0,05$). 2,2,8-trimethyldecahydroazulene-5,6-dicarbaldehyde (соединение под № 5.3) при действии в течение 24 часов в концентрации 4 мкг/мл вызвал увеличение копийности *CASP9* в 5,14 раза ($p < 0,05$), а копийность *CASP3* увеличивалась в 25,39 раза относительно контроля ($p < 0,05$) (рис. 13).

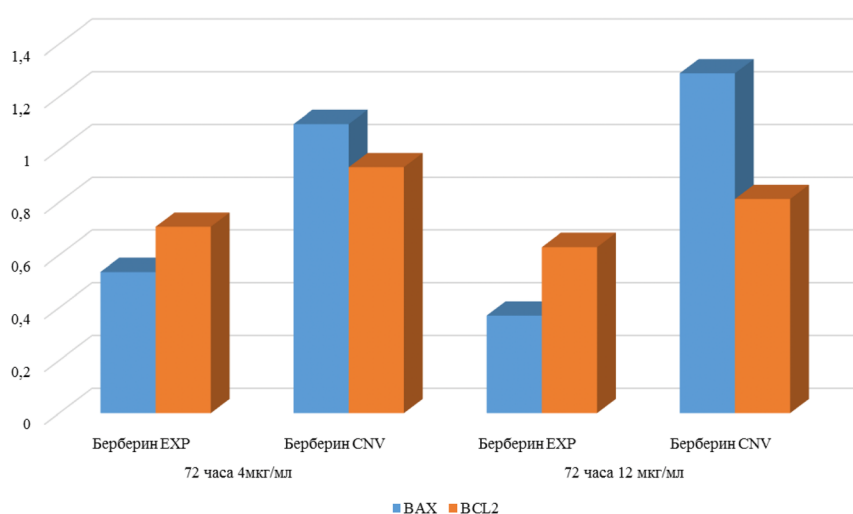


Рис. 12. Уровень копийности и экспрессии генов *BAX* и *BCL2* под воздействием берберина в экспозиции 72 часа.

Fig. 12. The copy number and expression level of *BAX* and *BCL2* genes under the influence of berberine after a 72-hour exposure.

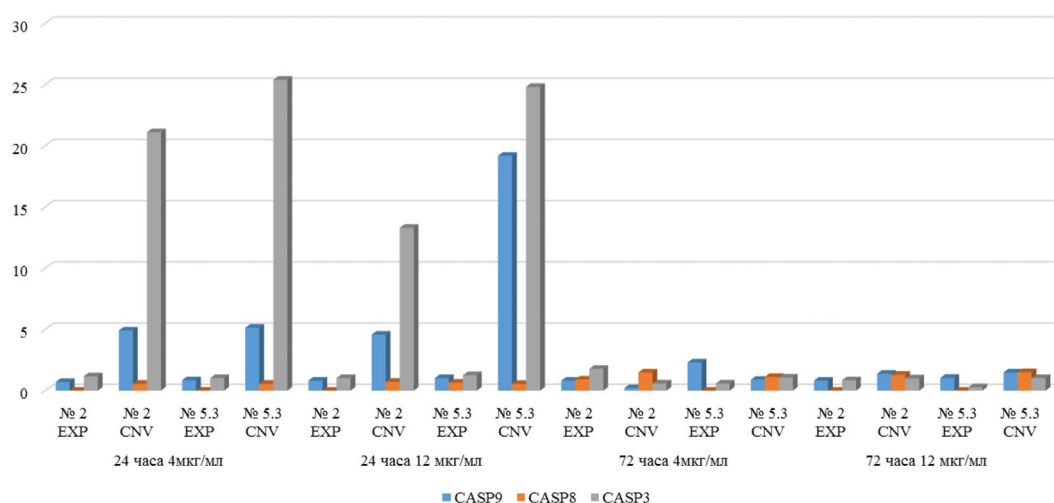


Рис. 13. Уровень копийности и экспрессии генов *CASP9*, *CASP8* и *CASP3* в обеих использованных концентрациях при экспозиции 24 и 72 часа под воздействием 2,4-dihydroxy-2,5-dimethylfuran-3(2H)-one, 2,2,8-trimethyldecahydroazulene-5,6-dicarbaldehyde.

Fig. 13. The copy number and expression level of *CASP9*, *CASP8*, and *CASP3* genes at both used concentrations after 24 and 72 hours of exposure under the influence of 2,4-dihydroxy-2,5-dimethylfuran-3(2H)-one, 2,2,8-trimethyldecahydroazulene-5,6-dicarbaldehyde.

Соединение 2,4-dihydroxy-2,5-dimethylfuran-3(2H)-one при экспозиции 24 часа и концентрации 12 мкг/мл вызывало увеличение копийности *CASP9* в 4,58 раза ($p < 0,05$), а *CASP3* в 13,30 раза ($p < 0,05$). 2,2,8-trimethyldecahydroazulene-5,6-dicarbaldehyde при концентрации 12 мкг/мл во временной экспозиции 24 часа увеличивал уровень копийности *CASP9* в 19,18 раза ($p < 0,05$), а уровень *CASP3* – в 24,81 раза ($p < 0,05$). Уровень экспрессии локусов *CASP9*, *CASP8*, *CASP3* с временной экспозицией 24 часа и воздействием 2,4-dihydroxy-2,5-dimethylfuran-3(2H)-one, 2,2,8-trimethyldecahydroazulene-5,6-dicarbaldehyde в обеих концентрациях, использованных в эксперименте, не менялся статистически значимо (рис. 13).

Использованные нами производные фурана и терпеноиды, полученные из *P. hybridus* (L.), оказали следующее влияние на изменения уровня копийности и экспрессии генов *TP53* и *MDM2*. Наиболее ярко выраженные изменения наблюдались при временной экспозиции 72 часа (рис. 14). Так 2,4-dihydroxy-2,5-dimethylfuran-3(2H)-one в концентрации 4 мкг/мл увеличил экспрессию *TP53* относительно контроля без воздействия в 2,19 раза ($p < 0,05$), на этом фоне снижался уровень экспрессии *MDM2* в 1,35 раза ($p < 0,05$). Разница между экспрессией *TP53* и *MDM2* при данном воздействии составила 1,62 раза в сторону увеличения *TP53* над *MDM2*. 2,2,8-trimethyldecahydroazulene-5,6-dicarbaldehyde с той же временной экспозицией 72 часа, но при концентрации 12 мкг/мл увеличивал экспрессию *TP53* в 2,58 раза относительно контроля, при этом уровень экспрессии *MDM2* снижался до уровня, равного 0,35 ($p < 0,05$). Разница между экспрессией *TP53* и *MDM2* в данном случае составила 7,37 раз.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании установлено, что все выделенные и верифицированные вторичные метаболиты растений оказывают цитотоксическое действие на клеточную линию HeLa, в большей или меньшей степени. Исходя из описанных выше результатов эксперимента, следует обратить внимание на то, что профиль относительного изменения экспрессии локусов *TP53/MDM2* после воздействия берберина на клетки HeLa, совпадает как при экспозиции 24 часа, так и 72 часа в обеих использованных концентрациях. В каждой временной экспозиции отмечается наличие дозозависимого эффекта, так как уровень экспрессии *TP53* увеличивается с ростом применяемой концентрации берберина, хотя при этом с наблюдается снижение уровня экспрессии *MDM2*.

Как известно из проведенных ранее многочисленных исследований, белок p53 выполняет функцию супрессора злокачественных опухолей, а также может принимать участие в запуске апоптоза [25]. В то же время убиквитинлигаза E3 *MDM2* является негативным регулятором белка-супрессора опухоли p53. *MDM2* связывает и убиквитинирует *TP53*, способствуя его деградации. *TP53* является одним из ключевых генов-супрессоров опухолей и очень важен в процессе апоптоза в различных опухолевых клетках. Белок, кодируемый этим геном, является фактором транскрипции и контролирует инициацию клеточного цикла. Следовательно, *TP53* играет решающую роль в том, начинается ли деление клетки. Если клетка повреждена и не подлежит восстановлению, белок p53 будет участвовать в процессе инициации апоптоза. Например, белок p53 может ингибировать

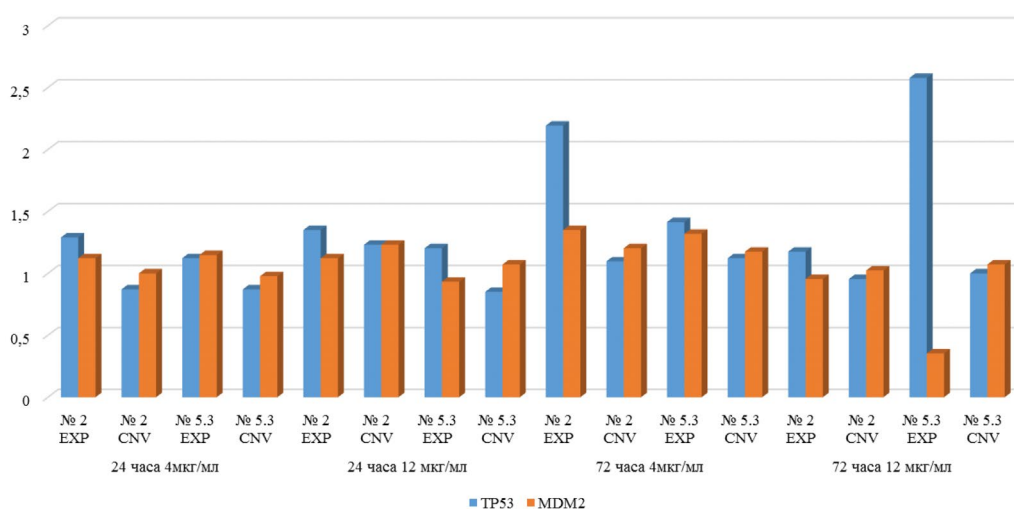


Рис. 14. Уровень экспрессии *TP53* и *MDM2* при экспозиции 72 часа.

Fig. 14. The expression levels of *TP53* and *MDM2* after a 72-hour exposure.

BCL2 с помощью *BAX*, что увеличивает соотношение *BAX/BCL2*, а также может индуцировать клеточный апоптоз с помощью *APAF-1*, который лежит в основе сигнала для *CASP3*. Белок p53 играет ключевую роль в противоопухолевом действии берберина. Недавнее исследование показало, что берберин может усиливать экспрессию белка p53, подавляя ингибитор *MDM2* на посттранскрипционном уровне. Такое действие берберина в случае с использованной клеточной линией обусловлено тем, что HeLa изначально является носителем вируса папилломы человека, вирусный онкопротеин E6 отвечает за инактивацию опухолевого супрессора p53 и, таким образом, играет решающую роль в онкогенезе, индуцированном ВПЧ. Вирусный белок E6 образует тримерный комплекс с эндогенной убиквитинлигазой E3 E6AP и ДНК-связывающим доменом. Однако развитие и прогрессирование опухолей шейки матки обусловлено экспрессией двух онкогенов, E6 и E7. ВПЧ E6 и E7 взаимодействуют с белками-супрессорами опухолей p53 и Rb соответственно. E6 связывает и индуцирует убиквитин-опосредованную деградацию p53, в то время как E7 инактивирует белок Rb и изменяет дополнительные клеточные сигнальные пути, важные для трансформации.

Берберин, в свою очередь, может эффективно нацеливаться как на AP1, так и на вирусные онкопротеины E6 и E7. Ингибирование AP1 и блокирование экспрессии вирусных онкобелков E6 и E7 является одним из механизмов анти-ВПЧ действия берберина [26]. Кроме того, берберин также может усиливать экспрессию предшественника и зрелых форм miR-23a, которая может вызвать остановку клеточного цикла в стадии G2/M, индуцированную берберинном. [27]. В нашем случае с использованием клеточной линии HeLa в качестве модельного объекта при оценке уровня цитотоксического действия исследуемых соединений Белокопытника гибридного, отмечался рост уровня экспрессии локуса *TP53* и снижение уровня экспрессии локуса *MDM2* при экспозиции 72 часа. В то же время наблюдаемые нами изменения уровня копийности генов *BAX* и *BCL2* в случае воздействия берберинном на клетки HeLa при временных экспозициях 24 и 72 часа, указывают на наличие проапоптотического ответа на данное воздействие. Так, при экспозиции 24 часа наблюдается явное превосходство уровня копийности локуса *BCL2* над *BAX*, причем дозозависимо, с увеличением концентрации берберина увеличивается копийность *BCL2*. Однако, при экспозиции 72 часа уровень копийности *BCL2* с концентрацией 4 мкг/мл снижается в 53 раза, а при концентрации 12 мкг/мл в 103 раза. Наблюдаемый в данном случае эффект берберина также подтверждается недавними исследования-

ми, в которых показано, что он индуцирует апоптоз в опухолевых клетках, за счет повышения регуляция проапоптотических генов *BAD*, *BAX*, *BID* и понижения регуляции генов, ингибирующих апоптоз *BCL2*, *BCL2L2*, *BCL2L1*. Также он ингибирует пролиферацию клеток линии рака шейки матки человека Ca Ski за счет изменения соотношения белков p53 и *BAX/Bcl-2*, активации АФК и усиления активности экспрессии каспазы-3 [28].

Увеличение уровня копийности генов *CASP9* и *CASP3* наблюдается как при воздействии берберинном, так и с использованными нами в эксперименте производными фурана и азулена, экстрагированными из корней *P. hybridus* (L.). Как известно, *CASP9* является одной из инициаторных каспаз: цитохром C, освобождаясь из мембран митохондрий, активирует *CASP9*, и посредством ее весь остальной каспазный каскад. Выход цитохрома C в цитозоль обуславливается состоянием мембранных каналов митохондрий, которые, в свою очередь, контролируются белками семейства *BAX* и *BCL2*. Белки семейства *BCL2*, *BCLX* входят в состав митохондриальных мембран и закрывают каналы, тогда как белки семейства *BAX* выполняют обратную функцию, открывая их. При этом сами белки *BAX* находятся в цитоплазме, а при апоптотических сигналах перемещаются к митохондриальным мембранам, где образуют комплексы *BCL-2/BAX*, в результате чего происходит деблокирование каналов [29].

Однако, в наших экспериментах увеличение копийности регистрируется только при экспозиции 24 часа, в то время как рост уровня экспрессии гена *TP53* и снижение экспрессии *MDM2*, наблюдаемые нами в случае с использованием 2,4-dihydroxy-2,5-dimethylfuran-3(2H)-one и 2,2,8-trimethyldecahydroazulene-5,6-dicarbaldehyde, отмечается при временной экспозиции 72 часа. Полученные данные подтверждают известный факт о том, что ген *TP53* является геном-супрессором опухолей и транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл [30]. В целом это предполагает, что использованные в эксперименте вторичные метаболиты *P. hybridus* (L.) в первые 24 часа запускают активацию *CASP9* и *CASP3*, а по достижении времени экспозиции 72 часа, когда накапливаются повреждения ДНК, влияют на уровень экспрессии *TP53*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что алкалоид берберин, производные фурфурола и азулена способны оказывать воздействие на опухолевые клетки на уровне ДНК (показатель копийности) и матричной РНК (уровень экспрессии), что

отражается в изменении копийности и экспрессии локусов *CASP8*, *CASP9*, *CASP3*, *BAX*, *BCL2*, *TP53* и *MDM2*. Молекулярные изменения под воздействием этих соединений находят отражение в данных об инициации апоптоза в опухолевых клетках, полученных при помощи метода проточной цитофлуориметрии. По данным теста трипановым синим и проточной цитофлуориметрии, берберин (из всех использованных в эксперименте соединений) обладал наиболее выраженным цитотоксическим действием на клеточную

линию HeLa. В свою очередь, по данным ПЦР в режиме реального времени, производные фурфурола и азулена, выделенные из *P. hybridus* (L.), также, как и берберин, показали наличие эффекта инициации апоптоза. Важно отметить, что использованные в эксперименте соединения *P. hybridus* (L.) ранее активно не исследовались в этом аспекте, что в свою очередь дает основу для проведения дальнейших экспериментов с использованием этих соединений на линиях опухолевых клеток различных нозологий.

Список источников

1. Rosato I, Dalla Zuanna T, Tricarico V, Barbiellini Amidei C, Canova C. Adherence to cervical cancer screening programs in migrant populations: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2200. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032200>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Gado F, Ferrario G, Della Vedova L, Zoanni B, Altomare A, Carini M, et al. Targeting Nrf2 and NF-κB signaling pathways in cancer prevention: The role of apple phytochemicals. *Molecules*. 2023;28(3):1356. <https://doi.org/10.3390/molecules28031356>
4. Alves-Silva JM, Romane A, Efferth T, Salgueiro L. North African Medicinal Plants Traditionally Used in Cancer Therapy. *Front Pharmacol*. 2017 Jun 26;8:383. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00383>
5. Yan Z, Lai Z, Lin J. Anticancer properties of traditional Chinese medicine. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2017;20(5):423–429. <https://doi.org/10.2174/1386207320666170116141818>
6. Habli Z, Toumeh G, Fatfat M, Rahal ON, Gali-Muhtasib H. Emerging cytotoxic alkaloids in the battle against cancer: Overview of molecular mechanisms. *Molecules*. 2017;22(2):250. <https://doi.org/10.3390/molecules22020250>
7. Hsiao YT, Kuo CL, Chueh FS, Liu KC, Bau DT, Chung JG. Curcuminoids induce reactive oxygen species and autophagy to enhance apoptosis in human oral cancer cells. *Am J Chin Med*. 2018;46(5):1145–1168. <https://doi.org/10.1142/s0192415x1850060x>
8. Bernardini S, Tiezzi A, Laghezza Masci V, Ovidi E. Natural products for human health: A historical overview of the drug discovery approaches. *Nat Prod Res*. 2018;32(16):1926–1950. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1356838>
9. Kulinowski Ł, Luca SV, Minceva M, Skalicka-Woźniak K. A review on the ethnobotany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of butterbur species (*Petasites* L.). *J Ethnopharmacol*. 2022;293:115263. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115263>
10. Guo L, Li K, Cui ZW, Kang JS, Son BG, Choi YW. S-Petasin isolated from *Petasites japonicus* exerts anti-adipogenic activity in the 3T3-L1 cell line by inhibiting PPAR-γ pathway signaling. *Food Funct*. 2019;10(7):4396–4406. <https://doi.org/10.1039/c9fo00549h>
11. Wang ZH, Hsu HW, Chou JC, Yu CH, Bau DT, Wang GJ, et al. Cytotoxic effect of s-petasin and iso-s-petasin on the proliferation of human prostate cancer cells. *Anticancer Res*. 2015;35(1):191–199.
12. Guo L, Kang JS, Kang NJ, Choi YW. S-petasin induces apoptosis and inhibits cell migration through activation of p53 pathway signaling in melanoma B16F10 cells and A375 cells. *Arch Biochem Biophys*. 2020;692:108519. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108519>
13. Matsumoto T, Imahori D, Saito Y, Zhang W, Ohta T, Yoshida T, et al. Cytotoxic activities of sesquiterpenoids from the aerial parts of *Petasites japonicus* against cancer stem cells. *J Nat Med*. 2020;74(4):689–701. <https://doi.org/10.1007/s11418-020-01420-x>
14. Lu B, Hu M, Liu K, Peng J. Cytotoxicity of berberine on human cervical carcinoma HeLa cells through mitochondria, death receptor and MAPK pathways, and in-silico drug-target prediction. *Toxicol In Vitro*. 2010;24(6):1482–1490. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2010.07.017>
15. Zhu X, Yue H, Guo X, Yang J, Liu J, Liu J, Wang R, Zhu W. The Preconditioning of Berberine Suppresses Hydrogen Peroxide-Induced Premature Senescence via Regulation of Sirtuin 1. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:2391820. <https://doi.org/10.1155/2017/2391820>
16. Chuang TY, Wu HL, Min J, Diamond M, Azziz R, Chen YH. Berberine regulates the protein expression of multiple tumorigenesis-related genes in hepatocellular carcinoma cell lines. *Cancer Cell Int*. 2017 May 30;17:59. <https://doi.org/10.1186/s12935-017-0429-3>
17. Luo H, Vong CT, Chen H, Gao Y, Lyu P, Qiu L, et al. Naturally occurring anti-cancer compounds: shining from Chinese herbal medicine. *Chin Med*. 2019;14:48. <https://doi.org/10.1186/s13020-019-0270-9>
18. Li J, Liu F, Jiang S, Liu J, Chen X, Zhang S, Zhao H. Berberine hydrochloride inhibits cell proliferation and promotes apoptosis of non-small cell lung cancer via the suppression of the MMP2 and Bcl-2/Bax signaling pathways. *Oncol Lett*. 2018 May;15(5):7409–7414. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8249>
19. Zhong XD, Chen LJ, Xu XY, Liu YJ, Tao F, Zhu MH, et al. Berberine as a potential agent for breast cancer therapy. *Front Oncol*. 2022;12:993775. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.993775>

20. Yao Z, Wan Y, Li B, Zhai C, Yao F, Kang Y, Liu Q, Lin D. Berberine induces mitochondrial mediated apoptosis and protective autophagy in human malignant pleural mesothelioma NCI H2452 cells. *Oncol Rep.* 2018 Dec;40(6):3603–3610. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6757>
21. Rossberg M, Lendle W, Pfleiderer G, Togel A, Dreher EL, Langer E, et al. Chlorinated Hydrocarbons. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.* Weinheim: Wiley-VCH; 2006. https://doi.org/10.1002/14356007.a06_233
22. Кит О. И., Филиппова С. Ю., Тимофеева С. В., Ситковская А. О., Златник Е. Ю., Колпаков С. А., и др. Влияние онколитических штаммов новой неклассифицированной группы ротавирусов человека на лимфоциты периферической крови. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2021;2(3):23–30. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-3>
23. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem.* 1987;162(1):156–159. <https://doi.org/10.1006/abio.1987.9999>
24. Кутилин Д. С., Зинькович М. С., Гусарева М. А., Фаенсон А. В., Карнаухова Е. А., Розенко Л. Я., и др. Копийность генов как фактор устойчивости опухолевых клеток предстательной железы к облучению. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;4:82. <https://doi.org/10.17513/spno.29866>
25. Suzuki N, Johmura Y, Wang TW, Migita T, Wu W, Noguchi R, et al. TP53/p53-FBXO22-TFEB controls basal autophagy to govern hormesis. *Autophagy.* 2021;17(11):3776–3793. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1897961>
26. Warowicka A, Nawrot R, Goździcka-Józefiak A. Antiviral activity of berberine. *Arch Virol.* 2020;165(9):1935–1945. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04706-3>
27. Zhang C, Sheng J, Li G, Zhao L, Wang Y, Yang W, et al. Effects of berberine and its derivatives on cancer: A systems pharmacology review. *Front Pharmacol.* 2020;10:1461. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01461>
28. Liu D, Meng X, Wu D, Qiu Z, Luo H. A natural isoquinoline alkaloid with antitumor activity: Studies of the biological activities of berberine. *Front Pharmacol.* 2019;10:9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00009>
29. Suyatmi S, Mudigdo A, Purwanto B, Indarto D, Hakim FA, Krisnawati DI. Brazilin isolated from caesalpina sappan wood induces intrinsic apoptosis on A549 cancer cell line by increasing p53, caspase-9, and caspase-3. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022;23(4):1337–1343. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2022.23.4.1337>
30. Levine AJ. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(8):471–480. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0262-1>

References

1. Rosato I, Dalla Zuanna T, Tricarico V, Barbiellini Amidei C, Canova C. Adherence to cervical cancer screening programs in migrant populations: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3):2200. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032200>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Gado F, Ferrario G, Della Vedova L, Zoanni B, Altomare A, Carini M, et al. Targeting Nrf2 and NF-κB signaling pathways in cancer prevention: The role of apple phytochemicals. *Molecules.* 2023;28(3):1356. <https://doi.org/10.3390/molecules28031356>
4. Alves-Silva JM, Romane A, Efferth T, Salgueiro L. North African Medicinal Plants Traditionally Used in Cancer Therapy. *Front Pharmacol.* 2017 Jun 26;8:383. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00383>
5. Yan Z, Lai Z, Lin J. Anticancer properties of traditional Chinese medicine. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2017;20(5):423–429. <https://doi.org/10.2174/1386207320666170116141818>
6. Habli Z, Toumeh G, Fatfat M, Rahal ON, Gali-Muhtasib H. Emerging cytotoxic alkaloids in the battle against cancer: Overview of molecular mechanisms. *Molecules.* 2017;22(2):250. <https://doi.org/10.3390/molecules22020250>
7. Hsiao YT, Kuo CL, Chueh FS, Liu KC, Bau DT, Chung JG. Curcuminoids induce reactive oxygen species and autophagy to enhance apoptosis in human oral cancer cells. *Am J Chin Med.* 2018;46(5):1145–1168. <https://doi.org/10.1142/s0192415x1850060x>
8. Bernardini S, Tiezzi A, Laghezza Masci V, Ovidi E. Natural products for human health: A historical overview of the drug discovery approaches. *Nat Prod Res.* 2018;32(16):1926–1950. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1356838>
9. Kulinowski Ł, Luca SV, Minceva M, Skalicka-Woźniak K. A review on the ethnobotany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of butterbur species (*Petasites* L.). *J Ethnopharmacol.* 2022;293:115263. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115263>
10. Guo L, Li K, Cui ZW, Kang JS, Son BG, Choi YW. S-Petasin isolated from *Petasites japonicus* exerts anti-adipogenic activity in the 3T3-L1 cell line by inhibiting PPAR-γ pathway signaling. *Food Funct.* 2019;10(7):4396–4406. <https://doi.org/10.1039/c9fo00549h>
11. Wang ZH, Hsu HW, Chou JC, Yu CH, Bau DT, Wang GJ, et al. Cytotoxic effect of s-petasin and iso-s-petasin on the proliferation of human prostate cancer cells. *Anticancer Res.* 2015;35(1):191–199.
12. Guo L, Kang JS, Kang NJ, Choi YW. S-petasin induces apoptosis and inhibits cell migration through activation of p53 pathway signaling in melanoma B16F10 cells and A375 cells. *Arch Biochem Biophys.* 2020;692:108519. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108519>

13. Matsumoto T, Imahori D, Saito Y, Zhang W, Ohta T, Yoshida T, et al. Cytotoxic activities of sesquiterpenoids from the aerial parts of *Petasites japonicus* against cancer stem cells. *J Nat Med.* 2020;74(4):689–701. <https://doi.org/10.1007/s11418-020-01420-x>
14. Lu B, Hu M, Liu K, Peng J. Cytotoxicity of berberine on human cervical carcinoma HeLa cells through mitochondria, death receptor and MAPK pathways, and in-silico drug-target prediction. *Toxicol In Vitro.* 2010;24(6):1482–1490. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2010.07.017>
15. Zhu X, Yue H, Guo X, Yang J, Liu J, Liu J, Wang R, Zhu W. The Preconditioning of Berberine Suppresses Hydrogen Peroxide-Induced Premature Senescence via Regulation of Sirtuin 1. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:2391820. <https://doi.org/10.1155/2017/2391820>
16. Chuang TY, Wu HL, Min J, Diamond M, Azziz R, Chen YH. Berberine regulates the protein expression of multiple tumorigenesis-related genes in hepatocellular carcinoma cell lines. *Cancer Cell Int.* 2017 May 30;17:59. <https://doi.org/10.1186/s12935-017-0429-3>
17. Luo H, Vong CT, Chen H, Gao Y, Lyu P, Qiu L, et al. Naturally occurring anti-cancer compounds: shining from Chinese herbal medicine. *Chin Med.* 2019;14:48. <https://doi.org/10.1186/s13020-019-0270-9>
18. Li J, Liu F, Jiang S, Liu J, Chen X, Zhang S, Zhao H. Berberine hydrochloride inhibits cell proliferation and promotes apoptosis of non-small cell lung cancer via the suppression of the MMP2 and Bcl-2/Bax signaling pathways. *Oncol Lett.* 2018 May;15(5):7409–7414. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8249>
19. Zhong XD, Chen LJ, Xu XY, Liu YJ, Tao F, Zhu MH, et al. Berberine as a potential agent for breast cancer therapy. *Front Oncol.* 2022;12:993775. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.993775>
20. Yao Z, Wan Y, Li B, Zhai C, Yao F, Kang Y, Liu Q, Lin D. Berberine induces mitochondrial mediated apoptosis and protective autophagy in human malignant pleural mesothelioma NCI H2452 cells. *Oncol Rep.* 2018 Dec;40(6):3603–3610. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6757>
21. Rossberg M, Lendle W, Pfeleiderer G, Togel A, Dreher EL, Langer E, et al. Chlorinated Hydrocarbons. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.* Weinheim: Wiley-VCH; 2006. https://doi.org/10.1002/14356007.a06_233
22. Kit OI, Filippova SYu, Timofeeva SV, Sitkovskaya AO, Zlatnik EYu, Kolpakov SA, et al. Influence of oncolytic strains of a new unclassified group of human rotaviruses on peripheral blood lymphocytes. *South Russian Journal of Cancer.* 2021;2(3):23–30. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-3>
23. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem.* 1987;162(1):156–159. <https://doi.org/10.1006/abio.1987.9999>
24. Kutilin DS, Zinkovich MS, Gusareva MA, Faenson AV, Karnaukhova EA, Rozenko LY, et al. Gene copy number variation as a factor of radiation resistance of prostate tumor cells. *Modern Problems of Science and Education.* 2020;4:82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.29866>
25. Suzuki N, Johmura Y, Wang TW, Migita T, Wu W, Noguchi R, et al. TP53/p53-FBXO22-TFEB controls basal autophagy to govern hormesis. *Autophagy.* 2021;17(11):3776–3793. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1897961>
26. Warowicka A, Nawrot R, Goździcka-Józefiak A. Antiviral activity of berberine. *Arch Virol.* 2020;165(9):1935–1945. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04706-3>
27. Zhang C, Sheng J, Li G, Zhao L, Wang Y, Yang W, et al. Effects of berberine and its derivatives on cancer: A systems pharmacology review. *Front Pharmacol.* 2020;10:1461. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01461>
28. Liu D, Meng X, Wu D, Qiu Z, Luo H. A natural isoquinoline alkaloid with antitumor activity: Studies of the biological activities of berberine. *Front Pharmacol.* 2019;10:9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00009>
29. Suyatmi S, Mudigdo A, Purwanto B, Indarto D, Hakim FA, Krisnawati DI. Brazilin isolated from caesalpina sappan wood induces intrinsic apoptosis on A549 cancer cell line by increasing p53, caspase-9, and caspase-3. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022;23(4):1337–1343. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2022.23.4.1337>
30. Levine AJ. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(8):471–480. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0262-1>

Информация об авторах:

Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, Scopus Author ID: 6603160432

Енин Ярослав Сергеевич ✉ – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4572-1579>, SPIN: 7683-2286, AuthorID: 840050, Scopus Author ID: 57196464479

Буров Олег Николаевич – к.х.н., доцент кафедры природных и высокомолекулярных соединений химического факультета ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-033X>, SPIN: 5269-7656, AuthorID: 642948, Scopus Author ID: 23033004000, ResearcherID: A-8428-2014

Бондаренко Елена Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>, SPIN: 3117-4040, Author ID: 865798, Scopus Author ID: 57200132337

Сагалянц Александр Борисович – к.б.н., заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, Scopus Author ID: 24329773900, ResearcherID: U-5422-2017

Кутилин Денис Сергеевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8942-3733>, SPIN: 8382-4460, AuthorID: 794680, Scopus Author ID: 55328886800

Дзигунова Юлия Викторовна – старший преподаватель кафедры ботаники Академии биологии и биотехнологии им. Д. И. Ивановского ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
SPIN: 2204-2967, AuthorID: 1062681

Ишонина Оксана Георгиевна – к.б.н., заведующая отделом подготовки и переподготовки специалистов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5300-1213>, SPIN: 4051-5165, AuthorID: 612417, Scopus Author ID: 37115461900

Шалашная Елена Владимировна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7742-4918>, SPIN: 2752-0907, AuthorID: 476968, Scopus Author ID: 55144159900, ResearcherID: AAE-4085-2022

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900

Information about authors:

Elena Yu. Zlatnik – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, Scopus Author ID: 6603160432

Yaroslav S. Enin – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4572-1579>, SPIN: 7683-2286, AuthorID: 840050, Scopus Author ID: 57196464479

Oleg N. Burov – Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor, Department of Natural and High Molecular Compounds, Faculty of Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-033X>, SPIN: 5269-7656, AuthorID: 642948, Scopus Author ID: 23033004000, ResearcherID: A-8428-2014

Elena S. Bondarenko – Junior Researcher, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>, SPIN: 3117-4040, Author ID: 865798, Scopus Author ID: 57200132337

Alexander B. Sagakyants – Cand. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, Scopus Author ID: 24329773900, ResearcherID: U-5422-2017

Denis S. Kutilin – Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8942-3733>, SPIN: 8382-4460, AuthorID: 794680, Scopus Author ID: 55328886800

Yulia V. Dzigunova – Senior Lecturer in the Department of Botany at the Academy of Biology and Biotechnology named after D. I. Ivanovsky, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Olga G. Ishonina – Cand. Sci. (Biology), Head of the Department of Training and Retraining of Specialists, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5300-1213>, SPIN: 4051-5165, AuthorID: 612417, Scopus Author ID: 37115461900

Elena V. Shalashnaya – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7742-4918>, SPIN: 2752-0907, AuthorID: 476968, Scopus Author ID: 55144159900, ResearcherID: AAE-4085-2022

Nataliya D. Ushakova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, anesthesiologist-resuscitator, Department of Anesthesiology and Intensive Care, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900

Вклад авторов:

Златник Е. Ю. – редактирование рукописи;
Енин Я. С. – концепция и дизайн исследования, проведение эксперимента, написание рукописи;
Буров О. Н. – выделение и верификация соединений из растительного материала;
Бондаренко Е. С. – проведение цитофлюориметрического анализа;
Сагакянц А. Б. – анализ результатов цитофлюориметрии;
Кутилин Д. С. – редактирование рукописи;
Дзигунова Ю. В. – сбор и определение растительного материала;
Ишонина О. Г. – оформление библиографии, редактирование рукописи;
Шалашная Е. В. – статистическая обработка данных;
Ушакова Н. Д. – редактирование рукописи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Zlatnik E. Yu. – manuscript editing;
Enin Ya. S. – concept and design of the study, experiment, manuscript writing;
Burov O. N. – compound isolation and verification from plant material;
Bondarenko E. S. – cytofluorimetric analysis;
Sagakyants A. B. – cytofluorometry results analysis
Kutulin D. S. – manuscript editing;
Dzigunova Yu. V. – plant material collection and determination;
Ishonina O. G. – bibliography design, manuscript editing;
Shalashnaya E. V. – statistical data processing;
Ushakova N. D. – manuscript editing.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



ОНЛАЙН-ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ РИСКА CORONET И ИНДЕКС КОМОРБИДНОСТИ ЧАРЛСОНА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

А. С. Русанов^{1✉}, М. И. Секачева¹, А. А. Тяжелников²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
✉ rusanov_a_s@staff.sechenov.ru

Резюме

Цель исследования. Сравнить и оценить прогностический потенциал онлайн-инструмента оценки риска CORONET и индекса коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у онкологических пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Результаты основаны на данных 168 историй болезни онкологических пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу COVID-19 на базе Университетских клинических больниц Сеченовского Университета в период с марта 2020 г. по февраль 2022 г. Исследование проводилось в рамках программы Научно-исследовательского центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» Сеченовского Университета, с участием в проекте ESMO-CoCARE Registry. В исследование были включены пациенты, имеющие в анамнезе солидные или гематологические злокачественные опухоли, срок их лечения до начала исследования составил не более 5 лет. Возраст варьировал от 37 до 100 лет, медиана возраста составила 69 лет. Для объективизации выраженности мультиморбидного статуса и прогноза летальных исходов у онкологических пациентов с COVID-19 использовали онлайн-инструмент оценки риска CORONET и индекс коморбидности Чарлсона.

Результаты. Было показано, что статистически значимое влияние на прогноз летального исхода у пациентов с онкологическими заболеваниями оказали: возраст, процент сатурации при поступлении, лечение в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), балльная оценка шкалы тяжести дистресс-синдрома (National Early Warning Score 2 – NEWS2), оценка тяжести течения заболевания по данным компьютерной томографии (КТ), снижение уровня альбумина и тромбоцитов крови, а также рост уровня нейтрофилов крови как в категориальном формате, так и в формате непосредственного значения показателя. Кроме того, было определено, что с ростом числа сопутствующих заболеваний значимо повышается вероятность летального исхода – отношение шансов (ОШ) = 2,162 (ДИ 95 % 1,016–4,600; $p = 0,045$). Балльная оценка по калькулятору CORONET дает одно из самых высоких значений ОШ среди всех установленных статистически значимых предикторов – 20,410 (ДИ 95 % 4,894–85,113; $p < 0,001$). При онкопатологии у пациентов с COVID-19 балльная оценка по индексу Чарлсона показывает статистическую значимость в качестве предиктора летального исхода – ОШ = 1,396 (ДИ 95 % 1,105–1,765; $p = 0,005$).

Заключение. Признаны убедительными полученные преимущества в использовании онлайн-инструмента поддержки принятия решений CORONET перед индексом коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у онкологических пациентов с COVID-19.

Ключевые слова:

COVID-19, онкологические заболевания, коморбидная патология, факторы риска тяжелого течения, CORONET, индекс Чарлсона

Для цитирования: Русанов А. С., Секачева М. И., Тяжелников А. А. Онлайн-инструмент оценки риска CORONET и индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у онкологических пациентов с COVID-19. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(4): 48–58. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-4> EDN: RGFRTR

Для корреспонденции: Русанов Александр Сергеевич – младший научный сотрудник, аспирант Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 119435, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1
E-mail: rusanov_a_s@staff.sechenov.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0658-9130>, SPIN: 4785-2353, AuthorID: 1128527, Scopus Author ID: 57244423900, ResearcherID: AEH-8251-2022

Соблюдение этических стандартов: исследование было одобрено локальным Этическим комитетом Сеченовского Университета (№ 20-21 от 09.12.2021 г.) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Все участники исследования предоставили письменное информированное согласие на участие в этом исследовании.

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» № 075-15-2022-304.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 03.10.2023; одобрена после рецензирования 22.11.2023; принята к публикации 01.12.2023.

CORONET ONLINE RISK ASSESSMENT TOOL AND CHARLSON COMORBIDITY INDEX IN PREDICTING MORTALITY IN CANCER PATIENTS WITH COVID-19

A. S. Rusanov^{1✉}, M. I. Sekacheva¹, A. A. Tyazhelnikov²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

✉ rusanov_a_s@staff.sechenov.ru

Abstract

Purpose of the study. Comparing and evaluating the prognostic potential of the CORONET online risk assessment tool and the Charlson Comorbidity Index in predicting mortality in cancer patients with COVID-19.

Materials and methods. The results are drawn from the data of 168 case histories of cancer patients who were undergoing inpatient treatment for COVID-19 at the University Clinical Hospitals of Sechenov University between March 2020 and February 2022. The study was conducted as part of the program of the world-class research center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare” of Sechenov University, with participation in the ESMO-CoCARE Registry project. Patients with a history of solid or hematologic malignancies were included in the study; their treatment period before the study was 5 years or less. The age ranged from 37 to 100 years, the median age was 69 years. The CORONET online risk assessment tool and the Charlson comorbidity index were used to objectify the severity of multimorbidity status and prognosis of fatal outcomes in cancer patients with COVID-19.

Results. It was demonstrated that statistically significant effects on the prognosis of mortality in patients with cancer were: age, percentage of saturation on admission, treatment in intensive care units (ICU), National Early Warning Score 2 (NEWS2) distress syndrome severity scale score, computed tomography (CT) assessment of disease course severity, decreased blood albumin and platelet counts, and increased blood neutrophil counts in both categorical and immediate indicator value formats. In addition, it was determined that as the number of comorbidities increased, the probability of mortality increased significantly, odds ratio (OR) = 2.162 (CI 95 % 1.016–4.600; $p = 0.045$). The CORONET calculator score yields one of the highest OR values among all established statistically significant predictors, 20.410 (CI 95 % 4.894–85.113; $p < 0.001$). For oncopathology in COVID-19 patients, the Charlson index score shows statistical significance as a predictor of mortality, OR = 1.396 (CI 95 % 1.105–1.765; $p = 0.005$).

Conclusion. The obtained advantages in using the CORONET online decision support tool over the Charlson comorbidity index in predicting mortality in cancer patients with COVID-19 are recognized as convincing.

Keywords:

COVID-19, oncologic diseases, comorbid pathology, risk factors of severe course, CORONET, Charlson index

For citation: Rusanov A. S., Sekacheva M. I., Tyazhelnikov A. A. CORONET online risk assessment tool and Charlson comorbidity index in predicting fatalities in cancer patients with COVID-19. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(4): 48–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-4> EDN: RGFRTR

For correspondence: Aleksandr S. Rusanov – Junior Research Assistant, Postgraduate Student of the Institute of Personalized Oncology Center «Digital Biodesign and Personalized Healthcare», Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Address: 6/1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation

E-mail: rusanov_a_s@staff.sechenov.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0658-9130>, SPIN: 4785-2353, AuthorID: 1128527, Scopus Author ID: 57244423900, ResearcherID: AEH-8251-2022

Compliance with ethical standards: the study was approved by the local Ethical Committee of Sechenov University (No. 20–21 of 09.12.2021) and was conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, ed. 2013). All study participants provided written informed consent to take part in this study.

Funding: this work received financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. This funding was within the framework of state support for establishing and developing the world-class scientific center ‘Digital Biodesign and Personalized Healthcare,’ under grant No. 075-15-2022-304.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 03.10.2023; approved after reviewing 22.11.2023; accepted for publication 01.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Разработка алгоритма прогноза выживаемости и своевременного выявления риска клинического ухудшения состояния пациентов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 с использованием прогностического и информативного инструментария представляет большой научный и практический интерес [1].

Неоднородность клинических проявлений заболевания COVID-19, от легких до крайне тяжелых форм с летальным исходом, осложняет прогноз течения заболевания и выбор тактики ведения пациента [2, 3].

Степень научной разработанности алгоритма прогноза выживаемости онкологических пациентов на фоне и после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 недостаточно высока и основывается в основном на незначительном количестве научных работ отечественных и зарубежных исследователей. Определенный вклад в исследование данных вопросов внесли отечественные ученые. В. Ю. Мареев и соавт. (2020) на основе легко доступных клинических и лабораторных данных, разработали прогностическую Шкалу Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД). Исследователи показали значения шкалы ШОКС–КОВИД для разных степеней тяжести заболевания, а также выделили основные клинические и лабораторные данные, влияющие на тяжесть течения и прогноз COVID-19 [4].

Э. А. Бакин и соавт. (2021) разработали точную и интерпретируемую агрегированную оценку не только для прогнозирования исхода госпитализации (смерть/выписка), но и для ежедневной оценки клинического состояния пациента с COVID-19. В ходе этого исследования были изучены несколько потенциальных предикторов времени до смерти и госпитализации в связи с COVID-19, и результатом стало несколько алгоритмов прогнозирования риска, включая возраст, этническую принадлежность, депривацию, индекс массы тела и сопутствующие заболевания [5].

В. И. Вечорко и соавт. (2022) изучали шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM и qSOFA на предмет прогнозирования тяжести клинических исходов у пациентов с тяжелой формой течения COVID-19, находящихся на лечении в условиях стационара. Шкалы 4C Mortality Score и COVID-GRAM показали наилучшую прогностическую способность [6].

А. В. Сваровская и соавт. (2022) в своих исследованиях оценили клиническую картину и факторы, связанные со смертельным исходом у пациентов, находящихся на стационарном лечении с COVID-19. Было определено, что независимыми факторами госпитальной летальности являются возраст и индекс коморбидности Чарлсона [7].

Однако вышеописанные научные наблюдения выполнялись в основном на выборках пациентов, ориентированных только на инфицированных вирусом SARS-CoV-2 без онкологических заболеваний в анамнезе.

Отдельно следует указать работы зарубежных авторов, содержащие исследовательские материалы по изучаемым вопросам, с включением в исследования онкологических пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. Так, в исследовательской работе W. Liang и соавт. (2020) была разработана оценка риска, основанная на характеристиках пациентов с COVID-19 на момент поступления в больницу, которая может помочь прогнозировать риск возникновения критического развития заболевания у пациента. Предикторами оценки риска были: аномалии рентгенографии грудной клетки, возраст, кровохарканье, одышка, потеря сознания, количество сопутствующих заболеваний, онкологический анамнез, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, уровни лактатдегидрогеназы и прямого билирубина [8].

G. M. Dettorre и соавт. (2021) в многоцентровой когорте больных раком, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, оценили динамические изменения соотношения нейтрофилов/лимфоцитов, тромбоцитов/лимфоцитов; прогностический индекс воспаления OnCovid Inflammatory Score (OIS); модифицированную прогностическую шкалу Глазго и прогностический индекс в отношении особенностей онкологии и инфекции COVID-19, проверяя их прогностический потенциал. Было выявлено, что системное воспаление является подтвержденной прогностической областью у больных раком, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, и может использоваться в качестве предиктора неблагоприятного исхода [9].

В 2020 г. Европейское общество Медицинской онкологии анонсировало международный регистр ESMO-CoCARE. Для реализации сотрудничества между Институтом персонализированной онкологии Сеченовского Университета и Европейским обществом Медицинской онкологии подписано соглашение об участии в международном проекте ESMO Cooperative CARE. Суть совместного проекта заключается во взаимном обмене медицинской информацией о лечении онкологических пациентов от COVID-19 между Сеченовским Университетом и ESMO. Для сбора и структуризации данных использовался опросник ESMO-CoCARE, разработанный на платформе RED-CAP. С июня 2020 г. по настоящее время ведется активная работа с регистром ESMO-CoCARE в рамках программы Научно-исследовательского центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» Сеченовского Университета. В апреле 2022 г. с учетом информационных данных

о 173 онкологических больных с подтвержденным COVID-19, внесенных Институтом персонализированной онкологии Сеченовского Университета в регистр ESMO-CoCARE, был разработан CORONET-калькулятор риска COVID-19 у онкологических пациентов, основанный на сборе, обработке и интерпретации легко доступных анамнестических, клинических и лабораторных данных о пациентах [10, 11].

Цель исследования: сравнить и оценить прогностический потенциал онлайн-инструмента оценки риска CORONET и индекса коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у онкологических пациентов с COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены промежуточные результаты комбинированного наблюдательного (обсервационного) клинического исследования по созданию алгоритма прогноза выживаемости онкологических пациентов на фоне и после перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

В ретроспективный анализ были включены 168 историй болезни онкологических пациентов, находившихся в период с марта 2020 г. по февраль 2022 г. на стационарном лечении по поводу COVID-19 в ковидных отделениях Университетских клинических больниц Сеченовского Университета. Диагноз COVID-19 подтверждался фактом наличия лабораторно подтвержденного инфицирования коронавирусной инфекцией независимо от симптомов, либо же отсутствием лабораторного подтверждения, но наличием стойких симптомов COVID-19, или данных рентгенографии органов грудной клетки, КТ легких, свидетельствующих о наличии вирусной пневмонии SARS-CoV-2. В исследование были включены пациенты, имеющие в анамнезе солидные или гематологические злокачественные опухоли, срок их лечения до начала исследования составил не более 5 лет. Возраст пациентов варьировал от 37 до 100 лет, медиана возраста составила 69 лет. Гендерная характеристика выборки: мужчины – 89 человек (53,0 %), женщины – 79 человек (47,0 %). По результатам исходов заболевания пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа – 147 пациентов, выживших после госпитализации; 2-я группа – 21 пациент с летальным исходом в период госпитализации.

Из медицинской документации были отобраны, комплексно оценены, обобщены и проанализированы следующие показатели: демографические: пол, возраст; антропометрические данные: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ). Временные показатели: количество дней от регистрации первых симптомов COVID-19 до госпитализации (фактор ранней госпита-

лизации); количество дней нахождения в стационаре; количество дней нахождения в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Наличие и локализация злокачественного новообразования (да/нет): рак легкого, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак молочной железы, колоректальный рак, рак кожи, рак почки, рак желудка, рак головы и шеи, лимфо- и гематологические злокачественные заболевания, другие. Лечение онкологического заболевания в анамнезе (да/нет): лекарственная противоопухолевая терапия, хирургическое, радиотерапевтическое. Осложнения во время болезни COVID-19 (да/нет): острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая почечная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, полиорганная недостаточность, сепсис, синдром системного воспалительного ответа. Анамнестические данные (сопутствующие заболевания) (да/нет): ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, заболевания почек, гастроэнтерологические заболевания, ревматоидные заболевания, ожирение, другие заболевания. Лабораторные, клинические, инструментальные данные: уровни показателя в крови альбумина, С-реактивного белка, нейтрофилов, тромбоцитов, лимфоцитов, частота дыхательных движений в покое, сатурация кислорода (SpO₂), температура тела, уровень артериального давления, частота сердечных сокращений, нарушение сознания (да/нет), рентгенография органов грудной клетки; % поражения легких по данным КТ.

В исследовании применялись прогностические онлайн-методики на основе легко доступных анамнестических, клинических и лабораторных данных о пациентах. Шкала оценки статуса функциональной активности онкологического пациента ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Общее состояние онкологических больных (Performance status) в настоящем исследовании оценивалось по шкале ECOG – функциональная активность с точки зрения способности заботиться о себе и физические способности (0–4 балла).

Для универсальной оценки тяжести клинического состояния пациента и прогнозирования исхода заболевания использовалась шкала тяжести дистресс-синдрома NEWS2. Конечный результат вычисляли с учетом простых показателей функционального состояния пациента (частота дыхательных движений, сатурация, систолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, нарушение сознания, температура тела) путем суммирования баллов при помощи таблицы калькулятора [12].

Для объективизации выраженности мультиморбидного статуса в оценке прогноза летальных исходов у онкологических пациентов с COVID-19 приме-

нялся индекс коморбидности Чарлсона. Итоговый показатель которого был получен с учетом возраста пациента путем суммирования баллов, присваиваемых каждому определенному заболеванию, при помощи стандартизированного калькулятора [13].

Кроме того, наше исследование включало использование прогностического онлайн-инструмента CORONET, на основе легко доступных анамнестических, клинических и лабораторных данных: возраст, число коморбидных заболеваний, объективный статус на момент осмотра, уровни альбумина, С-реактивного белка и абсолютные показатели нейтрофилов, тромбоцитов, лимфоцитов. Конечный показатель вычисляли с учетом вышеописанных параметров путем суммирования баллов при помощи таблицы CORONET-калькулятора [14].

Для объективной оценки тяжести клинического состояния и адекватной степени прогноза вероятной тяжести течения COVID-19 у онкологических пациентов, уже находящихся на стационарном лечении, использовались две шкалы, входящие в состав CORONET-калькулятора риска COVID-19 у онкологических пациентов. Первая – шкала тяжести дистресс-синдрома NEWS-2 (Royal College of Physicians. National Early Warning Score 2), модернизированная для пациентов с COVID-19 [15]. Вторая – оригинальная шкала оценки статуса активности пациента по шкале ECOG [16].

Статистический анализ данных. Для анализа прогностического потенциала онлайн-инструмента оценки риска CORONET и индекса коморбидности Чарлсона применялись модели прогнозирования летального исхода при COVID-19, построенные на основе логистического регрессионного анализа. Проверка статистической значимости логистических регрессионных моделей осуществлялась при помощи критерия χ^2 Вальда. Согласованность модели с исходными данными подтверждали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. Для интерпретации параметров логистической регрессии использовалась величина отношения шансов (ОШ). Оценивалось увеличение шансов прогнозируемого события при изменении предиктора на единицу своего измерения. Чувствительность и специфичность моделей оценивалась при помощи ROC-анализа (receiver operating characteristic – операционная характеристика приемника). Интерпретация результатов проводилась при помощи построения ROC-кривых на основании величины показателя AUC (Area under ROC curve – площадь под ROC-кривой), отражающего степень приближенности точности модели к 100 %. Во всех случаях проверки гипотез значимым считали уровень различий $p < 0,05$. При использовании доверительного интервала (ДИ) рассматривался 95 % уровень точности. Для определения оптимального уровня

вероятности для прогнозирования предполагаемого события использовали индекс Юдена. Статистическая обработка данных проводилась с применением программы IBM SPSS Statistics 26 (Chicago, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ предполагаемых предикторов летального исхода при COVID-19 всей выборки пациентов с онкологическими заболеваниями.

Статистически значимое влияние на прогноз летального исхода у пациентов с онкологическими заболеваниями оказал факт прохождения лечения в ОИТ – ОШ = 204,000 (ДИ 95 % 42,058–989,501; $p < 0,001$), возраст – ОШ = 1,053 (ДИ 95 % 1,009–1,100; $p = 0,019$) и процент сатурации при поступлении – ОШ = 0,908 (ДИ 95 % 0,834–0,989; $p = 0,027$).

У пациентов с онкопатологией при оценке тяжести течения COVID-19 статистически значимыми предикторами летальности являлись балльная оценка NEWS2 – ОШ = 1,243 (ДИ 95 % 1,006–1,534; $p = 0,044$) и ее категориальная интерпретация – ОШ = 2,174 (ДИ 95 % 1,077–4,390; $p = 0,030$). Также значимую роль в однофакторном анализе предикторов летальности от COVID-19 при онкопатологии играла оценка тяжести течения заболевания по КТ. В данной оценке использовались 3 степени: среднетяжелая – ОШ = 0,865 (ДИ 95 % 0,322–2,323; $p = 0,774$), тяжелая – ОШ = 2,692 (ДИ 95 % 1,070–6,777; $p = 0,035$) и критическая – ОШ = 2,500 (ДИ 95 % 0,466–13,418; $p = 0,285$). При утяжелении картины по данным КТ растет риск летального исхода – ОШ = 1,913 (ДИ 95 % 1,107–3,305; $p = 0,020$).

Результаты однофакторного регрессионного анализа прогнозирования летального исхода у онкологических пациентов с COVID-19 на основании оценки показателей крови продемонстрировали, что прогностически значимыми для летального исхода были снижение категории уровня альбумина – ОШ = 0,321 (ДИ 95 % 0,128–0,803; $p = 0,015$), и рост уровня нейтрофилов крови в категориальном формате – ОШ = 2,436 (ДИ 95 % 1,362–4,356; $p = 0,003$) и в формате непосредственного значения показателя – ОШ = 1,136 (ДИ 95 % 1,019–1,265; $p = 0,022$), а также снижение уровня тромбоцитов крови – ОШ = 0,993 (ДИ 95 % 0,987–0,999; $p = 0,042$).

Кроме того, вероятность летального исхода статистически значимо увеличивается при гипертонической болезни – ОШ = 3,187 (ДИ 95 % 1,022–9,938; $p = 0,046$) и при наличии ишемической болезни сердца – ОШ = 3,250 (ДИ 95 % 1,263–8,363; $p = 0,015$). Статистически значимым предиктором летального исхода при COVID-19 у онкологических пациентов является также

число сопутствующих заболеваний. С ростом степени коморбидности патологии значительно повышается вероятность летального исхода – ОШ = 2,162 (ДИ 95 % 1,016–4,600; $p = 0,045$). Взаимосвязь с коморбидностью находит свое отражение в значимом повышении вероятности летального исхода при наличии других заболеваний, не вошедших в первоначальный список – ОШ = 8,824 (ДИ 95 % 1,149–67,774; $p = 0,036$).

При проведении однофакторного анализа использования индекса Чарлсона и калькулятора CORONET для прогнозирования летального исхода пациентов с COVID-19 помимо использования непосредственной балльной оценки в рамках данных критериев была применена интерпретация результатов подсчетов показателей в виде категорий. Для индекса Чарлсона использовалась следующая интерпретация: низкий риск смерти – 0 баллов; средний риск смерти – 1–2 балла; высокий риск смерти – 3 балла. Для калькулятора CORONET рассматривали следующие категории: низкий риск тяжелого течения – 0,0–1,0 балл; средний риск тяжелого течения – 1,01–2,3 балла; и высокий риск – 2,31–3,0 балла. При онкопатологии у пациентов с COVID-19 балльная оценка по индексу Чарлсона показывает статистическую значимость в качестве предиктора летального исхода – ОШ = 1,396 (ДИ 95 % 1,105–1,765; $p = 0,005$), при этом категориальная интерпретация индекса Чарлсона не дает статистически значимого прогноза.

Результаты расчета при помощи калькулятора CORONET при онкопатологии являются статистически значимым предиктором летального исхода. При категориальной оценке показатель ОШ растет с повышением категории – ОШ = 4,714 (ДИ 95 % 1,765–12,592;

$p = 0,002$). Балльная оценка по калькулятору CORONET дает одно из самых высоких значений ОШ среди всех установленных статистически значимых предикторов – 20,410 (ДИ 95 % 4,894–85,113; $p < 0,001$).

У пациентов с онкопатологией при помощи ROC-анализа был проведен сравнительный анализ использования для прогнозирования летального исхода при COVID-19 на основании оценок индекса Чарлсона и калькулятора CORONET (рис. 1). При этом результаты прогнозирования летального исхода при помощи категориальной оценки по индексу Чарлсона находятся несколько ниже удовлетворительного уровня качества прогностической модели, о чем свидетельствует значение площади под кривой $0,595 \pm 0,034$ (ДИ 95 % 0,529–0,661; $p = 0,005$). Категориальная оценка по калькулятору CORONET дает показатели, характерные для среднего уровня качества прогностической модели – площадь под кривой составляет $0,658 \pm 0,062$ (ДИ 95 % 0,535–0,780; $p = 0,019$).

При анализе результатов прогнозирования летального исхода при COVID-19 у пациентов с онкопатологией с использованием балльных оценок индекса Чарлсона и калькулятора CORONET (рис. 2), обращает на себя внимание то, что использование балльной оценки по калькулятору CORONET позволяет достигнуть очень хорошего качества прогностической модели по показателю площади под кривой – $0,830 \pm 0,040$ (ДИ 95 % 0,752–0,907; $p < 0,001$), при этом результаты прогнозирования при помощи баллов индекса Чарлсона находятся на хорошем уровне качества модели – $AUC = 0,707 \pm 0,058$ (ДИ 95 % 0,593–0,820; $p = 0,002$).

Установлено, что различие показателей площади под кривой между данными индексами является ста-

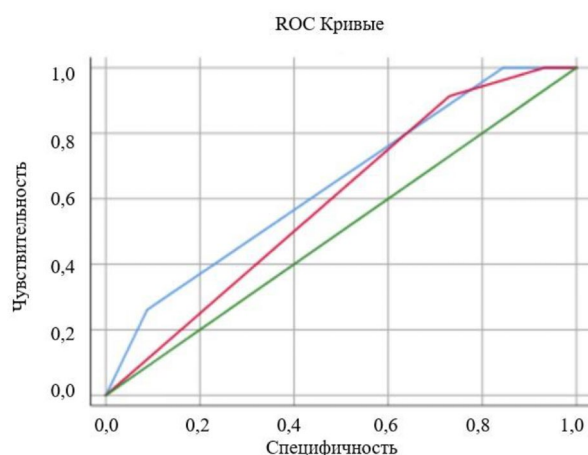


Рис. 1. ROC-кривые прогнозирования летального исхода при COVID-19 у пациентов с онкопатологией с использованием категориальных оценок индекса Чарлсона (красная линия), калькулятора CORONET (голубая линия) и опорной линии (зеленая линия).

Fig. 1. ROC curves predicting mortality in COVID-19 in patients with cancer using categorical ratings of the Charlson index (red line), CORONET calculator (blue line) and reference line (green line).

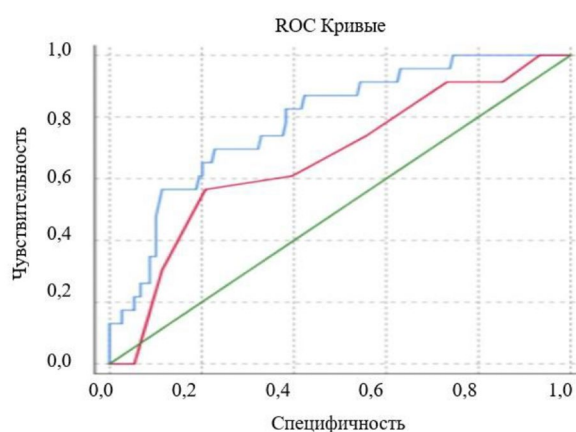


Рис. 2. ROC-кривые прогнозирования летального исхода при COVID-19 у пациентов с онкопатологией с использованием балльных оценок индекса Чарлсона (красная линия), калькулятора CORONET (голубая линия) и опорной линии (зеленая линия).

Fig. 2. ROC curves predicting COVID-19 mortality in patients with oncopathology using Charlson index score (red line), CORONET calculator (blue line), and reference line (green line).

статистически значимым ($p = 0,048$), что указывает на более высокую прогностическую ценность калькулятора CORONET по сравнению с индексом Чарлсона в однофакторном анализе прогнозирования летального исхода при COVID-19 у пациентов с онкопатологией.

При сравнении параметров однофакторных моделей по оптимальным точкам отсечения, выбранным на основании индекса Юдена, для модели, построенной на основании индекса Чарлсона, чувствительность в точке отсечения составила 57,1 %, специфичность – 79,6 %. Для модели с использованием балльной оценки калькулятора CORONET чувствительность составила 90,5 %, специфичность – 61,9 %.

Логистическая регрессионная модель прогнозирования летального исхода при COVID-19 у пациентов с онкопатологией при помощи калькулятора CORONET может быть представлена следующим уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-7,863 + 3,016 x_1)}}$$

где:

p – вероятность летального исхода, e – основание натурального логарифма (2,72),

x_1 – значение балльной оценки по калькулятору CORONET.

Модель статистически значима ($\chi^2 = 25,885$; $p < 0,001$) и является согласованной с исходными данными по критерию Хосмера-Лемешев ($\chi^2 = 4,573$; $p = 0,802$). Коэффициент детерминации регрессионной модели составил 0,276, что означает, что данный фактор статистически значимо объясняет 27,6 % дисперсии вероятности летальных исходов у больных с онкологической патологией.

ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве проведенных исследований пожилой возраст, более высокие оценки статуса функциональной активности онкологического пациента по шкале ECOG, активный рак, насыщение периферических сосудов кислородом (% сатурации), лабораторные параметры (нейтрофилы, лимфоциты и уровень альбумина), уровень сознания, и наличие других сопутствующих заболеваний, таких как ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания или сердечно-сосудистые факторы риска, были в значительной степени связаны со смертностью от заболевания COVID-19 [17–20].

Метаанализ из 32 исследований и 46 499 пациентов с COVID-19 (1776 больных раком) продемонстрировал более высокий уровень поступления в отделения интенсивной терапии (относительный риск (ОР) = 1,56; 95 % ДИ 1,31–1,87) и уровень смертности (ОР = 1,66; 95 % ДИ 1,33–2,07) для онкологических па-

циентов по сравнению с больными, не страдающими опухолевой патологией. Показано, что для пациентов в возрасте старше 65 лет общая смертность между онкологическими и неонкологическими пациентами была соизмерима, что свидетельствует о сильном влиянии одного только возраста на смерть, связанную с COVID-19 [21].

В проведенном нами исследовании величина ОШ летального исхода у онкологических пациентов с COVID-19, проходивших лечение в отделениях интенсивной терапии, составила 204,000 (ДИ 95 % 42,058–989,501; $p < 0,001$), что и предопределило предиктивность этого показателя.

Для логистической регрессионной модели с использованием балльной оценки калькулятора CORONET в нашем исследовании у онкологических пациентов, при нахождении на стационарном этапе лечения, чувствительность составила 90,5 %, специфичность – 61,9 %. Это в допустимой мере соотносится с ранее проведенными исследованиями по достижению чувствительности и специфичности в прогнозировании смертности онкологических пациентов на этапе принятия решения о госпитализации в ковидные отделения [11].

По данным четырех систематических обзоров, представленных в медицинских научных базах MEDLINE, Embase и CINAHL было показано, что индекс Чарлсона успешно применяется у больных с широким профилем заболеваний путем оценки коморбидной патологии. Индекс имеет устойчивый потенциал в прогнозировании отдаленной летальности [22–25].

В нашем исследовании категориальная интерпретация индекса Чарлсона не дала статистически значимого прогноза, однако балльная оценка показала статистическую значимость в качестве предиктора летального исхода – ОШ = 1,396 (ДИ 95 % 1,105–1,765; $p = 0,005$). Эта информация позволяет предположить, что данный диагностический онлайн-инструмент эффективнее работает на выборке пациентов с COVID-19 без приоритета в анамнезе онкозаболеваний, что подтверждается недавними научными исследованиями [7].

В целом, мы независимо подтвердили результаты ранее опубликованных наблюдений за анализируемыми переменными, связанными с COVID-19, у онкологических пациентов. Проведенное нами исследование обосновывает необходимость коррекции организации практической работы и выбора на основе легко доступных анамнестических, клинических и лабораторных данных, используемых в повседневной клинической практике наиболее точных прогностических онлайн-инструментов.

Ограничением данной работы является небольшой размер выборки. Кроме того, ограничениями

являются ретроспективный характер исследования и отсутствие валидации модели на независимой выборке.

На момент публикации промежуточного анализа исследование продолжается. Для окончательных выводов по созданию алгоритма прогноза выживаемости онкологических пациентов на фоне и после перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в настоящее время проводится проспективное исследование на этой же выборке пациентов после выписки из инфекционных (коронавирусных) стационаров. Планируется в динамике (с момента постановки диагноза COVID-19 по настоящее время) оценить течение онкологического процесса (прогноз выживаемости) с учетом проводимого лечения, типа, стадии, локализации, статуса рака, в том числе тяжести течения коронавирусной инфекции и развития постковидного синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее информативными предикторами тяжелых исходов при нахождении на стационарном лечении у онкологических пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, являются: число сопутствующих

заболеваний, возраст, балльная оценка по шкале NEWS2, процент сатурации при поступлении, нахождение на лечении в ОИТ, оценка тяжести течения заболевания по КТ, показатели уровней альбумина, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов крови, наличие гипертонической и ишемической болезни сердца.

В данном исследовании выполнена сравнительная оценка прогностического потенциала онлайн-инструмента оценки риска CORONET и индекса коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у онкологических пациентов с COVID-19.

Нами установлено, что несмотря на то, что индекс Чарлсона успешно апробирован и применяется для прогнозирования исходов заболевания у больных с коморбидной патологией, он уступает по точности прогноза исхода заболевания прогностическому онлайн-инструменту CORONET у онкологических больных. Онлайн-инструмент CORONET, как приоритетная модель оценки риска позволит клиницистам оперативно прогнозировать летальные исходы у онкологических пациентов с COVID-19 и своевременно корректировать тактику их лечения на фоне и после перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Список источников

1. Попова К. Н., Жуков А. А., Зыкина И. Л., Трошанский Д. В., Тюрин И. Н., Проценко Д. Н. Шкала NEWS2 в практике работы инфекционного госпиталя для больных COVID-19. Внедрение и результаты. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021;18(1):7–16. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16>
2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report–46. [Internet]. Доступно по: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf>. Дата обращения: 20.06.2023
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
4. Мареев В. Ю., Бергамбекова Ю. Л., Мареев Ю. В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). Кардиология. 2020;60(11):35–41. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1439>
5. Bakin EA, Stanevich OV, Chmelevsky MP, Belash VA, Belash AA, Savateeva GA, et al. A Novel Approach for COVID-19 Patient Condition Tracking: From Instant Prediction to Regular Monitoring. Front Med. 2021;8:744652. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.744652>
6. Вечорко В. И., Аверков О. В., Гришин Д. В., Зимин А. А. Шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3103. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3103>
7. Сваровская А. В., Шабельский А. О., Левшин А. В. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2022;27(3):4711. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4711>
8. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. JAMA Intern Med. 2020 Aug 1;180(8):1081–1089. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>
9. Dettorre GM, Dolly S, Loizidou A, Chester J, Jackson A, Mukherjee U, et al. Systemic pro-inflammatory response identifies patients with cancer with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infection: the OnCovid Inflammatory Score. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2021;9:e002277. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002277>
10. Castelo-Branco L, Tsourti Z, Gennatas S, Rogado J, Sekacheva M, Viñal D, et al. COVID-19 in patients with cancer: first report of the ESMO international, registry-based, cohort study (ESMO-CoCARE). ESMO Open. 2022 Jun;7(3):100499. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100499>

11. Lee RJ, Wysocki O, Zhou C, Shotton R, Tivey A, Lever L, et al. Establishment of CORONET, COVID-19 Risk in Oncology Evaluation Tool, to Identify Patients With Cancer at Low Versus High Risk of Severe Complications of COVID-19 Disease On Presentation to Hospital. *JCO Clin Cancer Inform*. 2022 May;6: e2100177. <https://doi.org/10.1200/cci.21.00177>
12. National Early Warning Score (NEWS) 2. [Internet]. Доступно по: <https://www.mdcalc.com/calc/10083/national-early-warning-score-news-2>. Дата обращения: 20.06.2023
13. Charlson Comorbidity Index (CCI) [Internet]. Доступно по: <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci>. Дата обращения: 21.06.2023
14. COVID-19 Risk in Oncology Evaluation Tool. [Internet]. Доступно по: <https://coronet.manchester.ac.uk/>. Дата обращения: 23.06.2023
15. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units- the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2):357–360. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05954-2>
16. Бузиашвили Ю. И., Стилиди И. С., Асымбекова Э. У., Мацкеплишвили С. Т., Тугеева Э. Ф., Ахмедярова Н. К., и др. Комплексная оценка качества жизни у пациентов во время проведения неoadъювантной химиотерапии. *Медицинский алфавит*. 2022;(13):26–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-26-31>
17. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidneydisease, andhigh-cholesterol with COVID-19 diseases everity and fatality: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1133–1142. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.005>
18. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
19. Grivas P, Khaki AR, Wise-Draper TM, French B, Hennessy C, Hsu CY, et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol*. 2021 Jun;32(6):787–800. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.024>
20. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score *BMJ* 2020;370:m3339. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3339>
21. Giannakoulis VG, Papoutsis E, Siempos II. Effect of Cancer on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Patient Data. *JCO Glob Oncol*. 2020 Jun;6:799–808. <https://doi.org/10.1200/go.20.00225>
22. Soh CH, UI Hassan SW, Sacre J, Maier AB. Morbidity Measures Predicting Mortality in Inpatients: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(4):462–468.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.001>
23. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, Valderas JM, Salisbury C. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Ann Fam Med*. 2012;10(2):134–141. <https://doi.org/10.1370/afm.1363>
24. Lee ES, Koh HL, Ho EQ, Teo SH, Wong FY, Ryan BL, et al. Systematic review on the instruments used for measuring the association of the level of multimorbidity and clinically important outcomes. *BMJ Open*. 2021;11(5):e041219. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041219>
25. Oemrawsingh A, Swami N, Valderas JM, Hazelzet JA, Pusic AL, Gliklich RE, et al. Patient-Reported Morbidity Instruments: A Systematic Review. *Value Health*. 2020 Jun;23(6):791–811. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.02.006>

References

1. Popova KN, Zhukov AA, Zykina IL, Troschanskiy DV, Tyurin IN, Protsenko DN. NEWS2 score in the practice of infectious diseases hospital in COVID-19 patients. Implementation and results. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(1):7–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16>
2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report–46. [Internet]. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf>. Accessed: 20.06.2023
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
4. Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19? Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS-COVID). *Kardiologiya*. 2020;60(11):35–41. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1439>
5. Bakin EA, Stanevich OV, Chmelevsky MP, Belash VA, Belash AA, Savateeva GA, et al. A Novel Approach for COVID-19 Patient Condition Tracking: From Instant Prediction to Regular Monitoring. *Front Med*. 2021;8:744652. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.744652>
6. Vechorko VI, Averkov OV, Grishin DV, Zimin AA. NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick scales as outcomes assessment tools for severe COVID-19 (pilot retrospective cohort study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3103. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3103>

7. Svarovskaya AV, Shabelsky AO, Levshin AV. Charlson comorbidity index in predicting deaths in COVID-19 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4711. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4711>
8. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Aug 1;180(8):1081–1089. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>
9. Dettorre GM, Dolly S, Loizidou A, Chester J, Jackson A, Mukherjee U, et al. Systemic pro-inflammatory response identifies patients with cancer with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infection: the OnCovid Inflammatory Score. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021;9:e002277. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002277>
10. Castelo-Branco L, Tsourtis Z, Gennatas S, Rogado J, Sekacheva M, Viñal D, et al. COVID-19 in patients with cancer: first report of the ESMO international, registry-based, cohort study (ESMO-CoCARE). *ESMO Open*. 2022 Jun;7(3):100499. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100499>
11. Lee RJ, Wysocki O, Zhou C, Shotton R, Tivey A, Lever L, et al. Establishment of CORONET, COVID-19 Risk in Oncology Evaluation Tool, to Identify Patients With Cancer at Low Versus High Risk of Severe Complications of COVID-19 Disease On Presentation to Hospital. *JCO Clin Cancer Inform*. 2022 May;6: e2100177. <https://doi.org/10.1200/cci.21.00177>
12. National Early Warning Score (NEWS) 2. [Internet]. Available at: <https://www.mdcalc.com/calc/10083/national-early-warning-score-news-2>. Accessed: 20.06.2023
13. Charlson Comorbidity Index (CCI) [Internet]. Available at: <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci>. Accessed: 21.06.2023
14. COVID-19 Risk in Oncology Evaluation Tool. [Internet]. Available at: <https://coronet.manchester.ac.uk/>. Accessed: 23.06.2023
15. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units- the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2):357–360. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05954-2>
16. Buziashvili II, Stilidi IS, Asymbekova EU, Mackepilishvili ST, Tugeeva EF, Ahmedyarova NK, et al. Comprehensive assessment of quality of life in patients during neoadjuvant chemotherapy. *Medical alphabet*. 2022;(13):26–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-26-31>
17. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 diseases severity and fatality: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1133–1142. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.005>
18. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
19. Grivas P, Khaki AR, Wise-Draper TM, French B, Hennessy C, Hsu CY, et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol*. 2021 Jun;32(6):787–800. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.024>
20. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score *BMJ* 2020;370:m3339. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3339>
21. Giannakoulis VG, Papoutsis E, Siempos II. Effect of Cancer on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Patient Data. *JCO Glob Oncol*. 2020 Jun;6:799–808. <https://doi.org/10.1200/go.20.00225>
22. Soh CH, UI Hassan SW, Sacre J, Maier AB. Morbidity Measures Predicting Mortality in Inpatients: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(4):462–468.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.001>
23. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, Valderas JM, Salisbury C. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Ann Fam Med*. 2012;10(2):134–141. <https://doi.org/10.1370/afm.1363>
24. Lee ES, Koh HL, Ho EQ, Teo SH, Wong FY, Ryan BL, et al. Systematic review on the instruments used for measuring the association of the level of multimorbidity and clinically important outcomes. *BMJ Open*. 2021;11(5):e041219. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041219>
25. Oemrawsingh A, Swami N, Valderas JM, Hazelzet JA, Pusic AL, Gliklich RE, et al. Patient-Reported Morbidity Instruments: A Systematic Review. *Value Health*. 2020 Jun;23(6):791–811. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.02.006>

Информация об авторах:

Русанов Александр Сергеевич [✉] – младший научный сотрудник, аспирант Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0658-9130>, SPIN: 4785-2353, AuthorID: 1128527, Scopus Author ID: 57244423900, ResearcherID: AEH-8251-2022

Секачева Марина Игоревна – д.м.н., профессор, директор Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, SPIN: 4801-3742, AuthorID: 631044, Scopus Author ID: 24342526600, ResearcherID: AAP-7426-2020

Тяжельников Андрей Александрович – д.м.н., доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. акад. Ю. П. Лисицына педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2191-0623>, SPIN: 4251-4544, AuthorID: 456585, Scopus Author ID: 57200694228, ResearcherID: ACK-4489-2022

Information about authors:

Aleksandr S. Rusanov ✉ – Junior Research Assistant, Postgraduate Student of the Institute of Personalized Oncology Center «Digital Biodesign and Personalized Healthcare», Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0658-9130>, SPIN: 4785-2353, AuthorID: 1128527, Scopus Author ID: 57244423900, ResearcherID: AEH-8251-2022

Marina I. Sekacheva – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Director of the Institute of Personalized Oncology Center «Digital Biodesign and Personalized Healthcare», Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, SPIN: 4801-3742, AuthorID: 631044, Scopus Author ID: 24342526600, ResearcherID: AAP-7426-2020

Andrey A. Tyazhelnikov – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Public Health and Health Care named after Academician Y. P. Lisitsyn, Faculty of Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2191-0623>, SPIN: 4251-4544, AuthorID: 456585, Scopus Author ID: 57200694228, ResearcherID: ACK-4489-2022

Вклад авторов:

Русанов А. С. – развитие методологии, концепции статьи; сбор, анализ, статистическая обработка, обоснование выводов, написание основной части текста;

Секачева М. И. – научное руководство, разработка основы концепции статьи; Тяжельников А. А. – разработка концепции статьи, формализация и анализ полученных данных.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Rusanov A. S. – methodology development, article concept; data collection, analysis, statistical processing, conclusions justification, writing the main part of the text;

Sekacheva M. I. – scientific guidance, development of the basis for the article concept;

Tyazhelnikov A. A. – article concept development, formalization and analysis of the data obtained.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



ТРАНСПЛАНТАЦИЯ МИТОХОНДРИЙ ИЗ КЛЕТОК ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ЧЕЛОВЕКА КАК МЕТОД ФОРМИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА В ЛЕГКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Нескубина✉

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Получение опухолевых очагов рака легкого в организме мышей Balb/c Nude путем трансплантации митохондрий, изолированных из злокачественной опухоли человека.

Материалы и методы. Митохондрии рака легкого человека выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге. Митохондриальные образцы разводили 0,9 % раствором NaCl до концентрации белка 3 мг на одно животное. Мышам-самцам линии Balb/c Nude ($n = 6$) в хвостовую вену однократно трансплантировали митохондрии рака легкого. Контролем служили мыши-самцы линии Balb/c Nude ($n = 4$), которым однократно в хвостовую вену вводили 0,4 мл физиологического раствора. Всех животных умерщвляли путем декапитации на гильотине через 4 мес. после внутривенной трансплантации митохондрий, изолированных из рака легкого.

Результаты. После введения митохондрий в хвостовую вену мышей не обнаружено изменения поведения животных, окраски покровов; не возникало проблем с дыханием, а также аллергических реакций на введение чужеродного белка. Проблемы с дыханием у мышей с трансплантацией митохондрий возникли в период с 113-х по 123-и сутки, тогда же когда отмечено падение массы тела примерно ≥ 25 %. На препаратах легкого мыши-самца линии Balb/c Nude четко просматривались опухолевые узлы, которые представлены солидными структурами, состоящими из полей, ячеек и тяжелей из плотно прилегающих атипичных полиморфных клеток сквамозного эпителия со слабо развитой цитоплазмой, близкие к патоморфологической картина рака легкого человека. Признаками аденокарциномы служили железисто- и сосочкоподобные структуры и комплексы клеток с крупными ядрышками. Клетки сквамозного эпителия характеризовались выраженной атипией и полиморфизмом. Форма ядер у большинства клеток была неправильная, достигающая больших размеров, окраска неоднородная, ядрышки укрупнены. С достаточно высокой частотой встречались многоядерные клетки, а также патологические митозы с четко обозначенными фигурами деления, что свидетельствовало об их пролиферативной активности.

Заключение. Применение внутривенной трансплантации митохондрий, изолированных из злокачественной опухоли легкого человека, у мышей-самцов линии Balb/c Nude вызывает рост и развитие в организме злокачественных очагов. Этот ранее не известный факт в экспериментальной онкологии, позволяющий проводить изучение новых свойств митохондрий клеток рака человека.

Ключевые слова:

митохондрии, внутривенная трансплантация митохондрий, рак легкого человека, морфологические исследования, мыши-самцы Balb/c Nude

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В. Трансплантация митохондрий из клеток злокачественной опухоли человека как метод формирования опухолевого роста в легких лабораторных животных. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(4): 59–69. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-5> EDN: NDLLNM

Для корреспонденции: Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

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

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581–8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731–2019

Соблюдение этических стандартов: работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 24.12.2019, был одобрен протокол исследования (протокол этического комитета № 15/75) по работе с мышами линии Balb/c Nude.

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От пациента получено подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально-полезных целях.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 08.08.2023; одобрена после рецензирования 17.11.2023; принята к публикации 01.12.2023.

TRANSPLANTATION OF MITOCHONDRIA FROM HUMAN MALIGNANT TUMOR CELLS AS A METHOD OF TUMOR GROWTH FORMATION IN THE LUNGS OF LABORATORY ANIMALS

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Neskubina✉

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Obtaining lung cancer tumors in Balb/c Nude mice by transplantation of mitochondria isolated from human malignant tumors.

Materials and methods. Human lung cancer mitochondria were isolated using differential centrifugation on a high-speed refrigerated centrifuge. Mitochondrial samples were diluted with 0.9 % NaCl solution to a protein concentration of 3 mg per animal. Freshly isolated lung cancer mitochondria were once transplanted into the tail vein of male Balb/c Nude mice ($n = 6$) at the rate of 3 mg of protein per 1 animal in 0.4 ml of saline. Male mice of Balb/c Nude line ($n = 4$), which were injected with 0.4 ml of physiological solution into the tail vein once a day, served as a control group. All animals were killed by guillotine decapitation 4 months after intravenous transplantation of mitochondria isolated from lung cancer.

Results. After the introduction of mitochondria into the tail vein of mice, no changes were found in the animals' behavior, coloration of coverings. No respiratory problems, and no allergic reactions to the introduction of foreign protein were detected. Respiratory problems in mice with mitochondrial transplantation occurred between days 113 and 123, when a drop in body weight $\geq 25\%$ was observed. A uniform formation of tumor nodes together with an active filling of the lung space with blood was clearly visible on lung preparations of a Balb/c Nude male mouse after intravenous transplantation of mitochondria from the lung of a patient with non-keratinizing squamous cell carcinoma. Similar characteristics of tumor growth in the lung parenchyma of the patient and Balb/c Nude mice as direct recipients of tumor mitochondria involved solid structures consisting of fields, cells and strands of tightly fitting atypical polymorphic cells of the squamous epithelium with poorly developed cytoplasm. In addition, signs of adenocarcinoma included glandular and papillary-like structures and cell complexes with large nucleoli. Squamous epithelial cells were characterized by severe atypia and polymorphism. The shape of the nuclei was irregular in most cells, with large sizes, the color was heterogeneous, and the nucleoli were enlarged. Multinucleated cells, as well as pathological mitoses with clearly marked division figures, which testified to their proliferative activity, were encountered with a rather high frequency.

Conclusions. Application of intravenous transplantation of mitochondria isolated from malignant human lung tumor in male mice of Balb/c Nude line causes growth and development of malignant foci in male Balb/c Nude mice. This is previously unknown fact in experimental oncology, allowing the study of new properties of mitochondria of human cancer cells.

Keywords:

mitochondria, intravenous transplantation of mitochondria, lung cancer, male Balb/c Nude mice, morphological studies

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Neskubina I. V. Transplantation of mitochondria from human malignant tumor cells as a method of tumor growth formation in the lungs of laboratory animals. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(4): 59–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-5> EDN: NDLLNM

For correspondence: Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: neskubina.irina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581–8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731–2019

Compliance with ethical standards: work with animals was conducted in accordance with the rules of the «European Convention for the Protection of Animals Used in Experiments» (Directive 86/609/EEC) and the Declaration of Helsinki. It also complied with the «International Recommendations for Conducting Biomedical Research Using Animals» and the order of the Ministry of Health of Russia from June 19, 2003, No. 267 «On Approval of the Rules of Laboratory Practice». The Bioethics Commission of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia approved the research protocol (ethics committee protocol No. 15/75) on December 24, 2019, for work with Balb/c Nude mice.

The ethical principles outlined in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 (ed. 2013), were followed in this work. Signed informed consent was obtained from the patient for the collection and transfer of biological material for scientific research, and for governmental assignments serving public and socially beneficial purposes.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 08.08.2023; approved after reviewing 17.11.2023; accepted for publication 01.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легкого (РЛ), также известный как бронхогенная карцинома, представляет собой возникающую в легочной паренхиме или внутри бронхов злокачественную опухоль. Развитие РЛ связано со сложными и множественными факторами и генами [1, 2]. На данный момент известно о существовании более 50 подтипов рака легких, классифицируемых на мелко-клеточный рак легкого (SCLC) и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), на долю которых приходится 15 % и 85 % случаев рака легких соответственно. Установлено несколько типов NSCLC, включая аденокарциному легкого (LUAD) – 40–50 % и плоскоклеточный рак легкого (LUSC) – 30 % [1].

На сегодняшний день разработано значительное количество доклинических моделей для исследования РЛ, включая традиционные клеточные линии (A549, SK-MES-1, HCC827) и генетически модифицированные модели мышей (GEMM), которые остаются основными инструментами для начальной разработки лекарств [3].

Современные исследования, основанные на моделях PDX, открыли новый путь для лечения рака, преодолев ограничения, присущие традиционным клеточным моделям [4]. Для разработки моделей PDX требуются мыши с иммунодефицитом, т.к. мыши с неповрежденной иммунной системой будут уничтожать имплантированную опухолевую ткань. Имплантируемыми тканями в организм животных с уязвленной иммунной системой могут быть клетки из биоптатов пациента, а также опухолевые клетки, полученные из асцита или плевральной жидкости. Ткани для имплантации состоят из небольших сгустков размером 1–3 мм или суспензий отдельных клеток, полученных путем размельчения небольших фрагментов ткани. Эктопическая или ортотопическая трансплантация традиционно выполняется с помощью подкожной инъекции. Учитывая ограниченное пространство опухоли, трансплантат не растет не только в правильном анатомическом месте, но и микроокружении, а значит, это не может быть подходящим методом для исследования метастазирования опухоли. Для сравнения биологии трансплантата и лекарственной реакции на модели *in situ* и эктопической модели требуется дифференциальный дисплейный анализ [1]. Приоритет следует отдать инъекции в хвостовую вену для воспроизведения ортотопической модели трансплантации при изучении метастазирования опухоли.

Митохондрии – это важнейшие органеллы, отвечающие за выживание клеток и апоптоз. Здоровые митохондрии необходимы для поддержания нормального функционирования клеток. Вместе с тем

данные исследований указывают на то, что митохондрии опухолей претерпевают адаптивные изменения для ускорения размножения опухолевых клеток в кислой и гипоксической среде [5]. При этом митохондрии играют важную роль в онкогенезе и прогрессировании рака, что делает их вероятными мишенями для противоопухолевой терапии [6]. Фактически, среда, в которой растет опухоль, крайне неблагоприятна для митохондрий, поскольку неустойчивые концентрации кислорода и окислительные радикалы могут нарушить целостность органелл, дезинтегрировать регулирование множества функций митохондрий и активировать гибель клеток [7]. Поэтому то, как митохондрии справляются с потерей своей «функциональной формы», остается еще не понятным, а влияние «некачественных» или поврежденных митохондрий на признаки опухоли не изучено [8].

Митохондрии образуют высокоорганизованные сети, в которых структуры их внешней и внутренней мембран определяют биоэнергетическую емкость [9]. В появляющихся данных показано, что митохондрии могут выходить за границы клеток, перемещаться между клетками млекопитающих в отличие от известных до сих пор концепций внутриклеточной сегрегации митохондрий и наследования митохондриальной ДНК – мтДНК. Их сигнальная роль может распространяться на межклеточную коммуникацию, показывая, что митохондриальный геном и даже целые митохондрии действительно мобильны и могут опосредовать передачу информации между клетками. Этот недавно открытый процесс мобильного переноса митохондрий и мтДНК был назван «мобиомой», чтобы обозначить все «мобильные функции митохондрий и митохондриального генома» [10]. Митохондриальный межклеточный перенос способствует интеграции митохондрий в эндогенную митохондриальную сеть клеток-реципиентов, способствуя изменению их биоэнергетического статуса и других функциональных свойств клеток-реципиентов не только *in vitro*, но и *in vivo*. Более того, трансклеточный перенос митохондриальных генов может иметь серьезные последствия в патофизиологии митохондриальной дисфункции [11].

Сообщалось, что межклеточный перенос митохондрий естественным образом происходит у людей и является нормальным механизмом восстановления поврежденных клеток [12]. Это физиологическое явление вдохновило исследователей на создание современной формы трансплантации митохондрий, включая аутологичную (изогенную), аллогенную и даже ксеногенную трансплантацию [13]. Митохондриальная трансплантация – это инновационная стратегия лечения митохондриальной дисфункции, позволяющая преодолеть ограничения терапии

с использованием агентов. Замена, трансплантация или перенос митохондрий – это новое вмешательство, которое применяется для лечения пациентов с диагнозом митохондриальное заболевание [14]. Митохондриальный перенос основан на концепции таргетной терапии тРНК. Стратегии лечения митохондриальной дисфункции обычно делятся на следующие категории: усиление митохондриального биогенеза; уменьшение количества дисфункциональных митохондрий и замена их активными; доставка или замена дисфункциональных компонентов; вмешательство в последствия митохондриальной дисфункции и перепрограммирование митохондриального генома [15, 16]. Считается, что митохондрии сохраняются в клетках на протяжении всей их жизни. Предпосылкой для митохондриального переноса является то, что клетка может воспринимать множество различных сигналов окружающей среды и впоследствии осуществлять поглощение, перенос, обработку и интеграцию чужеродного материала. Современные данные доказали, что митохондриальный перенос между клетками часто запускается множественными внутриклеточными и внеклеточными событиями клетки-реципиента, которые могут действовать как сигналы «найди меня» или «спаси меня», рекрутируя соответствующие донорские митохондрии для предоставления их клеткам-реципиентам [17].

Таким образом, искусственный митохондриальный перенос может быть инструментом для выявления новых возможностей этих органелл.

Цель исследования: получение опухолевых очагов РЛ в организме мышей Balb/c Nude путем трансплантации митохондрий, изолированных из злокачественной опухоли человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью торакотомии у пациента с РЛ удаляли часть опухоли из средней доли правого легкого, которую быстро помещали в стерильный холодный раствор, содержащий 0,22 М маннитол, 0,3 М сахараза, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4.

Митохондрии выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA по методу [18] и [19]. Эксперимент проводили на мышах-самцах линии Balb/c Nude с начальной массой – 27–32,5 г. Основной группе мышей линии Balb/c Nude ($n = 6$) в хвостовую вену однократно вводили полученный митохондриальный трансплантат из расчета 3 мг белка на мышь в 0,4 мл 0,9 % раствором NaCl. Концентрацию белка в митохондриальной фракции измеряли в мг/мл – биуретовым методом (Ольвекс Диагностикум. Россия).

Контролем служили мыши-самцы линии Balb/c Nude ($n = 4$), которым однократно в хвостовую вену соответственно вводили 0,4 мл физиологического раствора.

Животные были получены из ФГБУ МНИЦ «Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка»» ФМБА (Московская область). Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Животные содержались в стандартных условиях SPF-вивария при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

Всех животных умерщвляли путем декапитации на гильотине через 4 мес. после парентеральной трансплантации митохондрий, изолированных из злокачественной опухоли человека.

Для изучения морфологических параметров использовали выделенные после декапитации мышей Balb/c Nude фрагменты/сектора ткани легкого. После парафиновой проводки блоки резали на микротоме толщиной 2–4 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином и оценивали в проходящем свете при увеличении объектива $\times 5$, $\times 10$, $\times 100$, $\times 200$ (масляная иммерсия, не менее 10 полей зрения) с использованием микроскопа Axiovert (Carl Zeiss, Германия) и программы визуализации изображений Axiovision 4 (Carl Zeiss, Германия). Изображения типичны для каждого из 6 обследованных животных в основной группе.

Характеристика больного

Больной Ч., 14.10.1966 года рождения, поступил в отделение торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России 25.11.2022 г. Диагноз при поступлении: периферический рак средней доли правого легкого cN3N2V0 st III, кл группа 2.

Предварительный цитологический анализ: аденосквамозный рак.

Проведена расширенная средняя лобэктомия справа.

Гистологический анализ послеоперационного материала: Протокол ПАО от 02.12.2022 – заключение № 135443–66Э22:

В ткани легкого – плоскоклеточная неороговевающая карцинома (6 см в диаметре) с очаговой лимфоидной инфильтрацией, инвазией стенки долевого бронха, без признаков прорастания висцеральной

плевры. В ткани легкого вне опухоли – очаговые кровоизлияния, полнокровие сосудов. В линии резекции бронха и сосудов опухолевого роста не обнаружено. В перибронхиальных лимфатических узлах – метастазы плоскоклеточной карциномы с образованием конгломерата. В лимфатических узлах корня легкого (3) – реактивная гиперплазия, отложение пылевого пигмента. В бифуркационных лимфатических узлах – метастазы плоскоклеточной карциномы с образованием конгломерата. В лимфатическом узле паратрахеальной зоны – отложение пылевого пигмента. В жировой клетчатке легочной связки ткани лимфатического узла не обнаружено.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Начиная с 113-х суток эксперимента у животных появлялись следующие симптомы: потеря массы тела $\geq 25\%$, вялость, отказ от еды. Результаты представлены в таблице.

После введения митохондрий в хвостовую вену мышей не обнаружено изменения поведения животных, окраски покровов; не возникало проблем с дыханием, а также аллергических реакций на введение чужеродного белка. Проблемы с дыханием у мышей с трансплантацией митохондрий возникли в период с 113-х по 123-и сутки. Мыши с введением физиологического раствора, представляющие контрольную группу, за это время прибавили в массе тела $3,2 \pm 1,1$ г, были активны.

При вскрытии экспериментальных животных на макропрепарате легких четко просматривались крупные очаговые кровоизлияния, тромбоз, участки гнойно-воспалительных процессов, поверхностная бугристость, что отражало активную динамику комплексных патологических процессов онкологической

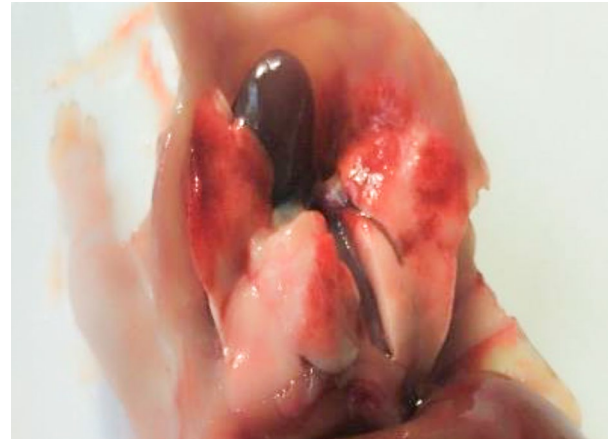


Рис. 1. Легкие мыши-самца линии Balb/c Nude после внутривенной трансплантации митохондрий, изолированных из злокачественной опухоли легкого у человека. Крупные очаговые кровоизлияния, тромбоз, участки гнойно-воспалительных процессов, поверхностная бугристость правого и левого легкого.

Fig. 1. The lungs of male mice of Balb/c Nude line after intravenous transplantation of mitochondria isolated from malignant lung tumor in humans. Large focal hemorrhages, thrombosis, areas of purulent inflammatory processes, superficial tuberosity of the right and left lung.

Таблица. Симптомы проявления патологического процесса у мышей
Table. Symptoms of the manifestation of the pathological process in mice

№	Масса тела животных (г) до опыта / Animal body weight (g) before the experiment	Масса тела животных на 113-е сутки опыта / Animal body weight on the 113 th day of the experiment		Масса тела животных на 120-е сутки опыта / Animal body weight on the 120 th day of the experiment		Масса тела животных на 123-е сутки опыта / Animal body weight on the 123 th day of the experiment	
		Абс. (%) / Abs. (%)	Абс. / Abs.	Абс. (%) / Abs. (%)	Абс. / Abs.	Абс. (%) / Abs. (%)	Абс. / Abs.
1	26,3	19,7 (25,1)		–	–	–	–
2	28,1		28,1	19,9 (29,1)		–	–
3	29,0	21,8 (24,9)		–	–	–	–
4	29,1		28,3	21,1 (25,2)		–	–
5	29,4		27,2	20,4 (24,8)		–	–
6	28,6		27,5		27,3	19,1 (30,2)	
$M \pm m$	$28,416 \pm 0,319$	$20,75 \pm 1,231$	$27,775 \pm 0,812$	$20,466 \pm 0,634$			

Примечание: Абс. – масса тела животного в граммах; % – потеря массы тела на момент декапитации. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Note: Abs. – animal body weight in grams; % – body weight loss at the time of decapitation. Table data are presented as $M \pm m$, where M is the arithmetic mean, m is the standard error of the mean. Statistical analysis of the results was performed using Statistica 10.0 software package.

и неонкологической направленности, переноса метаболитов, продуктов распада и факторов, детерминирующих пролиферацию или гибель клеточных систем (рис. 1).

На основании данных световой микроскопии препаратов ткани легкого мышей-самцов линии Balb/c Nude после парентеральной трансплантации мито-

хондрией, изолированных из карциномы легкого пациента Ч., можно было судить о развитии процесса канцерогенеза в легком у животных. Были отмечены крупные слитые и мелкие разрозненные очаги патологического поражения пульмональной ткани опухолью с участками лимфоцитарной инфильтрации и кровоизлияния (рис. 2 А, Б).

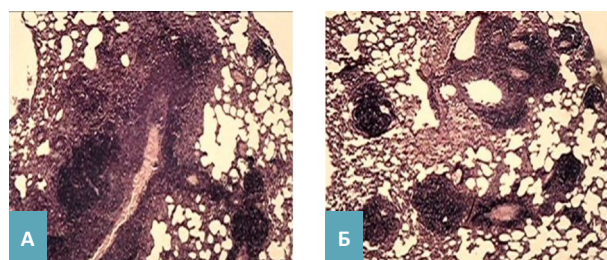


Рис. 2. Фрагменты легкого мыши-самца линии Balb/c Nude после внутривенной трансплантации митохондрий, изолированных из злокачественной опухоли легкого пациента Ч. Крупные (А) и мелкие очаги (Б) опухолевого поражения с участками лимфоидной инфильтрации и кровоизлияния. Окр. гематоксилин-эозин, ув. об. $\times 5$.

Fig. 2. Fragments of the lung of a male Balb/c Nude mouse after intravenous transplantation of mitochondria isolated from the malignant lung tumor of patient Ch. Large (A) and small foci (B) of tumor lesion with areas of lymphoid infiltration and hemorrhage. Stained with hematoxylin and eosin, magnification objective $\times 5$.

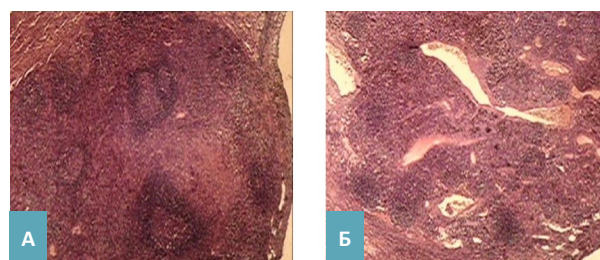


Рис. 3. Фрагменты плоскоклеточной неорогевевающей карциномы легкого пациента Ч. с очаговой лимфоидной инфильтрацией (А), участками кровоизлияния и гемолиза (Б), инвазией стенки долевого бронха, без признаков прорастания висцеральной плевры. Окр. гематоксилин-эозин, ув. об. $\times 5$, $\times 10$.

Fig. 3. Fragments of squamous cell neorhoving carcinoma of the lung of patient Ch. with focal lymphoid infiltration (A), areas of hemorrhage and hemolysis (B), invasion of the lobular bronchus wall, without signs of visceral pleural infiltration. Stained with hematoxylin and eosin, magnification objective $\times 5$, $\times 10$.

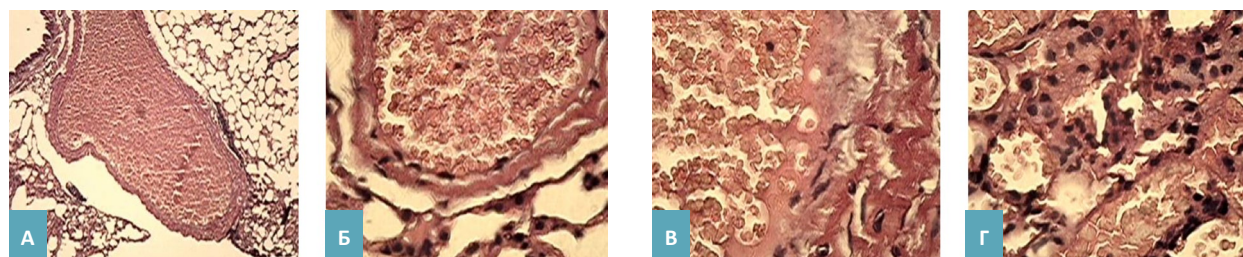


Рис. 4. Фрагменты легкого мыши-самца линии Balb/c Nude после внутривенной трансплантации митохондрий, изолированных из злокачественной опухоли легкого у человека: А, Б – значительное расширение сосудов с кровенаполнением; В, Г – кровоизлияние в бронх и альвеолах. Окр. гематоксилин-эозин, ув. об. $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$.

Fig. 4. Fragments of the lung of a male mouse of the Balb/c Nude line after intravenous transplantation of mitochondria isolated from a malignant lung tumor in human: A, B – significant dilation of blood-filled vessels; C, D – hemorrhage in the bronchus and alveoli. Stained with hematoxylin and eosin, magnification objective $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$.

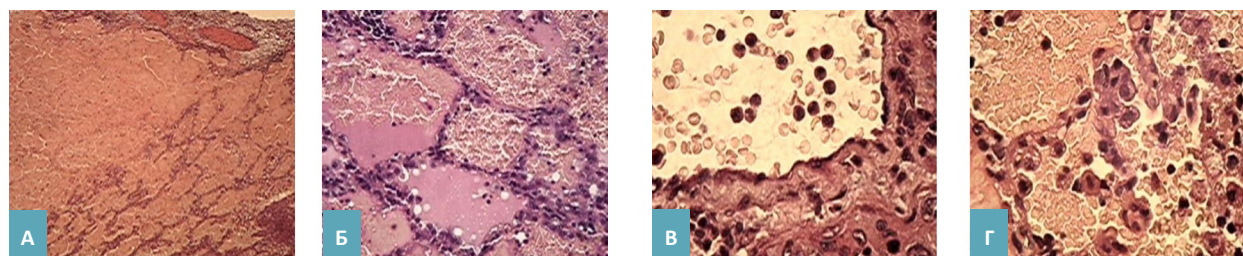


Рис. 5. Фрагменты препарата легкого вне опухоли у пациента Ч.: А – крупноочаговые кровоизлияния; Б–Г – наполнение элементами крови бронхоальвеолярных структур, гемолиз. Окр. гематоксилин-эозин, ув. об. $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$.

Fig. 5. Fragments of the lung preparation outside the tumor in patient Ch.: A – large focal hemorrhages; B–D – filling of bronchoalveolar structures with blood elements, hemolysis. Stained with hematoxylin and eosin, magnification objective $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$.

Эта морфологическая картина была подобна структуре опухоли у пациента – донора митохондрий из клеток плоскоклеточной неороговевающей карциномы легкого (рис. 3 А, Б).

На значительных полях зрения обоих объектов морфологического исследования отмечалось существенное расширение крупных сосудов, плотно заполненных элементами крови, со сдавливанием альвеолярных структур и деструкцией стенок бронхов. Представленные микрофотографии (рис. 4 А–Г) демонстрируют геморрагический эффект, наступающий в легких у подопытных животных, отмеченный также и у пациента Ч. (рис. 5 А–Г) в ткани легкого вне опухоли при развитии плоскоклеточной неороговевающей карциномы (заключение № 135443–66Э22 по протоколу ПАО от 02.12.2022 г.).

Таким образом, морфологически подтверждалось единообразие формирования опухолевых узлов на

фоне активного наполнения кровью легочного пространства, как наиболее благоприятной биохимической среды с высоким содержанием необходимых опухолевым клеткам метаболитов. Этот факт был продемонстрирован как на препаратах легкого мыши-самца линии Balb/c Nude после парентеральной трансплантации митохондрий (рис. 6А), так и из легкого пациента Ч. с развитием плоскоклеточной неороговевающей карциномы (рис. 6Б).

Сходные черты роста опухоли в легочной паренхиме у пациента Ч. и мышей линии Balb/c Nude, как прямых реципиентов изолированных митохондрий аденокарциномы, заключались в том, что в обоих случаях были представлены солидные структуры, состоящие из полей, ячеек и тяжей из плотно прилегающих атипичных полиморфных клеток сквамозного эпителия со слабо развитой цитоплазмой (рис. 7 А, Б). Кроме того, признаками аденокарциномы служили желези-

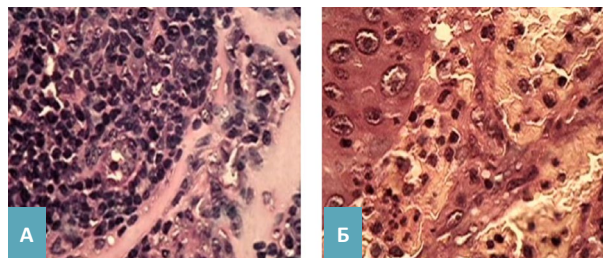


Рис. 6. Формирование опухолевых узлов и тяжей на фоне кровоизлияния с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией: А – у мышей линии Balb/c Nude, Б – у пациента Ч. – донора митохондрий для трансплантации мыши. Окр. гематоксилин-эозин, ув. об. $\times 100$.

Fig. 6. Formation of tumor nodules and masses on the background of hemorrhage with pronounced lymphocytic infiltration: A – in Balb/c Nude mice, B – in patient Ch. – donor of mitochondria for mouse transplantation. Stained with hematoxylin and eosin, magnification objective $\times 100$.

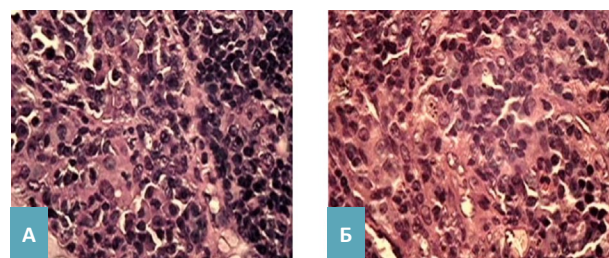


Рис. 7. Фрагменты индуцированного и спонтанного опухолевого поражения легкого: А – у мыши-самца линии Balb/c Nude после внутривенной трансплантации изолированных митохондрий аденокарциномы легкого; Б – у пациента Ч. в очаге первичного роста аденокарциномы легкого с плотным расположением атипичных полиморфных клеток сквамозного эпителия. Окр. гематоксилин-эозин, ув. об. $\times 100$.

Fig. 7. Fragments of induced and spontaneous tumor lesion of the lung: A – in a male mouse of Balb/c Nude line after intravenous transplantation of isolated mitochondria of lung adenocarcinoma; B – in patient Ch. in the foci of primary growth of lung adenocarcinoma with dense arrangement of atypical polymorphic cells of squamous epithelium. Stained with hematoxylin and eosin, magnification objective $\times 100$.

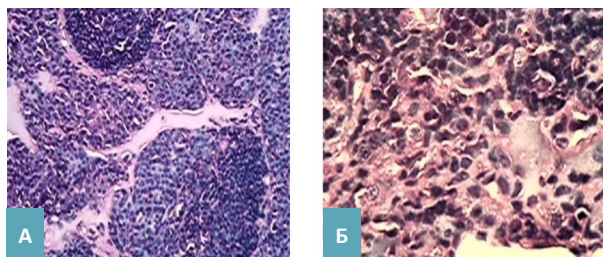


Рис. 8. Фрагменты индуцированного и спонтанного опухолевого поражения легкого: А, Б – проявление признаков аденокарциномы в виде образования железисто- и сосочкоподобных структур у мыши-самца линии Balb/c Nude; В, Г – сходные признаки строения аденокарциномы легкого у пациента Ч. Окр. гематоксилин-эозин, ув. об. $\times 10$, $\times 40$.

Fig. 8. Fragments of induced and spontaneous tumor lesions of the lung: A, B – manifestation of adenocarcinoma signs in the form of formation of glandular and papilla-like structures in a male mouse of Balb/c Nude line; C, D – similar signs of lung adenocarcinoma structure in patient Ch. Stained with hematoxylin and eosin, magnification objective $\times 10$, $\times 40$.

сто- и сосочкоподобные структуры и комплексы клеток с крупными ярышками (рис. 8 А–Г). Клетки сквамозно-го эпителия характеризовались выраженной атипией и полиморфизмом. Форма ядер у большинства клеток была неправильная, достигающая больших размеров, окраска неоднородная, ядрышки укрупнены. С достаточно высокой частотой встречались многоядерные клетки, а также патологические митозы с четко обозначенными фигурами деления, что свидетельствовало об их пролиферативной активности (рис. 9 А–Е). Обращала на себя особое внимание сходная структура ядерного хроматина, которая была грубой и неоднородной с глыбчатым или сетчатым строением. Зачастую хроматин скапливался у внутренней поверхности мембраны ядра, образуя единую цепочку, однако наибольшее внимание привлекали крупные глыбки хроматина, соединенные мостиками или перемычками, отдаленно напоминающими самосборку «колеса со спицами». Такого рода конструкции из соединенных перемычками глыбок ядерного хроматина выявлялись в обоих случаях, как в спонтанной опухоли пациента Ч., так и индуцированных митохондриями опухолевых узлах в легких у мышей линии Balb/c Nude.

Таким образом, морфологический контроль образцов ткани легкого, полученных при спонтанном (аденокарцинома легкого пациента) и индуцированном росте (опухоль, полученная у мыши-самца линии Balb/c Nude

после парентеральной трансплантации митохондрий, изолированных из злокачественной опухоли легкого пациента), позволил установить следующее:

- митохондрии, изолированные из аденокарциномы легкого пациента Ч. (плоскоклеточная неороговевающая карцинома с очаговой лимфоидной инфильтрацией, инвазией стенки долевого бронха) и парантерально трансплантированные мышам-самцам линии Balb/c Nude, способны воспроизводить процесс опухолевого роста в легких у животного в виде характерных крупных слитых и мелких разрозненных очагов злокачественного поражения пульмональной ткани с участками лимфоцитарной инфильтрации и кровоизлияния, который наблюдался в исходной донорской опухоли;

- характер кровоизлияний в легком у пациента Ч. и мыши-самца линии Balb/c Nude носит сходный обширный характер с крупным очаговым наполнением бронхо-альвеолярных структур, расширением просвета и полнокровием сосудов, геморрагическими проявлениями. Такая биохимическая среда способствует поддержанию метаболического и пролиферативного статуса опухоли, возникающей после парентеральной трансплантации митохондрий, изолированных из злокачественной опухоли легкого данного пациента;

- идентификация структуры опухоли легкого у мыши-самца линии Balb/c Nude и пациента Ч. осу-

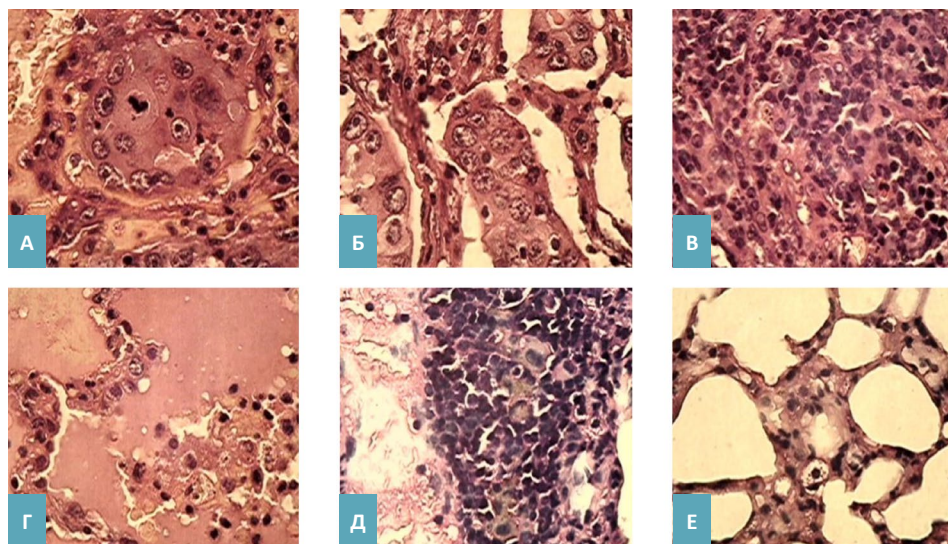


Рис. 9. Фрагменты спонтанного и индуцированного опухолевого поражения легкого со сходными признаками клеточного полиморфизма, наличием многоядерных клеток, крупными ядрами неправильной формы с грубым глыбчатым или сетчатым хроматином, наличием перемычек между глыбками хроматина и образованием пигментной «пыли», множеством фигур патологического митоза: А–В – в структуре аденокарциномы легкого пациента Ч.; Г–Е – в структуре опухоли мыши-самца линии Balb/c Nude после внутривенной трансплантации митохондрий, изолированных из злокачественной опухоли легкого. Окр. гематоксилин-эозин, ув. об. $\times 40$, $\times 100$.

Fig. 9. Fragments of spontaneous and induced tumor lesions of the lung with similar signs of cell polymorphism, the presence of multinucleated cells, large irregularly shaped nuclei with rough clumped or reticulated chromatin, the presence of bridges between chromatin clumps and the formation of pigment "dust", multiple figures of pathological mitosis: A–C – in the structure of adenocarcinoma of the lung of patient Ch.; D–E – in the tumor structure of a male mouse of Balb/c Nude line after intravenous transplantation of mitochondria isolated from malignant lung tumor. Stained with hematoxylin and eosin, magnification objective $\times 40$, $\times 100$.

ществлена по таким признакам, как солидный тип новообразования, выраженная атипия и полиморфизм клеток сквамозного эпителия с неправильной формой ядер, достигающих больших размеров, с неоднородной окраской, укрупненными ядрышками, наличием многоядерных клеток, множеством патологических митозов. Выявлена сходная структура ядерного хроматина, которая была одинаково грубой и неоднородной с глыбчатым или сетчатым строением, образовывала перемычки между глыбками хроматина, что было представлено на микрофото.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение внутривенной трансплантации митохондрий, изолированных из зло-

качественной опухоли легкого человека, у мышей-самцов линии Balb/c Nude вызывает рост и развитие в легких животных злокачественных очагов. Это дает возможность изучать патогенез злокачественного роста под влиянием трансплантации митохондрий, изолированных из злокачественной опухоли легкого человека, а также механизм митохондриального воздействия, вызывающего развитие злокачественных опухолевых очагов РЛ человека. Это важно для развития фундаментальных научных и клинических подходов лечения, так как доказывает новый ранее неизвестный механизм воспроизведения опухолевых очагов РЛ и указывает на важную роль неизвестных свойств митохондрий в осуществлении митохондриального переноса, что может существенно дополнить представления о процессах инвазии опухолей.

Список источников

1. Liu W, Cui Y, Zheng X, Yu K, Sun G. Application status and future prospects of the PDX model in lung cancer. *Front Oncol*. 2023 Mar 24;13:1098581. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1098581>
2. Кутилин Д. С., Айрапетова Т. Г., Анистратов П. А., Пыльцин С. П., Лейман И. А., Карнаухов Н. С., Кит О. И. Изменение копийности генов в опухолевых клетках и внеклеточной ДНК у больных аденокарциномой лёгкого. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;167(6):731–738.
3. Firestone B. The challenge of selecting the ‘right’ in vivo oncology pharmacology model. *Curr Opin Pharmacol*. 2010 Aug;10(4):391–396. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.06.012>
4. Ibarrola-Villava M, Cervantes A, Bardelli A. Preclinical models for precision oncology. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2018 Dec;1870(2):239–246. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.06.004> Epub 2018 Jun 28. Erratum in: *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019 Dec;1872(2):188292
5. Jing X, Yang F, Shao C, Wei K, Xie M, Shen H, Shu Y. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Mol Cancer*. 2019 Nov 11;18(1):157. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1089-9>
6. Dong L, Gopalan V, Holland O, Neuzil J. Mitocans Revisited: Mitochondrial Targeting as Efficient Anti-Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 26;21(21):7941. <https://doi.org/10.3390/ijms21217941>
7. Damaghi M, West J, Robertson-Tessi M, Xu L, Ferrall-Fairbanks MC, Stewart PA, et al. The harsh microenvironment in early breast cancer selects for a Warburg phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jan 19;118(3):e2011342118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011342118>
8. Humpton TJ, Alagesan B, DeNicola GM, Lu D, Yordanov GN, Leonhardt CS, et al. Oncogenic KRAS Induces NIX-Mediated Mitophagy to Promote Pancreatic Cancer. *Cancer Discov*. 2019 Sep;9(9):1268–1287. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1409>
9. Cogliati S, Frezza C, Soriano ME, Varanita T, Quintana-Cabrera R, Corrado M, et al. Mitochondrial cristae shape determines respiratory chain supercomplexes assembly and respiratory efficiency. *Cell*. 2013 Sep 26;155(1):160–171. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.08.032>
10. Singh B, Modica-Napolitano JS, Singh KK. Defining the momiome: Promiscuous information transfer by mobile mitochondria and the mitochondrial genome. *Semin Cancer Biol*. 2017 Dec;47:1–17. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.05.004>
11. Shanmughapriya S, Langford D, Natarajaseenivasan K. Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. *Ageing Res Rev*. 2020 Sep;62:101128. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101128>
12. Walters HE, Cox LS. Intercellular Transfer of Mitochondria between Senescent Cells through Cytoskeleton-Supported Intercellular Bridges Requires mTOR and CDC42 Signalling. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Jul 31;2021:6697861. <https://doi.org/10.1155/2021/6697861>
13. Ali Pour P, Hosseinian S, Kheradvar A. Mitochondrial transplantation in cardiomyocytes: foundation, methods, and outcomes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021 Sep 1;321(3):C489–C503. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00152.2021>
14. Park A, Oh M, Lee SJ, Oh KJ, Lee EW, Lee SC, Bae KH, Han BS, Kim WK. Mitochondrial Transplantation as a Novel Therapeutic Strategy for Mitochondrial Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 30;22(9):4793. <https://doi.org/10.3390/ijms22094793>
15. Russell OM, Gorman GS, Lightowlers RN, Turnbull DM. Mitochondrial Diseases: Hope for the Future. *Cell*. 2020 Apr 2;181(1):168–188. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.051>

16. Sidarala V, Pearson GL, Parekh VS, Thompson B, Christen L, Gingerich MA, Zhu J, Stromer T, Ren J, Reck EC, Chai B, Corbett JA, Mandrup-Poulsen T, Satin LS, Soleimanpour SA. Mitophagy protects β cells from inflammatory damage in diabetes. *JCI Insight*. 2020 Dec 17;5(24):e141138. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141138>
17. Liu Z, Sun Y, Qi Z, Cao L, Ding S. Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. *Cell Biosci*. 2022 May 19;12(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00805-7>
18. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(1–1):22–28.
19. Гуреев А. П., Кокина А. В., Сыромятникова М. Ю., Попов В. Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мыши. *Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация*. 2015;4:61–65.

References

1. Liu W, Cui Y, Zheng X, Yu K, Sun G. Application status and future prospects of the PDX model in lung cancer. *Front Oncol*. 2023 Mar 24;13:1098581. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1098581>
2. Kutilin DS, Airapetova TG, Anistratov PA, Pylytsin SP, Leiman IA, Karnaukhov NS, Kit OI. Copy number variation in tumor cells and extracellular DNA in patients with lung adenocarcinoma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(6):771–778.
3. Firestone B. The challenge of selecting the 'right' in vivo oncology pharmacology model. *Curr Opin Pharmacol*. 2010 Aug;10(4):391–396. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.06.012>
4. Ibarrola-Villava M, Cervantes A, Bardelli A. Preclinical models for precision oncology. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2018 Dec;1870(2):239–246. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.06.004> Epub 2018 Jun 28. Erratum in: *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019 Dec;1872(2):188292
5. Jing X, Yang F, Shao C, Wei K, Xie M, Shen H, Shu Y. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Mol Cancer*. 2019 Nov 11;18(1):157. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1089-9>
6. Dong L, Gopalan V, Holland O, Neuzil J. Mitocans Revisited: Mitochondrial Targeting as Efficient Anti-Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 26;21(21):7941. <https://doi.org/10.3390/ijms21217941>
7. Damaghi M, West J, Robertson-Tessi M, Xu L, Ferrall-Fairbanks MC, Stewart PA, et al. The harsh microenvironment in early breast cancer selects for a Warburg phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jan 19;118(3):e2011342118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011342118>
8. Humpton TJ, Alagesan B, DeNicola GM, Lu D, Yordanov GN, Leonhardt CS, et al. Oncogenic KRAS Induces NIX-Mediated Mitophagy to Promote Pancreatic Cancer. *Cancer Discov*. 2019 Sep;9(9):1268–1287. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1409>
9. Cogliati S, Frezza C, Soriano ME, Varanita T, Quintana-Cabrera R, Corrado M, et al. Mitochondrial cristae shape determines respiratory chain supercomplexes assembly and respiratory efficiency. *Cell*. 2013 Sep 26;155(1):160–171. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.08.032>
10. Singh B, Modica-Napolitano JS, Singh KK. Defining the momiome: Promiscuous information transfer by mobile mitochondria and the mitochondrial genome. *Semin Cancer Biol*. 2017 Dec;47:1–17. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.05.004>
11. Shanmughapriya S, Langford D, Natarajaseenivasan K. Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. *Ageing Res Rev*. 2020 Sep;62:101128. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101128>
12. Walters HE, Cox LS. Intercellular Transfer of Mitochondria between Senescent Cells through Cytoskeleton-Supported Intercellular Bridges Requires mTOR and CDC42 Signalling. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Jul 31;2021:6697861. <https://doi.org/10.1155/2021/6697861>
13. Ali Pour P, Hosseinian S, Kheradvar A. Mitochondrial transplantation in cardiomyocytes: foundation, methods, and outcomes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021 Sep 1;321(3):C489–C503. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00152.2021>
14. Park A, Oh M, Lee SJ, Oh KJ, Lee EW, Lee SC, Bae KH, Han BS, Kim WK. Mitochondrial Transplantation as a Novel Therapeutic Strategy for Mitochondrial Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 30;22(9):4793. <https://doi.org/10.3390/ijms22094793>
15. Russell OM, Gorman GS, Lightowlers RN, Turnbull DM. Mitochondrial Diseases: Hope for the Future. *Cell*. 2020 Apr 2;181(1):168–188. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.051>
16. Sidarala V, Pearson GL, Parekh VS, Thompson B, Christen L, Gingerich MA, Zhu J, Stromer T, Ren J, Reck EC, Chai B, Corbett JA, Mandrup-Poulsen T, Satin LS, Soleimanpour SA. Mitophagy protects β cells from inflammatory damage in diabetes. *JCI Insight*. 2020 Dec 17;5(24):e141138. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141138>
17. Liu Z, Sun Y, Qi Z, Cao L, Ding S. Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. *Cell Biosci*. 2022 May 19;12(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00805-7>
18. Egorova MV, Afanasyev SA. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *Siberian Medical Journal*. 2011;26(1–1):22–28. (In Russ.).
19. Gureev AP, Kokina AV, Syromyatnikov MYu, Popov VN. Optimization of methods for the mitochondria isolation from different mice tissues. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2015;4:61–65. (In Russ.).

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, Researcher ID: U-2241-2017

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID: Y-1491-2018

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 57312836900, Researcher ID: Y-6275-2018

Нескубина Ирина Валерьевна [✉] – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Information about authors:

Oleg I. Kit – Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor, General Director of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, Researcher ID: U-2241-2017

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy General Director for Science of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID: Y-1491-2018

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 57312836900, Researcher ID: Y-6275-2018

Irina V. Neskubina [✉] – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Вклад авторов:

Кит О. И. – научное редактирование;
 Франциянц Е. М. – написание текста, анализ и интерпретация данных;
 Шихлярова А. И. – научное редактирование;
 Нескубина И. В. – техническое редактирование, оформление библиографии.
 Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – scientific editing;
 Frantsiyants E. M. – text writing, data analysis and interpretation;
 Shikhlyarova A. I. – scientific editing;
 Neskubina I. V. – technical editing, bibliography design.
 All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ ТИМЭКТОМИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОДНОПОРТОВОГО И ТРЕХПОРТОВОГО ДОСТУПОВ В ЛЕЧЕНИИ НЕИНВАЗИВНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА

Е. А. Епифанцев^{1✉}, А. В. Смирнов¹, В. Ю. Грицун¹, А. А. Кешведина¹, Ю. В. Иванов^{1,2}

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация

² Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, г. Москва, Российская Федерация

✉ epifantsev.e@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Оценка безопасности и эффективности однопортовой торакоскопической тимэктомии в сравнении с традиционной трехпортовой у больных эпителиальными опухолями тимуса I и II стадии.

Пациенты и методы. Проанализированы результаты 50 торакоскопических тимэктомий, которые были выполнены с января 2019 г. по май 2023 г. с эпителиальными опухолями тимуса (ЭОТ) I и II стадии без наличия миастении. Возраст пациентов составлял от 20 до 75 лет, медианный – 44 года. Женщин было 28 (56 %), мужчин – 22 (44 %). Минимальный размер удаленной тимомы в исследовании составил 20 мм, максимальный 165 мм. Из 50 пациентов, перенесших одно- и трехпортовую торакоскопическую тимэктомию, у 42 (84 %) диаметр опухоли был 70 мм и меньше и у 8 (16 %) – диаметр опухоли превышал 70 мм. Размер опухоли был достоверно больше в группе трехпортовых тимэктомий (43 мм [35 мм; 55 мм] против 60 мм [38 мм; 78 мм], $p = 0,044$).

Результаты. При анализе отмечено статистически значимое увеличение продолжительности операции в группе трехпортовых торакоскопических тимэктомий (продолжительность операций – 107,5 мин. [70 мин.; 132,5 мин.] против 70,0 мин. [57 мин.; 79 мин.] в группе с однопортовым доступом). Также получен статистически значимый результат в сроках дренирования плевральной полости и как следствие уменьшение послеоперационного койко-дня. Пациенты, прооперированные из однопортового доступа, находились в стационаре от 3 до 5 дней, медиана – 4 дня; трехпортового доступа – от 3 до 13 дней, медиана – 5 дней. Сравнительный анализ выявил достоверное снижение продолжительности нахождения в стационаре пациентов, перенесших однопортовую торакоскопическую тимэктомию, в отличие от трехпортовых оперативных вмешательств.

Заключение. Настоящее исследование является первым в России, где на достаточном для статистического расчета количестве пациентов проведено сравнение одно- и трехпортовой методик удаления опухолей тимуса. Показано, что при опухолях тимуса до 5 см однопортовая торакоскопическая тимэктомия по сравнению с трехпортовой не приводит к увеличению продолжительности операции и увеличению интра- и послеоперационных осложнений, а потому, по нашему мнению, является предпочтительным вариантом.

Ключевые слова:

тимомы, эпителиальные опухоли тимуса, однопортовая тимэктомия, торакоскопическая тимэктомия, VATS thymectomy, UVATS thymectomy, single port

Для цитирования: Епифанцев Е. А., Смирнов А. В., Грицун В. Ю., Кешведина А. А., Иванов Ю. В. Сравнительный анализ непосредственных результатов торакоскопической тимэктомии с использованием однопортового и трехпортового доступов в лечении неинвазивных эпителиальных опухолей тимуса. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(4): 70-81. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-6> EDN: KEIEYA

Для корреспонденции: Епифанцев Евгений Андреевич – врач-торакальный хирург ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 115682, Российская Федерация, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

E-mail: epifantsev.e@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-7440>, SPIN: 1820-2153, AuthorID: 1185612, Scopus Author ID: 57223405788

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие и все версии протокола исследования были одобрены Этическим комитетом ФГБУ ФНЦК ФМБА России. Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 29.09.2023; одобрена после рецензирования 07.11.2023; принята к публикации 01.12.2023.

© Епифанцев Е. А., Смирнов А. В., Грицун В. Ю., Кешведина А. А., Иванов Ю. В., 2023

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE IMMEDIATE RESULTS OF THORACOSCOPIC THYMECTOMY USING SINGLE-PORT AND THREE-PORT APPROACHES IN THE TREATMENT OF NON-INVASIVE EPITHELIAL THYMIC TUMORS

E. A. Epifantsev^{1✉}, A.V. Smirnov¹, V. Yu. Gritsun¹, A. A. Keshvedinova¹, Yu. V. Ivanov^{1,2}

¹ Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

² Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

✉ epifantsev.e@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. Evaluation of the safety and effectiveness of single-port thoracoscopic thymectomy in comparison with traditional three-port thymectomy in patients with stage I and II thymic epithelial tumors.

Patients and methods. The results of 50 thoracoscopic thymectomies performed from January 2019 to May 2023 on patients with stage I and II thymic epithelial tumors without the presence of myasthenia were analyzed. The age of the patients ranged from 20 to 75 years, with a median of 44 years. There were 28 (56 %) women, 22 (44 %) men. The minimum size of the removed thymoma in the study was 20 mm, the maximum was 165 mm. Out of the 50 patients who underwent single- and three-port thoracoscopic thymectomy, 42 (84 %) had tumor diameters of 70 mm or less, and 8 (16 %) had tumor diameters greater than 70 mm. Tumor size was significantly larger in the three-port thymectomy group (43 mm [35 mm; 55 mm] vs. 60 mm [38 mm; 78 mm], $p = 0.044$).

Results. The analysis noted a statistically significant increase in the duration of the operation in the group of three-port thoracoscopic thymectomies (duration of operations – 107.5 minutes [70 minutes; 132.5 minutes] versus 70.0 minutes [57 minutes; 79 minutes] in the group with a single-port approach). A statically significant result was also obtained in terms of drainage of pleural cavity drainage and, as a consequence, in duration of postoperative bed rest. Patients operated through a single-port approach stayed in the hospital for 3 to 5 days on average (4.0 days), while those with a three-port approach stayed from 3 to 13 days on average (5.0 days). A comparative analysis revealed a significant reduction in the length of hospital stay in patients who underwent single-port thoracoscopic thymectomy, in contrast to those undergoing three-port surgical interventions.

Conclusion. This study is the first in Russia to compare one- and three-port techniques for removing thymic tumors in a number of patients sufficient for statistical calculations. It has been shown that for thymic tumors up to 5 cm, single-port thoracoscopic thymectomy compared to three-port does not lead to prolongation of the operation or an increase in intra- and postoperative complications. Therefore, in our opinion, it is the preferable option.

Keywords:

thymoma, thymic epithelial tumors, single-port thymectomy, thoracoscopic thymectomy, VATS thymectomy, UVATS thymectomy, single port

For citation: Epifantsev E. A., Smirnov A.V., Gritsun V. Yu., Keshvedinova A. A., Ivanov Yu. V. Comparative analysis of the immediate results of thoracoscopic thymectomy using single-port and three-port approaches in the treatment of non-invasive epithelial thymic tumors. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(4): 70-81. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-6> EDN: KEIEYA

For correspondence: Evgeny A. Epifantsev – Thoracic Surgeon at the Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Address: 28 Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation

E-mail: epifantsev.e@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-7440>, SPIN: 1820-2153, AuthorID: 1185612, Scopus Author ID: 57223405788

Compliance with ethical standards: the ethical principles outlined in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 (ed. 2013), were followed in the work. Informed consent and all versions of the research protocol were approved by the Ethics Committee of the Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia. Informed consent was obtained from all study participants.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 29.09.2023; approved after reviewing 07.11.2023; accepted for publication 01.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Основным способом лечения эпителиальных опухолей тимуса (ЭОТ) I и II стадии является тимэктомия. В ходе данной операции единым блоком удаляется опухоль с тканью тимуса, клетчаткой переднего средостения, лимфатическими узлами аортокавального промежутка и аортального окна. При соблюдении радикальности операции пятилетняя выживаемость составляет 90 % [1].

Традиционно данная операция выполнялась из стернотомного доступа. Неоспоримым преимуществом такого подхода является четкая визуализация ключевых анатомических структур, патологических изменений в области переднего средостения [2–4]. Однако использование стернотомии имеет ряд отрицательных факторов, таких как выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде, повышенный риск инфицирования раны, увеличение числа терапевтических и хирургических осложнений, необходимость в длительной реабилитации [5, 6]. По мере накопления опыта использования торакоскопии была доказана эффективность минимально инвазив-

ных операций в хирургии вилочковой железы. Наиболее распространенным торакоскопическим доступом является трехпортовый, через который в полной мере реализовался принцип триангуляции между инструментами. Однопортовая торакоскопическая хирургия технически более сложна, что выражается в широко известном эффекте «перекрещенных мечей», когда трудно создавать тракцию и контртракцию. Преимущество однопортовой техники в еще большей минимизации травмы – это самый щадящий с косметических позиций вариант хирургического вмешательства.

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность однопортовой торакоскопической тимэктомии в сравнении с традиционной трехпортовой у больных эпителиальными опухолями тимуса I и II стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В хирургическом отделении ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (генеральный директор – проф. А. В. Троцкий) с января 2019 г. по май 2023 г. выполнено

Таблица 1. Распределение пациентов в группах в зависимости от стадии заболевания и сопутствующей патологии
Table 1. Distribution of patients into groups depending on the stage of the disease and comorbidities

	Общее / Total, n = 50	Однопортовый доступ / Single-port approach, n = 22	Трехпортовый доступ / Three-port approach, n = 28	p
Возраст / Age	44 ± 36,5	42 ± 35	45,5 ± 39	0,329
Пол / Sex	Муж. – 22 (44 %) Жен. – 28 (56 %)	Муж. – 10 (45 %) Жен. – 12 (55 %)	Муж. – 12 (43 %) Жен. – 16 (57 %)	0,965
Наличие сопутствующей патологии / Presence of concomitant pathology	22 (44 %)	10 (45,5 %)	12 (42,86 %)	0,965
Гипертоническая болезнь / Hypertensive disease	15 (30 %)	5 (22,7 %)	10 (35,7 %)	0,376
Нарушение ритма сердца / Heart rhythm disorder	7 (14 %)	2 (9,1 %)	5 (17,9 %)	0,414
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes	5 (10 %)	2 (9,1 %)	3 (10,7 %)	0,893
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) / Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	4 (7 %)	2 (9,1 %)	2 (7,1 %)	0,766
Пневмония в анамнезе / Pneumonia in the patient's history	16 (32 %)	8 (36,4 %)	8 (28,6 %)	0,486
TNM	T1aN0M0 – 40 (80 %) T1bN0M0 – 8 (16 %) T2N0M0 – 2 (4 %)	T1aN0M0 – 15 (68,2 %) T1bN0M0 – 7 (31,8 %) T2N0M0 – 0 (0 %)	T1aN0M0 – 25 (89,3 %) T1bN0M0 – 1 (3,6 %) T2N0M0 – 2 (7,1 %)	0,380

всего 65 тимэктомий, из них 50 – торакоскопическим доступом у пациентов с эпителиальными опухолями тимуса I и II стадии без наличия миастении. Возраст больных составлял от 20 до 75 лет, медианный – 44 года. Женщин было 28 (56 %), мужчин – 22 (44 %).

Показаниями к торакоскопическому доступу при тимэктомии считали: наличие опухоли переднего средостения I или II стадии, отсутствие операций на органах грудной клетки в анамнезе. Торакоскопическая тимэктомия выполнена у 22 пациентов с использованием одного порта (UVATS) и у 28 пациентов из трехпортового доступа (VATS).

У всех больных выполнен стандартный объем предоперационного обследования, закрепленный в Национальных клинических рекомендациях. Перед оперативным лечением, согласно внутренним протоколам клиники, проводилась антибиотикопрофилактика внутривенным введением 1,5 гр. Цефуроксима. Операции выполнялись под общим обезболиванием с раздельной искусственной вентиляцией легких. Оперирующими хирургами являлись 3 специалиста, два из которых выполняли операции из трехпортового доступа, а один выполнял операции по обеим методикам.

В таблице 1 дана общая характеристика распределения пациентов в зависимости от стадии процесса, размеров опухоли и наличия сопутствующей патологии.

Оперативная техника. Во всех случаях мы использовали правосторонний доступ при торакоскопической тимэктомии. Пациент на операционном столе находился в полулежачем положении под углом 30 градусов. Это осуществлялось посредством распо-

ложения валика, помещенного под правую половину грудной клетки с отведенной правой верхней конечностью, с целью обнажения подмышечной области.

При выполнении классической трехпортовой тимэктомии первый троакар 10 мм устанавливался в пятом межреберье по передней подмышечной линии, второй троакар 5 мм – в третьем межреберье по среднеподмышечной линии, и третий троакар 10 мм располагался в 5 межреберье по среднеключичной линии для оптики 30 градусов, инсuffляция углекислого газа не использовалась. При использовании однопортовой техники доступ длиной до 4 см выполнялся в 5 межреберье по передней подмышечной линии (рис. 1 А, Б). В целях защиты раны использовался раневой протектор (рис. 2).

Необходимым условием для однопортовой тимэктомии является использование инструментов с параллельной, одинарной передачей.

При необходимости однопортовый доступ может быть увеличен до 6 см за счет пересечения межреберного промежутка, выполнение более больших разрезов нецелесообразно ввиду возможной потери точки опоры и нарушения принципов миниинвазивности. Чаще всего увеличение размера доступа требовалось при размерах опухоли более 5 см и у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ более 39 кг/м²). Для лучшего косметического эффекта возможно выполнение доступа по субмаммарной складке. Торакоскоп (стандартная оптика 30°) должен быть размещен в самом нижнем конце порта. Все хирургические этапы аналогичны трехпортовой тимэктомии: один инструмент

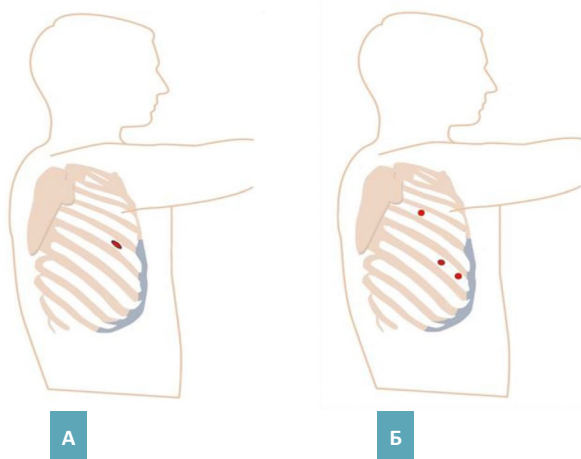


Рис. 1. Расположение портов при торакоскопической тимэктомии. А – UVATS, Б – VATS.

Fig. 1. Port placement for thoracoscopic thymectomy. A – UVATS, B – VATS.



Рис. 2. Вид однопортового доступа с использованием раневого протектора.

Fig. 2. Single-port approach view using a wound protector.

используется для удержания тимуса, другой – для рас-
сечения или аспирации.

В независимости от количества портов тимэктомия
выполнялась в стандартном объеме. Операция начи-
налась с отделения ткани тимуса и клетчатки передне-
го средостения от перикарда.левой рукой с помощью
зажима препарат отводился краниально, что позво-
лило обнажить слой, разделение которого возможно
с помощью ультразвукового скальпеля (рис. 3).

Выделение перикарда продолжали ретростер-
нально по ходу внутригрудных сосудов. Далее рас-
секали переднюю медиастинальную плевру вдоль

правого диафрагмального нерва и верхней полой
вены до уровня впадения левой плечеголовной вены.
Операцию продолжали диссекцией по ходу левой
плечеголовной вены с последующей обработкой вены
Кейнеса (*v. Keunes*). В своей практике мелкие сосуды
до 5 мм мы обрабатываем с помощью ультразвуко-
вого скальпеля, в других случаях использовали клип-
пирование. Это важно, поскольку слепая диссекция
может привести к развитию кровотечения или травме
сосуда. После диссекции левой плечеголовной вены
необходимым условием радикальной операции явля-
ется удаление шейных долей тимуса (рис. 4).

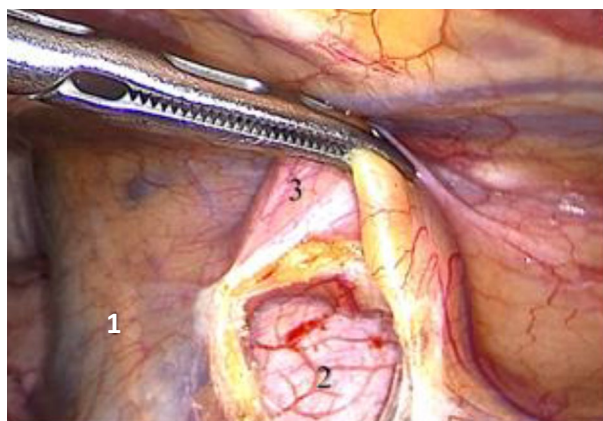


Рис. 3. Торакоскопическая тимэктомия, правосторонний доступ. Этап отделения перикарда.
1 – правый диафрагмальный нерв, 2 – перикард, 3 – тимическая клетчатка.

Fig. 3. Thoracoscopic thymectomy, right-sided approach. Stage of pericardial dissection.

1 – right phrenic nerve, 2 – pericardium, 3 – thymic tissue.

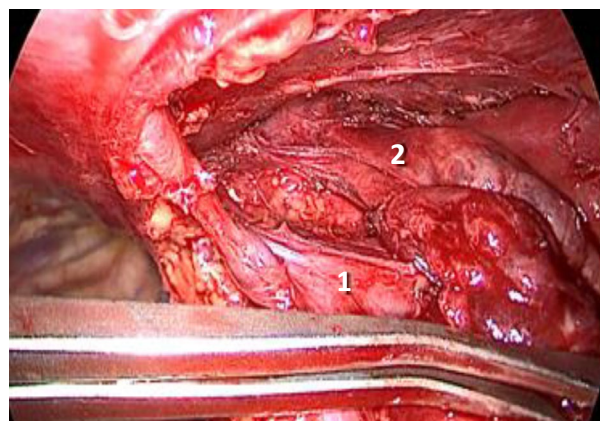


Рис. 4. Торакоскопическая тимэктомия, правосторонний доступ. Этап диссекции левой шейной порции тимуса.

1 – левая плечеголовная вена, 2 – левая шейная порция тимуса.

Fig. 4. Thoracoscopic thymectomy, right-sided approach. Stage of dissection of the left cervical portion of the thymus.

1 – left brachiocephalic vein, 2 – left cervical portion of the thymus.

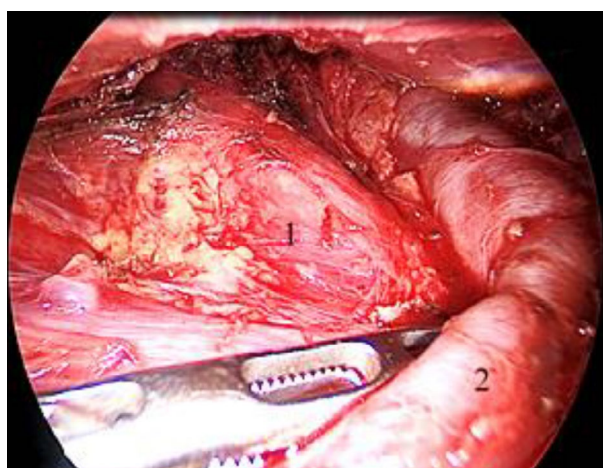


Рис. 5. Торакоскопическая тимэктомия, правосторонний доступ. Окончательный вид операции.

1 – плечеголовный ствол, 2 – левая плечеголовная вена, 3 – верхняя полая вена, 4 – внутренняя грудная вена, 5 – перикард, 6 – левое легкое.

Fig. 5. Thoracoscopic thymectomy, right sided approach. The final view of the surgery.

1 – brachiocephalic trunk, 2 – left brachiocephalic vein, 3 – superior vena cava, 4 – internal thoracic vein, 5 – pericardium, 6 – left lung.

Заключительной частью операции является вскрытие противоположной плевры с визуализацией противоположного диафрагмального нерва и проведение полной диссекции клетчатки переднего средостения с лимфоузлами (рис. 5, 6). Удаление препарата во всех случаях осуществлялось в контейнере. В независимости от количества портов при опухолях до 8 см препарат удалялся через ранее установленный порт в 5-м межреберье. При необходимости выполнялось расширение доступа за счет пересечения межреберного промежутка до 7 см. При размерах опухоли свыше 8 см удаление препарата осуществлялось через подреберный доступ.

Дренажирование плевральной полости осуществляли одним дренажом диаметром 20 Fr, который проводился через передний порт при трехпортовой тимэктомии, в случае с однопортовым доступом дренирование осуществлялось непосредственно через хирургический доступ. Критериями для удаления дренажа являлись полный аэрозтаз, расправление легкого, подтвержденное рентгенологически, и дебет плевральной жидкости меньше 400 мл в сутки. Оценка болевого синдрома в послеоперационном периоде осуществлялась с использованием визуальной аналоговой шкалы боли. Стоит отметить, что наркотические анальгетики у данных групп пациентов не использовались.

Сравнительному анализу были подвергнуты результаты торакоскопических операций, выполненных из единого и трехпортового доступов. Оценены непосредственные результаты, такие как продолжительность операции и интраоперационная кровопотеря, послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo (2004 г.), длительность стояния дренажей и послеоперационный койко-день.

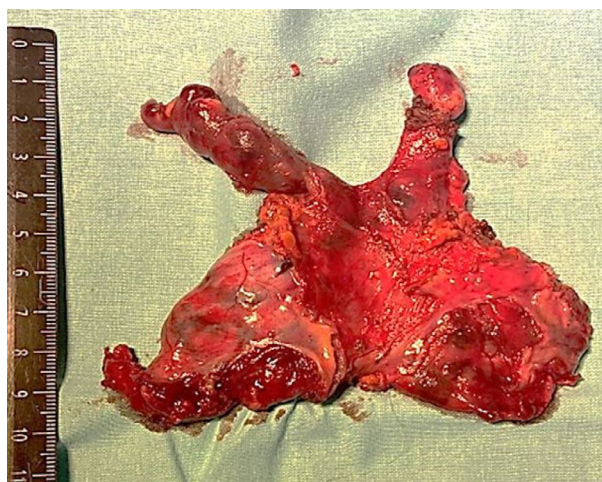


Рис. 6. Макропрепарат.

Fig. 6. Removed macropreparation.

При статистическом анализе применялись непараметрические методы; в описательной части результаты представлены с указанием медианы и интерквартильного размаха. Сравнение количественных показателей осуществлялось при помощи критерия Манна-Уитни. Сравнение качественных характеристик проводили при помощи метода χ^2 (хи-квадрат). Полученные различия были признаны статистически достоверными при двухстороннем $p < 0,05$ (95 % точности).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По демографическим характеристикам сравниваемые группы не отличались между собой.

Проведен сравнительный анализ непосредственных результатов трехпортовой и однопортовой торакоскопической тимэктомии (табл. 2). Минимальный размер удаленной тимомы в исследовании составил 20 мм, максимальный 165 мм. Из 50 пациентов, перенесших одно- и трехпортовую торакоскопическую тимэктомию, у 42 (84 %) диаметр опухоли был 70 мм и меньше и у 8 (16 %) – диаметр опухоли превышал 70 мм. Размер опухоли был достоверно больше в группе трехпортовых тимэктомий (43 мм [35 мм; 55 мм] против 60 мм [38 мм; 78 мм], $p = 0,044$) (рис. 7).

При анализе отмечено статистически значимое увеличение продолжительности операции в группе трехпортовых торакоскопических тимэктомий (продолжительность операций – 107,5 мин. [70 мин.; 132,5 мин.] против 70,0 мин. [57 мин.; 79 мин.] в группе с однопортовым доступом) (рис. 8).

Кровопотеря в независимости от использованного доступа была минимальной и ни у одного пациента не превысила 100 мл. Послеоперационной летальности не было.

Осложнения развились у 3 пациентов (6 %). У одного из пациентов в группе однопортового доступа развилось нарушение ритма сердца, потребовавшее перевода на сутки в реанимационное отделение и проведение консервативной терапии. Двое других пациентов из группы трехпортового доступа имели неполный аэрозтаз, потребовавший стояния дренажа в течение 4 дней, и внутриплевральное кровотечение через 12 часов от момента операции, потребовавшее реторакоскопии с гемостазом и санацией.

Длительность стояния дренажа у пациентов, перенесших однопортовые торакоскопические тимэктомии, составила 1 сутки, от 1 до 2 дней, трехпортовые оперативные вмешательства – 2 суток, от 1 до 5 дней (рис. 9). Дебет отделяемого по плевральному дренажу не превышал 50 мл в сутки в независимости от доступа. Увеличение времени дренирования плевральной полости в группе с трехпортовым доступом объяснимо наличием двух пациентов с неполным

аэростазом в исходе разделения спаечного процесса в правой плевральной полости после раннее перенесенных пневмоний и одного пациента, которому потребовалась реторакоскопия вследствие внутриплеврального кровотечения.

Уровень болевого синдрома в независимости от используемого доступа не превышал 4 баллов по визуально аналоговой шкале боли (ВАШ) и статистически значимых отличий между группами не было ($p = 0,056$). Отмечена тенденция к менее выражен-

ному болевому синдрому в случае с однопортовым доступом, что может быть подтверждено исследованием на большей выборке пациентов.

Пациенты, прооперированные из однопортового доступа, находились в стационаре от 3 до 5 дней, медиана 4 дня; трехпортового доступа – от 3 до 13 дней, медиана 5 дней. Сравнительный анализ выявил достоверное снижение продолжительности нахождения в стационаре пациентов, перенесших однопортовую торакоскопическую тимэктомию, в от-

Таблица 2. Сравнительный анализ непосредственных результатов торакоскопической тимэктомии в зависимости от доступа

Table 2. Comparative analysis of the immediate results of thoracoscopic thymectomy depending on the approach

	Общее / Total, $n = 50$	Однопортовый доступ / Single-port approach, $n = 22$	Трехпортовый доступ / Three-port approach, $n = 28$	p
Длительность операции, мин. / Duration of the surgery, min.	$80,0 \pm 65,0$	$70,0 \pm 57,0$	$107,5 \pm 70,0$	0,0016
Объем кровопотери, мл / Volume of blood loss, ml	$30,0 \pm 10$	$30,0 \pm 30$	$30 \pm 0,0$	0,72
Длительность стояния дренажей, сут. / Duration of drainage placement, days	$2,0 \pm 1,0$	$1,43 \pm 1$	$2,61 \pm 2,0$	0,000
Послеоперационный койко- день / Postoperative hospital stay, days	$4,00 \pm 4$	$4,00 \pm 4$	$5,46 \pm 4$	0,005
Размер опухоли, мм / Tumor size, mm	45 ± 35	43 ± 35	$60 \pm 37,5$	0,044

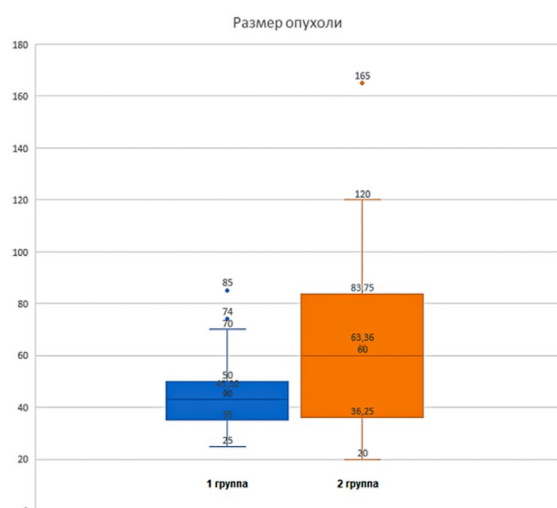


Рис. 7. Максимальный размер опухоли (мм) у пациентов, перенесших однопортовые (1-я группа) и трехпортовые (2-я группа) торакоскопические тимэктомии.

Fig. 7. Maximum tumor size (mm) in patients who underwent single-port (group 1) and three-port (group 2) thoracoscopic thymectomies.

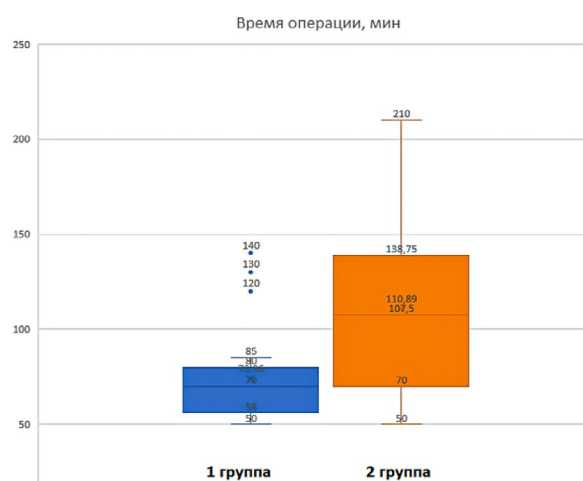


Рис. 8. Продолжительность операции у пациентов, перенесших однопортовые (1-я группа) и трехпортовые (2-я группа) торакоскопические тимэктомии.

Fig. 8. Duration of surgery in patients who underwent single-port (group 1) and three-port (group 2) thoracoscopic thymectomies.

личие от трехпортовых оперативных вмешательств. Данное различие является статистически значимым ($p < 0,05$) (рис. 10).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эволюция хирургического доступа при эпителиальных опухолях тимуса претерпела существенные изменения в виде постепенного ухода от стернотомного и торакомного доступов в пользу минимально инвазивных методик. Однако по мере внедрения торакоскопических методик встал вопрос о максимально возможной минимизации операционной травмы и, как следствии, ускоренной реабилитации пациента, что особенно важно в современных условиях.

Одним из способов решения данной проблемы явилось использование однопортового доступа. С 2000 г. группа авторов под руководством Gaetano Rocco впервые выполнили 15 однопортовых торакоскопических сублобарных резекций легкого, опыт команды был опубликован в 2004 г. [7]. С этого момента использование однопортовой техники прочно заняло свое место в практике торакальных хирургов и в настоящий момент выполняется весь спектр операций с использованием данного доступа [8–18]. Однако применительно к тимэктомиям сведений об использовании однопортового доступа недостаточно. При проведении поиска в библиографической базе Medline использован поисковый запрос: «Thymectomy/methods [Mesh] and (Uniportal OR UVATS OR single-port). Получено всего 17 публикаций, посвященных однопортовым торакоскопическим

тимэктомиям, причем все представлены описанием только клинических наблюдений.

В единственном крупном исследовании, опубликованном лидерами в области однопортовой торакальной хирургии Li Q. и соавт., с июля 2013 г. по декабрь 2015 г. было ретроспективно обследовано 285 взрослых пациентов без миастенического синдрома, перенесших одно- или многопортовую торакоскопическую хирургию по поводу заболеваний средостения, включая тимому. За период исследования 141 (49,5 %) пациенту были выполнены однопортовые торакоскопические операции. При сравнении исследуемые параметры были сопоставимы между обеими группами. Тяжелых осложнений или летальности не было, за исключением 1 случая эмпиемы. Однопортовая техника продемонстрировала более короткое время операции (тимомы: 78,8 против 120,0 мин., $p = 0,011$; без тимомы: 78,4 против 107,9 мин., $p < 0,001$), меньшую интраоперационную кровопотерю (тимомы: 42,0 против 78,4 мл, $p = 0,002$); без тимомы: 46,0 против 62,2 мл, $p = 0,001$) и более низкий послеоперационный показатель боли по 10-балльной ВАШ (тимомы: 2,6 против 3,3, $p = 0,026$; без тимомы: 2,4 против 3,2, $p < 0,001$), чем при мульти-портовых методах у обеих категорий пациентов [11]. При анализе доступной литературы, данных о проведении исследований в Российской Федерации, посвященных сравнению однопортовой и трехпортовой техники в лечении ЭОТ, не получено. Имеется ряд исследований, посвященных сравнению трехпортовой техники и открытых вмешательств при опухолях переднего средостения [13–18]. Представ-

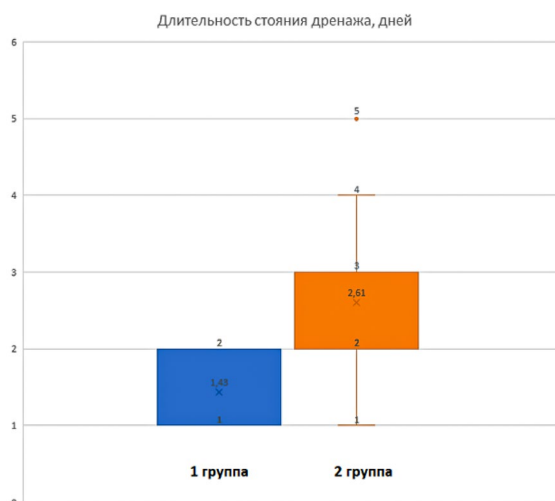


Рис. 9. Длительность стояния дренажей у пациентов, перенесших однопортовые (1-я группа) и трехпортовые (2-я группа) торакоскопические тимэктомии.

Fig. 9. Duration of drain standing in patients who underwent single-port (group 1) and three-port (group 2) thoracoscopic thymectomies.

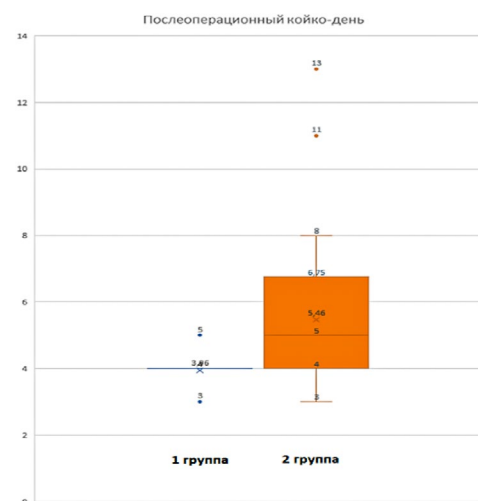


Рис. 10. Послеоперационный койко-день у пациентов, перенесших однопортовые (1-я группа) и трехпортовые (2-я группа) торакоскопические тимэктомии.

Fig. 10. Postoperative bed-day in patients who underwent single-port (group 1) and three-port (group 2) thoracoscopic thymectomies.

ленные непосредственные результаты сопоставимы с данными нашего исследования при использовании трехпортовой техники. Значительное повышение времени операции в группе трехпортовой тимэктомии может быть связано с наличием разнородной группы пациентов по размеру опухоли.

Причинами, по которым методика не получила пока широкого распространения, по нашему мнению, служат большая техническая сложность и необходимость закупки дополнительного инструментария. В нашем исследовании убедительно показано, что при достижении достаточного технического уровня у подготовленного хирурга однопортовая тимэктомия занимает не больше времени, чем трехпортовая.

Не существует четких рекомендаций по выбору стороны доступа. По нашему мнению, при планировании операции хирург должен учитывать степень пролабирования опухоли от срединной линии и уже на основании этих данных выбрать сторону для хирургического доступа. Учитывая особенности топографического расположения органов грудной клетки, имеются значительные отличия в выборе стороны доступа при торакоскопической тимэктомии. При выполнении тимэктомии из левостороннего доступа более удобно выполнять диссекцию аортального окна, в то время как при правостороннем доступе у хирурга больше пространства для оперирования и лучший контроль места впадения безыменной вены в верхнюю полую вену. Однако, в независимости от выбора стороны для проведения операции, одним из самых очевидных недостатков VATS и UVATS является ненадежный контроль противоположного диафрагмального нерва при выполнении диссекции в области переднего средостения. Это может привести к релаксации купола диафрагмы в случае непреднамеренного повреждения или пересечения диафрагмального нерва.

В нашем исследовании ни у одного из пациентов не был использован левосторонний доступ ввиду преимущественного расположения опухоли в правом гемитораксе у всех больных.

Полученных на данном этапе результатов исследования послеоперационных осложнений достаточно для проведения адекватного статистического анализа, однако данный вопрос требует дополнительного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Торакоскопический доступ при тимэктомии в настоящее время стал «золотым стандартом». Существует несколько вариантов торакоскопического удаления опухоли тимуса, наиболее используемыми являются трехпортовые (VATS) и однопортовые (UVATS) методики. Преимуществом однопортовой тимэктомии является меньшая травма грудной стенки и лучший косметический эффект, однако данный вариант операции технически более сложен и требует специального инструментария. Данные недостатки послужили одной из причин меньшей распространенности UVATS методики. Настоящее исследование является первым в России, где на достаточном для статистического расчета количестве пациентов проведено сравнение одно- и трехпортовой методик удаления опухолей тимуса. Показано, что при опухолях тимуса до 5 см однопортовая торакоскопическая тимэктомия по сравнению с трехпортовой не приводит к увеличению продолжительности операции и увеличению интра- и послеоперационных осложнений, а потому, по нашему мнению, является предпочтительным вариантом. Однако, для окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

Список источников

1. Miyata R, Hamaji M, Omasa M, Nakagawa T, Sumitomo R, Huang CL, et al. Survival outcomes after minimally invasive thymectomy for early-stage thymic carcinoma. *Surg Today*. 2019 Apr;49(4):357–360. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1740-x>
2. Friedant AJ, Handorf EA, Su S, Scott WJ. Minimally Invasive versus Open Thymectomy for Thymic Malignancies: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):30–38. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.08.004>
3. Ruffini E, Filosso PL, Guerrero F, Lausi P, Lyberis P, Oliaro A. Optimal surgical approach to thymic malignancies: New trends challenging old dogmas. *Lung Cancer*. 2018 Apr;118:161–170. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.01.025>
4. Gung Y, Zhang H, Li S, Wang Y. Sternotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery for thymectomy of myasthenia gravis patients: A meta-analysis. *Asian J Endosc Surg*. 2016 Nov;9(4):285–294. <https://doi.org/10.1111/ases.12300>
5. Lee Y, Samarasinghe Y, Patel J, Khondker A, McKechnie T, Samarasinghe N, et al. The short and long-term effects of open vs minimally invasive thymectomy in myasthenia gravis patients: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2023 May;37(5):3321–3339. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09757-y>
6. Burt BM, Yao X, Shrager J, Antonicelli A, Padda S, Reiss J, et al. Determinants of Complete Resection of Thymoma by Minimally Invasive and Open Thymectomy: Analysis of an International Registry. *J Thorac Oncol*. 2017 Jan;12(1):129–136. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.08.131>

7. Rocco G, Martin-Ucar A, Passera E. Uniportal VATS wedge pulmonary resections. *Ann Thorac Surg.* 2004 Feb;77(2):726–728. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(03\)01219-0](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)01219-0)
8. Wu CY, Heish MJ, Wu CF. Single port VATS mediastinal tumor resection: Taiwan experience. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016 Mar;5(2):107–111. <https://doi.org/10.21037/acs.2016.03.10>
9. Yang CJ, Hurd J, Shah SA, Liou D, Wang H, Backhus LM, et al. A national analysis of open versus minimally invasive thymectomy for stage I to III thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Aug;160(2):555–567.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.11.114>
10. Minervini F, Boschetti L, Gregor M, Provencio M, Calvo V, Kestenholz PB, Lampridis S, Patrini D, Bertoglio P, Azenha LF, Sergi CM, Kocher GJ. Thymic tumours: a single center surgical experience and literature review on the current diagnosis and management of thymic malignancies. *Gland Surg.* 2021 Nov;10(11):3128–3140. <https://doi.org/10.21037/gs-21-517>
11. Li Q, Sihoe A, Wang H, Gonzalez-Rivas D, Zhu Y, Xie D, Jiang G. Short-term outcomes of single- versus multi-port video-assisted thoracic surgery in mediastinal diseases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Jan 1;53(1):216–220. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx217>
12. Pupovac SS, Newman J, Lee PC, Alexis M, Jurado J, Hyman K, et al. Intermediate oncologic outcomes after uniportal video-assisted thoracoscopic thymectomy for early-stage thymoma. *J Thorac Dis.* 2020 Aug;12(8):4025–4032. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1370>
13. Коваленко В. В., Дмитроченко И. В. Сравнительный анализ использования видеоторакоскопических и открытых операций для лечения пациентов с опухолями тимуса. *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2019;38 (S1-1):208–210. EDN ADAJDE
14. Дзидзава И. И., Дмитроченко И. В., Фуфаев Е. Е., Котив Б. Н., Баринов О. В., Ясюченя Д. А., Попов В. А. Видеоторакоскопические вмешательства при новообразованиях тимуса. *Военно-медицинский журнал.* 2020;341(5):52–56. EDN TBSGIW
15. Ефтеев Л. А., Родионов Е. О., Миллер С. В., Тузилов С. А., Величко С. А., Фролова И. Г., и др. Видеоторакоскопия в комбинированном лечении тимом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019;3(1):84–87. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903184>
16. Курганов И. А., Панченков Д. Н., Богданов Д. Ю., Емельянов С. И., Иванов Ю. В., Хабаров Ю. А., Уразовский Н. Ю. Сравнительный анализ результатов тимэктомии посредством видеоторакоскопического и транстернального доступов. *Эндоскопическая хирургия.* 2018;24(2):21–29. <https://doi.org/10.17116/endoskop201824221>
17. Подобед А. В., Курчин В. П., Бамбиза А. В., Савченко О. Г., Малькевич В. Т. Сравнительный анализ непосредственных результатов видеоторакоскопических и открытых тимэктомий при лечении тимом I–II стадии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2021;7:31–35. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202105131>
18. Аллахвердиев А. К., Давыдов М. М., Кецаба А. С. Торакоскопическая тимэктомия – метод выбора в хирургическом лечении неинвазивных тимом средостения. *Эндоскопическая хирургия.* 2017;23(6):3–8. <https://doi.org/10.17116/endoskop20172363-8>

References

1. Miyata R, Hamaji M, Omasa M, Nakagawa T, Sumitomo R, Huang CL, et al. Survival outcomes after minimally invasive thymectomy for early-stage thymic carcinoma. *Surg Today.* 2019 Apr;49(4):357–360. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1740-x>
2. Friedant AJ, Handorf EA, Su S, Scott WJ. Minimally Invasive versus Open Thymectomy for Thymic Malignancies: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2016 Jan;11(1):30–38. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.08.004>
3. Ruffini E, Filosso PL, Guerrero F, Lausi P, Lyberis P, Oliaro A. Optimal surgical approach to thymic malignancies: New trends challenging old dogmas. *Lung Cancer.* 2018 Apr;118:161–170. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.01.025>
4. Gung Y, Zhang H, Li S, Wang Y. Sternotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery for thymectomy of myasthenia gravis patients: A meta-analysis. *Asian J Endosc Surg.* 2016 Nov;9(4):285–294. <https://doi.org/10.1111/ases.12300>
5. Lee Y, Samarasinghe Y, Patel J, Khondker A, McKechnie T, Samarasinghe N, et al. The short and long-term effects of open vs minimally invasive thymectomy in myasthenia gravis patients: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2023 May;37(5):3321–3339. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09757-y>
6. Burt BM, Yao X, Shrager J, Antonicelli A, Padda S, Reiss J, et al. Determinants of Complete Resection of Thymoma by Minimally Invasive and Open Thymectomy: Analysis of an International Registry. *J Thorac Oncol.* 2017 Jan;12(1):129–136. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.08.131>
7. Rocco G, Martin-Ucar A, Passera E. Uniportal VATS wedge pulmonary resections. *Ann Thorac Surg.* 2004 Feb;77(2):726–728. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(03\)01219-0](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)01219-0)
8. Wu CY, Heish MJ, Wu CF. Single port VATS mediastinal tumor resection: Taiwan experience. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016 Mar;5(2):107–111. <https://doi.org/10.21037/acs.2016.03.10>
9. Yang CJ, Hurd J, Shah SA, Liou D, Wang H, Backhus LM, et al. A national analysis of open versus minimally invasive thymectomy for stage I to III thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Aug;160(2):555–567.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.11.114>
10. Minervini F, Boschetti L, Gregor M, Provencio M, Calvo V, Kestenholz PB, Lampridis S, Patrini D, Bertoglio P, Azenha LF, Sergi CM, Kocher GJ. Thymic tumours: a single center surgical experience and literature review on the current diagnosis and management of thymic malignancies. *Gland Surg.* 2021 Nov;10(11):3128–3140. <https://doi.org/10.21037/gs-21-517>

11. Li Q, Sihoe A, Wang H, Gonzalez-Rivas D, Zhu Y, Xie D, Jiang G. Short-term outcomes of single- versus multi-port video-assisted thoracic surgery in mediastinal diseases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Jan 1;53(1):216–220. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx217>
12. Pupovac SS, Newman J, Lee PC, Alexis M, Jurado J, Hyman K, et al. Intermediate oncologic outcomes after uniportal video-assisted thoracoscopic thymectomy for early-stage thymoma. *J Thorac Dis*. 2020 Aug;12(8):4025–4032. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1370>
13. Kovalenko VV, Dmitrochenko IV. The comparative analysis of using videothoroscopic and open operations for the treatment of patients with tumors of thymus. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2019;38(S1-1):208–210. (In Russ.). EDN ADAJDE
14. Dzidzava II, Dmitrochenko IV, Fufaeve EE, Kotiv BN, Barinov OV, Yasyuchenya DA, Popov VA. Videothoroscopic interventions for thymic neoplasms. *Military Medical Journal* 2020;341(5):52–56. (In Russ.). EDN TBSGIW
15. Efteev LA, Rodionov EO, Miller SV, Tuzikov SA, Velichko SA, Frolov IG, et al. Thoracoscopy in combined treatment of thymoma. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;3(1):84–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903184>
16. Kurganov IA, Panchenkov DN, Bogdanov Dlu, Emel'ianov SI, Ivanov IuV, Khabarov YuA, Urazovskiy NYu. Comparative analysis of thymectomies through videothoroscopic and transsternal approaches. *Endoscopic Surgery*. 2018;24(2):21–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/endoskop201824221>
17. Podobed AV, Kurchin VP, Bambiza AV, Savchenko OG, Malkevich VT. Comparative analysis of thoracoscopic and open thymectomy for thymoma stage I–II. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;7:31–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202105131>
18. Allakhverdiev AK, Davydov MM, Ketsba AS. Thoracoscopic thymectomy — procedure of choice for noninvasive thymoma. *Endoscopic Surgery*. 2017;23(6):3–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/endoskop20172363-8>

Информация об авторах:

Епифанцев Евгений Андреевич ✉ – врач-торакальный хирург ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-7440>, SPIN: 1820-2153, AuthorID: 1185612, Scopus Author ID: 57223405788

Смирнов Александр Вячеславович – к.м.н., врач-хирург, заместитель генерального директора по науке и медицинским технологиям ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>, SPIN: 5619-1151, AuthorID: 737514, Scopus Author ID: 57201958442

Грицун Владимир Юрьевич – врач-торакальный хирург ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7647-9853>, Scopus Author ID: 57223394726

Кешвединова Айше Абляйевна – врач-хирург ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0045-2715>, SPIN: 1577-0901, AuthorID: 1047907, Scopus Author ID: 57222047256

Иванов Юрий Викторович – д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация; главный научный сотрудник ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>, SPIN: 3240-4335, AuthorID: 716702, Scopus Author ID: 36152653200, ResearcherID: C-3160-2018

Information about authors:

Evgeny A. Epifantsev ✉ – Thoracic Surgeon at the Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-7440>, SPIN: 1820-2153, AuthorID: 1185612, Scopus Author ID: 57223405788

Alexander V. Smirnov – Cand. Sci. (Medicine), Surgeon, Deputy CEO for Science and Medical Technologies at the Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>, SPIN: 5619-1151, AuthorID: 737514, Scopus Author ID: 57201958442

Vladimir Yu. Gritsun – Thoracic Surgeon at the Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7647-9853>, Scopus Author ID: 57223394726

Aishe A. Keshvedinova – Surgeon at the Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0045-2715>, SPIN: 1577-0901, AuthorID: 1047907, Scopus Author ID: 57222047256

Yuriy V. Ivanov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Surgery at the Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; Chief Researcher at Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>, SPIN: 3240-4335, AuthorID: 716702, Scopus Author ID: 36152653200, ResearcherID: C-3160-2018

Вклад авторов:

Епифанцев Е. А. – разработка концепции, проведение исследования (выполнение оперативных вмешательств, ведение пациентов), написание текста;
Смирнов А. В. – разработка концепции, проведение исследования (участие в выполнении операций, сбор и анализ данных), редактирование текста;
Грицун В. Ю. – проведение исследования (выполнение оперативных вмешательств, ведение пациентов);
Кешвединова А. А. – проведение исследования (участие в выполнении операций, сбор и анализ данных);
Иванов Ю. В. – проведение исследования (руководство ведением пациентов), редактирование текста.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Epifantsev E. A. – concept development, conducting research (performing surgical interventions, managing patients), writing text;
Smirnov A. V. – concept development, conducting research (participation in operations, data collection and analysis), text editing;
Gritsun V. Yu. – conducting research (performing surgical interventions, managing patients);
Keshvedinova A. A. – conducting research (participation in operations, collection and analysis of data);
Ivanov Yu. V. – conducting research (managing patient care), editing the text.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е. В. Помешкин^{1,3}, А. В. Смирнов², С. В. Попов³, И. Н. Орлов³, А. И. Брагин-Мальцев^{2,4✉}

¹ Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, Российская Федерация

² Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Российская Федерация

³ Клиническая больница Святителя Луки, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского, г. Кемерово, Российская Федерация

✉ Bragin_Maltsev@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить уровни метаболических маркеров у больных раком предстательной железы (РПЖ) в сравнении с пациентами, имеющими доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ).

Пациенты и методы. В исследование были включены 108 пациентов. Большая часть пациентов имела сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, почти у трети пациентов – сахарный диабет 2-го типа. Медиана (Ме) возраста 67 (64–73), индекс массы тела 25,9–34,7. В основную группу вошли 54 пациента с гистологически верифицированным РПЖ, группу сравнения составили 54 пациента с ДГПЖ. У всех пациентов определялся уровень основных биохимических показателей, скорость клубочковой фильтрации, показатели липидограммы, общего простатспецифического антигена (ПСА), общего тестостерона.

Результаты. При сравнении анамнестических и биохимических показателей анализируемые группы статистически значимо не различались. При сравнении групп по липидному статусу оказалось, что в группе с РПЖ, в отличие от группы пациентов с ДГПЖ, статистически достоверно отмечался более высокий уровень общего холестерина (5,13 (3,3–10,4) и 4,60 (2,5–6,3)) ммоль/л, соответственно, $p = 0,023$, липопротеидов низкой плотности (2,93 (0,8–5,9) и 2,60 (0,9–4,2) ммоль/л, соответственно, $p = 0,035$), триглицеридов (2,10 (1,0–8,0) и 1,70 (0,5–7,3) ммоль/л, соответственно, $p = 0,048$). При дислипидемии был выявлен повышенный риск развития РПЖ. При корреляционном анализе обнаружена прямая умеренная связь между уровнями общего ПСА и концентрацией общего холестерина ($r = 0,51$).

Заключение. В нашем исследовании выявлено, что в группе с РПЖ отмечался более высокий уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в отличие от группы пациентов с ДГПЖ. Кроме того, в группе пациентов с ДГПЖ дислипидемия являлась фактором риска развития РПЖ, что необходимо учитывать при профилактике и диагностике РПЖ.

Ключевые слова:

рак предстательной железы, метаболические процессы, дислипидемия, диагностика

Для цитирования: Помешкин Е. В., Смирнов А. В., Попов С. В., Орлов И. Н., Брагин-Мальцев А. И. Метаболический профиль у пациентов с раком предстательной железы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(4): 82-91. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-7>
EDN: BVMKQI

Для корреспонденции: Брагин-Мальцев Андрей Игоревич – врач-уролог урологического отделения ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского», г. Кемерово, Российская Федерация; ассистент кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Российская Федерация
Адрес: 650991, Российская Федерация, г. Кемерово, ул. Н.Островского, д. 22
E-mail: Bragin_Maltsev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7102-2408>, SPIN: 9130-7130, AuthorID: 1191350

Соблюдение этических стандартов: все выполненные в рамках исследования обследования с участием пациентов соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол настоящего исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ «ККБ СМП им. М. А. Подгорбунского» №143 от 10.07.2023. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 07.08.2023; одобрена после рецензирования 06.10.2023; принята к публикации 01.12.2023.

© Помешкин Е. В., Смирнов А. В., Попов С. В., Орлов И. Н., Брагин-Мальцев А. И., 2023

METABOLIC PROFILE IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

E. V. Pomeskin^{1,3}, A. V. Smirnov², S. V. Popov³, I. N. Orlov³, A. I. Bragin-Maltsev^{2,4}✉

¹ Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

³ St. Luke's Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M. A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russian Federation

✉ Bragin_Maltsev@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the levels of metabolic markers in patients with prostate cancer (PCa) in comparison with patients with benign prostatic hyperplasia (BPH).

Patients and methods. 108 patients were included in the study. The majority of patients had comorbidities: coronary heart disease, hypertension, and almost one third of patients had type 2 diabetes mellitus. Median (*Me*) age was 67 (64–74), body mass index was 25.9–34.7. The main study group included 54 patients with histologically verified prostate cancer, the comparison group consisted of 54 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). The level of basic biochemical parameters, glomerular filtration rate, lipidogram, total prostate-specific antigen (PSA), total testosterone was determined in all patients.

Results. When comparing anamnestic and biochemical parameters, the groups were not statistically significantly different. When comparing the groups by lipid status, it turned out that in the group with RPW, in contrast to the group of patients with BPH, statistically significantly higher levels of total cholesterol (5.13 (3.3–10.4) and 4.60 (2.5–6.3)) mmol/L, respectively, $p = 0.023$), low-density lipoproteins (2.93 (0.8–5.9) and 2.60 (0.9–4.2) mmol/L, respectively, $p = 0.035$), triglycerides (2.10 (1.0–8.0) and 1.70 (0.5–7.3) mmol/L, respectively, $p = 0.048$). In case of dyslipidemia, an increased risk of developing PCa was identified. Correlation analysis revealed a direct moderate relationship between total PSA levels and total cholesterol concentration ($r = 0.51$).

Conclusion. Our study revealed that in the PCa group, there was a higher level of total cholesterol, low-density lipoproteins, and triglycerides, in contrast to the group of patients with BPH. Additionally, in the group of patients with BPH, dyslipidemia was a risk factor in the development of PCa, which should be taken into account in PCa prevention and diagnosis.

Keywords:

prostate cancer, metabolic processes, dyslipidemia, diagnostics

For citation: Pomeskin E. V., Smirnov A. V., Popov S. V., Orlov I. N., Bragin-Maltsev A. I. Metabolic profile in patients with prostate cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(4): 82-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-7> EDN: BVMKQI

For correspondence: Andrey I. Bragin-Maltsev – Urologist of the Urology Department of the Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M. A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russian Federation; Assistant of the Department of Faculty Surgery and Urology of the Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation
Address: 22 N.Ostrovsky str., Kemerovo, 650991, Russian Federation
E-mail: Bragin_Maltsev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7102-2408>, SPIN: 9130-7130, AuthorID: 1191350

Compliance with ethical standards: all patient examinations conducted as part of this study were conducted in compliance with the ethical standards outlined in the bioethics committee, which was established in accordance with the World Medical Association's Declaration of Helsinki (1964, revised 2013) titled «Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects». The protocol for the present study received approval from the local ethics committee of the State Autonomous Institution «Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M. A. Podgorbunsky» under reference number 143, dated 10th July 2023. Additionally, all participating patients provided voluntary informed consent.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 07.08.2023; approved after reviewing 06.10.2023; accepted for publication 01.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак предстательной железы (РПЖ) остается наиболее распространенным злокачественным новообразованием и второй по частоте причиной смерти мужчин от рака во всем мире [1, 2]. Андрогены играют ключевую роль в развитии, росте и поддержании функционирования клеток предстательной железы. Однако также известно, что андрогены активно участвуют в канцерогенезе и прогрессировании РПЖ [3-5]. Андрогенная зависимость РПЖ была впервые продемонстрирована Чарльзом Хаггинсом в 1941 г. [6]. Данное исследование подтвердило «исторический миф» о необходимости андрогенной депривации на протяжении десятилетий как о «золотом стандарте» лечения распространенного и метастатического РПЖ [7].

Учитывая данные В. Faubert и соавт., предполагается, что при РПЖ включается ряд биологических особенностей, приобретенных в ходе многоэтапного развития опухолей человека, одной из которых является «дерегулированная клеточная энергетика» [8]. При этом происходят изменения в транскрипции генов и метаболическое перепрограммирование, что приводит к изменениям в усвоении питательных веществ, увеличению производства энергии и изменению в выборе метаболического субстрата для получения энергии в отличие от метаболизма нормальных тканей. Считается, что у пациентов с РПЖ метаболическое перепрограммирование, в свою очередь, способствует процессам биосинтеза андрогенов и ограничению каталитических механизмов. Концепция метаболического перепрограммирования как признака рака согласуется с идеей о том, что мутации, ответственные за возникновение рака, позволяют клеткам в зарождающихся опухолях приобретать метаболические свойства, которые поддерживают выживание клеток, уклонение от иммунного надзора и гиперпластический рост. Эта концепция хорошо известна для классических онкогенных факторов (таких как MYC, KRAS и другие), которые обладают способностью регулировать метаболизм клеточно-автономным образом.

Таким образом, метаболизм при РПЖ представляет собой новую терапевтическую цель и может предложить новые возможности в профилактике и диагностике РПЖ [9-12]. И хотя ряд исследований показали возможную связь между метаболическими нарушениями и РПЖ, данные весьма ограничены и противоречивы.

Цель исследования: оценить уровни метаболических маркеров у больных РПЖ в сравнении с пациентами, имеющими доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 108 пациентов урологического профиля. Большая часть пациентов имела сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, почти у трети пациентов – сахарный диабет 2-го типа. Медиана (Me) возраста 67 (64–73), индекс массы тела 25,9–34,7. В основную группу вошли 54 пациента с впервые выявленным РПЖ, подтвержденным положительным результатам биопсии. Группу сравнения составили мужчины (54 человека) с ДГПЖ без подтвержденного РПЖ на основании уровня ПСА < 4 нг/мл, отрицательных результатов пальцевой ректальной пальпации, подтвержденных ультразвуковым исследованием (УЗИ) предстательной железы и отсутствием злокачественных находок при биопсии предстательной железы. При анализе основных анамнестических показателей сравниваемые группы статистически значимо не различались. Все пациенты проходили лечение на базах поликлиники № 1 ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М. С. Раппопорта» и отделения урологии ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского».

Выполненные в рамках работы обследования с участием пациентов соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками от 2013 года. Протокол настоящего исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ «ККБ СМП им. М. А. Подгорбунского».

Критериями включения пациентов в исследование являлись подтверждение наличия вышеописанных заболеваний, возраст старше 40 лет и подписанное добровольное согласие на проведение исследования. Медиана возраста в обеих группах составила 67 лет (64–73).

У каждого участника исследования были взяты образцы сыворотки и плазмы натошак для оценки концентрации общего простатспецифического антигена (ПСА), общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), а также концентрации в сыворотке крови калия и натрия, мочевины и креатинина, глюкозы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина и общего тестостерона. В почечный гомеостаз включена скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная уравнением Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

Статистическая обработка результатов выполнена в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Для сравнения качественных признаков между двумя группами выполнен расчет критерия согласия Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Межгрупповое сравнение проведено с использованием U-критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ (при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r)). Отношение шансов (ОШ) и их доверительные интервалы (ДИ) рассчитаны в программе EpiInfoTM версии 7.2. Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть нулевую гипотезу меньше 5 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов с РПЖ отмечались более высокие показатели ПСА и тестостерона, что обусловлено наличием основного заболевания. Анамнестически-лабораторная характеристика пациентов сравниваемых групп представлена в таблице 1.

В группе больных РПЖ преобладали пациенты с третьей стадией опухолевого процесса – 42,6 %

($n = 23$), вторая стадия наблюдалась в 31,5 % ($n = 17$), первая стадия в 16,7 % ($n = 9$). Наименьший удельный вес приходился на четвертую стадию опухолевого процесса – 9,26 % ($n = 5$).

При сравнении концентраций показателей ионного обмена различий между группами не отмечалось (табл. 2).

Уровни мочевины, креатинина и показателя СКФ в сравниваемых группах не различались (табл. 3). Анализ корреляционной матрицы показал наличие обратной корреляционной связи между скоростью клубочковой фильтрации и показателями почечного гомеостаза: выраженная для натрия ($r = -0,62$), сильная для мочевины ($r = -0,83$) и очень сильная для креатинина сыворотки ($r = -0,94$) (рис. 1).

Печеночные ферменты, общий билирубин и уровни сахара в крови пациентов сравниваемых групп также не различались (табл. 4).

Обнаружена сильная корреляционная связь между показателями аланинаминотрансферазы и общего билирубина ($r = 0,79$) (рис. 1).

При сравнении групп по липидному статусу оказалось, что в группе с РПЖ статистически достоверно

Таблица 1. Анамнестически-лабораторная характеристика пациентов сравниваемых групп
Table 1. Anamnestic and laboratory characteristics of patients in the compared groups

Сравниваемый параметр / Compared parameter	Пациенты с РПЖ / Patients with PCa, $n = 54$	Пациенты с ДГПЖ / Patients with BPH, $n = 54$	p
Возраст, лет / Age, years	67 (64–73)	67 (64–73)	0,999
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	26,42 (20,99–34,72)	25,73 (21,31–31,89)	0,490
Гипертоническая болезнь / Hypertonic disease, n (%)	34 (63)	43 (79)	0,088
Ишемическая болезнь сердца / Cardiac ischemia, n (%)	30 (56)	30 (56)	0,846
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes, n (%)	17 (31)	10 (19)	0,182
ПСА общий, нг/мл / PSA total, ng/ml	13,45 (0,5–55,0)	2,50 (0,44–12,1)	0,002
Тестостерон общий, нмоль/л / Testosterone total, nmol/L	23,20 (1,6–50,1)	16,60 (2,4–34,3)	0,002
Оценка опухоли по шкале Глисона / Gleason tumor score	5,91 (1–9)	–	–

Таблица 2. Сравнительная характеристика концентраций калия и натрия у пациентов урологического профиля в зависимости от наличия РПЖ
Table 2. Comparative characteristics of potassium and sodium concentrations in urological patients depending on the presence of prostate cancer (PCa)

Показатель / Index	Пациенты с РПЖ / Patients with PCa, $n = 54$	Пациенты с ДГПЖ / Patients with BPH, $n = 54$	p
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/L	4,40 (3,6–4,6)	4,45(2,8–7,1)	0,767
Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/L	142,00 (136–156)	142,00 (136–155)	0,416

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей почечного гомеостаза у пациентов урологического профиля в зависимости от наличия РПЖ
Table 3. Comparative characteristics of renal homeostasis in urologic patients depending on the presence of prostate cancer (PCa)

Показатель / Index	Пациенты с РПЖ / Patients with PCa, n = 54	Пациенты с ДГПЖ / Patients with BPH, n = 54	p
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	6,85 (2,1–31,5)	5,70 (2,1–18,3)	0,671
Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/L	97,35 (67,0–193,0)	94,50 (75–142,3)	0,310
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² / Glomerular filtration rate, ml/min/L, 1/73 m ²	68,35 (30,2–95,8)	70,20 (42,9–92,1)	0,884

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей метаболического гомеостаза у пациентов урологического профиля в зависимости от наличия РПЖ
Table 4. Comparative characteristics of metabolic homeostasis in urologic patients depending on the presence of prostate cancer (PCa)

Показатель / Index	Пациенты с РПЖ / Patients with PCa, n = 54	Пациенты с ДГПЖ / Patients with BPH, n = 54	p
Глюкоза (натощак), ммоль/л / Glucose (fasting), mmol/L	6,85 (2,0–9,7)	5,70 (2,5–9,3)	0,163
Общий билирубин, ммоль/л / Total bilirubin, mmol/L	18,30 (9,4–41,1)	17,10 (8,7–30,4)	0,824
Аспартат-аминотрансфераза, ЕД/л / Aspartate aminotransferase, U/L	97,35 (10,2–73,5)	94,50 (10,3–45,7)	0,808
Аланин-аминотрансфераза, ЕД/л / Alanine aminotransferase, U/L	68,35 (12,0–72,2)	70,20 (12,3–55,0)	0,844

Таблица 5. Сравнительная характеристика показателей липидного статуса у пациентов урологического профиля в зависимости от наличия РПЖ
Table 5. Comparative characteristics of lipid status indicators in urologic patients depending on the presence of prostate cancer (PCa)

Показатель / Index	Пациенты с РПЖ / Patients with PCa, n = 54	Пациенты с ДГПЖ / Patients with BPH, n = 54	p
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	5,13 (3,3–10,4)	4,60 (2,5–6,3)	0,023
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoproteins, mmol/L	2,93 (0,8–5,9)	2,60 (0,9–4,2)	0,035
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л / High-density lipoproteins, mmol/L	1,20 (0,4–2,3)	1,30 (0,5–2,3)	0,237
Триглицериды, ммоль/л / Triacylglycerols, mmol/L	2,10 (1,0–8,0)	1,70 (0,5–7,3)	0,048

Таблица 6. Отношение шансов развития РПЖ у пациентов урологического профиля в зависимости от липидного статуса
Table 6. Odds ratios for developing prostate cancer in urologic patients depending on lipid status

Параметры метаболического гомеостаза / Metabolic homeostasis parameters	Отношение шансов / Odds ratio	Доверительный интервал, 95 % / Confidence interval, 95 %	Уровень значимости, p / Significance level, p
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	2,90	1,15–7,56	0,023
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoproteins, mmol/L	3,96	1,10–3,31	0,035
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л / High-density lipoproteins, mmol/L	2,50	0,64–11,79	0,237
Триглицериды, ммоль/л / Triacylglycerols, mmol/L	2,71	1,01–7,63	0,048

отмечался более высокий уровень общего холестерина, ЛПНП и ТГ в отличие от группы пациентов с ДГПЖ (табл. 5).

При дислипидемии был выявлен повышенный риск развития РПЖ. Риск развития РПЖ при наличии дислипидемии по отношению к лицам без таковой был почти в 3 раза выше (табл. 6).

Обнаружена прямая выраженная корреляционная связь между концентрациями общего холестерина и ЛПНП, а также ТГ: $r = 0,62$ и $r = 0,55$ соответственно (рис. 1).

При корреляционном анализе обнаружена прямая умеренная связь между уровнями общего ПСА и концентрацией общего холестерина – $r = 0,51$ (рисунок). Был произведен расчет ранговой корреляции Спирмена для оценки силы связи между общим тестостероном и стадией опухолевого процесса. Полученный результат свидетельствует о наличии прямой умеренной связи между этими показателями, что подтверждает влияние гормонального профиля на канцерогенез предстательной железы: $r = 0,56$, 95 % ДИ [0,33–0,72].

ОБСУЖДЕНИЕ

Растущая распространенность ожирения, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и РПЖ среди населения создает огромные социально-экономические проблемы. Все больше данных указывает на перекрывающиеся биологические факторы риска рака и метаболических нарушений [13, 14]. Выявление

общих факторов риска и, точек биологического вмешательства поможет решить эту проблему наиболее эффективным образом.

В нашем исследовании при сравнении концентраций показателей ионного обмена и таких показателей, как мочевины, креатинин и СКФ, АсТ, АлТ, общий билирубин, уровень глюкозы крови натощак, различий между группами не отмечалось.

В то же время при сравнении групп по липидному статусу оказалось, что в группе с РПЖ статистически достоверно отмечался более высокий уровень общего холестерина, ЛПНП и ТГ в отличие от группы пациентов с ДГПЖ. Кроме того, в группе пациентов с ДГПЖ дислипидемия внесла значимый вклад в повышении шансов развития РПЖ. При корреляционном анализе выявилась прямая умеренная корреляционная связь между уровнями общего ПСА и концентрацией общего холестерина. Полученные данные согласуются с рядом исследований [15, 16].

Как известно, клетки РПЖ имеют измененный метаболический гомеостатический контроль и повышенный биосинтез эндогенного холестерина с накоплением в опухолевых клетках [17]. Холестерин играет ключевую роль в прогрессировании метастатической опухоли, действуя как медиатор в клеточной пролиферации, воспалении и стероидогенезе [18]. Эпидемиологические и доклинические исследования предполагают, что повышенный уровень холестерина в сыворотке может играть роль в прогрессировании РПЖ за счет увеличения продукции андрогенов клетками опухоли и активации рецепторов андро-

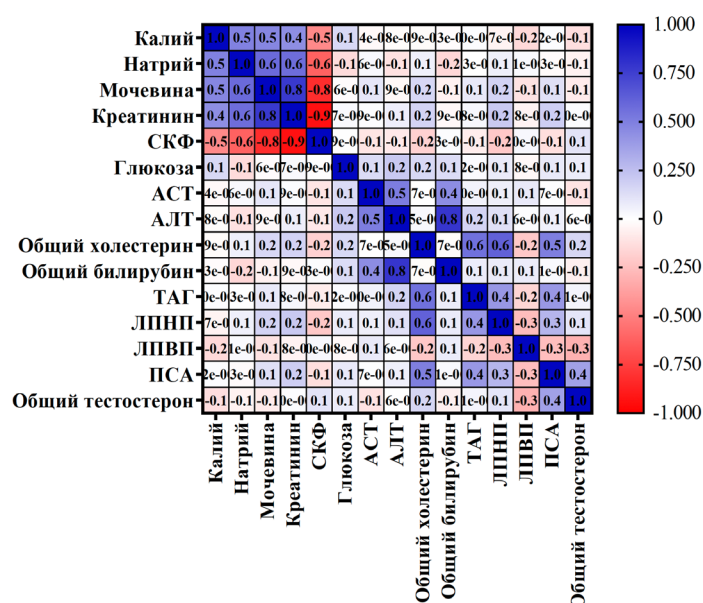


Рисунок 1. Тепловая карта коэффициентов ранговой корреляционной матрицы по Спирмену параметров гомеостаза у пациентов урологического профиля.

Figure 1. Heatmap of Spearman rank correlation matrix coefficients of homeostasis parameters in urologic patients.

генов [19, 20]. В результате холестерин действует как предшественник внутриопухолевого биосинтеза андрогенов [21]. Опухоли в гиперхолестеринемической среде также демонстрируют более низкие уровни апоптоза, повышенную активацию киназы Akt, связанную с агрессивным РПЖ и повышенной васкуляризацией тканей [22].

Доклинические исследования на животных демонстрируют, что гиперхолестеринемия была связана и с повышенным риском РПЖ и прогрессированием метастазирования [23]. Кроме того, при костных метастазах РПЖ был выявлен повышенный уровень холестерина наряду с повышенной экспрессией фер-

ментов, участвующих в стероидогенезе. Эти данные уже нашли применение в профилактике и лечении РПЖ при помощи статинов в высоких дозах [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании выявлено, что в группе с РПЖ отмечался более высокий уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в отличие от группы пациентов с ДГПЖ. Кроме того, в группе пациентов с ДГПЖ дислипидемия являлась фактором риска развития РПЖ, что необходимо учитывать при профилактике и диагностике РПЖ.

Список источников

1. Hryniewicz-Jankowska A, Augoff K, Sikorski AF. The role of cholesterol and cholesterol-driven membrane raft domains in prostate cancer. *Exp Biol Med* (Maywood). 2019 Oct;244(13):1053–1061. <https://doi.org/10.1177/1535370219870771>
2. Каприн А. Д., Алексеев Б. Я., Матвеев В. Б., Пушкарь Д. Ю., Говоров А. В., Горбань Н. А., и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2021;23(2):211–247. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.2.200959>
3. Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development*. 2017 Apr 15;144(8):1382–1398. <https://doi.org/10.1242/dev.148270>
4. Шатылко Т. В., Попков В. М., Королев А. Ю., Фомкин Р. Н., Крылова О. В. Роль рецепторов к андрогенам в патогенезе рака предстательной железы. *Поволжский онкологический вестник*. 2018;2:18–23.
5. Рябов В. М., Воскресенский М. А., Попов Б. В. Роль опухолевого супрессора RB в развитии локализованного и кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Цитология*. 2022;64(3):208–215.
6. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol*. 2002 Jul;168(1):9–12. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)64820-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)64820-3)
7. Krakowsky Y, Morgentaler A. Risk of Testosterone Flare in the Era of the Saturation Model: One More Historical Myth. *Eur Urol Focus*. 2019 Jan;5(1):81–89. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.06.008>
8. Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*. 2020 Apr 10;368(6487):eaaw5473. <https://doi.org/10.1126/science.aaw5473>
9. Sidaway P. Prostate cancer: Targeting lipid metabolism. *Nat Rev Urol*. 2017 Apr;14(4):196. <https://doi.org/10.1038/nrur.2017.28>
10. Itkonen HM, Brown M, Urbanucci A, Tredwell G, Ho Lau C, Barfeld S, et al. Lipid degradation promotes prostate cancer cell survival. *Oncotarget*. 2017 Jun 13;8(24):38264–38275. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16123>
11. Пешков М. Н., Пешкова Г. П., Решетов И. В. Метаболические изменения у пациентов с раком предстательной железы при андроген-депривационной терапии. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):192–200. <https://doi.org/10.14341/dm10343>
12. Осадчук М. А., Васильева И. Н., Козлов В. В., Митрохина О. И. Метаболический синдром как фактор риска онкогенеза. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):70–79. <https://doi.org/10.17116/profmed20232601170>
13. Sun L, Parikh RB, Hubbard RA, Cashy J, Takvorian SU, Vaughn DJ, Robinson KW, Narayan V, Ky B. Assessment and Management of Cardiovascular Risk Factors Among US Veterans With Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e210070. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0070>
14. Смирнов А. В., Брусина Е. Б., Магарилл Ю. А., Гордеева Л. А. Эпидемиологический анализ факторов риска развития рака предстательной железы. *Профилактическая медицина*. 2022;25(8):75–82. <https://doi.org/10.17116/profmed20222508175>
15. Choi SYC, Ribeiro CF, Wang Y, Loda M, Plymate SR, Uo T. Druggable Metabolic Vulnerabilities Are Exposed and Masked during Progression to Castration Resistant Prostate Cancer. *Biomolecules*. 2022 Oct 28;12(11):1590. <https://doi.org/10.3390/biom12111590>
16. Lin C, Salzillo TC, Bader DA, Wilkenfeld SR, Awad D, Pulliam TL, et al. Prostate Cancer Energetics and Biosynthesis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1210:185–237. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32656-2_10
17. Pelton K, Freeman MR, Solomon KR. Cholesterol and prostate cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Dec;12(6):751–759. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.07.006>
18. Galbraith L, Leung HY, Ahmad I. Lipid pathway deregulation in advanced prostate cancer. *Pharmacol Res*. 2018 May;131:177–184. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.02.022>

19. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol*. 2013 May;63(5):800–809. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.013>
20. Di Francesco S, Robuffo I, Caruso M, Giambuzzi G, Ferri D, Militello A, Toniato E. Metabolic Alterations, Aggressive Hormone-Naïve Prostate Cancer and Cardiovascular Disease: A Complex Relationship. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Mar 7;55(3):62. <https://doi.org/10.3390/medicina55030062>
21. Todenhöfer T, Hennenlotter J, Kühs U, Gerber V, Gakis G, Vogel U, et al. Altered expression of farnesyl pyrophosphate synthase in prostate cancer: evidence for a role of the mevalonate pathway in disease progression? *World J Urol*. 2013 Apr;31(2):345–350. <https://doi.org/10.1007/s00345-012-0844-y>
22. Llaverias G, Danilo C, Wang Y, Witkiewicz AK, Daumer K, Lisanti MP, Frank PG. A Western-type diet accelerates tumor progression in an autochthonous mouse model of prostate cancer. *Am J Pathol*. 2010 Dec;177(6):3180–91. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100568> Erratum in: *Am J Pathol*. 2011 Mar;178(3):1406.
23. Locke JA, Guns ES, Lehman ML, Ettinger S, Zoubeidi A, Lubik A, et al. Arachidonic acid activation of intratumoral steroid synthesis during prostate cancer progression to castration resistance. *Prostate*. 2010 Feb 15;70(3):239–251. <https://doi.org/10.1002/pros.21057>
24. Wang K, Gerke TA, Chen X, Prosperi M. Association of statin use with risk of Gleason score-specific prostate cancer: A hospital-based cohort study. *Cancer Med*. 2019 Dec;8(17):7399–7407. <https://doi.org/10.1002/cam4.2500>

References

1. Hryniewicz-Jankowska A, Augoff K, Sikorski AF. The role of cholesterol and cholesterol-driven membrane raft domains in prostate cancer. *Exp Biol Med* (Maywood). 2019 Oct;244(13):1053–1061. <https://doi.org/10.1177/1535370219870771>
2. Kaprin AD, Alekseev Bla, Matveev VB, Pushkar' Dlu, Govorov AV, Gorban' NA, et al. Prostate cancer. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(2):211–247. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.2.200959>
3. Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development*. 2017 Apr 15;144(8):1382–1398. <https://doi.org/10.1242/dev.148270>
4. Shatylo TV, Popkov VM, Korolev AY, Fomkin RN, Krylova OV. Role of androgen receptors in pathogenesis of prostate cancer. *Oncology Bulletin of the Volga region*. 2018;2:18–23. (In Russ.).
5. Ryabova VM, Voskresenskiy MA, Popova BV. Role of the Tumor Suppressor RB in Development of Localized and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cell and Tissue Biology*. 2022;64(3):208–215. (In Russ.).
6. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol*. 2002 Jul;168(1):9–12. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)64820-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)64820-3)
7. Krakowsky Y, Morgentaler A. Risk of Testosterone Flare in the Era of the Saturation Model: One More Historical Myth. *Eur Urol Focus*. 2019 Jan;5(1):81–89. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.06.008>
8. Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*. 2020 Apr 10;368(6487):eaaw5473. <https://doi.org/10.1126/science.aaw5473>
9. Sidaway P. Prostate cancer: Targeting lipid metabolism. *Nat Rev Urol*. 2017 Apr;14(4):196. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.28>
10. Itkonen HM, Brown M, Urbanucci A, Tredwell G, Ho Lau C, Barfeld S, et al. Lipid degradation promotes prostate cancer cell survival. *Oncotarget*. 2017 Jun 13;8(24):38264–38275. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16123>
11. Peshkov MN, Peshkova GP, Reshetov IV. Metabolic changes in patients with prostate cancer with androgen deprivation therapy. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):192–200. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/dm10343>
12. Osadchuk MA, Vasilieva IN, Kozlov VV, Mitrokhina OI. Metabolic syndrome as a risk factor for oncogenesis. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2023;26(1):70–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20232601170>
13. Sun L, Parikh RB, Hubbard RA, Cashy J, Takvorian SU, Vaughn DJ, Robinson KW, Narayan V, Ky B. Assessment and Management of Cardiovascular Risk Factors Among US Veterans With Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e210070. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0070>
14. Smirnov AV, Brusina EB, Magaryll YuA, Gordeeva LA. Epidemiological analysis of prostate cancer risk factors. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2022;25(8):75–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20222508175>
15. Choi SYC, Ribeiro CF, Wang Y, Loda M, Plymate SR, Uo T. Druggable Metabolic Vulnerabilities Are Exposed and Masked during Progression to Castration Resistant Prostate Cancer. *Biomolecules*. 2022 Oct 28;12(11):1590. <https://doi.org/10.3390/biom12111590>
16. Lin C, Salzillo TC, Bader DA, Wilkenfeld SR, Awad D, Pulliam TL, et al. Prostate Cancer Energetics and Biosynthesis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1210:185–237. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32656-2_10
17. Pelton K, Freeman MR, Solomon KR. Cholesterol and prostate cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Dec;12(6):751–759. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.07.006>

18. Galbraith L, Leung HY, Ahmad I. Lipid pathway deregulation in advanced prostate cancer. *Pharmacol Res.* 2018 May;131:177–184. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.02.022>
19. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol.* 2013 May;63(5):800–809. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.013>
20. Di Francesco S, Robuffo I, Caruso M, Giambuzzi G, Ferri D, Militello A, Toniato E. Metabolic Alterations, Aggressive Hormone-Naïve Prostate Cancer and Cardiovascular Disease: A Complex Relationship. *Medicina (Kaunas).* 2019 Mar 7;55(3):62. <https://doi.org/10.3390/medicina55030062>
21. Todenhöfer T, Hennenlotter J, Kühs U, Gerber V, Gakis G, Vogel U, et al. Altered expression of farnesyl pyrophosphate synthase in prostate cancer: evidence for a role of the mevalonate pathway in disease progression? *World J Urol.* 2013 Apr;31(2):345–350. <https://doi.org/10.1007/s00345-012-0844-y>
22. Llaverias G, Danilo C, Wang Y, Witkiewicz AK, Daumer K, Lisanti MP, Frank PG. A Western-type diet accelerates tumor progression in an autochthonous mouse model of prostate cancer. *Am J Pathol.* 2010 Dec;177(6):3180–91. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100568> Erratum in: *Am J Pathol.* 2011 Mar;178(3):1406.
23. Locke JA, Guns ES, Lehman ML, Ettinger S, Zoubeidi A, Lubik A, et al. Arachidonic acid activation of intratumoral steroid synthesis during prostate cancer progression to castration resistance. *Prostate.* 2010 Feb 15;70(3):239–251. <https://doi.org/10.1002/pros.21057>
24. Wang K, Gerke TA, Chen X, Prosperi M. Association of statin use with risk of Gleason score-specific prostate cancer: A hospital-based cohort study. *Cancer Med.* 2019 Dec;8(17):7399–7407. <https://doi.org/10.1002/cam4.2500>

Информация об авторах:

Помешкин Евгений Владимирович – к.м.н., врач-уролог, заведующий урологическим отделением №2 ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5612-1878>, SPIN: 5661-1947, AuthorID: 910313, Scopus Author ID: 36671852200

Смирнов Алексей Валерьевич – ассистент кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-2326>, SPIN: 1066-4745, AuthorID: 1163723

Попов Сергей Валерьевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; руководитель Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий Санкт-Петербурга, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>, SPIN: 3830-9539, AuthorID: 211507, Scopus Author ID: 57197368945, ResearcherID: G-3819-2015

Орлов Игорь Николаевич – к.м.н., врач-уролог, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>, SPIN: 2116-4127, AuthorID: 105712, Scopus Author ID: 37009926100

Брагин-Мальцев Андрей Игоревич ✉ – врач-уролог урологического отделения ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского», г. Кемерово, Российская Федерация; ассистент кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7102-2408>, SPIN: 9130-7130, AuthorID: 1191350

Information about authors:

Evgeny V. Pomeshkin – Cand. Sci. (Medicine), Urologist, Head of Urology Department No. 2, St. Luke's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation; Associate Professor, Department of Internal Medicine, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5612-1878>, SPIN: 5661-1947, AuthorID: 910313, Scopus Author ID: 36671852200

Aleksey V. Smirnov – Assistant, Department of Epidemiology, Infectious Diseases and Dermatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-2326>, SPIN: 1066-4745, AuthorID: 1163723

Sergey V. Popov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Physician, St. Luke's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation; Head of the St. Petersburg City Center for Endoscopic Urology and New Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>, SPIN: 3830-9539, AuthorID: 211507, Scopus Author ID: 57197368945, ResearcherID: G-3819-2015

Igor N. Orlov – Cand. Sci. (Medicine), Urologist, Deputy Chief Medical Officer, St. Luke's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>, SPIN: 2116-4127, AuthorID: 105712, Scopus Author ID: 37009926100

Andrey I. Bragin-Maltsev ✉ – Urologist of the Urology Department of the Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M. A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russian Federation; Assistant of the Department of Faculty Surgery and Urology of the Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7102-2408>, SPIN: 9130-7130, AuthorID: 1191350

Вклад авторов:

Помешкин Е. В. — концепция и дизайн исследования, критический обзор, анализ данных, написание текста;

Смирнов А. В. — дизайн исследования, анализ, статистическая обработка, написание текста;

Попов С. В. — научное руководство, концепция и дизайн исследования, научное редактирование;

Орлов И. Н. — научное редактирование, анализ данных, написание текста;

Брагин-Мальцев А. И. — сбор данных, анализ данных, написание текста.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Pomeshkin E. V. — study concept and design, critical review, data analysis, text writing;

Smirnov A. V. — study design, analysis, statistical processing, text writing;

Popov S. V. — scientific supervision, study concept and design, scientific editing;

Orlov I. N. — scientific editing, data analysis, text writing;

Bragin-Maltsev A. I. — data collection, data analysis, text writing.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОБМЕН ОПЫТОМ

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКУУМ-АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С ПОЛНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ОТВЕТОМ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К. В. Максимов¹✉, Д. В. Багдасарова¹, А. Д. Зирияходжаев¹⁻³, А. А. Коломейцева¹,
М. Л. Мазо¹, В. С. Суркова¹, Ф. Н. Усов¹, И. А. Еремеева¹, А. Н. Герасимов⁴

¹ Московский научный исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация

✉ maksimov-kv@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить диагностическую ценность вакуум-аспирационной биопсии (ВАБ) на основании патоморфологического исследования у больных раком молочной железы (РМЖ) всех молекулярно-биологических типов после неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) с полным клиническим ответом (cCR).

Пациенты и методы. В исследование, проведенное с 2021 по 2023 гг. на базе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России включены 35 больных РМЖ cT1–3N0–3M0 с разными молекулярно-биологическими типами, у которых был диагностирован полный клинический ответ (cCR) после НАПХТ. Всем пациентам выполнялась ВАБ (размер игл 7–10 G) молочной железы с последующим гистологическим исследованием, после чего проводилось хирургическое лечение. Далее гистологические заключения ВАБ и операционного материала сравнивались между собой на наличие патоморфологического ответа и его степени.

Результаты. По данным патоморфологического заключения при проведении ВАБ были получены следующие результаты: 1 – истинно положительный, 29 – истинно отрицательных, 3 – ложноотрицательных, 0 – ложноположительных. Статистически значимых результатов связи полного патоморфологического ответа с молекулярно-биологическим типом РМЖ получено не было ($p > 0,05$), однако прослеживается тенденция к наибольшему количеству полных патоморфологических ответов у *Her2-neu*-позитивных (люминальных – 100 %, нелюминальных – 90,9 %) и тройных негативных (87,50 %) типов РМЖ. Общая чувствительность методики составила 25,0 % (ДИ 6,8–60,2 %); специфичность – 100 % (ДИ 88,1–100 %); ложноотрицательный результат (наличие опухолевых клеток в операционном материале и негативный результат ВАБ) – 9,1 % (ДИ 3,4–20,2 %); ложноположительный результат (отсутствие опухолевых клеток в операционном материале и положительный результат ВАБ) – 0 % (ДИ 0–10,6 %). Общая диагностическая точность метода составила 90,9 % (ДИ 79,8–96,6 %).

Заключение. Результаты полученного исследования дают возможность рассмотрения вопроса об исключении хирургического лечения при получении полного патоморфологического ответа путем ВАБ. Однако требуется проведение дальнейших исследований с включением большего количества пациентов.

Ключевые слова:

рак молочной железы, полный клинический ответ, полный патоморфологический ответ, вакуум-аспирационная биопсия, неоадъювантная полихимиотерапия, комплексное лечение

Для цитирования: Максимов К. В., Багдасарова Д. В., Зирияходжаев А. Д., Коломейцева А. А., Мазо М. Л., Суркова В. С., Усов Ф. Н., Еремеева И. А., Герасимов А. Н. Изучение эффективности вакуум-аспирационной биопсии молочной железы у больных с полным клиническим ответом после неоадъювантной полихимиотерапии в комплексном лечении рака молочной железы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(4): 92–103. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-8> EDN: EDOTQS

Для корреспонденции: Максимов Кирилл Владимирович – младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3
E-mail: maksimov-kv@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>, SPIN: 6265–8170, AuthorID: 1064283, Scopus Author ID: 57990902800

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 25.10.2023; одобрена после рецензирования 22.11.2023; принята к публикации 01.12.2023.

© Максимов К. В., Багдасарова Д. В., Зирияходжаев А. Д., Коломейцева А. А., Мазо М. Л., Суркова В. С., Усов Ф. Н., Еремеева И. А., Герасимов А. Н., 2023

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF VACUUM-ASPIRATION BREAST BIOPSY IN PATIENTS WITH COMPLETE CLINICAL RESPONSE AFTER NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF BREAST CANCER

K. V. Maksimov^{1✉}, D. V. Bagdasarova¹, A. D. Zikiryakhodzhayev¹⁻³, A. A. Kolomeytseva¹, M. L. Mazo¹, V. S. Surkova¹, F. N. Usov¹, I. A. Ereemeeva¹, A. N. Gerasimov⁴

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), Moscow, Russian Federation

✉ maksimov-kv@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. Evaluation of the diagnostic value of vacuum-assisted biopsy (VAB) based on pathomorphological studies in patients with breast cancer (BC) who have achieved a complete clinical response (cCR) after neoadjuvant polychemotherapy (NACT).

Patients and methods. In the study, conducted from 2021 to 2023 at the P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, 35 patients with BC cT1–3N0–3M0 of various molecular-biological types who were diagnosed with cCR after NACT were included. All patients underwent VAB (needle size 7–10 G) of the breast followed by histological examination, after which surgical treatment was performed. Subsequently, histological conclusions of VAB and surgical materials were compared with each other for the presence and degree of pathomorphological response.

Results. According to the pathomorphological conclusion when conducting VAB, the following results were obtained: 1 – true positive, 29 – true negative, 3 – false negative, and 0 – false positive. No statistically significant results of the association between complete pathomorphological response and the molecular-biological type of breast cancer were obtained ($p > 0.05$), however, there is a tendency towards the greatest number of complete pathomorphological responses in *Her2-neu*-positive (luminal – 100 %, non-luminal – 90.9 %) and triple-negative (87.50 %) types of breast cancer. The overall sensitivity of the method was 25.0 % (CI 6.8–60.2 %); specificity – 100 % (CI 88.1–100 %); false-negative result (presence of tumor cells in the surgical material and a negative result of VAB) – 9.1 % (CI 3.4–20.2 %); false-positive result (absence of tumor cells in the surgical material and a positive result of VAB) – 0 % (CI 0–10.6 %). The overall diagnostic accuracy of the method was 90.9 % (CI 79.8–96.6 %).

Conclusion. The results of the conducted research allow for the consideration of excluding surgical treatment when a complete pathomorphological response is obtained by VAB. However, further research is required with the inclusion of a larger number of patients.

Keywords:

breast cancer, complete clinical response, complete pathomorphologic response, vacuum-aspiration biopsy, neoadjuvant polychemotherapy, complex treatment

For citation: Maksimov K. V., Bagdasarova D. V., Zikiryakhodzhayev A. D., Kolomeytseva A. A., Mazo M. L., Surkova V. S., Usov F. N., Ereemeeva I. A., Gerasimov A. N. Study of the effectiveness of vacuum-aspiration breast biopsy in patients with complete clinical response after neoadjuvant polychemotherapy in complex treatment of breast cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(4): 92–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-8> EDN: EDOTQS

For correspondence: Kirill V. Maksimov – Junior Researcher, Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkin passage, Moscow 125284, Russian Federation
E-mail: maksimov-kv@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>, SPIN: 6237-2159, AuthorID: 1037840, Scopus Author ID: 57216872953

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 25.10.2023; approved after reviewing 22.11.2023; accepted for publication 01.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) является актуальной современной проблемой. Несмотря на большое количество исследований, посвященных этому заболеванию, остается ряд нерешенных вопросов, как в области диагностики, так и в области различных методов лечения. Согласно статистическим данным, РМЖ занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения [1]. Важно упомянуть, что более чем у половины пациентов имеются различные очаговые образования в молочных железах, которые не сопровождаются развернутой клинической картиной и выявляются при рутинном обследовании. Первым этапом при подозрении на наличие РМЖ является диагностика. Помимо инструментальных методов (ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), маммография), отдельное место для постановки правильного диагноза занимает такой метод, как биопсия. Существует ряд методик, применяемых для осуществления биопсии при подозрении на злокачественное поражение молочных желез. Возможно использование тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), трепан-биопсии, эксцизионной биопсии. ТАБ является недорогой и простой в использовании методикой, что нивелируется низкой диагностической точностью, зависимостью от оператора и компетенции цитолога. Для трепан-биопсии характерна высокая диагностическая чувствительность и меньший уровень неточности по сравнению с ТАБ при диагностике непальпируемых образований, но в то же время она имеет недостатки в виде неадекватной оценки инвазивного компонента и зависимости от квалификации специалиста, проводящего манипуляцию. Рутинное проведение эксцизионных биопсий в настоящее время уже признано нецелесообразным по причине значительного эстетического вреда, сложности проведения, высокой частоты осложнений и стоимости метода. Суммарно все эти методы обладают такими недостатками, как неполная оценка гистологического материала, ложноотрицательные результаты, нарушение эстетики при проведении полных иссечений. С 1995 г. началось внедрение такого метода взятия биопсийного материала, как вакуум-аспирационная биопсия, который был разработан F. Burbank. Это событие несомненно было важным для диагностического процесса, ведь согласно исследованиям, данный метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью в сочетании с хорошей переносимостью и слабо выраженным болевым синдромом [2–4].

С развитием современных технологий лечение пациенток все больше индивидуализировалось, в обыденную клиническую практику вошли органосохраняющее лечение, биопсия подмышечного сторожевого лимфатического узла и новые схемы лекарственной терапии. Согласно анализу литературных данных, у 20 % больных после проведения полного курса НАПХТ может быть диагностирован cCR [5–7]. У больных, достигших полного патоморфологического ответа (pCR) после проведенного лекарственного лечения, значительно ниже риск развития рецидивов [8]. Таким образом, полный патоморфологический ответ (pCR) – это критерий прогноза общей и безрецидивной выживаемости [8, 9]. Стандартная предоперационная диагностика (УЗИ, маммография, МРТ) после НАПХТ не позволяет полноценно оценить степень ответа первичной опухоли [10]. При этом при полной резорбции опухоли возникает важный вопрос о необходимости и обоснованности проведения хирургического этапа лечения. Но для этого необходимо адекватно оценить лечебный патоморфоз. Одно из первых исследований по сравнению двух методов взятия биопсии было проведено в институте MD Anderson. В своей работе исследователи сравнили результаты ТАБ, вакуум-аспирационной биопсии (ВАБ) и их комбинации у пациенток с cCR после проведения НАПХТ в полном объеме. При использовании комбинации ТАБ и ВАБ полный патоморфологический ответ (pCR) правильно был идентифицирован у 39 из 40 больных, точность методики составила 98 %, ложноотрицательный показатель – 5 %. При выполнении ТАБ специфичность составила – 73 %, ложноотрицательный показатель – 52 %. Напротив, при выполнении только ВАБ специфичность составила – 95 %, ложноотрицательный ответ – 10 % [11]. В Нидерландах в исследовании The MICRA по результатам, опубликованным в 2021 г., было показано, что трепан-биопсия под контролем УЗИ недостаточно точна для выявления pCR у пациенток с cCR по данным МРТ после НАПХТ. Таким образом, авторы заключили, что нельзя с уверенностью отказываться от операции на молочной железе, полагаясь на результаты данного метода биопсии [12]. В настоя-



Рис. 1. Зонд для вакуумной аспирационной биопсии в сборе.

Fig. 1. Vacuum aspiration biopsy probe assembly.

щий момент продолжается российское исследование на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова», целью которого является отказ от операции на молочной железе у больных РМЖ с cCR после НАПХТ и подтвержденным pCR с использованием ВАБ [13].

Цель исследования: оценить диагностическую ценность вакуум-аспирационной биопсии (ВАБ) на основании патоморфологического исследования у больных РМЖ с cCR после НАПХТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проходившее с 01.12.2021 г. по 31.06.2023 г. на базе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России были включены 35 больных РМЖ cT1–3N0–3M0 с разными молекулярно-биологическими типами. Средний возраст пациентов составил 50 лет. В 19 (54,3 %) случаях выявлен рак правой молочной железы, в 16 (45,7 %) случаях – рак левой молочной железы. Распределение пациентов по стадиям: IA – 7 (20 %) больных, IIA – 22 (63 %), IIB – 6 (17 %). Распределение по молекулярно-биологическим типам было следующее: люминальный тип B *Her2/neu*-позитивный – 3 (8,6 %) случаев, люминальный тип B *Her2/neu*-негативный – 5 (14,3 %), нелюминальный *Her2/neu*-позитивный – 11 (31,4 %), тройной негативный – 16 (45,7 %) случаев. Наиболее часто встречающимся гистологическим типом был инвазивный неспецифицированный РМЖ – 27 (77,1 %) случаев, в 5 (14,3 %) случаях диагностирован инвазивный дольковый рак, также встречался апокриновый, метастатический и комбинированный РМЖ (по 1 случаю). Степень злокачественности опухолевых клеток представлена следующим образом: G2–11 (31,4 %) случаев, G3–24 (68,6 %).

Всем пациентам на первом этапе комплексного лечения была проведена НАПХТ. Обязательным условием была установка внутритканевой метки до начала лечения.

В основном, в 15 случаях (42,9 %), была использована схема химиотерапии 4АС+4Т/12Р (4 курса доксорубицин, циклофосфамид 1 раз в 3 нед. или 1 раз в 2 нед. при поддержке гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) + 4 курса доцетаксела 1 раз в 3 нед. или паклитаксел № 12 в еженедельном



Рис. 2. Укладка молочной железы перед биопсией.

Fig. 2. Staging of the breast prior to biopsy.

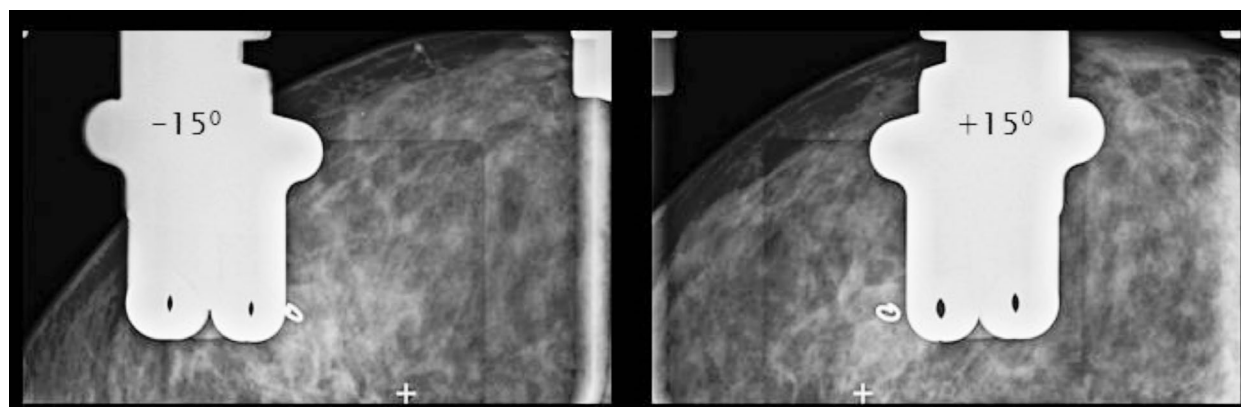


Рис. 3. Стереопара. Маммограммы выполнены для расчетов зоны биопсии.

Fig. 3. Stereopair. Mammograms were performed for biopsy area calculations.

режиме или 4 курса паклитаксела 1 раз в 2 нед. при поддержке Г-КСФ), двойная таргетная блокада трастузумаб и пертузумаб были добавлены к схемам лечения в 6 (17,1 %) случаях, 5 (14,3 %) пациентам

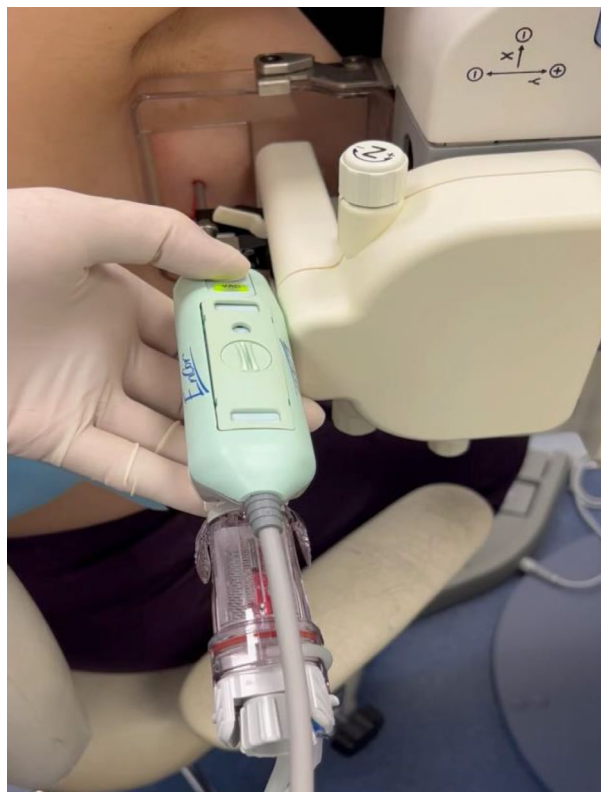


Рис. 4. Забор материала из зоны ранее выявленного опухолевого узла.

Fig. 4. Material sampling from the area of a previously identified tumor node.



Рис. 5. Монитор биопсионного устройства. Установлен режим Вращения зонда вокруг собственной оси.

Fig. 5. Monitor of the biopsy device. The mode of the probe rotation around its own axis is set.

добавлялся карбоплатин АUC5–6, 9 (25,7 %) пациентов были пролечены по схеме (DCH + пертузумаб) × 6 – Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов.

Далее по окончании полного курса НАПХТ проводилось комплексное обследование молочных желез (УЗИ и маммография). При получении полного клинического ответа или частичного клинического ответа (при наличии гипоехогенной зоны < 2 см согласно протоколу включения пациентов) по данным УЗИ и маммографии, пациентам выполнялась ВАБ по заявленной методике.

Полный клинический ответ (cCR) по данным УЗИ и маммографии был выявлен у 33 пациенток, частичный клинический ответ с подозрительным небольшим участком фиброза или остаточной опухоли (cPR) – у 2 пациентов.

Материал направлялся в патоморфологическое отделение в 1 флаконе с раствором формалина с маркировкой.

Всем пациенткам выполнялось хирургическое лечение в зависимости от клинической ситуации. Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом была выполнена в 11 случаях (31,4 %). Органосохраняющее лечение, в том числе онкопластические резекции – в 24 (68,6 %) случаях. Регионарная лимфаденэктомия была выполнена у 7 (20 %) пациенток, биопсия сторожевого лимфоузла у 28 (80 %) пациенток.

Данные патоморфологического исследования ВАБ и операционного материала сравнивают между собой.



Рис. 6. Образцы ткани перед помещением их в раствор Формалина 10 %.

Fig. 6. Tissue samples before placing them in Formalin 10 % solution.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик – IBM Corporation). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

Описание методики вакуумной биопсии

ВАБ проводилась системой Bard Encor с использованием одноразовых зондов калибром 7 G или 10 G под рентгенологическим контролем (рис. 1). Манипуляция проводилась под местной анестезией с использованием раствора анестетика Ропивакаина 2 мг/мл – 20–30 мл. Для наведения при биопсии использовался рентгеновский маммограф GE Essential со стереотаксической системой.

Молочная железа располагалась на цифровой кассете таким образом, чтобы внутритканевая метка в зоне ранее определяемого опухолевого узла располагалась в апертуре для биопсии прижимной лопатки маммографа (рис. 2). Далее выполнялись маммографические снимки под углами -15° и $+15^\circ$ (стереопара) для расчета локализации метки в молочной железе (рис. 3). После выбора цели и необходимого зонда система рассчитывала координаты зоны биопсии (x, y, z) и направляла их на биопсийное устройство. Нажатием кнопки «мотор» на наводящем устройстве направляющие для зонда перемещались над выбранной целью. Далее проводилась местная инфильтрационная анестезия области биопсии. Кожа в месте входа зонда разрезалась острым скальпелем (линейный разрез 3–5 мм).

Сквозь направляющие в молочную железу устанавливался зонд и начинался забор материала путем активации зонда (рис. 4). Апертура зонда при заборе материала вращалась вокруг собственной оси на 360° (рис. 5), таким образом образцы ткани забирались вокруг внутритканевой метки, на которую осуществлялось прицеливание зонда. Количество образцов составляло от 6 до 12 штук. При необходимости в зону биопсии повторно устанавливалась внутритканевая метка или предоперационный локализационный гарпун.

Весь материал направлялся в патоморфологическое отделение во флаконе с раствором формалина с маркировкой (рис. 6).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 2 пациенток по данным ВАБ было получено недостаточное количество материала для оценки степени патоморфологического ответа. Таким образом, в анализ эффективности методики ВАБ были включены 33 успешных случая ее выполнения (рис. 7).

По данным патоморфологического исследования при проведении ВАБ опухоли были получены следующие результаты: 1 – истинно положительный, 29 – истинно отрицательных, 3 – ложноотрицательных и 0 – ложноположительный.

Общая чувствительность методики составила 25,0 % (ДИ 6,8–60,2 %); специфичность – 100 % (ДИ 88,1–100 %). Ложноотрицательный результат – 9,1 % (ДИ 3,4–20,2 %); ложноположительный результат – 0 % (ДИ 0–10,6 %). Общая диагностическая точность метода составила 90,9 % (ДИ 79,8–96,6 %).

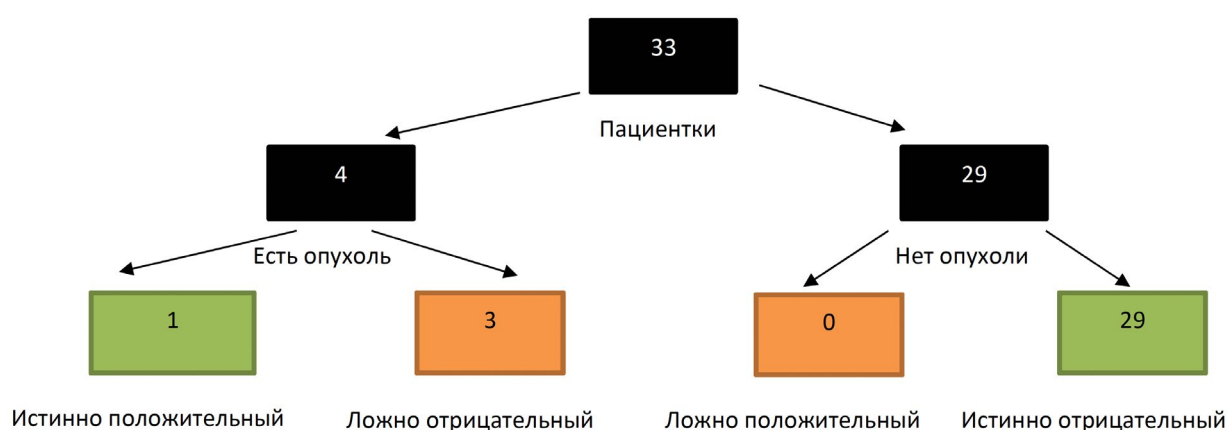


Рис. 7. Полученные результаты распределения больных.

Fig. 7. Obtained results of the distribution of patients.

Таблица 1. Частота полных и частичных ответов в зависимости от стадии и молекулярно-биологического типа опухоли
Table 1. Frequency of complete and partial responses according to stage and molecular biological tumor type

Фактор / Factor	Ответ / Response	
	Полный (абс., %) / Total (abs., %)	Частичный (абс., %) / Partial (abs., %)
Стадия / Stage		
IA	7 (100 %)	0 (0 %)
IIA	17 (77,3 %)	5 (22,7 %)
IIB	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)
Молекулярно-биологический тип / Molecular biological type		
Люминальный тип B, <i>Her2/neu</i> негативный / Luminal type B, <i>Her2/neu</i> negative	2 (40 %)	3 (60 %)
Люминальный тип B, <i>Her2/neu</i> позитивный / Luminal type B, <i>Her2/neu</i> positive	3 (100 %)	0 (0 %)
Нелюминальный тип, <i>Her2/neu</i> позитивный / Non-luminal type, <i>Her2/neu</i> positive	10 (90,9 %)	1 (9,1 %)
Тройной негативный / Triple negative	14 (87,5 %)	2 (12,5 %)

Таблица 2. Достоверность различий доли пациентов с полным ответом при попарном сравнении
Table 2. Reliability of differences in the proportion of patients with complete response in pairwise comparison

Тип / Type	Тип / Type	<i>p</i>
IA	IIA	0,222
IA	IIB	0,462
IIA	IIB	0,617

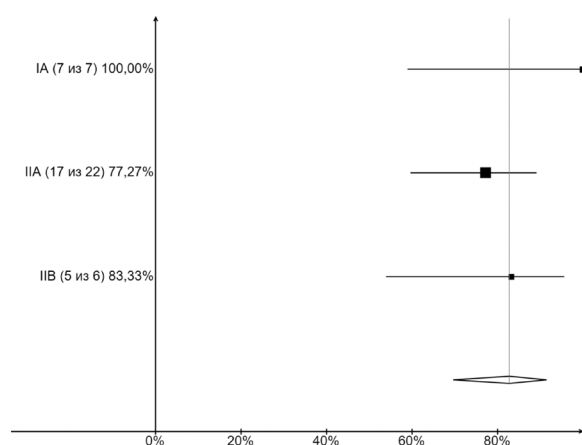


Рис. 8. Частота полных и частичных ответов в зависимости от стадии заболевания.

Fig. 8. Frequency of complete and partial responses according to the stage of the disease.

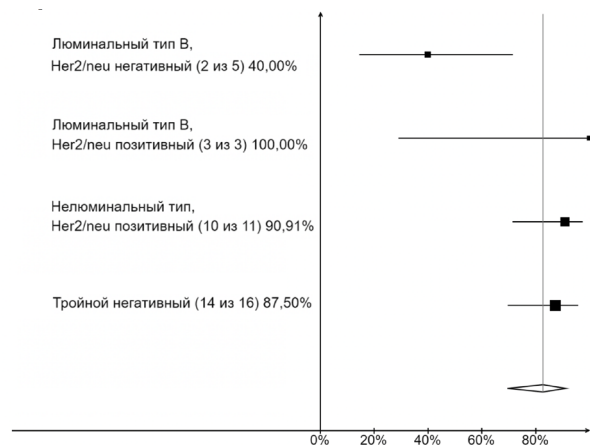


Рис. 9. Частота полных и частичных ответов в зависимости от молекулярно-биологического типа при попарном сравнении.

Fig. 9. Frequency of complete and partial responses according to molecular biological type in pairwise comparisons.

Проведен анализ частоты полного и частичного ответов (табл. 1) в зависимости от стадии заболевания (рис. 8) и молекулярно-биологического типа опухоли (рис. 9).

При IA, IIA, IIB стадиях был получен полный патоморфологический ответ (IV ст. по Лавниковой) чаще, чем частичный. Чаще всего полный патоморфоз наблюдали у пациенток IA стадии – 7 случаев (100 %) (рис. 9). Однако достоверных различий при статистическом анализе получено не было.

В связи с малым набором пациентов проводилось попарное сравнение (табл. 2).

В результате расчетов было получено, что различия недостоверны.

И таким образом, достоверных различий получено не было.

до 75 % случаев полных патоморфологических ответов (pCR) было зарегистрировано у больных тройным негативным и *Her2-neu*-позитивным молекулярно-биологическим типом РМЖ [14, 15].

На сегодняшний день данные мировых исследований по использованию миниинвазивных процедур в диагностике патоморфологического ответа противоречивы [16–18]. Однако, тенденция к лидерству очевидна у ВАБ [11]. Возможно предположить, что это связано с большим объемом «забираемого» материала для исследования, а следовательно, и более достоверными результатами. По данным нашей работы ложно-отрицательный результат ВАБ (наличие опухолевых клеток в операционном материале и негативный результат ВАБ) составил 9,1 %, а общая диагностическая точность метода – 90,9 %. Эти данные коррелируют с рядом международных исследований [11, 13, 16, 17].

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании статистической достоверности в отношении связи полного патоморфологического ответа и молекулярно-биологического типа получено не было ($p > 0,05$), однако прослеживается тенденция у *Her2-neu*-позитивных типов (люминальных – 100 %, нелюминальных – 90,9 %) и тройных негативных (87,50 %) типов РМЖ к наибольшему количеству полных патоморфологических ответов (pCR). По данным мировой литературы от 40

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ВАБ в получении данных о патоморфологическом ответе после проведенного лекарственного лечения больных РМЖ на первом этапе открывает возможность применения данной миниинвазивной процедуры взамен хирургического лечения. Однако, необходимо проведение дальнейших проспективных исследований с включением большего количества пациентов.

Таблица 3. Достоверность различий доли пациентов с полным ответом при попарном сравнении в зависимости от молекулярно-биологического типа РМЖ

Table 3. Reliability of differences in the proportion of patients with complete response in pairwise comparisons depending on the molecular biological type of breast cancer

Тип / Type	Тип / Type	p
Люминальный тип B, <i>Her2/neu</i> негативный / Luminal type B, <i>Her2/neu</i> negative	Люминальный тип B, <i>Her2/neu</i> позитивный / Luminal type B, <i>Her2/neu</i> positive	0,179
Люминальный тип B, <i>Her2/neu</i> негативный / Luminal type B, <i>Her2/neu</i> negative	Нелюминальный тип, <i>Her2/neu</i> позитивный / Non-luminal type B, <i>Her2/neu</i> positive	0,063
Люминальный тип B, <i>Her2/neu</i> негативный / Luminal type B, <i>Her2/neu</i> negative	Тройной негативный / Triple negative	0,063
Люминальный тип B, <i>Her2/neu</i> позитивный / Luminal type B, <i>Her2/neu</i> positive	Нелюминальный тип, <i>Her2/neu</i> позитивный / Non-luminal type B, <i>Her2/neu</i> positive	0,786
Люминальный тип B, <i>Her2/neu</i> позитивный / Luminal type B, <i>Her2/neu</i> positive	Тройной негативный / Triple negative	0,702
Нелюминальный тип, <i>Her2/neu</i> позитивный / Non-luminal type B, <i>Her2/neu</i> positive	Тройной негативный / Triple negative	0,643

Список источников

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022, 239 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. Дата обращения: 22.11.2023.
- Bennett IC, Saboo A. The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy. *World J Surg.* 2019 Apr;43(4):1054–1061. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-04892-x>
- Bennett I, de Viana D, Law M, Saboo A. Surgeon-Performed Vacuum-Assisted Biopsy of the Breast: Results from a Multicentre Australian Study. *World J Surg.* 2020 Mar;44(3):819–824. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05266-7>
- Pistolesi CA, Castrignanò A, Ricci F, Meucci R, Croce G, Mondillo M, et al. Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy in Small Breast: A Cost-Saving Solution. *Clin Breast Cancer.* 2019 Apr;19(2):e352–357. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.12.002>
- Hennigs A, Riedel F, Marmé F, Sinn P, Lindel K, Gondos A, et al. Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Dec;160(3):491–499. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4016-4>
- Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012 Dec;48(18):3342–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.05.023>
- Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Aug;170(3):559–567. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3>
- von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1796–804. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.8595>
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164–72. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8). Erratum in: *Lancet.* 2019 Mar 9;393(10175):986.
- Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E, Erb K, Julian T. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2011 Oct;18(11):3160–3. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1919-5>
- Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S, Adrada BE, Caudle AS, DeSnyder SM, et al. A Clinical Feasibility Trial for Identification of Exceptional Responders in Whom Breast Cancer Surgery Can Be Eliminated Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg.* 2018 May;267(5):946–951. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002313>
- van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED, Loo CE, Winter-Warnars GAO, Wiersma T, et al. Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2021 Jun;28(6):3243–3253. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09273-0>
- Refusal of Breast Surgery in Patients With Breast Cancer With a Clinical Complete Response (cCR) After Neoadjuvant Systemic Therapy and a Confirmed Pathological Complete Response (pCR) Using Vacuum-assisted Biopsy (VAB) and Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) (VAB). Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293796?cond=refusal+of+breast+surgery&draw=2&rank=1>
- Rauch GM, Kuerer HM, Adrada B, Santiago L, Moseley T, Candelaria RP, et al. Biopsy Feasibility Trial for Breast Cancer Pathologic Complete Response Detection after Neoadjuvant Chemotherapy: Imaging Assessment and Correlation Endpoints. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jul;25(7):1953–1960. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6481-y>
- Goldstein NS, Decker D, Severson D, Schell S, Vicini F, Margolis J, Dekhne NS. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2007 Oct 15;110(8):1687–96. <https://doi.org/10.1002/cncr.22981>
- Heil J, Pfof A, Sinn HP, Rauch G, Bach P, Thomas B, et al.; RESPONDER Investigators. Diagnosing Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Systemic Treatment of Breast Cancer Patients by Minimal Invasive Biopsy: Oral Presentation at the San Antonio Breast Cancer Symposium on Friday, December 13, 2019, Program Number GS5-03. *Ann Surg.* 2022 Mar 1;275(3):576–581. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004246>
- Tasoulis MK, Heil J, Kuerer HM. De-escalating Surgery Among Patients with HER2 + and Triple Negative Breast Cancer. *Curr Breast Cancer Rep.* 2022;14(4):135–141. <https://doi.org/10.1007/s12609-022-00453-3>
- Heil J, Richter H, Golatta M, Sinn HP. Vacuum-Assisted Biopsy to Diagnose a Pathological Complete Response in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg.* 2018 Dec;268(6):e60–e61. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002572>

References

1. Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. state of oncological care to the population of Russia in 2021. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 239 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. Accessed: 22.11.2023.
2. Bennett IC, Saboo A. The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy. *World J Surg.* 2019 Apr;43(4):1054–1061. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-04892-x>
3. Bennett I, de Viana D, Law M, Saboo A. Surgeon-Performed Vacuum-Assisted Biopsy of the Breast: Results from a Multicentre Australian Study. *World J Surg.* 2020 Mar;44(3):819–824. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05266-7>
4. Pistolesi CA, Castrignanò A, Ricci F, Meucci R, Croce G, Mondillo M, et al. Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy in Small Breast: A Cost-Saving Solution. *Clin Breast Cancer.* 2019 Apr;19(2):e352–357. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.12.002>
5. Hennigs A, Riedel F, Marmé F, Sinn P, Lindel K, Gondos A, et al. Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Dec;160(3):491–499. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4016-4>
6. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012 Dec;48(18):3342–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.05.023>
7. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Aug;170(3):559–567. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3>
8. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1796–804. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.8595>
9. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164–72. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8). Erratum in: *Lancet.* 2019 Mar 9;393(10175):986.
10. Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E, Erb K, Julian T. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2011 Oct;18(11):3160–3. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1919-5>
11. Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S, Adrada BE, Caudle AS, DeSnyder SM, et al. A Clinical Feasibility Trial for Identification of Exceptional Responders in Whom Breast Cancer Surgery Can Be Eliminated Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg.* 2018 May;267(5):946–951. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002313>
12. van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED, Loo CE, Winter-Warnars GAO, Wiersma T, et al. Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2021 Jun;28(6):3243–3253. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09273-0>
13. Refusal of Breast Surgery in Patients With Breast Cancer With a Clinical Complete Response (cCR) After Neoadjuvant Systemic Therapy and a Confirmed Pathological Complete Response (pCR) Using Vacuum-assisted Biopsy (VAB) and Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) (VAB). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293796?cond=refusal+of+breast+surgery&draw=2&rank=1>
14. Rauch GM, Kuerer HM, Adrada B, Santiago L, Moseley T, Candelaria RP, et al. Biopsy Feasibility Trial for Breast Cancer Pathologic Complete Response Detection after Neoadjuvant Chemotherapy: Imaging Assessment and Correlation Endpoints. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jul;25(7):195–1960. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6481-y>
15. Goldstein NS, Decker D, Severson D, Schell S, Vicini F, Margolis J, Dekhne NS. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2007 Oct 15;110(8):1687–96. <https://doi.org/10.1002/cncr.22981>
16. Heil J, Pfof A, Sinn HP, Rauch G, Bach P, Thomas B, et al.; RESPONDER Investigators. Diagnosing Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Systemic Treatment of Breast Cancer Patients by Minimal Invasive Biopsy: Oral Presentation at the San Antonio Breast Cancer Symposium on Friday, December 13, 2019, Program Number GS5-03. *Ann Surg.* 2022 Mar 1;275(3):576–581. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004246>
17. Tasoulis MK, Heil J, Kuerer HM. De-escalating Surgery Among Patients with HER2 + and Triple Negative Breast Cancer. *Curr Breast Cancer Rep.* 2022;14(4):135–141. <https://doi.org/10.1007/s12609-022-00453-3>
18. Heil J, Richter H, Golatta M, Sinn HP. Vacuum-Assisted Biopsy to Diagnose a Pathological Complete Response in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg.* 2018 Dec;268(6):e60–e61. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002572>

Информация об авторах:

Максимов Кирилл Владимирович ✉ – младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>, SPIN: 6265-8170, AuthorID: 1064283, Scopus Author ID: 57990902800

Багдасарова Дарья Валерьевна – к.м.н., врач-онколог дневного стационара лекарственного лечения опухолей Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>, SPIN: 6237-2159, AuthorID: 1037840, Scopus Author ID: 57216872953

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович – д.м.н., заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, Scopus Author ID: 57188717273

Колomeйцева Алина Андреевна – к.м.н., заведующая отделением дневного стационара лекарственного лечения опухолей Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9511>, SPIN: 1899-8316, AuthorID: 901712, Scopus Author ID: 57200539022

Мазо Михаил Львович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1313-6420>, SPIN: 1792-7270, AuthorID: 672204, Scopus Author ID: 25623348800, ResearcherID: S-9895-2017

Суркова Виктория Сергеевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-0416>, SPIN: 2191-3876, AuthorID: 1019118, Scopus Author ID: 57220130576

Усов Фёдор Николаевич – к.м.н., врач-онколог отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9510-1434>, SPIN: 9254-2294, AuthorID: 778307, Scopus Author ID: 57216880286

Еремеева Ирина Алексеевна – аспирант отделения дневного стационара лекарственного лечения опухолей Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4073-0679>

Герасимов Андрей Николаевич – д.ф.м.н., ведущий научный сотрудник научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>, SPIN: 4742-1459, AuthorID: 141741, Scopus Author ID: 8203895400

Information about authors:

Kirill V. Maksimov ✉ – Junior Researcher, Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>, SPIN: 6237-2159, AuthorID: 1037840, Scopus Author ID: 57216872953

Daria V. Bagdasarova – Cand. Sci. (Medicine), Oncologist at a Day Hospital for the Drug Treatment of Tumors of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>, SPIN: 6237-2159, AuthorID: 1037840, Scopus Author ID: 57216872953

Aziz D. Zikiryakhodzhayev – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, Scopus Author ID: 57188717273

Alina A. Kolomeitseva – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Day Hospital for Drug Treatment of Tumors of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9511>, SPIN: 1899-8316, AuthorID: 901712, Scopus Author ID: 57200539022

Mikhail L. Mazo – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Department of Complex Diagnostics and Interventional Radiology in Mammology of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1313-6420>, SPIN: 1792-7270, AuthorID: 672204, Scopus Author ID: 25623348800, ResearcherID: S-9895-2017

Viktoria S. Surkova – Pathologist in the Pathology Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-0416>, SPIN: 2191-3876, AuthorID: 1019118, Scopus Author ID: 57220130576

Fedor N. Usov – Cand. Sci. (Medicine), Oncologist at the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9510-1434>, SPIN: 9254-2294, AuthorID: 778307, Scopus Author ID: 57216880286

Irina A. Eremeeva – Ph.D. Student at the Department of the Day Care Unit for Medicinal Treatment of Tumors of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4073-0679>

Andrey N. Gerasimov – Dr. Sci. (in Physical and Mathematical Sciences), Lead Research Associate of the Scientific Group for Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>, SPIN: 4742-1459, AuthorID: 141741, Scopus Author ID: 8203895400

Вклад авторов:

Зирияходжаев А. Д., Коломейцева А. А. – концепция и дизайн исследования; Максимов К. В., Багдасарова Д. В., Мазо М. Л., Суркова В. С. – сбор и обработка материала;

Герасимов А. Н. – статистическая обработка;

Максимов К. В., Багдасарова Д. В., Еремеева И. А. – написание текста;

Еремеева И. А., Усов Ф. Н. – редактирование.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Zikiryakhodzhaev A. D., Kolomeytseva A. A. – study concept and design; Maksimov K. V., Bagdasarova D. V., Mazo M. L., Surkova V. S. – material collection and processing;

Gerasimov A. N. – statistical processing;

Maksimov K. V., Bagdasarova D. V., Eremeeva I. A. – writing of the text;

Eremeeva I. A., Usov F. N. – editing.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СВЯЗЬ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Л. С. Мкртчян¹✉, В. И. Киселева¹, Б. В. Бойко¹, Л. И. Крикунова¹, В. А. Петров¹,
В. Р. Гусарова¹, С. А. Иванов^{1,3}, А. Д. Каприн^{2,3,4}, И. А. Замулаева¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ liana.mko@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Анализ современных источников литературы, посвященных изучению особенностей вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), ассоциативных связей молекулярно-генетических параметров вируса с клинико-морфологическими характеристиками инвазивного рака шейки матки (РШМ).

Материалы и методы. Проведен поиск литературы в электронных базах данных National Center for Biotechnology Information Search database (PubMed/Medline), ResearchGate, Scopus, Web of Science, Cancer Tomorrow, Global cancer observatory, Cochrane Library, eLIBRARY, DisserCat. В поиске, охватывающем период с 1990 по 2022 гг., использованы ключевые слова на русском языке и в их переводе на английский язык: рак шейки матки, ВПЧ ВКР, ВПЧ-статус, генотип ВПЧ, множественная инфекция, интеграция ДНК, вирусная нагрузка. Было изучено более 120 полнотекстовых источников, в которых проводился анализ возможных корреляционных связей параметров папилломавирусной инфекции с клинико-морфологическими характеристиками цервикального рака. В обзор вошли данные 57 публикаций.

Результаты. ВПЧ-инфицированными являются более 88 % больных инвазивным РШМ по данным большинства авторов. В этиологической структуре преобладают ВПЧ 16 (70–72 %), 18 (13–15 %) и 45 (5–7 %) типов. Невыявление ВПЧ ВКР при РШМ связывают, в том числе с ложноотрицательным результатом исследования. Проведенный анализ литературы показал наличие взаимосвязи ВПЧ-статуса с возрастом, морфологической формой опухоли, вирусной нагрузкой, генотипом ВПЧ ВКР, наличием глубокой стромальной инвазии и метастатическим поражением лимфатических узлов. В отношении таких молекулярно-генетических параметров ВПЧ ВКР, как вирусная нагрузка и интеграция ДНК ВПЧ, ассоциативная связь с прогностически важными клиническими показателями опухоли шейки матки – стадия заболевания, локо-регионарная распространенность опухолевого процесса, гистологический тип опухоли – остается предметом дискуссий.

Заключение. Во многих публикациях констатируется наличие корреляционной связи ВПЧ-статуса и генотипа ВПЧ ВКР с таким важным фактором, влияющим на результаты лечения РШМ, как морфологическая форма опухоли. Неоднозначные выводы по наличию взаимосвязи ряда молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфекции с основным прогностическим фактором – стадией заболевания (обусловленные как гетерогенностью выборок, использованием различных тест-систем, так и недостаточно полным учетом основных параметров ВПЧ-инфекции, прежде всего данных об интеграции вирусной ДНК), делают целесообразным дальнейшее исследование на репрезентативной группе больных с однородными диагностическими протоколами определения максимально полного спектра параметров ВПЧ ВКР. Кроме того, проведенный анализ литературы показал перспективность поиска предикторов эффективности специализированного лечения больных РШМ среди таких параметров ВПЧ-инфекции, как ВПЧ-статус, генотип ВПЧ ВКР и значимо связанный с ним физический статус вирусной ДНК.

Ключевые слова:

вирус папилломы человека, высокий канцерогенный риск, рак шейки матки, генотип ВПЧ, множественная инфекция, вирусная нагрузка, ВПЧ-статус, интеграция ДНК вируса в клеточный геном

Для цитирования: Мкртчян Л. С., Киселева В. И., Бойко Б. В., Крикунова Л. И., Петров В. А., Гусарова В. Р., Иванов С. А., Каприн А. Д., Замулаева И. А. Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска: распространенность, связь с клинико-морфологическими характеристиками инвазивного рака шейки матки. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(4): 104–118. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-9> EDN: DDDGIU

Для корреспонденции: Мкртчян Лиана Сирекановна – д.м.н., ведущий научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4
E-mail: liana6969@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>, SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713, Scopus Author ID: 6601999343, ResearcherID: JBJ-0493-2023

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 09.11.2023; одобрена после рецензирования 28.11.2023; принята к публикации 01.12.2023.

© Мкртчян Л. С., Киселева В. И., Бойко Б. В., Крикунова Л. И., Петров В. А., Гусарова В. Р., Иванов С. А., Каприн А. Д., Замулаева И. А., 2023

HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS: PREVALENCE, ASSOCIATION WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INVASIVE CERVICAL CANCER

L. S. Mkrtchian[✉], V. I. Kiseleva¹, B. V. Boyko¹, L. I. Krikunova¹, V. A. Petrov¹, V. R. Gusarova¹, S. A. Ivanov^{1,3}, A. D. Kaprin^{2,3,4}, I. A. Zamulaeva¹

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

² National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

✉ liana.mko@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. Analysis of contemporary literature sources dedicated to the study of characteristics of high oncogenic risk human papillomavirus (HPV), associative links of the virus's molecular-genetic parameters with the clinical and morphological characteristics of invasive cervical cancer (ICC).

Materials and methods. A literature search was conducted in electronic databases including the National Center for Biotechnology Information Search database (PubMed/Medline), ResearchGate, Scopus, Web of Science, Cancer Tomorrow, Global cancer observatory, Cochrane Library, eLIBRARY, DisserCat. The search covered the period from 1990 to 2022 and utilized keywords in Russian and their English translations: cervical cancer, high oncogenic risk HPV, HPV status, HPV genotype, multiple infections, DNA integration, viral load. More than 120 full-text sources were studied, in which the analysis of possible correlations between the parameters of human papillomavirus infection and the clinical and morphological characteristics of cervical cancer was carried out. In review included data from 57 publications.

Results. According to most authors, more than 88 % of patients with invasive ICC are HPV-infected. The etiological structure is dominated by HPV 16 (70–72 %), 18 (13–15 %), and 45 (5–7 %) types. Non-detection of HPV HR in cervical cancer is associated, including with a false negative result of the study.

The literature analysis showed the presence of an association between HPV status and age, morphological form of the tumor, viral load, high oncogenic risk HPV genotype, presence of deep stromal invasion, and metastatic involvement of lymph nodes. With regard to such molecular genetic parameters of HPV HR as viral load and HPV DNA integration, associative relationship with prognostic important clinical indicators of cervical tumor – the stage of the disease, the loco-regional prevalence of the tumor process, the histological type of tumor – remains the subject of discussion.

Conclusion. Many publications report a correlative link between HPV status and high oncogenic risk HPV genotype with such an important factor affecting ICC treatment outcomes as the morphological form of the tumor. Ambiguous conclusions on the presence of an association between a number of molecular-genetic parameters of HPV infection with the main prognostic factor – stage of the disease (due to the heterogeneity of samples, the use of different test systems, and the insufficiently complete account of the main parameters of HPV infection, especially data on viral DNA integration), make it advisable to conduct further research on a representative group of patients with homogeneous diagnostic protocols to determine the most complete spectrum of parameters of high oncogenic risk HPV. In addition, the conducted literature analysis showed the promise of searching for predictors of the effectiveness of specialized treatment of patients with ICC among such HPV infection parameters as HPV status, high oncogenic risk HPV genotype, and the significantly associated physical status of viral DNA.

Keywords:

human papillomavirus, high carcinogenic risk, cervical cancer, HPV genotype, multiple infection, viral load, HPV status, virus DNA integration into the cell genome

For citation: Mkrtchian L. S., Kiseleva V. I., Boyko B. V., Krikunova L. I., Petrov V. A., Gusarova V. R., Ivanov S. A., Kaprin A. D., Zamulaeva I. A. High-risk human papillomavirus: prevalence, association with clinical and morphological characteristics of invasive cervical cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(4): 104–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-9> EDN: DDDGIU

For correspondence: Liana S. Mkrtchian – Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Scientist of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
Address: 4 Koroleva str., Obninsk, 249036, Russian Federation
E-mail: liana6969@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>, SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713, Scopus Author ID: 6601999343, ResearcherID: JBJ-0493-2023

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 09.11.2023; approved after reviewing 28.11.2023; accepted for publication 01.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак шейки матки (РШМ) продолжает занимать первое место в мире среди злокачественных новообразований женских половых органов [1]. В России показатели заболеваемости за 2021 г. составили 15 364 случаев, при этом пик заболеваемости приходится на возраст 30–59 лет. Местнораспространенные формы заболевания выявляются в 51,5 % случаев, что и обуславливает высокие показатели смертности. РШМ продолжает занимать первое место по смертности в возрастной группе от 30–39 лет (21,5 %) [2]. Несмотря на постоянное совершенствование лечебно-диагностических технологий, 5-летняя общая выживаемость больных в течение последних десятилетий остается на прежнем уровне, варьируя от 91,2 % при I стадии до 18,9 % при запущенных формах заболевания.

Стоит заметить, что дальнейшее повышение эффективности лечения РШМ, особенно актуальное для местнораспространенных форм, может быть связано не только с совершенствованием самих методов лечения, но и с выбором схемы лечения, наиболее оптимальной для конкретного пациента, из уже имеющихся технологий. В настоящее время такой выбор осуществляется, в основном, на основе традиционных клинко-морфологических параметров (стадия заболевания, гистологический тип опухоли, наличие лимфоваскулярной инвазии и др.). Однако хорошо известно, что клинический результат выбранного метода лечения может значительно различаться при одних и тех же клинко-морфологических параметрах, что объясняет непрекращающийся в течение многих лет поиск новых (в том числе молекулярно-генетических) факторов прогноза эффективности лечения.

Можно полагать, что среди таких факторов важное место занимают молекулярно-генетические параметры ВПЧ-инфекции, которые играют ключевую роль в прогрессировании предраковых заболеваний шейки матки и развитии РШМ. Очевидно, можно выделить, по крайней мере, три причины, которые делают актуальным изучение прогностического и предиктивного значения индивидуальных молекулярно-генетических особенностей ВПЧ у больных РШМ: во-первых, ВПЧ разных типов обнаруживаются у подавляющей части больных РШМ, что определяет достаточно широкий охват больных в таких исследованиях и, следовательно, имеет важное значение для практического применения результатов этих исследований; во-вторых, ВПЧ-инфекция характеризуется значительным разнообразием по целому ряду параметров (генотипу, количественной вирусной нагрузке, интеграции ДНК ВПЧ в клеточный геном и др.), что делает принципиально возможным

разделение больных на группы; в-третьих, как показывают результаты фундаментальных исследований, выполненных, в основном, в условиях *in vitro*, молекулярно-генетические особенности ВПЧ могут влиять на такие важные характеристики опухолевых клеток, как пролиферативная активность, миграционная способность, дифференцировка, репарация поврежденного ДНК, уровень апоптоза и т.д., т.е., по существу могут влиять на основные механизмы, определяющие химио- / радиочувствительность опухолевых клеток. Вместе с тем, регуляция чувствительности опухолевых клеток к радиационным и химическим воздействиям *in vivo* – значительно более сложный процесс, включающий дополнительные факторы, в том числе степень оксигенации, васкуляризации опухоли, особенности микроокружения, реакция иммунной системы и т.д. Многие из этих факторов зависят от клинко-морфологических параметров опухолевого процесса. Поэтому прогностическое значение молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфекции невозможно оценивать в отрыве от клинко-морфологических параметров. Изучение ассоциации клинко-морфологических параметров больных РШМ с молекулярно-генетическими параметрами ВПЧ-инфекции может предоставить новые данные для оценки возможного предиктивного значения последних в отношении течения заболевания и эффективности его лечения, что и послужило целью для написания данного обзора.

ВПЧ-статус и генотип ВПЧ ВКР

ВПЧ-инфицированными являются более 88 % больных инвазивным РШМ по данным большинства авторов [3–5]. В опухолевом материале остальных больных ДНК ВПЧ не удается обнаружить при использовании современных высокочувствительных методов исследования. В этой связи следует отметить, что в литературе нет однозначного мнения относительно самого существования ВПЧ-негативного РШМ [6]. Многие авторы считают невыявление ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) в отдельных случаях инвазивного РШМ ложноотрицательным результатом исследования. Основанием для этого суждения являются данные о том, что в процессе интеграции вирусного генома в клеточный происходит разрушение гена E2, который отвечает, в частности, за репликацию новых вирусных частиц [7]. По этой причине количество вируса может снижаться за пределы порога чувствительности методов его определения, и эта ситуация регистрируется как ВПЧ-негативный РШМ [8]. Результаты исследований, которые продемонстрировали обратную корреляцию количества копий ДНК ВПЧ16/18 со степенью интеграции вирусной ДНК в клеточный геном, поддерживают эти

представления [9]. Кроме низкой вирусной нагрузки, невыявление ВПЧ может быть связано с неадекватным взятием материала для исследования, ограниченной информативностью цервикальных мазков, делециями и перестройками исследуемых участков вирусного генома, наличием ВПЧ других генотипов, не определяемых с помощью используемых праймеров ПЦР, а также гипердиагностикой неопластической патологии шейки матки [10–12].

В то же время другие авторы убеждены, что ВПЧ-негативные опухоли существуют реально, составляют отдельную группу, принадлежат к наиболее агрессивному фенотипу, значительно хуже реагируют на лучевую терапию и связаны с более высокой частотой прогрессирования заболевания и смертности больных по сравнению с ВПЧ-позитивными РШМ [6]. У пациентов с низким титром ВПЧ или ВПЧ-негативных неопластический процесс может проходить через серию мутаций различных протоонкогенов, ведущих к онкогенной активации или мутациям *TP53* [13].

Наибольшей трансформирующей активностью обладают 14 генотипов ВПЧ, относящихся к различным филогенетическим группам: А9–16, 31, 33, 35, 52, 58 типы, А7–18, 39, 45, 59, 68 типы, А5–51 тип и А6–56 и 66 типы, ответственные за развитие РШМ в 95 % случаев [14]. Около 70–75 % всех случаев инвазивного РШМ в мире связано с 16 и 18 генотипами, 20–25 % – с 31, 33, 35, 45, 58 и 52 генотипами [15]. В Российской Федерации, по данным исследовательской группы ВОЗ, наиболее часто при РШМ обнаруживаются ВПЧ 16 и 18 типов [16]. Отечественные исследователи сообщают, что в структуре инвазивного РШМ преобладают 16 (70,2 %), 18 (13,5 %) и 45 (5,0 %) типы [17, 18].

Интересным представляется вопрос о возможных ассоциативных связях между ВПЧ-инфицированностью, различными генотипами ВПЧ ВКР и клинико-морфологическими характеристиками РШМ.

Наиболее обсуждаемым в этом отношении является вопрос о корреляции морфологической структуры опухоли с ВПЧ-статусом (отсутствие/наличие ВПЧ ВКР) и генотипом ВПЧ. Так, ВПЧ-негативные формы заболевания чаще ассоциированы с аденокарциномой шейки матки [19], а также с запущенными формами заболевания [19, 20], лимфоваскулярной инвазией [21]. В многонациональном европейском исследовании, объединяющем 17 стран Европейского региона, включая Россию, отмечается, что во всех регионах более высокая ВПЧ-инфицированность отмечена при плоскоклеточном раке (87,3 %) по сравнению с аденокарциномой (76,4 %), причем больные с ВПЧ-позитивной аденокарциномой шейки матки были моложе, чем с ВПЧ-негативной [22]. В отечественных исследованиях также была показана более

высокая ВПЧ-инфицированность у больных плоскоклеточным РШМ – 96,1 %, по сравнению с аденокарциномой – 61,1 %. При этом, в этиологической структуре железистых карцином ведущим являлся 18-й тип ВПЧ (66,7 %), а плоскоклеточных – 16-й тип (73,5 %) [17]. Выявлена ассоциативная связь аденокарциномы и железисто-плоскоклеточного цервикального рака с ВПЧ 18 и его филогенетически родственными типами – ВПЧ 39, 45 и 59, а плоскоклеточного рака – с ВПЧ 16 и его филогенетически родственными генотипами – ВПЧ 31, 35 и 52 [23, 24]. В европейских странах наиболее распространенными при плоскоклеточных карциномах являются ВПЧ 16 (66,2 %), 18 (10,8 %) и 33 (5,3 %), а при аденокарциноме – ВПЧ 16 (54,2 %), 18 (40,4 %) и 45 (8,3 %) генотипы [25]. В азиатских странах при плоскоклеточном гистотипе опухоли чаще встречались ВПЧ 16 (34,7 %), 33 (10,5 %), 58 (10,5 %) и 52 (7,3 %) типы [26], а при аденокарциноме – ВПЧ 18, 16 и 52 генотипы [27].

Демонстрируется связь генотипа ВПЧ с возрастом больных РШМ. Сообщают, что ВПЧ 16 типа, по сравнению с другими типами ВПЧ, чаще встречается у молодых женщин с верифицированным инвазивным РШМ, а ВПЧ 18, 31, 33 и 58 типов более распространены в старшей возрастной группе [19, 26].

В работе Мкртчян Л. С. и соавт. (2022) у 240 больных РШМ I–III стадий (FIGO) были изучены ВПЧ-статус, ассоциативные связи между молекулярно-генетическими параметрами папилломавирусной инфекции и клинико-морфологическими характеристиками опухоли [28]. Наличие ВПЧ ВКР было зарегистрировано в 89,6 % случаев с наиболее частой встречаемостью 16 (62,6 %), 18 (13 %) и 45 (6,1 %) типов. Авторы отметили статистически значимую связь ВПЧ-отрицательных случаев с возрастом (повышение доли больных старше 55 лет, $p = 0,003$ при сравнении с ВПЧ-положительными), с III стадией заболевания ($p = 0,001$ при сравнении со II стадией, $p = 0,05$ – с I стадией). При плоскоклеточном раке выявлено превалирование генотипов группы А9 (80,0 %) ($p = 0,0002$) с доминированием ВПЧ 16 (74,3 %) ($p = 0,0002$); при аденокарциноме – группы А7 (66,7 %) ($p = 0,0003$) с преобладанием ВПЧ 18 (60,0 %) ($p < 0,0001$). Однако распределение наиболее часто встречающихся филогенетических групп (А9 и А7) значимо не отличалось в зависимости от стадии заболевания, формы роста опухоли, а у больных местнораспространенным РШМ – в том числе и от варианта распространения опухолевого процесса (наличие/отсутствие инфильтрации параметров, метастатический вариант) ($p > 0,05$).

Таким образом, согласно данным литературы, ВПЧ-статус связан с возрастом больных, морфологической формой опухоли и распространенностью

опухолевого процесса, а генотип ВПЧ ВКР при ВПЧ-позитивном РШМ – с возрастом и морфологической формой.

Множественная ВПЧ-инфекция

Информация об одновременном инфицировании больных РШМ различными генотипами ВПЧ ВКР находит свое отражение практически в каждом целевом исследовании. В доступной зарубежной литературе частота множественной ВПЧ-инфекции при инвазивном РШМ сильно варьирует, составляя от 0 до 36 % [29]. В российской популяции больных РШМ инфицированность двумя и более генотипами ВПЧ встречается значимо чаще, чем одним типом вируса – 67 и 33 % соответственно [30]. Помимо географических особенностей, эти различия могут быть обусловлены как типом анализируемого образца опухоли (фиксированный в парафине биоптат или соскоб клеток опухолевой ткани шейки матки), так и молекулярными методами, используемыми для выявления и генотипирования ВПЧ [31].

О снижении показателей инфицированности множественными типами ВПЧ с возрастанием тяжести неопластического поражения шейки матки сообщается в целом ряде работ. Так в исследовании Евстигнеевой Л. А. и соавт. (2008) показано снижение частоты множественной ВПЧ-инфекции по мере прогрессирования неопластического процесса: при карциноме *in situ* два и более типа ВПЧ встречались в 70 %, при IV стадии РШМ – в 57,1 % случаев [32]. Авторы сообщают о статистически значимой ассоциации множественной инфекции с возрастом до 35 лет, ранними стадиями заболевания, экзофитными и смешанными формами роста опухоли, а также гистологическим типом – при аденокарциноме она наблюдалась практически в 2 раза реже, чем при плоскоклеточном раке [27]. Однако в другом исследовании связи между инфицированием двумя и более типами вирусов и степенью распространенности опухолевого процесса (стадией заболевания) выявлено не было [33]. Интересно, что во многих исследованиях авторы обращают внимание на выявление онкогенных типов 51, 56, 66 и 68 только в составе множественной инфекции [17], в единичных работах зарегистрировано одновременное присутствие ВПЧ 16, 18, и/или 39 типов [34, 35].

Отечественными исследователями обнаружено инфицирование несколькими типами ВПЧ ВКР лишь в 11,6 % случаев больных РШМ I–III стадий (2 генотипа – 8,8 %, 3 генотипа – 2,8 %), что может быть связано с низкой долей больных до 35 лет [28]. Статистически значимых различий в частоте встречаемости одиночной или множественной ВПЧ-инфекции в зависимости от возраста, стадии заболевания, формы роста

и варианта распространения опухоли выявлено не было. Однако было отмечено, что инфицирование несколькими типами ВПЧ ВКР встречалось только у больных с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком ($p < 0,0001$ при сравнении с железистым морфотипом опухоли, $p = 0,038$ – при сравнении с недифференцированным раком). О данной закономерности сообщают и китайские исследователи [27].

Таким образом, большинство авторов отмечают взаимосвязь количества присутствующих генотипов ВПЧ ВКР с морфологической формой опухоли, причем определенные генотипы встречаются только в виде множественной инфекции.

Вирусная нагрузка

Возможность использования количественной нагрузки ВПЧ ВКР в качестве маркера риска развития и прогнозирования течения РШМ широко обсуждается в литературе на протяжении более десяти лет, однако, до сих пор этот вопрос не нашел однозначного решения. В одних случаях вирусная нагрузка положительно коррелирует с тяжестью цервикального повреждения, возрастая по мере повышения степени атипических цервикальных изменений [36], а также при переходе к инвазивному РШМ [37], являясь, наряду с типом ВПЧ, основным кофактором естественной истории от вирусоносительства к цервикальным интраэпителиальным неоплазиям и злокачественным новообразованиям [38]. В других случаях отмечается снижение вирусной нагрузки по мере прогрессирования атипических изменений [39].

Вирусная нагрузка может быть информативным маркером развития диспластических изменений шейки матки легкой степени, в то время как для тяжелых дисплазий и злокачественных опухолей критерий вирусной нагрузки не является адекватным, поскольку в этом случае определяющее значение, видимо, имеет степень интеграции ДНК ВПЧ в клеточный геном. Так зафиксировано повышение вирусной нагрузки от нормальной цитологической картины к дисплазии легкой, умеренной и тяжелой степени и далее снижение при переходе к инвазивному цервикальному раку [40]. Получены данные о снижении вирусной нагрузки по мере прогрессирования опухолевого процесса от карциномы *in situ* до II стадии РШМ [32]. Для остальных типов ВПЧ ВКР зависимости тяжести поражений от вирусной нагрузки установлено не было. В то же время в ряде других работ показано, что повышенная вирусная нагрузка наиболее часто встречалась при местнораспространенном РШМ, низкая – при ранних стадиях заболевания [19, 41]. Высокая нагрузка была связана с лимфоваскулярной и глубокой стромаль-

ной инвазией [42], с размером опухоли [43] которые, как известно, коррелируют с неблагоприятным прогнозом. О наиболее частом выявлении низкой вирусной нагрузки у больных репродуктивного возраста (до 48 лет) при инфицировании ВПЧ 18 сообщает Евстигнеева Л. А. (2008) [32]. Однако в другом исследовании продемонстрировано статистически значимое повышение доли случаев с низкой вирусной нагрузкой с увеличением возраста (коэффициент прямой корреляции по Спирмену $R = 0,86$, $p = 0,04$), причем в возрастной группе до 30 лет случаев низкой вирусной нагрузки обнаружено не было [28]. Авторами показано, что средний уровень вирусной нагрузки при ВПЧ 16, выраженный в виде логарифма числа копий вирусной ДНК/клетку, был статистически значимо выше аналогичного показателя при ВПЧ 18 ($6,0 \pm 1,7$) vs ($5,0 \pm 1,1$) соответственно, $p < 0,001$). Установлено также, что средний уровень вирусной нагрузки при плоскоклеточном раке ($5,8 \pm 1,6$) был выше по сравнению с аденокарциномой ($5,0 \pm 1,6$) ($p = 0,10$). Статистически значимых отличий по распределению вирусной нагрузки среди больных при разных стадиях, формах и вариантах распространения опухолевого процесса не наблюдалось.

Таким образом, в ряде исследований констатируется взаимосвязь вирусной нагрузки и генотипов 16 и 18, но в отношении других анализируемых параметров данные литературы оказались противоречивыми. Необходимо отметить, что идентификация возможных ассоциативных связей между вирусной нагрузкой и клинико-морфологическими показателями РШМ затруднена, в том числе в связи с отсутствием стандартов для определения и интерпретации показателей вирусной нагрузки: в исследованиях используется неоднородный биоматериал шейки матки, полученный и подготовленный различными способами, разные методы для обнаружения ВПЧ и определения его количественных параметров, которые, в свою очередь, могут быть представлены в различных единицах измерения.

Интеграция ВПЧ ВКР в клеточный геном

ВПЧ ВКР может персистировать в инфицированных клетках в эписомальной, полностью интегрированной или смешанной форме. Интеграция ДНК ВПЧ ВКР в геном хозяина является критическим событием в развитии и прогрессировании патологического процесса от нормального эпителия шейки матки к цервикальной интраэпителиальной неоплазии и, далее, к инвазивному раку [44]. В большинстве случаев интеграция вируса в клеточный геном сопровождается разрушением открытой рамки считывания E1 и делецией вирусного гена E2, что приводит к потере его функциональной активности (способ-

ности контролировать экспрессию генов E6 и E7). В результате этого в эпителиальных клетках с интегрированной формой ВПЧ регистрируется сверхэкспрессия вирусных онкогенов E6 и E7, белковые продукты которых взаимодействуют и инактивируют «ключевые» белки p53 и pRb – регуляторы пролиферативной активности клеток. Бесконтрольная пролиферация инфицированных клеток приводит к накоплению генетических повреждений и нестабильности генома, являющихся необходимым условием клеточной трансформации и иммортализации. Сообщается, что частота встречаемости интегрированных форм ВПЧ ВКР возрастает от нормального цервикального эпителия при вирусоносительстве до интраэпителиальных неоплазий и инвазивного РШМ, при этом уровень транскриптов генов E6 и E7 коррелирует с тяжестью цервикальной интраэпителиальной неоплазии [45]. Продemonстрирована значительно более высокая доля интегрированной формы ДНК ВПЧ при высокой степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL) и инвазивном РШМ по сравнению с нормальной цитологической картиной и низкой степенью интраэпителиального поражения (LSIL) [46–48]. Так, если при LSIL интегрированная форма ДНК ВПЧ 16 наблюдалась только в 10 % случаев, а при HSIL – в 43 %, то при инвазивном РШМ – в 93 % случаев [36]. Об установленной ассоциации степени интеграции ДНК вируса в ДНК человека со степенью неопластических изменений при инфицировании ВПЧ 16 и 18 типа сообщает ряд отечественных исследователей [41, 49]. Так, Ибрагимова М. К. и соавт. (2016) выявили, что среди ВПЧ 16-позитивных больных частота интегрированной и смешанной форм ВПЧ увеличивалась по мере утяжеления морфологической перестройки эпителия шейки матки со снижением частоты эписомальной формы ВПЧ до нуля в группе больных РШМ [41].

Получены данные о различиях в частоте интеграции в зависимости от типа вируса: ВПЧ 18 при инвазивном цервикальном раке гораздо чаще обнаруживается в интегрированном состоянии по сравнению с ВПЧ 16 [50]. При сравнении частоты интеграции ДНК пяти наиболее распространенных онкогенных типов ВПЧ было показано, что значительно чаще в интегрированном состоянии обнаружены ВПЧ 16, 18 и 45 типов, чем ВПЧ 31 и 33, причем степень интеграции не была связана с возрастом больных, стадией заболевания, гистологическим типом, размером и глубиной инвазии опухоли, а также состоянием лимфатических узлов [51]. Однако в другой работе была выявлена статистически значимая корреляция интегрированных форм вируса и размера опухоли [52].

Мкртчян Л. С. и соавт. (2021), показали, что интегрированная форма ВПЧ ВКР наблюдалась у 60,1 %

больных инвазивным РШМ, наиболее часто встречалась в старшей возрастной группе – в 66,7 % случаев у больных старше 65 лет, при этом в 44,4 % случаев в виде полной (100 %) интеграции [5]. При инфицировании ВПЧ 18 по сравнению с ВПЧ 16 значимо чаще встречались интегрированные формы вируса (82,1 % против 55,7 %, $p = 0,01$) с превалированием высокоинтегрированных форм (64,3 % против 40,7 %, $p = 0,019$), высокий процент среди которых занимала полная интеграция ДНК ВПЧ (50,0 % против 20,7 %, $p = 0,003$). Анализ наличия/отсутствия интеграции, степени интеграции (более или менее 50 %) в зависимости от клинко-морфологических характеристик не выявил статистически значимых ассоциативных связей. Однако анализ распределения высокоинтегрированных форм ВПЧ ВКР показал, что полная интеграция (100 %) ассоциирована с экзофитной формой роста опухоли (46,7 % случаев) по сравнению с эндофитной (16,7 %) ($p = 0,006$).

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что многие авторы отмечают ассоциативную связь наличия/отсутствия интеграции ДНК ВПЧ ВКР с генотипом ВПЧ – соответственно 18/16 типами. Следует заметить, что невыявление интеграции ДНК ВПЧ в геном клетки-хозяина нельзя однозначно интерпретировать как наличие только эписомальной формы вируса, поскольку такая интеграция может происходить с участием различных других вирусных генов [53]. Однако преимущественно этот процесс сопряжен с нарушением целостности E2-гена вируса [54], что объясняется легкой доступностью этого вирусного гена к разрыву и различным видам генетических перестроек. Более того, получены данные, позволяющие предположить более высокую биологическую значимость E2-опосредованного пути интеграции вирусного генома в клеточный в отличие от интеграции с участием других вирусных генов [52, 55].

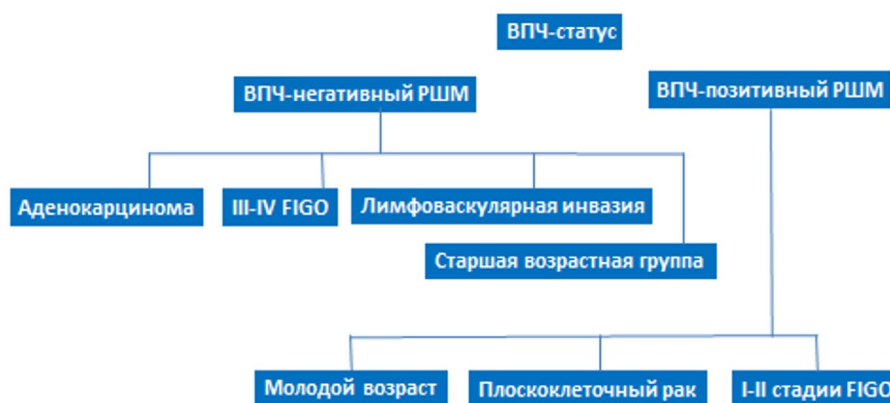


Рис. 1. Схема ассоциативных связей ВПЧ-статуса и основных клинко-морфологических показателей.

Fig. 1. Schematic of the association between HPV status and the main clinical and morphologic parameters.



Рис. 2. Схема ассоциативных связей молекулярно-генетических параметров ВПЧ и основных клинко-морфологических показателей.

Fig. 2. Schematic of the association between HPV molecular genetic parameters and the main clinical and morphologic parameters.

Ассоциация вирусной нагрузки и интеграции вирусной ДНК

Исследования, в которых изучена связь вирусной нагрузки и интеграции ВПЧ, немногочисленны, и результаты их достаточно противоречивы. Предположение Moberg M. и соавт. (2005) о том, что первоначально большое число копий генома ВПЧ увеличивает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном хозяина и развития заболевания, нашло отражение в ряде работ, в том числе и отечественных [56]. Было показано, что в группе с высокой вирусной нагрузкой вне зависимости от диагноза – CIN I–III или РШМ I–IV стадий – резко увеличивалась частота интегрированной формы и падала практически до нуля частота эписомальной формы ВПЧ [41]. Одновременный анализ физического статуса и вирусной нагрузки у больных неоплазиями различной степени тяжести и инвазивным РШМ продемонстрировал, что число копий генома ВПЧ 16 относительно выше в тех опухолевых тканях, где вирус присутствовал в смешанном или полностью интегрированном состоянии по сравнению с вирусной нагрузкой в тканях с ВПЧ только в эписомальной форме, и при этом эта закономерность не зависела от тяжести заболевания [36]. Однако авторы не акцентировали внимание на том, что при инвазивном РШМ вирусная нагрузка при частичной интеграции (смешанная форма) оказалась в 4 раза выше, чем при полной интеграции: 2037 и 521 геномных единиц на клетку соответственно.

В более поздних работах также выявлен эффект увеличения вирусной нагрузки у женщин с неоплазиями при преимущественно интегрированной ДНК ВПЧ 16, однако результаты были статистически незначимыми в связи с малыми выборками [46]. Эти данные контрастируют с последними публикациями, демонстрирующими, что высокие показатели вирусной нагрузки встречались в тех случаях, когда наблюдалось высокое соотношение E2/E6 (т.е. высокая доля эписомальных форм), и, напротив, образцы рака с большинством, если не всеми интегрированными геномами ВПЧ 16 (значения E2/E6 менее 1) имели самые низкие значения вирусной нагрузки [36]. Эти наблюдения, вероятно, согласуются с тем фактом, что при интеграции разрушается E2, что сопровождается нарушением механизма репликации вируса [44].

Киселевой В. И. и соавт. (2011) установлена обратная линейная корреляция вирусной нагрузки и степени интеграции ДНК ВПЧ в клеточный геном: при изучении молекулярно-генетических параметров вирусной инфекции у 168 ВПЧ 16/18-положительных больных РШМ I–III стадий показано, что по мере повышения вирусной нагрузки наблюдалось увеличение доли эписомальных и уменьшение доли высокоинтегрированных (интеграция ДНК $\geq 50\%$)

форм вируса [57]. В дальнейшем, выборка больных была существенно увеличена, и при сравнительном исследовании количества копий ДНК ВПЧ и степени интеграции ДНК вируса была выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь (коэффициент корреляции данных $r = -0,39$ по Спирмену при уровне значимости $p < 0,0001$) [55]. Интересно, что многофакторный анализ, проведенный авторами с помощью метода кластеризации, позволил выявить наиболее взаимосвязанные клинико-морфологические характеристики опухоли и параметры ВПЧ-инфекции [28]. В частности, была продемонстрирована ассоциация морфологической формы опухоли с ВПЧ-статусом, а при ВПЧ-положительном РШМ отмечена ассоциация морфологической формы опухоли с количеством присутствующих генотипов ВПЧ ВКР, генотипами 16 и 18, физическим статусом вирусной ДНК (наличием/отсутствием интеграции в геном клетки-хозяина).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение полнотекстовых литературных источников свидетельствует о высоком интересе отечественных и зарубежных исследователей к выявлению возможных ассоциативных связей между молекулярно-генетическими параметрами ВПЧ ВКР и клинико-морфологическими характеристиками РШМ. Во многих публикациях констатируется наличие корреляционной связи ВПЧ-статуса и генотипа ВПЧ ВКР с возрастом и таким важным фактором, влияющим на результаты лечения РШМ, как морфологическая форма опухоли (рис. 1, 2). До сих пор остается под вопросом ассоциация одного из основных прогностических факторов – стадии заболевания – с молекулярно-генетическими параметрами ВПЧ (генотипом, вирусной нагрузкой и интеграцией ДНК ВПЧ в клеточный геном). Противоречивость многочисленных публикаций по этому вопросу может быть отчасти связана с недостаточно полным учетом основных параметров ВПЧ-инфекции, прежде всего данных об интеграции вирусной ДНК. Вместе с тем, оценка возможных взаимосвязей клинико-морфологических и молекулярно-генетических параметров является необходимым этапом поиска новых молекулярных показателей с независимым прогностическим и/или предиктивным значением от известных клинических факторов. В этой связи проведенный анализ литературы показал перспективность поиска предикторов эффективности специализированного лечения больных РШМ среди таких параметров ВПЧ-инфекции, как ВПЧ-статус, генотип ВПЧ ВКР и значимо связанный с ним физический статус вирусной ДНК.

Список источников

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 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; 2022, 252 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf. Дата обращения: 28.11.2023.
3. Okuma K, Yamashita H, Yokoyama T, Nakagawa K, Kawana K. Undetected human papillomavirus DNA and uterine cervical carcinoma: Association with cancer recurrence. *Strahlenther Onkol*. 2016 Jan;192(1):55–62. <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0909-0>
4. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002 Apr 1;55(4):244–265. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.244>
5. Mkrtchian L, Zamulaeva I, Krikunova L, Kiseleva V, Matchuk O, Liubina L, et al. HPV Status and Individual Characteristics of Human Papillomavirus Infection as Predictors for Clinical Outcome of Locally Advanced Cervical Cancer. *J Pers Med*. 2021 May 27;11(6):479. <https://doi.org/10.3390/jpm11060479>
6. Rodríguez-Carunchio L, Soveral I, Steenberg R, Torné A, Martínez S, Fusté P, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2015 Jan;122(1):119–127. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13071>
7. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2006 May 1;110(5):525–541. <https://doi.org/10.1042/cs20050369>
8. Raybould R, Fiander A, Hibbitts S. Human Papillomavirus Integration and its Role in Cervical Malignant Progression. *Open Clin Cancer J*. 2011 Jan 25;5:1–7. <https://doi.org/10.2174/1874189401105010001>
9. Каприн А. Д., Киселева В. И., Мкртчян Л. С., Замулаева И. А., Шипулина О. Ю., Крикунова Л. И. Способ прогнозирования клинического исхода местно-распространенных форм рака шейки матки. Патент РФ № 2674675. Заявл 07.02.2018; Оpubл. 12.12.2018.
10. Igdbashian S, Schettino MT, Boveri S, Barberis M, Sandri MT, Carinelli S, et al. Tissue Genotyping of 37 In Situ and Invasive Cervical Cancer With a Concomitant Negative HC2 HPV DNA Test. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Jan;18(1):87–91. <https://doi.org/10.1097/igt.0b013e3182909f86>
11. Tao X, Zheng B, Yin F, Zeng Z, Li Z, Griffith CC, et al. Polymerase Chain Reaction Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV Genotyping in Invasive Cervical Cancers With Prior Negative HC2 Test Results. *Am J Clin Pathol*. 2017 May;147(5):477–483. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx027>
12. Chong GO, Lee YH, Han HS, Lee HJ, Park JY, Hong DG, et al. Prognostic value of pretreatment human papilloma virus DNA status in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2018 Jan;148(1):97–102. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.11.003>
13. Datta NR, Kumar P, Singh S, Gupta D, Srivastava A, Dhole TN. Does pretreatment human papillomavirus (HPV) titers predict radiation response and survival outcomes in cancer cervix? A pilot study. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):100–105. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.01.058>
14. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet. 2017, 334 p.
15. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011 Feb 15;128(4):927–935. <https://doi.org/10.1002/ijc.25396>
16. Чуруксаева О. Н. Повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком шейки матки. Дисс. Томск, 2013, 280 с.
17. Шипулина О. Ю. Эпидемиологические особенности и меры профилактики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии. Дисс. М., 2013, 24 с.
18. Чуруксаева О. Н., Шпилева О. В., Коломиец Л. А., Ибрагимова М. К. Особенности папилломавирусной инфекции у больных с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки. *Сибирский онкологический журнал*. 2015;(S2):57–59.
19. Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol*. 2014 Dec;27(12):1559–1567. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.55>
20. Xing B, Guo J, Sheng Y, Wu G, Zhao Y. Human Papillomavirus-Negative Cervical Cancer: A Comprehensive Review. *Front Oncol*. 2021 Feb 17;10:606335. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.606335>
21. Xu X, Feng T, Li D, Lou H, Lan H. Prevalent distribution and survival outcome of HPV infection in patients with early-stage cervical cancer in Hangzhou, China. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec 15;22(1):941. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07888-0>

22. Holl K, Nowakowski AM, Powell N, McCluggage WG, Pirog EC, Collas De Souza S, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study. *Int J Cancer*. 2015 Dec 15;137(12):2858–2868. <https://doi.org/10.1002/ijc.29651>
23. Okonogi N, Kobayashi D, Suga T, Imai T, Wakatsuki M, Ohno T, et al. Human papillomavirus genotype affects metastatic rate following radiotherapy in patients with uterine cervical cancer. *Oncol Lett*. 2018;15(1):459–466. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7327>
24. Lan Z, Zhang J, Li H, He R, Zhao Q, Yang F. Prevalence of human papillomavirus genotypes and related cervical morphological results in southern Hunan Province of China, 2018–2020: Baseline measures at a tertiary institution prior to mass human papillomavirus vaccination. *Front Microbiol*. 2023 Jan 4;13:1094560. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1094560>
25. Mastutik G, Rahniayu A, Kurniasari N, Rahaju AS, Harjanto B. Distribution of Human Papilloma Virus (HPV) in Cervical Adenocarcinoma and Adenosquamous Carcinoma. *Fol Med Indones*. 2021 Jun 1;57(2):170. <https://doi.org/10.20473/fmi.v57i2.26473>
26. Chen Z, Zhou J, Chen Y, Zhu J. Distribution of human papillomavirus genotypes and its relationship to clinicopathology in invasive cervical carcinoma in Zhejiang Province, China. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(4):780–784. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.231428>
27. Zhang L, Bi Q, Deng H, Xu J, Chen J, Zhang M, Mu X. Human papillomavirus infections among women with cervical lesions and cervical cancer in Eastern China: genotype-specific prevalence and attribution. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec;17(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2223-1>
28. Мкртчян Л. С., Замулаева И. А., Киселева В. И. и др. Рак шейки матки: химиолучевая терапия и прогностическая роль вируса папилломы человека. Под ред. Иванова С. А., Каприна А. Д. М.: ГЕОС; 2022, 188 с.
29. Kaliff M, Sorbe B, Mordhorst LB, Helenius G, Karlsson MG, Lillsunde-Larsson G. Findings of multiple HPV genotypes in cervical carcinoma are associated with poor cancer-specific survival in a Swedish cohort of cervical cancer primarily treated with radiotherapy. *Oncotarget*. 2018 Apr 10;9(27):18786–18796. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2466>
30. Евстигнеева Л. А., Бахидзе Е. В., Семглазов В. В. и др. Роль вирусологических факторов в развитии рака шейки матки у молодых женщин. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007;57:153–154.
31. Carvalho NDO, Del Castillo DM, Perone C, Januário JN, Melo VHD, Brasileiro Filho G. Comparison of HPV genotyping by type-specific PCR and sequencing. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010 Feb;105(1):73–78. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762010000100011>
32. Евстигнеева Л. А. Вирусологические и клинико-иммунологические особенности плоскоклеточного рака шейки матки. Дисс. СПб., 2008, 22 с.
33. Шипицина Е. В., Оржесковская Е. А., Бабкина К. А., Савичева А. М., Орлова О. О., Юркова И. К., и др. Определение вирусной нагрузки и статуса ДНК вируса папилломы человека 16 типа методом ПЦР в реальном времени. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2004;53(4):26–32.
34. Oyervides-Muñoz MA, Pérez-Maya AA, Sánchez-Domínguez CN, Berlanga-Garza A, Antonio-Macedo M, Valdéz-Chapa LD, et al. Multiple HPV Infections and Viral Load Association in Persistent Cervical Lesions in Mexican Women. *Viruses*. 2020 Mar 31;12(4):380. <https://doi.org/10.3390/v12040380>
35. Senapati R, Nayak B, Kar SK, Dwibedi B. HPV Genotypes distribution in Indian women with and without cervical carcinoma: Implication for HPV vaccination program in Odisha, Eastern India. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan 5;17(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2136-4>
36. Shukla S, Mahata S, Shishodia G, Pande S, Verma G, Hedau S, et al. Physical state & copy number of high risk human papillomavirus type 16 DNA in progression of cervical cancer. *Indian J Med Res*. 2014 Apr;139(4):531–43.
37. Li Y, Wang H, Zhang Y, Jing X, Wu N, Hou Y, Hao C. Correlation between multi-type human papillomavirus infections and viral loads and the cervical pathological grade. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Jan;152(1):96–102. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13406>
38. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb;47:2–13. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>
39. Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Camargo M, Moreno-Pérez DA, Sánchez R, Pérez-Prados A, et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. *BMC Cancer*. 2015 Dec;15(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1126-z>
40. Wang W, Zhang XH, Li M, Hao CH, Zhao ZM, Liang HP. Association between viral loads of different oncogenic human papillomavirus types and the degree of cervical lesions in the progression of cervical Cancer. *Clin Chim Acta*. 2018 Aug;483:249–255. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.016>
41. Ибрагимова М. К., Цыганов М. М., Карабут И. В., Чуруксаева О. Н., Шпилева О. Н., Бычков В. А., и др. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки. *Вопросы вирусологии*. 2016;61(6):270–274. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274>
42. Deng T, Feng Y, Zheng J, Huang Q, Liu J. Low initial human papillomavirus viral load may indicate worse prognosis in patients with cervical carcinoma treated with surgery. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):111. <https://doi.org/10.3802/jgo.2015.26.2.111>
43. Zuo J, Huang Y, An J, Yang X, Li N, Huang M, Wu L. Nomograms based on HPV load for predicting survival in cervical squamous cell carcinoma: An observational study with a long-term follow-up. *Chin J Cancer Res*. 2019;31(2):389–399. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.13>

44. Raybould R., Fiander A., Hibbitts S. Human Papillomavirus Integration and its Role in Cervical Malignant Progression. *Open Clin Cancer J.* 2011;5:1–7. <https://doi.org/10.2174/1874189401105010001>
45. Li W, Wang W, Si M, Han L, Gao Q, Luo A, et al. The physical state of HPV16 infection and its clinical significance in cancer precursor lesion and cervical carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008 Dec;134(12):1355–1361. <https://doi.org/10.1007/s00432-008-0413-3>
46. Manawapat-Klopfer A, Wang L, Haedicke-Jarboui J, Stubenrauch F, Munk C, Thomsen LT, et al. HPV16 viral load and physical state measurement as a potential immediate triage strategy for HR-HPV-infected women: a study in 644 women with single HPV16 infections. *Am J Cancer Res.* 2018 Apr 1;8(4):715–722.
47. Chang L, He X, Yu G, Wu Y. Effectiveness of HPV 16 viral load and the E2/E6 ratio for the prediction of cervical cancer risk among Chinese women *J Med Virol.* 2013;85(4):646–654. <https://doi.org/10.1002/jmv.23490>
48. Kahla S, Kochbati L, Badis Chanoufi M, Maalej M, Oueslati R. HPV-16 E2 Physical Status and Molecular Evolution in Vivo in Cervical Carcinomas. *Int J Biol Markers.* 2014 Jan;29(1):e78–e85. <https://doi.org/10.5301/jbm.5000051>
49. Золотоверхая Е. А. Молекулярные маркеры онкогенной активности вируса папилломы человека. Дисс. СПб., 2009, 25 с.
50. Nambaru L, Meenakumari B, Swaminathan R, Rajkumar T. Prognostic significance of HPV physical status and integration sites in cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(3):355–360.
51. De Boer MA, Jordanova ES, Kenter GG, Peters AA, Corver WE, Trimbois JB, Fleuren GJ. High Human Papillomavirus Oncogene mRNA Expression and Not Viral DNA Load Is Associated with Poor Prognosis in Cervical Cancer Patients. *Clinical Cancer Research.* 2007 Jan 1;13(1):132–138. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-1568>
52. Joo J, Omae Y, Hitomi Y, Park B, Shin HJ, Yoon KA, et al. The association of integration patterns of human papilloma virus and single nucleotide polymorphisms on immune- or DNA repair-related genes in cervical cancer patients. *Sci Rep.* 2019 Sep 11;9(1):13132. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49523-0>
53. Huang SS, Hao DZ, Zhang Y, Liu HM, Shan WS. Progress in studies of the mechanisms and clinical diagnosis of cervical carcinoma associated with genomic integration of high-risk human papillomavirus DNA. *Yi Chuan.* 2017 Sep 20;39(9):775–783.
54. Li H, Yang Y, Zhang R, Cai Y, Yang X, Wang Z, et al. Preferential sites for the integration and disruption of human papillomavirus 16 in cervical lesions. *J Clin Virol.* 2013 Apr;56(4):342–347. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.12.014>
55. Kiseleva VI, Mkrtchyan LS, Ivanov SA, Lyubina LV, Bezyaeva GP, Panarina LV, et al. The Presence of Human Papillomavirus DNA Integration is Associated with Poor Clinical Results in Patients with Third-Stage Cervical Cancer. *Bull Exp Biol Med.* 2019 Nov;168(1):87–91. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04654-2>
56. Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br J Cancer.* 2005 Mar;92(5):891–894. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602436>
57. Киселева В. И., Крикунова Л. И., Любина Л. В., Мкртчян Л. С., Безяева Г. П., Панарина Л. В., и др. Количественная нагрузка вируса папилломы человека 16 типа и прогнозирование эффективности лечения рака шейки матки. *Радиация и риск.* 2011;20(2):58–63.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (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; 2022, 252 с. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlo-kachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf. Accessed: 28.11.2023.
3. Okuma K, Yamashita H, Yokoyama T, Nakagawa K, Kawana K. Undetected human papillomavirus DNA and uterine cervical carcinoma: Association with cancer recurrence. *Strahlenther Onkol.* 2016 Jan;192(1):55–62. <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0909-0>
4. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002 Apr 1;55(4):244–265. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.244>
5. Mkrtchian L, Zamulaeva I, Krikunova L, Kiseleva V, Matchuk O, Liubina L, et al. HPV Status and Individual Characteristics of Human Papillomavirus Infection as Predictors for Clinical Outcome of Locally Advanced Cervical Cancer. *J Pers Med.* 2021 May 27;11(6):479. <https://doi.org/10.3390/jpm11060479>
6. Rodríguez-Carunchio L, Soveral I, Steenberg R, Torné A, Martínez S, Fusté P, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG: Int J Obstet Gy.* 2015 Jan;122(1):119–127. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13071>
7. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 2006 May 1;110(5):525–541. <https://doi.org/10.1042/cs20050369>

8. Raybould R, Fiander A, Hibbitts S. Human Papillomavirus Integration and its Role in Cervical Malignant Progression. *Open Clin Cancer J*. 2011 Jan 25;5:1–7. <https://doi.org/10.2174/1874189401105010001>
9. Kaprin AD, Kiseleva VI, Mkrтчyan LS, Zamulaeva IA, Shipulina OYu, Krikunova LI. A method for predicting the clinical outcome of locally advanced forms of cervical cancer. The patent of the Russian Federation № 2674675. 12.12.2018. (In Russ.).
10. Igdbashian S, Schettino MT, Boveri S, Barberis M, Sandri MT, Carinelli S, et al. Tissue Genotyping of 37 In Situ and Invasive Cervical Cancer With a Concomitant Negative HC2 HPV DNA Test. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Jan;18(1):87–91. <https://doi.org/10.1097/igt.0b013e3182909f86>
11. Tao X, Zheng B, Yin F, Zeng Z, Li Z, Griffith CC, et al. Polymerase Chain Reaction Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV Genotyping in Invasive Cervical Cancers With Prior Negative HC2 Test Results. *Am J Clin Pathol*. 2017 May;147(5):477–483. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx027>
12. Chong GO, Lee YH, Han HS, Lee HJ, Park JY, Hong DG, et al. Prognostic value of pretreatment human papilloma virus DNA status in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2018 Jan;148(1):97–102. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.11.003>
13. Datta NR, Kumar P, Singh S, Gupta D, Srivastava A, Dhole TN. Does pretreatment human papillomavirus (HPV) titers predict radiation response and survival outcomes in cancer cervix? A pilot study. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):100–105. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.01.058>
14. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet. 2017, 334 p.
15. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011 Feb 15;128(4):927–935. <https://doi.org/10.1002/ijc.25396>
16. Churuksaeva ON. Improving the effectiveness of treatment of patients with locally advanced cervical cancer. Diss. Tomsk, 2013, 280 p. (In Russ.).
17. Shipulina OYu. Epidemiologic features and measures of prevention of oncogynecologic pathology of papilloma-virus etiology. Diss. Moscow, 2013, 24 p. (In Russ.).
18. Churuksaeva ON, Shpileva OV, Kolomiets LA, Ibragimova MK. Features of papillomavirus infection in patients with cervical neoplasia and cervical cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2015;(S2):57–59. (In Russ.).
19. Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol*. 2014 Dec;27(12):1559–1567. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.55>
20. Xing B, Guo J, Sheng Y, Wu G, Zhao Y. Human Papillomavirus-Negative Cervical Cancer: A Comprehensive Review. *Front Oncol*. 2021 Feb 17;10:606335. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.606335>
21. Xu X, Feng T, Li D, Lou H, Lan H. Prevalent distribution and survival outcome of HPV infection in patients with early-stage cervical cancer in Hangzhou, China. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec 15;22(1):941. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07888-0>
22. Holl K, Nowakowski AM, Powell N, McCluggage WG, Pirog EC, Collas De Souza S, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study. *Int J Cancer*. 2015 Dec 15;137(12):2858–2868. <https://doi.org/10.1002/ijc.29651>
23. Okonogi N, Kobayashi D, Suga T, Imai T, Wakatsuki M, Ohno T, et al. Human papillomavirus genotype affects metastatic rate following radiotherapy in patients with uterine cervical cancer. *Oncol Lett*. 2018;15(1):459–466. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7327>
24. Lan Z, Zhang J, Li H, He R, Zhao Q, Yang F. Prevalence of human papillomavirus genotypes and related cervical morphological results in southern Hunan Province of China, 2018–2020: Baseline measures at a tertiary institution prior to mass human papillomavirus vaccination. *Front Microbiol*. 2023 Jan 4;13:1094560. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1094560>
25. Mastutik G, Rahniayu A, Kurniasari N, Rahaju AS, Harjanto B. Distribution of Human Papilloma Virus (HPV) in Cervical Adenocarcinoma and Adenosquamous Carcinoma. *Fol Med Indones*. 2021 Jun 1;57(2):170. <https://doi.org/10.20473/fmi.v57i2.26473>
26. Chen Z, Zhou J, Chen Y, Zhu J. Distribution of human papillomavirus genotypes and its relationship to clinicopathology in invasive cervical carcinoma in Zhejiang Province, China. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(4):780–784. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.231428>
27. Zhang L, Bi Q, Deng H, Xu J, Chen J, Zhang M, Mu X. Human papillomavirus infections among women with cervical lesions and cervical cancer in Eastern China: genotype-specific prevalence and attribution. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec;17(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2223-1>
28. Mkrтчyan LS, Zamulaeva IA, Kiseleva VI, et al. Cervical cancer: chemoradiotherapy and the prognostic role of human papilloma-virus. Edited by Ivanov SA, Kaprin AD. Moscow: “GEOS” Publ.; 2022, 188 p. (In Russ.).
29. Kaliff M, Sorbe B, Mordhorst LB, Helenius G, Karlsson MG, Lillsunde-Larsson G. Findings of multiple HPV genotypes in cervical carcinoma are associated with poor cancer-specific survival in a Swedish cohort of cervical cancer primarily treated with radiotherapy. *Oncotarget*. 2018 Apr 10;9(27):18786–18796. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2466>
30. Evstigneeva LA, Bakhidze EV, Semiglazov VV, et al. The role of virologic factors in the development of cervical cancer in young women. *Journal of Obstetrics and Women’s Diseases*. 2007;57:153–154. (In Russ.).

31. Carvalho NDO, Del Castillo DM, Perone C, Januário JN, Melo VHD, Brasileiro Filho G. Comparison of HPV genotyping by type-specific PCR and sequencing. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010 Feb;105(1):73–78. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762010000100011>
32. Evstigneeva LA. Virologic and clinical and immunologic features of squamous cell carcinoma of the cervix. Diss. St. Petersburg, 2008, 22 p. (In Russ.).
33. Shipitsyna EV, Orzheskovskaya EA, Babkina KA, Savicheva AM, Mikaya NA, Orlova OO, Yurkova IK. Determination of viral load and state of human papillomavirus type 16 using real-time PCR. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2004;53(4):26–32. (In Russ.).
34. Oyervides-Muñoz MA, Pérez-Maya AA, Sánchez-Domínguez CN, Berlanga-Garza A, Antonio-Macedo M, Valdéz-Chapa LD, et al. Multiple HPV Infections and Viral Load Association in Persistent Cervical Lesions in Mexican Women. *Viruses*. 2020 Mar 31;12(4):380. <https://doi.org/10.3390/v12040380>
35. Senapati R, Nayak B, Kar SK, Dwibedi B. HPV Genotypes distribution in Indian women with and without cervical carcinoma: Implication for HPV vaccination program in Odisha, Eastern India. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan 5;17(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2136-4>
36. Shukla S, Mahata S, Shishodia G, Pande S, Verma G, Hedau S, et al. Physical state & copy number of high risk human papillomavirus type 16 DNA in progression of cervical cancer. *Indian J Med Res*. 2014 Apr;139(4):531-43.
37. Li Y, Wang H, Zhang Y, Jing X, Wu N, Hou Y, Hao C. Correlation between multi-type human papillomavirus infections and viral loads and the cervical pathological grade. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Jan;152(1):96–102. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13406>
38. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb;47:2–13. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>
39. Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Camargo M, Moreno-Pérez DA, Sánchez R, Pérez-Prados A, et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. *BMC Cancer*. 2015 Dec;15(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1126-z>
40. Wang W, Zhang XH, Li M, Hao CH, Zhao ZM, Liang HP. Association between viral loads of different oncogenic human papillomavirus types and the degree of cervical lesions in the progression of cervical Cancer. *Clin Chim Acta*. 2018 Aug;483:249-255. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.016>
41. Ibragimova MK, Tsyganov MM, Karabut IV, Churuksaeva ON, Shpileva ON, Bychkov VA, et al. Integrative and episomal forms of genotype 16 of human papillomavirus in patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Problems of Virology, Russian Journal*. 2016;61(6):270–274. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274>
42. Deng T, Feng Y, Zheng J, Huang Q, Liu J. Low initial human papillomavirus viral load may indicate worse prognosis in patients with cervical carcinoma treated with surgery. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):111. <https://doi.org/10.3802/jgo.2015.26.2.111>
43. Zuo J, Huang Y, An J, Yang X, Li N, Huang M, Wu L. Nomograms based on HPV load for predicting survival in cervical squamous cell carcinoma: An observational study with a long-term follow-up. *Chin J Cancer Res*. 2019;31(2):389–399. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.13>
44. Raybould R., Fiander A., Hibbitts S. Human Papillomavirus Integration and its Role in Cervical Malignant Progression. *Open Clin Cancer J*. 2011;5:1–7. <https://doi.org/10.2174/1874189401105010001>
45. Li W, Wang W, Si M, Han L, Gao Q, Luo A, et al. The physical state of HPV16 infection and its clinical significance in cancer precursor lesion and cervical carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Dec;134(12):1355–1361. <https://doi.org/10.1007/s00432-008-0413-3>
46. Manawapat-Klopfer A, Wang L, Haedicke-Jarboui J, Stubenrauch F, Munk C, Thomsen LT, et al. HPV16 viral load and physical state measurement as a potential immediate triage strategy for HR-HPV-infected women: a study in 644 women with single HPV16 infections. *Am J Cancer Res*. 2018 Apr 1;8(4):715–722.
47. Chang L, He X, Yu G, Wu Y. Effectiveness of HPV 16 viral load and the E2/E6 ratio for the prediction of cervical cancer risk among Chinese women *J Med Virol*. 2013.85(4):646–654. <https://doi.org/10.1002/jmv.23490>
48. Kahla S, Kochbati L, Badis Chanoufi M, Maalej M, Oueslati R. HPV-16 E2 Physical Status and Molecular Evolution in Vivo in Cervical Carcinomas. *Int J Biol Markers*. 2014 Jan;29(1):e78–e85. <https://doi.org/10.5301/jbm.5000051>
49. Zolotoverkhaya EA. Molecular markers of human papillomavirus oncogenic activity. Diss. St. Petersburg, 2009, 25 p. (In Russ.).
50. Nambaru L, Meenakumari B, Swaminathan R, Rajkumar T. Prognostic significance of HPV physical status and integration sites in cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10(3):355–360.
51. De Boer MA, Jordanova ES, Kenter GG, Peters AA, Corver WE, Trimbois JB, Fleuren GJ. High Human Papillomavirus Oncogene mRNA Expression and Not Viral DNA Load Is Associated with Poor Prognosis in Cervical Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*. 2007 Jan 1;13(1):132–138. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-1568>
52. Joo J, Omae Y, Hitomi Y, Park B, Shin HJ, Yoon KA, et al. The association of integration patterns of human papilloma virus and single nucleotide polymorphisms on immune- or DNA repair-related genes in cervical cancer patients. *Sci Rep*. 2019 Sep 11;9(1):13132. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49523-0>
53. Huang SS, Hao DZ, Zhang Y, Liu HM, Shan WS. Progress in studies of the mechanisms and clinical diagnosis of cervical carcinoma associated with genomic integration of high-risk human papillomavirus DNA. *Yi Chuan*. 2017 Sep 20;39(9):775–783.

54. Li H, Yang Y, Zhang R, Cai Y, Yang X, Wang Z, et al. Preferential sites for the integration and disruption of human papillomavirus 16 in cervical lesions. *J Clin Virol*. 2013 Apr;56(4):342–347. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.12.014>
55. Kiseleva VI, Mkrтчян LS, Ivanov SA, Lyubina LV, Bezyaeva GP, Panarina LV, et al. The Presence of Human Papillomavirus DNA Integration is Associated with Poor Clinical Results in Patients with Third-Stage Cervical Cancer. *Bull Exp Biol Med*. 2019 Nov;168(1):87–91. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04654-2>
56. Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br J Cancer*. 2005 Mar;92(5):891–894. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602436>
57. Kiseleva VI, Krikunova LI, Lyubina LV, Mkrтчян LS, Bezyaeva GP, Panarina LV, et al. Quantitative human papillomavirus type 16 viral load and prognosis of cervical cancer treatment efficiency. *Radiation and Risk*. 2011;20(2):58–63. (In Russ.).

Информация об авторах:

Мкртчян Лиана Сирекановна ✉ – д.м.н., ведущий научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>, SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713, Scopus Author ID: 6601999343, ResearcherID: JBJ-0493-2023

Киселева Валентина Ивановна – к.б.н., ведущий научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3565-1981>, SPIN: 2865-4070, AuthorID: 81608, Scopus Author ID: 7004413804, ResearcherID: T-1073-2017

Бойко Борис Викторович – аспирант Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6821-5335>, ResearcherID: JDC-4676-2023

Крикунова Людмила Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-156X>, SPIN: 2845-6710, AuthorID: 93505, Scopus Author ID: 6506081959, ResearcherID: JCT-3165-2023

Петров Владимир Александрович – д.м.н., профессор, заведующий Научно-образовательным отделом Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-933X>, SPIN: 1833-0060, AuthorID: 236272, Scopus Author ID: 57199919288, ResearcherID: HMV-0482-2023

Гусарова Виктория Романовна – аспирант Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7819-2730>, ResearcherID: HMD-3406-2023

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, ResearcherID: N-8221-2017

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 66002709853, ResearcherID: K-1425-2014

Замулаева Ирина Александровна – д.б.н., профессор, заведующая отделом радиационной биохимии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6136-8445>, SPIN: 9542-6211, AuthorID: 87777, Scopus Author ID: 6603693422, ResearcherID: R-4906-2016

Information about authors:

Liana S. Mkrтчян ✉ – Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Scientist of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>, SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713, Scopus Author ID: 6601999343, ResearcherID: JBJ-0493-2023

Valentina I. Kiseleva – Cand. Sci. (Biology), Senior Research Scientist of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3565-1981>, SPIN: 2865-4070, AuthorID: 81608, Scopus Author ID: 7004413804, ResearcherID: T-1073-2017

Boris V. Boyko – PhD Student of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6821-5335>, ResearcherID: JDC-4676-2023

Liudmila I. Krikunova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Scientist of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-156X>, SPIN: 2845-6710, AuthorID: 93505, Scopus Author ID: 6506081959, ResearcherID: JCT-3165-2023

Vladimir A. Petrov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Scientific and Educational Department of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-933X>, SPIN: 1833-0060, AuthorID: 236272, Scopus Author ID: 57199919288, ResearcherID: HMV-0482-2023

Victoria R. Gusarova – PhD Student of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7819-2730>, ResearcherID: HMD-3406-2023

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (RAS), Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute. V.P. Kharchenko Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, ResearcherID: N-8221-2017

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute. V.P. Kharchenko Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 66002709853, ResearcherID: K-1425-2014

Irina A. Zamulaeva – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Biochemistry of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6136-8445>, SPIN: 9542-6211, AuthorID: 87777, Scopus Author ID: 6603693422, ResearcherID: R-4906-2016

Вклад авторов:

Мкртчян Л. С. – научная обработка литературных данных по теме публикации, написание текста статьи, обсуждение и интерпретация анализируемых источников;
Киселева В. И. – научная обработка литературных данных по вопросам интеграции ВПЧ ВКП в клеточный геном, вирусной нагрузки, ассоциации вирусной нагрузки и интеграции вирусной ДНК;
Бойко Б. В. – оформление литературных источников, написание англоязычной части;
Крикунова Л. И. – научная обработка литературных данных по вопросам ВПЧ-статуса и генотипа ВПЧ ВКР, множественной ВПЧ-инфекции;
Петров В. А. – резюмирование по основным подразделам;
Гусарова В. Р. – поиск и обработка литературных данных по вопросу ВПЧ-негативного статуса РШМ;
Иванов С. А. – научное редактирование и утверждение окончательного текста статьи;
Каприн А. Д. – научное резюмирование;
Замулаева И. А. – разработка концепции и научного дизайна исследования, интерпретация полученных данных, научное редактирование статьи, резюмирование и формулирование выводов.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Mkrtchian L. S. – processing of scientific literary data on the topic of the publication, writing the text of the article, discussion and interpretation of the analyzed sources;
Kiseleva V. I. – processing of scientific literature data on the integration of HPV HPV into the cellular genome, viral load, viral load association and viral DNA integration;
Boyko B. V. – design of literary sources, writing the English part;
Krikunova L. I. – processing of scientific literature data on the topic "HPV HPV status and genotype of HR", "Multiple HPV infection";
Petrov V. A. – summaries for the main subsections;
Gusarova V. R. – literature search and processing on the topic of HPV-negative status in head and neck malignancies;
Ivanov S. A. – scientific editing and approval of the final text of the article;
Kaprin A. D. – scientific summarization;
Zamulaeva I. A. – Development of the concept and scientific design of the study, interpretation of the data obtained, scientific editing of the article, summarizing and formulating conclusions.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТА С ЮКСТАРЕНАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМОЙ БРЮШНОЙ АОРТЫ И ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

А. В. Чупин^{1,2}, Н. Р. Масалимов^{2✉}, Т. П. Байтман^{1,3}, А. А. Грицкевич^{1,3}, В. А. Кульбак¹, И. В. Мирошкина¹, Е. В. Кондратьев¹, Ю. А. Степанова¹, И. Е. Тимина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

³ Медицинский институт ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ masalimovn@yandex.ru

Резюме

В настоящее время стратегии в отношении этапности лечения опухолевых заболеваний мочевыводящих путей в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы противоречивы. В отечественной литературе встречаются лишь единичные сообщения, посвященные лечению сочетанной онкологической и сердечно-сосудистой патологии, а мировой опыт ограничен отдельными клиническими наблюдениями и небольшими ретроспективными сериями, описывающими в основном опыт отдельных центров. Актуальная задача для специалистов состоит в том, чтобы установить идеальную последовательность лечения в отношении оптимального времени каждой хирургической процедуры и первоначального приоритета лечения, или возможности их одновременного выполнения.

В статье представлен случай успешного одномоментного оперативного вмешательства по поводу юкстаренальной аневризмы брюшной аорты (ЮАБА) и почечно-клеточного рака (ПКР) левой почки. Пациенту выполнена резекция АБА с протезированием левой почечной артерии, резекция левой почки в условиях фармако-холодовой ишемии с тромбэктомией из почечной вены. Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Через 6 мес. на контрольной компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с контрастным усилением протез брюшной аорты и левой почечной артерии функционирует, по данным цветового дуплексного сканирования (ЦДС) почечных сосудов, кровотока в левой почке сохранен до периферии с нормальными скоростными показателями. Данных о рецидиве онкологического процесса не получено.

Ключевые слова:

юкстаренальная аневризма брюшной аорты, почечно-клеточный рак, рак почки, резекция почки, симультанная операция, фармако-холодовая ишемия, экстракорпоральная резекция

Для цитирования: Чупин А. В., Масалимов Н. Р., Байтман Т. П., Грицкевич А. А., Кульбак В. А., Мирошкина И. В., Кондратьев Е. В., Степанова Ю. А., Тимина И. Е. Мультидисциплинарный подход к лечению пациента с юкстаренальной аневризмой брюшной аорты и почечно-клеточным раком. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(4): 119–131. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-10> EDN: AJCFMC

Для корреспонденции: Масалимов Наиль Рифкатович – аспирант кафедры ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии им. академика А. В. Покровского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 115093, Москва, Большая Серпуховская, 27

E-mail: masalimovn@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0052-8457>, SPIN: 9440-5721, AuthorID: 1202771, ResearcherID: IXX-3203-2023

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013. Приказ № 306 от 6 декабря 2018 года ФГБУ НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского). Информированное согласие пациента на использование обезличенной информации о пациенте и ходе лечения было получено в период госпитализации.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 29.07.2023; одобрена после рецензирования 19.10.2023; принята к публикации 01.12.2023.

© Чупин А. В., Масалимов Н. Р., Байтман Т. П., Грицкевич А. А., Кульбак В. А., Мирошкина И. В., Кондратьев Е. В., Степанова Ю. А., Тимина И. Е., 2023

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT OF A PATIENT WITH JUXTARENAL ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM AND RENAL CELL CANCER

A. V. Chupin^{1,2}, N. R. Masalimov^{2✉}, T. P. Baitman^{1,3}, A. A. Gritskevich^{1,3}, V. A. Kulbak¹, I. V. Miroshkina¹, E. V. Kondratyev¹, Yu. A. Stepanova¹, I. E. Timina¹

¹ National Medical Research Center of Surgery named after A. V. Vishnevsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

✉ masalimovn@yandex.ru

Abstract

Currently, strategies for the management of tumor diseases of the urinary tract in combination with cardiovascular pathologies are controversial. In domestic literature, only isolated reports are found concerning the treatment of combined oncological and cardiovascular pathologies, and the global experience is limited to individual clinical observations and small retrospective series, primarily describing the experience of individual centers. The current challenge for specialists is to establish the ideal treatment sequence with regard to the optimal timing of each surgical procedure and the initial priority of treatment, or the possibility of performing them simultaneously. The article presents a case of successful simultaneous surgical intervention for juxtarenal abdominal aortic aneurysm (AAA) and renal cell carcinoma (RCC) of the left kidney. The patient underwent resection of an abdominal aortic aneurysm with the replacement of the left renal artery, resection of the left kidney under pharma-cold ischemia, with thrombectomy from the renal vein. The postoperative period proceeded satisfactorily. After 6 months, on the control computed tomography of the abdominal organs with contrast enhancement (CT) of the abdominal cavity with CU, the prosthesis of the abdominal aorta and the left renal artery are functioning. According to color duplex scanning (CDS) of the renal vessels, the blood flow in the left kidney is preserved to the periphery with normal speed indicators. No data on the recurrence of the oncological process were received.

Keywords:

juxtarenal abdominal aortic aneurysm, renal cell cancer, kidney cancer, kidney resection, simultaneous surgery, pharma-cold ischemia, extracorporeal resection

For citation: Chupin A. V., Masalimov N. R., Baitman T. P., Gritskevich A. A., Kulbak V. A., Miroshkina I. V., Kondratyev E. V., Stepanova Yu. A., Timina I. E. Multidisciplinary approach to the treatment of a patient with juxtarenal, abdominal aortic aneurysm and renal cell cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(4): 119–131. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-10> EDN: AJCFMC

For correspondence: Nail R. Masalimov – PhD student of the Department of Angiology, Cardiovascular, Endovascular Surgery and Arrhythmology named after Academician A. V. Pokrovsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Address: 27 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation
E-mail: masalimovn@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0052-8457>, SPIN: 9440-5721, AuthorID: 1202771, ResearcherID: IXX-3203-2023

Compliance with ethical standards: The ethical principles outlined in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 (ed. 2013), were followed in the work. Order No. 306 of December 6, 2018, National Medical Research Center of Surgery named after A. V. Vishnevsky. Informed consent from the patient for the use of de-identified patient information and treatment details was obtained during the hospitalization period.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 29.07.2023; approved after reviewing 19.10.2023; accepted for publication 01.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания занимают лидирующие позиции в структуре смертности населения. Нечасто совпадение двух данных патологий можно встретить у лиц пожилого возраста, однако развитие неинвазивных методов исследования (цветовое дуплексное сканирование (ЦДС), компьютерная томография (КТ), ангиография (КТА), магнитно-резонансная томография (МРТ)) для диагностики и мониторинга аневризмы брюшной аорты (АБА) привело к выявлению скрытых новообразований брюшной полости и забрюшинного пространства. В зависимости от вида злокачественного новообразования (ЗНО) встречаемость сочетания обоих заболеваний колеблется от 0,5 до 13,4 % [1, 2]. Наиболее часто при АБА встречается колоректальный рак (0,5–4,9 %), почечно-клеточный рак (ПКР) (1,3–4,2 %), рак желудка (2–3,8 %) и гепатоцеллюлярный рак (0,4–0,8 %) [3, 4]. Сочетание АБА и ЗНО мочевыделительной системы выявлено примерно в 3,6 % случаев [3].

К основным факторам риска развития АБА относят мужской пол, возраст старше 65 лет, табакокурение, АБА в семейном анамнезе [5]. По данным литературы АБА диагностируется у 4,0–8,0 % мужчин и 0,5–2,0 % женщин старше 60 лет [6]. Смертность от разрыва АБА достигает 90 % [7, 8]. При своевременном хирургическом вмешательстве уровень смертности составляет менее 10 % [8, 9]. Ежегодный риск разрыва аневризмы диаметром 5 см оценивается

в 20 %, тогда как риск разрыва аневризмы диаметром 6 см составляет 40 % в год [10–13].

ПКР составляет около 2,2 % от всех впервые выявленных ЗНО у взрослых и является одной из наиболее распространенных разновидностей опухолей мочеполовой системы. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. в мире выявлено 403 262 новых случаев ПКР [14]. В России в 2020 г. ПКР занял 10-е место (3,8 %) в структуре онкологической заболеваемости обоих полов, было выявлено 11 922 новых случаев ПКР. В течение последнего десятилетия отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ПКР на 2–4 % в год во всех социальных и возрастных группах населения [15].

Одной из разновидностей АБА являются юкстаренальные аневризмы брюшной аорты (ЮАБА). По классическому определению – это инфраренальные аневризмы с короткой проксимальной шейкой (менее 10 мм), то есть верхний полюс аневризмы располагается непосредственно у нижнего края почечных артерий. Частота встречаемости ЮАБА колеблется от 10 до 15 % от всех инфраренальных аневризм [16, 17]. Казуистически редко можно наблюдать сочетание ЮАБА и онкологического заболевания. Данная проблема вызывает много нерешенных вопросов. В отечественной литературе встречаются лишь единичные сообщения, посвященные лечению сочетанной онкологической и сердечно-сосудистой патологии [18, 19]. Поскольку нет рандомизированных контролируемых исследований



Рис. 1. Аксиальный срез, артериальная фаза трехфазной КТ органов брюшной полости с контрастированием: юкстаренальная аневризма брюшного отдела аорты с переходом на левую ОПА. Максимальный диаметр аневризмы аорты – 91 × 87 мм (А), максимальный диаметр левой ОПА – 48 × 42 мм (Б).

Fig. 1. Axial section, arterial phase of three-phase CT scan of the abdominal organs with contrast: juxtarenal aneurysm of the abdominal aorta with transition to the left common iliac artery. The maximum diameter of the aortic aneurysm is 91 × 87 mm (A), the maximum diameter of the left aneurysm is 48 × 42 mm (B).

для стандартизации оптимального подхода, задача хирургов по-прежнему состоит в том, чтобы установить идеальную последовательность лечения в отношении оптимального времени каждой хирургической процедуры и первоначального приоритета лечения, или возможности их одновременного выполнения.

Клинический случай

Пациент П., 74 лет госпитализирован в ноябре 2021 г. в отделение сосудистой хирургии НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского (далее Центр) с жалобами на эпизоды макрогематурии и наличие пульсирующего образования в мезогастрии.

Указанные симптомы появились в сентябре 2021 г. Был обследован по месту жительства, где при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости впервые заподозрены АБА и новообразование левой почки. В октябре 2021 г. отметил появление болевого синдрома в мезогастрии, после чего был экстренно госпитализирован в отделение сосудистой хирургии по месту жительства с подозрением на разрыв АБА. При выполнении КТ органов брюшной полости с контрастным усилением (рис. 1) выявлена веретенообразная аневризма с максимальными размерами до 91 мм в диаметре, вовлекающая общую (ОПА) и внутреннюю подвздошную артерии (ВПА)

с максимальным диаметром 39 мм. Так же выявлено объемное образование (предположительно злокачественное новообразование) левой почки размерами 59 × 62,5 мм (рис. 2). Данных о разрыве аорты на момент обследования не обнаружено. Направлен в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского. В ходе подготовки к хирургическому вмешательству выполнены дополнительные исследования.

Эхокардиография. Увеличены размеры обоих предсердий, умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка. Нарушения диастолической функции левого желудочка нет. Локальных нарушений сократимости нет. Небольшой дегенеративный аортальный стеноз. Небольшие аортальная, митральная и трикуспидальная регургитации. Сбросов крови нет. Сократительная функция левого желудочка на нижней границе нормы (фракция выброса 51 % по Симпсону). Выражена трабекулярность верхушки левого желудочка. Признаки атеросклероза аневризматически расширенного восходящего отдела аорты. ЦДС брахиоцефальных артерий – начальные признаки атеросклероза сонных артерий без значимого стеноза. Коронарография – коронарные артерии без гемодинамически значимых стенозов.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Юкстаренальная аневризма брюшного



Рис. 2. КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Стрелкой указано новообразование левой почки (А – фронтальный срез; Б – сагитальный срез).

Fig. 2. CT scan of the abdominal cavity and retroperitoneal space. The arrow indicates a neoplasm of the left kidney (A – frontal section; B – sagittal section).

отдела аорты с переходом на левую общую и внутреннюю подвздошные артерии. Интрамурально, ближе к нижнему полюсу, определяется солидное образование неоднородно пониженной эхогенности, с четкими контурами, размерами 60 × 65 мм. По контуру образования прослеживается бифуркация почечной артерии в воротах почки и почечная вена (тромботические массы в просвете). Их ветви кровоснабжают опухоль. Кисты правой почки (Bosniak II). Мочекаменная болезнь.

КТА аорты и артерий нижних конечностей (рис. 3). Юкстаренальная аневризма брюшного отдела аорты (аорта дилатирована тотчас каудальнее правой почечной артерии) с переходом на левую ОПА и ВПА. Аорта на уровне отхождения правой почечной артерии – 30 мм, на уровне отхождения левой почечной артерии – 45 мм. Левая почечная артерия отходит непосредственно над аневризматическим мешком. Образование левой почки. Кисты правой почки Bosniak II. Микролит верхней чашечки правой почки, конкремент нижней чашечки левой почки, конкремент левого лоханочно-мочеточникового перехода без расширения чашечно-лоханочной системы почки.

По данным лабораторных исследований: общий анализ крови – повышение СОЭ до 48 мм/ч, лейко-

цитоз $10,9 \times 10^9$, анемия легкой степени – гемоглобин 115 г/л. Биохимический анализ крови: креатинин 152 мкмоль/л, мочевины 9,49 ммоль/л. В общем анализе мочи: количество эритроцитов – 20–32 в поле зрения. Остальные лабораторные показатели в пределах референсных значений.

На консилиуме при участии сердечно-сосудистых хирургов, онкологов, урологов, кардиологов и анестезиологов был обсужден случай пациента. Учитывая соматически неотягощенный статус пациента, наличие двух конкурирующих заболеваний принято решение о выполнении симультанной операции.

Пациенту выполнена резекция ЮАБА с аортобифemorальным протезированием, а также экстракорпоральная резекция левой почки в условиях фармако-холодовой ишемии с тромбэктомией из левой почечной вены, протезирование левой почечной артерии (рис. 4).

Ход операции

Под эндотрахеальным наркозом выделены общие бедренные артерии с обеих сторон. Выполнена полная срединная лапаротомия. Визуализирована аневризма аорты максимальным диаметром до 9 см. Диаметр аорты на уровне отхождения правой почечной артерии – 26 мм, на уровне отхождения левой

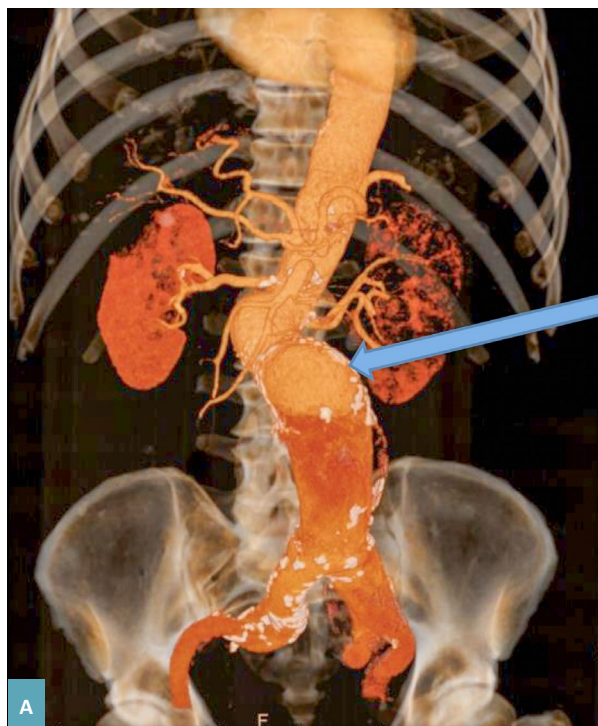


Рис. 3. КТА брюшной аорты (3D-реконструкция). Стрелкой указано аневризматическое расширение аорты непосредственно ниже устья левой почечной артерии.

Fig. 3. CTA of the abdominal aorta (3D reconstruction). The arrow indicates the aneurysmal dilatation of the aorta immediately below the orifice of the left renal artery.

почечной артерии аорта делает изгиб, диаметр – 35 мм (рис. 5А). Перед резекцией аорты в основную браншу бифуркационного протеза имплантирован 6 мм армированный политетрафторэтиленовый протез для последующего протезирования левой почечной артерии (рис. 5Б). Системная гепаринизация – 5000 ЕД. Выполнено пережатие аорты ниже уровня отхождения почечных артерий, пережатие общих подвздошных артерий. Продольная аневризмотомия. При ревизии аневризматического мешка выявлено, что участок задней стенки представлен позвоночным столбом (разрыв). Сформирован проксимальный анастомоз между бифуркационным $24 \times 10 \times 10$ мм дакроновым протезом и инфраренальным отделом аорты по типу конец-в-конец. Далее сформированы поочередно дистальные анастомозы с общими бедренными артериями по типу конец-в-бок. Время пережатия аорты составило 43 мин., время ишемии левой нижней конечности – 89 мин.

Далее выполнен урологический этап операции. Осуществлен доступ в левое забрюшинное пространство по линии Тольди. Прецизионно выделены элементы почечной ножки, левый мочеточник на протяжении. Выделены левая почечная вена, почечная артерия и ее ветви. В среднем сегменте

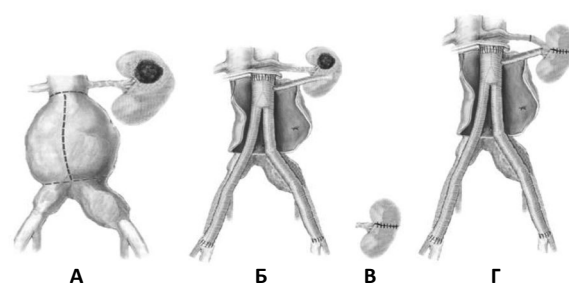


Рис. 4. Схема операции: А – исходное состояние; Б – схема резекции аневризмы с бифуркационным протезированием; В – экстракорпоральная резекция почки; Г – окончательный вид после операции.

Fig. 4. Surgery scheme: A – initial state; B – scheme of aneurysm resection with bifurcation grafting; C – extracorporeal kidney resection; D – final appearance after the surgery.

почки определяется округлое образование до 6 см в диаметре. После пережатия и пересечения артерии и вены почка извлечена из забрюшинного пространства в лоток, обложена ледовой крошкой. Проведена перфузия раствором Кустодиола 200 мл (рис. 6А). Отступя 10 мм от границ опухолевого узла, выполнена резекция почки. В сегментарной вене почки визуализирован тромб, переходящий в левую по-

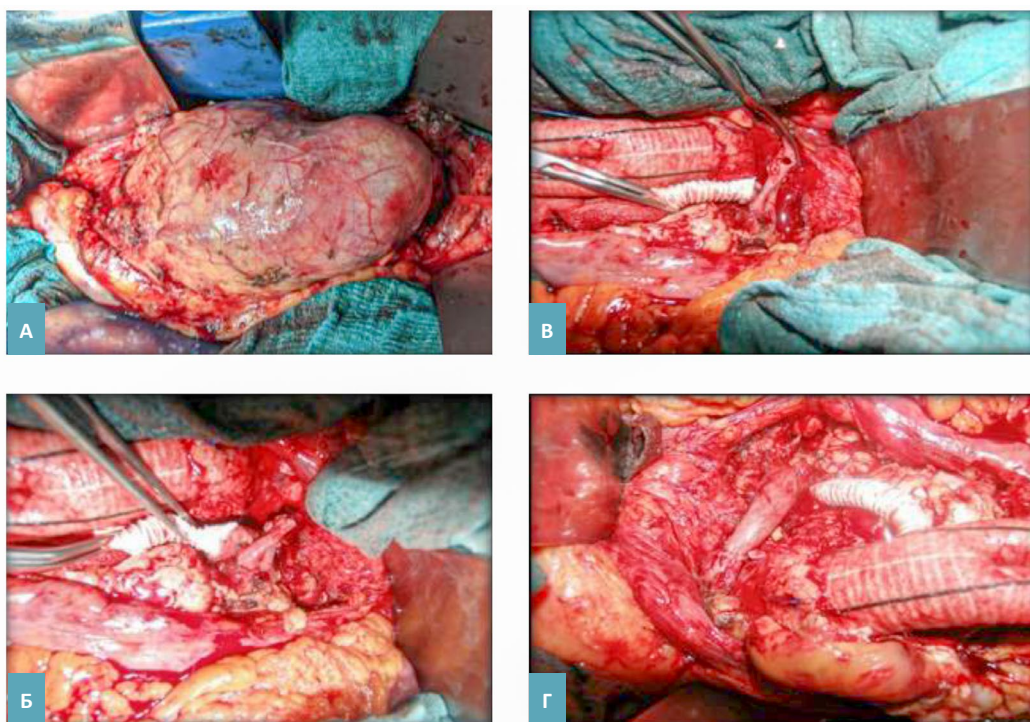


Рис. 5. Интраоперационные фото. Этапы сосудистой операции. А – выделение аневризмы; Б – протезирование левой почечной артерии; В – восстановление целостности левой почечной вены; Г – проксимальный анастомоз, протез левой почечной артерии, восстановленная левая почечная вена.

Fig. 5. Intraoperative photos. Stages of the vascular surgery. A – isolation of the aneurysm; B – grafting of the left renal artery; C – restoration of the integrity of the left renal vein; D – proximal anastomosis, graft of the left renal artery, restored left renal vein.

чечную вену, опухолевый тромб извлечен из вены (рис. 6В). В лоханке почки визуализирован конкремент. Последний удален. Целостность лоханки восстановлена. Зияющие сосуды дна резекции ушиты (рис. 6Б). Наложены в 2 ряда финальных гемостатических швов. Восстановлена целостность левой почечной вены (рис. 5В). Произведено протезирование левой почечной артерии (рис. 5Г). Последовательно сняты сосудистые зажимы с почечной вены и почечной артерии. Время тепловой ишемии – 8 мин. Время холодовой ишемии – 1 ч. Визуально почка розовая, без признаков ишемии, венозного тромбоза, что верифицировано при интраоперационном УЗ-контроле.

В раннем послеоперационном периоде отмечалась постгеморрагическая анемия средней степени тяжести, гипотония, транзиторные явления острой почечной недостаточности (повышение уровня креатинина до 170 мкмоль/л, мочевины до 17,4 ммоль/л), не требующие сеансов заместительной почечной терапии. Спустя 6 сут. пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии пациент переведен в отделение сосудистой хирургии. Далее послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент получал инфузию кардиотонических препаратов

в минимальных дозировках для поддержания адекватной гемодинамики и темпа диуреза в отделении реанимации и интенсивной терапии, в профильном отделении – стандартную инфузионную терапию кристаллоидами, антибактериальную терапию (цефуроксим 750 мг 3 раза в сутки), гастропротективную терапию (омепразол 20 мг 1 раз в сутки внутрь), антикоагулянтную терапию (фраксипарин 0,6 п/к 2 раза в сутки), анальгетическую терапию (трамал 5 % – 2 мл в/м, кетопрофен 1,0 в/м по требованию), перенес две гемотрансфузии эритроцитарной взвеси и стимуляцию эритропоэза рекомбинантным эритропоэтином человека с целью коррекции анемии. Выписан на 15-е сутки после оперативного лечения в удовлетворительном состоянии. На момент выписки креатинин 78,5 мкмоль/л, мочевина 3,4 ммоль/л.

При контрольной КТА и ЦДС почечных сосудов через 6 мес. бифуркационный аорто-бедренный протез и протез левой почечной артерии проходимы, отчетливо прослеживается кортико-медуллярная дифференциация. Сосудистый рисунок почки прослеживается до периферии, индекс сопротивления по сегментарным артериям в пределах нормальных значений (рис. 7, 8). Биохимические показатели кро-

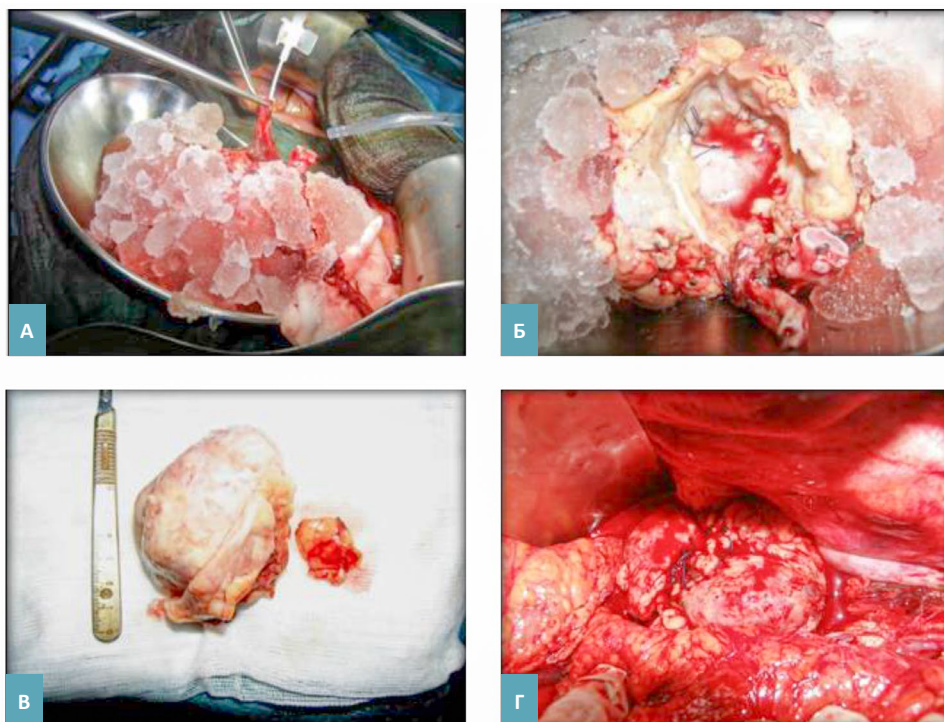


Рис. 6. Интраоперационные фото. Этапы урологического вмешательства. А – перфузия левой почки раствором Кустодиол; Б – конечный вид после резекции почки *ex vivo*; В – удаленный макропрепарат; Заключение патологоанатомического исследования: светлоклеточный почечно-клеточный рак левой почки, Grade 3, T3a cN0 cM0; M8310/3, Grade 3; Pn0, L0, V1, R0; Г – конечный вид почки после резекции *in vivo*.

Fig. 6. Intraoperative photos. Stages of urological intervention. A – perfusion of the left kidney with Custodiol solution; B – final view after *ex vivo* kidney resection; C – removed macroscopic specimen; Pathological conclusion: clear cell renal cell carcinoma of the left kidney, Grade 3, T3a cN0 cM0; M8310/3, Grade 3; Pn0, L0, V1, R0; D – final view of the kidney after *in vivo* resection

ви в пределах референсных значений (креатинин – 86 мкмоль/л, мочеви́на – 7,2 ммоль/л). При контрольном КТ органов грудной клетки и брюшной полости без признаков прогрессирования онкологического процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Опухолевые заболевания мочевыводящих путей в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы вызывают крайнюю настороженность и, в то же время, интерес у хирургов различных специальностей. Стратегии в отношении этапности лечения противоречивы, а мировой опыт ограничен отдельными клиническими наблюдениями и небольшими ретроспективными сериями, описывающими в основном опыт отдельных центров.

В связи с увеличивающейся частотой выявления сочетания АБА и ПКР перед хирургом встает закономерный вопрос о выработке оптимальной тактики лечения. Существует два разных подхода: одномоментные хирургические вмешательства или же последовательные. В случае последовательных вмешательств необходимо выбрать очередность, во внимание принимается наиболее жизнеугрожающее состояние. Также существуют различные подходы не-

посредственно к выполнению самих вмешательств: в случае АБА – открытое или эндоваскулярное лечение, ПКР – нефрэктомия или органосохраняющая операция. Необходимо принимать во внимание и клинический статус пациента и возможные риски каждого из оперативных вмешательств.

Все возможные сценарии не лишены своих преимуществ и недостатков. Так, существует вероятность разрыва аневризмы, если хирургическое вмешательство по поводу нее откладывается в пользу первоначального лечения ЗНО, риск прогрессирования ЗНО – если аневризма резецируется первой, и риск контаминации протеза – при симультанном хирургическом лечении [20–22].

Неоспоримыми преимуществами одномоментного вмешательства в объеме резекции аневризмы аорты и удаления новообразования являются: отсутствие повторного анестезиологического пособия, а также единство доступа (трансперитонеальный или забрюшинный), при котором обнажение забрюшинного пространства для резекции аневризмы делает одномоментную левостороннюю нефрэктомию или резекцию почки особенно ценной; как известно, обнажение забрюшинного пространства при повторном доступе отличается большей технической сложностью и высоким риском осложнений. Кроме того,

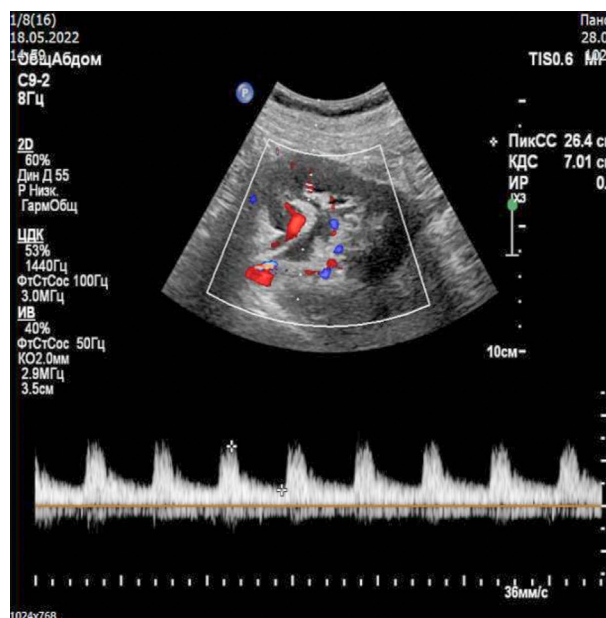


Рис. 7. ЦДС почечных сосудов через 6 мес. после операции. В режиме ЦДК сосудистый рисунок выражен несколько неравномерно, ЛСК по дуговым артериям – 26 см/сек, индекс сопротивления – 0,73 (норма – 0,34–0,74).

Fig. 7. CDS of renal vessels after 6 months after surgery. In the Color Doppler mode, the vascular pattern is expressed somewhat unevenly, the LSV in the arcuate arteries is 26 cm/sec, the resistance index is 0.73 (normal is 0.34–0.74).

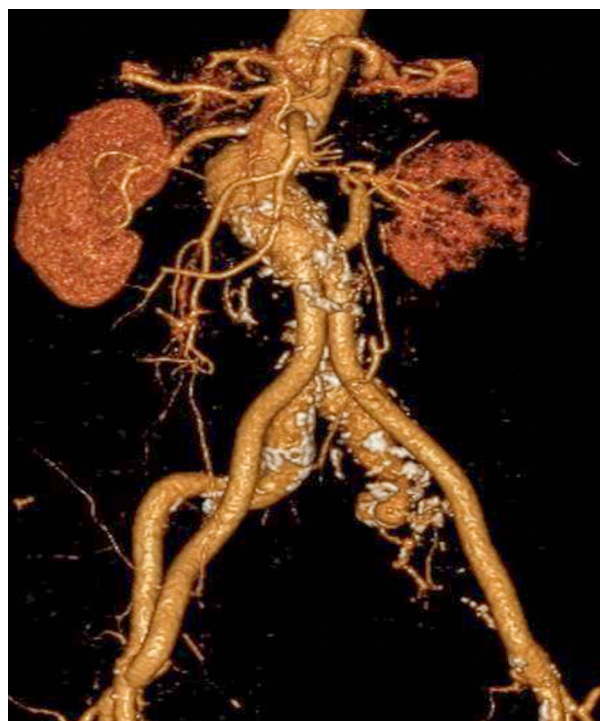


Рис. 8. КТА брюшной аорты через 6 мес. после операции (3D-реконструкция).

Fig. 8. CT angiography of the abdominal aorta 6 months after the surgery (3D reconstruction).

исключается риск послеоперационного разрыва аневризмы и других сердечно-сосудистых осложнений. В частности, Baxter N. N. и соавт. из клиники Мейо сообщили о 2 (10 %) случаях разрыва АБА в ближайшем послеоперационном периоде после хирургического лечения колоректального рака у 20 пациентов [23]. Другие исследования показали, что 6–10 % АБА диаметром более 60 мм разрываются в течение первых 3 нед. после проведения какой-либо операции на брюшной полости (особенно при наличии осложнений). Авторы объяснили это запуском коллагено- и эластолиза, предшествующей активации металлопротеиназ и воспалительных цитокинов, а также ухудшением питания больных в послеоперационном периоде и/или проведением адъювантной системной химиотерапии [24]. Třeška V. и соавт. сообщили о результатах лечения 19 пациентов, перенесших комбинированное лечение АБА и радикальную нефрэктомия. Два пациента (10,5 %) умерли в течение 30 дней после операции вследствие развития острого инфаркта миокарда и полиорганной недостаточности. У остальных пациентов одномоментные вмешательства прошли без осложнений. Четыре пациента умерли в течение двух лет после операции от генерализации опухолевого процесса, продолжительность наблюдения пациентов, у которых не было прогрессирования, составила 1–12 лет после операции [25].

Ряд исследователей придерживаются точки зрения, что этапное хирургическое лечение при АБА и раке почки более предпочтительно. Авторы указывают на следующие преимущества такого подхода: минимизация риска инфицирования сосудистого трансплантата (хотя это осложнение условное, т.к. верхние мочевыводящие пути стерильны), а также снижение времени операции, что приводит к уменьшению операционного стресса для пациента, особенно со сниженным иммунитетом вследствие онкологического заболевания. Однако данный метод не лишен недостатков, связанных с повторной анестезией, повторным широким оперативным доступом и отсрочкой операции по поводу интеркуррентного заболевания. В одном из крупных исследований, выполненным Khaled S. Hafez с соавт., сравнили симульный и двухэтапный методы лечения. Резекцию АБА с протезированием выполняли во время урологической операции у 11 пациентов (41 %), перед ней у 13 пациентов (48 %) или после нее у 3 пациентов (11 %). Пятилетняя общая и опухолевоспецифическая выживаемость составила 62 % и 81 % соответственно. Достоверных различий в частоте осложнений между группами с этапным и одномоментным лечением не было, хотя показатель отдаленной выживаемости был выше у пациентов, перенесших симульные операции [26].

В обзоре литературы Mozafar M. и соавт. описано 94 случая сопутствующих АБА и ПКР. У 73 пациентов (77,7 %) хирургическое лечение было симульным, у 21 пациента (22,3 %) – двухэтапным. В 6 (6,4 %) случаях АБА устранена эндоваскулярно (EVAR) [11, 13, 26, 27], открытая пластика АБА была проведена 88 (93,6 %) пациентам. Открытая нефрэктомия выполнена у 90 пациентов (95,7 %), лапароскопическая – у 2 (2,1 %), в 1 (1,06 %) случае авторами предложена эмболизация, в 1 (1,06 %) – лигирование артерий, кровоснабжающих новообразование почки [11, 13]. По заключению авторов, симульное хирургическое лечение АБА и ПКР технически сложно, однако безопасно и воспроизводимо. Эндоваскулярная операция по поводу АБА рассматривается авторами как достойная альтернатива при противопоказаниях к симульному лечению: эта операция менее инвазивна, что делает возможным проведение второго этапа, хирургического вмешательства на почке, в более ранние сроки [28].

В единственном систематическом обзоре и мета-анализе, опубликованном в 2022 г., посвященном лечению пациентов с сочетанием АБА и рака почки, авторы не смогли прийти к выводу, какой метод лечения – одномоментная или двухэтапная операция – наиболее предпочтителен. Однако симульные вмешательства выполнялись чаще, поскольку позволяли избежать задержки лечения любого из состояний. Двухэтапные вмешательства предпочитали в тех случаях, когда хирургический риск одноэтапной процедуры был выше, чем потенциальная польза [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешное выполнение одномоментного хирургического вмешательства, на наш взгляд, базируется на неотягощенном соматическом статусе пациента, скоординированной работе специалистов различных направлений и высоком техническом уровне хирургической бригады. Неосложненное течение послеоперационного периода и быстрое выздоровление этого пожилого пациента с выраженной коморбидностью подчеркивают целесообразность и преимущества одномоментного лечения больных с АБА и ПКР. Удовлетворительная почечная функция в позднем послеоперационном периоде служит доказательством того, что хирургические усилия по минимизации повреждения оперируемой почки были успешными. Проведение сложных травматичных симульных вмешательств по поводу онкологической и сердечно-сосудистой патологии возможно в крупных хирургических центрах с применением мультидисциплинарного подхода.

Список источников

1. Kenyon J, Liu W, Dagleish A. Report of Objective Clinical Responses of Cancer Patients to Pharmaceutical-grade Synthetic Cannabidiol. *Anticancer Res.* 2018 Oct;38(10):5831–5835. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12924>
2. Onohara T, Kyuragi R, Inoue K, Yoshida S, Matsumoto T, Furuyama T. Late-Onset Malignant Neoplasms and Their Prognostic Factors after Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg.* 2019 Apr;56:194–201. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.08.095>
3. Oliveira-Pinto J, Mosquera N, Vidoedo J, Moreira-Sampaio S, Teixeira J. Co-existence of Abdominal Aortic Aneurysm with Urologic Neoplasm: Which Should Be Treated First in the Endovascular Era? *Rev Port Cir Cardiorac Vasc.* 2017 Jul-Dec;24(3-4):187.
4. von Meijenfeldt GCI, Alberga AJ, Balm R, Vahl AC, Verhagen HJM, Blankensteijn JD, et al. Results from a nationwide prospective registry on open surgical or endovascular repair of juxtarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2022 Jan;75(1):81–89.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.06.031>
5. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018 Jan;67(1):2–77.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.10.044>
6. Calero A, Illig KA. Overview of aortic aneurysm management in the endovascular era. *Semin Vasc Surg.* 2016 Mar;29(1-2):3–17. <https://doi.org/10.1053/j.semvasc.2016.07.003>
7. Keisler B, Carter C. Abdominal aortic aneurysm. *Am Fam Physician.* 2015 Apr 15;91(8):538–543
8. Clancy K, Wong J, Spicher A. Abdominal Aortic Aneurysm: A Case Report and Literature Review. *Perm J.* 2019;23:18.218. <https://doi.org/10.7812/tpp/18.218>
9. United Kingdom EVAR Trial Investigators; Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, Sculpher MJ. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010 May 20;362(20):1863–1871. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0909305>
10. Galt SW, McCarthy WJ, Pearce WH, Carter MF, Dalton DP, Garnett JE, et al. Simultaneous abdominal aortic aneurysm repair and nephrectomy for neoplasm. *Am J Surg.* 1995 Aug;170(2):227–230. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)80292-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)80292-x)
11. Kira S, Sawada N, Kudou S, Zakoji H, Kaga S, Matsumoto M, Takeda M. Successful staged management of simultaneous abdominal aortic aneurysm and renal tumor: the novel minimally invasive treatment with endovascular aneurysm repair and retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy in an elderly and high-risk case. *Clin Pract.* 2012 Apr 12;2(2):e45. <https://doi.org/10.4081/cp.2012.e45>
12. DeMasi RJ, Gregory RT, Snyder SO, Gayle RG, Parent FN, Wheeler JR. Coexistent abdominal aortic aneurysm and renal carcinoma: management options. *Am Surg.* 1994 Dec;60(12):961–966.
13. Pattaras JG, Milner R. Staged minimally invasive treatment of inflammatory abdominal aortic aneurysm and renal cell carcinoma. *Can J Urol.* 2009 Apr;16(2):4596–4598.
14. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Доступно по: <https://gco.iarc.fr/today>. Дата обращения: 02.03.2020.
15. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. Дата обращения: 01.11.2023.
16. Jongkind V, Yeung KK, Akkersdijk GJ, Heidsieck D, Reitsma JB, Tangelder GJ, Wisselink W. Juxtarenal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2010 Sep;52(3):760–767. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.01.049>
17. Peeters B, Moreels N, Vermassen F, van Herzele I. Management of abdominal aortic aneurysm and concomitant malignant disease. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2019 Aug;60(4):468–475. <https://doi.org/10.23736/s0021-9509.19.10946-9>
18. Давыдов М. И., Акчурин Р. С., Герасимов С. С., Дземешкевич С. Л., Бранд Я. Б., Долгов И. М., Шестопалова И. М. Сочетанное хирургическое лечение онкологических больных с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями при опухолевых поражениях легких и средостения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2010;(8):4–10.
19. Имаев Т. Э., Комлев А. Е., Акчурин Р. С. Хирургия сердца и сосудов у онкологических больных – новый вызов гибридной хирургии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(4):99–104. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-99-104>
20. Jibawi A, Ahmed I, El-Sakka K, Yusuf SW. Management of concomitant cancer and abdominal aortic aneurysm. *Cardiol Res Pract.* 2011 Apr 19;2011:516146. <https://doi.org/10.4061/2011/516146>
21. Szilagyi DE, Elliott JP, Berguer R. Coincidental malignancy and abdominal aortic aneurysm. Problems of management. *Arch Surg.* 1967 Sep;95(3):402–412. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1967.01330150078012>
22. Porcellini M, Nastro P, Bracale U, Brearley S, Giordano P. Endovascular versus open surgical repair of abdominal aortic aneurysm with concomitant malignancy. *J Vasc Surg.* 2007 Jul;46(1):16–23. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.09.070>
23. Baxter NN, Noel AA, Cherry K, Wolff BG. Management of patients with colorectal cancer and concomitant abdominal aortic aneurysm. *Dis Colon Rectum.* 2002 Feb;45(2):165–170. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6138-8>

24. Cvetkovic S, Koncar I, Galun D, Ribac J, Markovic M, Ilic N, Dragas M, Davidovic L. Treatment of a Patient with Abdominal Aortic Aneurysm and Hepatocellular Carcinoma. *Ann Vasc Surg*. 2017 Apr;40:295.e1–295.e4. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.07.075>
25. Třeška V, Hora M, Certík B, Moláček J, Houdek K, Náhlík J, Stránský P. Jednodobý výkon u aneuryzmatu břišní aorty a renálního karcinomu [Simultaneous procedure in patients with abdominal aortic aneurysm and renal carcinoma]. *Rozhl Chir*. 2014 Aug;93(8):424–427. Czech.
26. Hafez KS, El Fettouh HA, Novick AC, Ouriel K. Management of synchronous renal neoplasm and abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2000 Dec;32(6):1102–1110. <https://doi.org/10.1067/mva.2000.111539>
27. Toursarkissian B, Mejia A, Wholey MH, Lawler MA, Thompson IM, Sykes MT. Endovascular AAA repair in a patient with a horseshoe kidney and an isthmus mass. *J Endovasc Ther*. 2001 Dec;8(6):604–608. <https://doi.org/10.1177/152660280100800613>
28. Mozafar M, Zarrintan S, Tubbs RS. Simultaneous resection of abdominal aortic aneurysm and left renal cell carcinoma: A rare case and review of the literature. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2020;12(2):152–155. <https://doi.org/10.34172/jcvtr.2020.26>
29. Lawrie K, Whitley A, Balaz P. A systematic review and meta-analysis on the management of concomitant abdominal aortic aneurysms and renal tumours. *Vascular*. 2022 Aug;30(4):661–668. <https://doi.org/10.1177/17085381211026827>

References

1. Kenyon J, Liu W, Dagleish A. Report of Objective Clinical Responses of Cancer Patients to Pharmaceutical-grade Synthetic Cannabidiol. *Anticancer Res*. 2018 Oct;38(10):5831–5835. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12924>
2. Onohara T, Kyuragi R, Inoue K, Yoshida S, Matsumoto T, Furuyama T. Late-Onset Malignant Neoplasms and Their Prognostic Factors after Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg*. 2019 Apr;56:194–201. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.08.095>
3. Oliveiar-Pinto J, Mosquera N, Vidoedo J, Moreira-Sampaio S, Teixeira J. Co-existence of Abdominal Aortic Aneurysm with Urologic Neoplasm: Which Should Be Treated First in the Endovascular Era? *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*. 2017 Jul-Dec;24(3-4):187.
4. von Meijenfildt GCI, Alberga AJ, Balm R, Vahl AC, Verhagen HJM, Blankensteijn JD, et al. Results from a nationwide prospective registry on open surgical or endovascular repair of juxtarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2022 Jan;75(1):81–89.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.06.031>
5. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018 Jan;67(1):2–77.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.10.044>
6. Calero A, Illig KA. Overview of aortic aneurysm management in the endovascular era. *Semin Vasc Surg*. 2016 Mar;29(1-2):3–17. <https://doi.org/10.1053/j.semvasc.2016.07.003>
7. Keisler B, Carter C. Abdominal aortic aneurysm. *Am Fam Physician*. 2015 Apr 15;91(8):538–543
8. Clancy K, Wong J, Spicher A. Abdominal Aortic Aneurysm: A Case Report and Literature Review. *Perm J*. 2019;23:18.218. <https://doi.org/10.7812/tpp/18.218>
9. United Kingdom EVAR Trial Investigators; Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, Sculpher MJ. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010 May 20;362(20):1863–1871. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0909305>
10. Galt SW, McCarthy WJ, Pearce WH, Carter MF, Dalton DP, Garnett JE, et al. Simultaneous abdominal aortic aneurysm repair and nephrectomy for neoplasm. *Am J Surg*. 1995 Aug;170(2):227–230. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)80292-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)80292-x)
11. Kira S, Sawada N, Kudou S, Zakoji H, Kaga S, Matsumoto M, Takeda M. Successful staged management of simultaneous abdominal aortic aneurysm and renal tumor: the novel minimally invasive treatment with endovascular aneurysm repair and retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy in an elderly and high-risk case. *Clin Pract*. 2012 Apr 12;2(2):e45. <https://doi.org/10.4081/cp.2012.e45>
12. DeMasi RJ, Gregory RT, Snyder SO, Gayle RG, Parent FN, Wheeler JR. Coexistent abdominal aortic aneurysm and renal carcinoma: management options. *Am Surg*. 1994 Dec;60(12):961–966.
13. Pattaras JG, Milner R. Staged minimally invasive treatment of inflammatory abdominal aortic aneurysm and renal cell carcinoma. *Can J Urol*. 2009 Apr;16(2):4596–4598.
14. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>. Accessed 02.03.2020.
15. The state of oncological care to the population of Russia in 2020. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, 239 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. Accessed 01.11.2023.
16. Jongkind V, Yeung KK, Akkersdijk GJ, Heidsieck D, Reitsma JB, Tangelder GJ, Wisselink W. Juxtarenal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2010 Sep;52(3):760–767. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.01.049>

17. Peeters B, Moreels N, Vermassen F, van Herzele I. Management of abdominal aortic aneurysm and concomitant malignant disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2019 Aug;60(4):468–475. <https://doi.org/10.23736/s0021-9509.19.10946-9>
18. Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS, Dzemeshkevich SL, Brand IaB, Dolgov IM, Shestopalova IM. Simultaneous surgery of competing cardio-vascular and malignant diseases of lungs and mediastinum. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2010;(8):4–10. (In Russ.).
19. Imaev TE, Komlev AE, Akchurin RS. Cardiovascular surgery in cancer patients - a new challenge for hybrid surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):99–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-99-104>
20. Jibawi A, Ahmed I, El-Sakka K, Yusuf SW. Management of concomitant cancer and abdominal aortic aneurysm. *Cardiol Res Pract*. 2011 Apr 19;2011:516146. <https://doi.org/10.4061/2011/516146>
21. Szilagyi DE, Elliott JP, Berguer R. Coincidental malignancy and abdominal aortic aneurysm. Problems of management. *Arch Surg*. 1967 Sep;95(3):402–412. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1967.01330150078012>
22. Porcellini M, Nastro P, Bracale U, Brearley S, Giordano P. Endovascular versus open surgical repair of abdominal aortic aneurysm with concomitant malignancy. *J Vasc Surg*. 2007 Jul;46(1):16–23. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.09.070>
23. Baxter NN, Noel AA, Cherry K, Wolff BG. Management of patients with colorectal cancer and concomitant abdominal aortic aneurysm. *Dis Colon Rectum*. 2002 Feb;45(2):165–170. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6138-8>
24. Cvetkovic S, Koncar I, Galun D, Ribac J, Markovic M, Ilic N, Dragas M, Davidovic L. Treatment of a Patient with Abdominal Aortic Aneurysm and Hepatocellular Carcinoma. *Ann Vasc Surg*. 2017 Apr;40:295.e1–295.e4. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.07.075>
25. Třeška V, Hora M, Certík B, Moláček J, Houdek K, Náhlík J, Stránský P. Jednodobý výkon u aneuryzmatu břišní aorty a renálního karcinomu [Simultaneous procedure in patients with abdominal aortic aneurysm and renal carcinoma]. *Rozhl Chir*. 2014 Aug;93(8):424–427. Czech.
26. Hafez KS, El Fettouh HA, Novick AC, Ouriel K. Management of synchronous renal neoplasm and abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2000 Dec;32(6):1102–1110. <https://doi.org/10.1067/mva.2000.111539>
27. Toursarkissian B, Mejia A, Wholey MH, Lawler MA, Thompson IM, Sykes MT. Endovascular AAA repair in a patient with a horseshoe kidney and an isthmus mass. *J Endovasc Ther*. 2001 Dec;8(6):604–608. <https://doi.org/10.1177/152660280100800613>
28. Mozafar M, Zarrintan S, Tubbs RS. Simultaneous resection of abdominal aortic aneurysm and left renal cell carcinoma: A rare case and review of the literature. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2020;12(2):152–155. <https://doi.org/10.34172/jcvtr.2020.26>
29. Lawrie K, Whitley A, Balaz P. A systematic review and meta-analysis on the management of concomitant abdominal aortic aneurysms and renal tumours. *Vascular*. 2022 Aug;30(4):661–668. <https://doi.org/10.1177/17085381211026827>

Информация об авторах:

Чупин Андрей Валерьевич – д.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии им. академика А. В. Покровского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5216-9970>, SPIN: 7237-4582, AuthorID: 94735, Scopus Author ID: 6603104796, ResearcherID: ABD-5195-2021

Масалимов Наиль Рифкатович ✉ – аспирант кафедры ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии им. академика А. В. Покровского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0052-8457>, SPIN: 9440-5721, AuthorID: 1202771, ResearcherID: IXX-3203-2023

Байтман Татьяна Павловна – научный сотрудник отделения хирургического лечения урологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>, SPIN: 4684-3230, AuthorID: 1064032, Scopus Author ID: 57219438104, ResearcherID: ABD-1099-2021

Грицкевич Александр Анатольевич – д.м.н., заведующий отделением хирургического лечения урологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, SPIN: 2128-7536, AuthorID: 816947, Scopus Author ID: 57194755867, ResearcherID: ABC-4256-2021

Кульбак Владимир Алексеевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургии сосудов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-4012>, SPIN: 1111-0538, AuthorID: 780660, Scopus Author ID: 36650978100, ResearcherID: ABD-3334-2021

Мирошкина Ирина Владимировна – младший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5341-2100>, SPIN: 8036-4759, AuthorID: 941028, Scopus Author ID: 57194755893, ResearcherID: ABD-1111-2021

Кондратьев Евгений Валерьевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7070-3391>, SPIN: 2702-6526, AuthorID: 243610, Scopus Author ID: 55865664400, ResearcherID: ABD-5758-2020

Степанова Юлия Александровна – д.м.н., профессор, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>, SPIN: 1288-6141, AuthorID: 561545, ResearcherID: D-6764-2018

Тимина Ирина Евгеньевна – д.м.н., старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7026-9417>, AuthorID: 940606, Scopus Author ID: 24333032000

Information about authors:

Andrey V. Chupin – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Vascular Surgery Department at the National Medical Research Center of Surgery named after A. V. Vishnevsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor at the Department of Angiology, Cardiovascular, Endovascular Surgery, and Arrhythmology named after Academician A. V. Pokrovsky at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5216-9970>, SPIN: 7237-4582, AuthorID: 94735, Scopus Author ID: 6603104796, ResearcherID: ABD-5195-2021

Nail R. Masalimov – PhD student of the Department of Angiology, Cardiovascular, Endovascular Surgery and Arrhythmology named after Academician A. V. Pokrovsky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0052-8457>, SPIN: 9440-5721, AuthorID: 1202771, ResearcherID: IXX-3203-2023

Tatiana P. Baitman – Researcher of the Department of Surgical Treatment of Urological Diseases at National Medical Research Center of Surgery named after A. V. Vishnevsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Assistant of the Department of Urology and Operative Nephrology with a Course of Oncourology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>, SPIN: 4684-3230, AuthorID: 1064032, Scopus Author ID: 57219438104, ResearcherID: ABD-1099-2021

Alexander A. Gritskevich – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Surgical Treatment of Urological Diseases at the National Medical Research Center of Surgery named after A. V. Vishnevsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor at the Department of Urology and Operative Nephrology with the Course of Oncourology at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, SPIN: 2128-7536, AuthorID: 816947, Scopus Author ID: 57194755867, ResearcherID: ABC-4256-2021

Vladimir A. Kulbak – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Department of Vascular Surgery of the National Medical Research Center of Surgery named after A. V. Vishnevsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-4012>, SPIN: 1111-0538, AuthorID: 780660, Scopus Author ID: 36650978100, ResearcherID: ABD-3334-2021

Irina V. Miroshkina – Junior Researcher at the Department of Urology of the National Medical Research Center of Surgery named after A. V. Vishnevsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5341-2100>, SPIN: 8036-4759, AuthorID: 941028, Scopus Author ID: 57194755893, ResearcherID: ABD-1111-2021

Evgeny V. Kondratyev – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Department of Radiological Diagnostic Methods of the National Medical Research Center of Surgery named after A. V. Vishnevsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7070-3391>, SPIN: 2702-6526, AuthorID: 243610, Scopus Author ID: 55865664400, ResearcherID: ABD-5758-2020

Yulia A. Stepanova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Scientific Secretary at the National Medical Research Center of Surgery named after A. V. Vishnevsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>, SPIN: 1288-6141, AuthorID: 561545, ResearcherID: D-6764-2018

Irina E. Timina – Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Department of Ultrasound Diagnosis and Treatment of the National Medical Research Center of Surgery named after A. V. Vishnevsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7026-9417>, AuthorID: 940606, Scopus Author ID: 24333032000

Вклад авторов:

Чупин А. В., Грицкевич А. А. – концепция и дизайн статьи;
Масалимов Н. Р., Байтман Т. П. – написание статьи;
Чупин А. В., Грицкевич А. А., Степанова Ю. А. – редактирование статьи;
Чупин А. В., Грицкевич А. А., Кульбак В. А., Байтман Т. П., Масалимов Н. Р. – участие в операции;
Степанова Ю. А., Тимина И. Е., Кондратьев Е. В. – инструментальная диагностика;
Чупин А. В., Масалимов Н. Р., Байтман Т. П., Грицкевич А. А., Кульбак В. А., Мирошкина И. В., Кондратьев Е. В., Степанова Ю. А., Тимина И. Е. – утверждение окончательного варианта статьи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Chupin A. V., Gritskevich A. A. – concept and design of the article;
Masalimov N. R., Baitman T. P. – article writing;
Chupin A. V., Gritskevich A. A., Stepanova Yu. A. – article editing;
Chupin A. V., Gritskevich A. A., Kulbak V. A., Baitman T. P., Masalimov N. R. – participation in the surgery;
Stepanova Yu. A., Timina I. E., Kondratyev E. V. – instrumental diagnosis;
Chupin A. V., Masalimov N. R., Baitman T. P., Gritskevich A. A., Kulbak V. A., Miroshkina I. V., Kondratyev E. V., Stepanova Yu. A., Timina I. E. – approval of the final version of the article.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ**

Research'n Practical Medicine JOURNAL

