



ISSN 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 11

№ 3

2024

Москва

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

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

Цель:

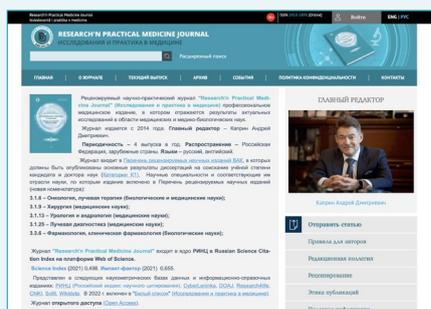
способствовать развитию медицины и внедрению достижений в диагностике и лечении заболеваний онкологического профиля в практику.

Задачи:

- Информирование о современных клинических исследованиях и достижениях в медицине;
- Формирование междисциплинарного подхода для повышения эффективности лечения;
- Содействие обмену опытом и знаниями между специалистами.

Журнал принимает к публикации:

оригинальные исследования, обзоры литературы, описание клинических случаев.



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)

www.rpmj.ru



Журнал с открытым доступом под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

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-я Владимирская, д. 31, стр. 2
E-mail: info@rpmj.ru

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-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: 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 16.09.2024



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

Александрова Лариса Митрофановна, к.б.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

КОРРЕКТОР

Богданова Дина Петровна

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

Вуксанович 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

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

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

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского»; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

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

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

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

Кармакова Татьяна Анатольевна, д.б.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, 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

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

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

Поляков Андрей Павлович, д.м.н., проф. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

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

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

Рубцова Наталья Алефтиновна, д.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – 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

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

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

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., проф., 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**» (Issled. prakt. med.) 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 diseases into practice.

Journal Goals:

- Keeping up to date with the newest clinical researches and achievements in medicine;
- Development of an interdisciplinary approach to improve the effectiveness of the treatment;
- Facilitating the exchange of experience and knowledge between specialists.

The following articles are accepted for publication: 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
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Publisher: «Quasar» LLC

Address:
31/2, 1st Vladimirskaia str.,
Moscow 111401, Russia
E-mail: info@rpmj.ru

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications.
EL No. FS 77-58914, 05.08. 2014 online
Frequency: 4 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: 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 16.09.2024



EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,

RAS Academician, 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

Larisa M. Aleksandrova,

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

Aleksey S. Kalpinskiy,

Cand. 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

Dina P. Bogdanova

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

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

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia, 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, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Tatyana A. Karmakova, Dr. Sci. (Biol.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, 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

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

Andrey P. Polyakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

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

Natalia A. Rubtsova, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 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.), Prof., N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Оригинальные статьи

Фармакология, клиническая фармакология

- Гетерогенная коллагенсодержащая композиция: влияние на клетки рака шейки матки линии HeLa и оценка перспективности применения в онкологической практике
И. А. Замулаева, О. Н. Матчук, Л. С. Мкртчян, А. Д. Каприн..... 8

Онкология, лучевая терапия

- Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов системы активации плазминогена в крови при доброкачественных и злокачественных опухолях тела матки
И. В. Каплиева, Г. В. Жукова, В. Р. Захарченко, Е. М. Франциянц, Е. В. Вереникина, Ю. А. Погорелова, П. С. Качесова, Ю. Ю. Козель, Н. А. Максимова, М. Г. Ильченко, Е. И. Агаркова, А. С. Егорова 24

Особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у мышей с карциномой Льюис на фоне индуцированного гипертиреоза

- Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, И. В. Нескубина, Е. И. Сурикова, А. И. Шихлярова, Л. К. Трепитаки, М. А. Гусарева, И. А. Удаленкова, Е. О. Васильева, Н. Д. Черярина, В. В. Позднякова 38

Противоопухолевое действие нового ингибитора рецептора эпидермального фактора роста человека

- О. И. Кит, И. П. Кодониди, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, А. А. Глушко, Л. К. Трепитаки, Е. И. Сурикова, В. А. Бандовкина, Ю. А. Погорелова, И. В. Нескубина, О. В. Быкадорова, Е. В. Сердюкова..... 54

Лучевая диагностика

Диагностические предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с внутripеченочной холангиокарциномой после хирургического лечения

- Е. В. Кондратьев, А. Д. Смирнова, Г. Г. Кармазановский, А. С. Тянь, Н. Н. Брицкая, М. Г. Ефанов, Б. Н. Гурмиков..... 65

Урология и андрология

Сравнение клинической эффективности энуклеации простаты по методике Миллина и энуклеации, проводимой с использованием гольмиевого лазера (HoLEP) при объеме простаты более 80 см³

- С. Н. Волков, В. С. Степанченко, В. И. Терещенко, А. Р. Джаримок, О. Р. Григорян, Р. К. Михеев..... 76

Обзоры

Особенности микробиоты при различных злокачественных новообразованиях

- Л. Г. Соленова, Н. И. Рыжова, И. А. Антонова, Г. А. Белицкий, К. И. Кирсанов, М. Г. Якубовская 85

Синовиальная саркома: молекулярно-биологические особенности, роль элементов тканевого микроокружения и их прогностическое значение

- Д. В. Буланов, Г. А. Демяшкин, И. Д. Донцов, П. В. Шегай, А. Д. Каприн..... 103

Клиническое наблюдение

Возможности лучевых методов исследования для первичной диагностики абсцессов селезенки

- М. В. Гречихина, Н. А. Горбунов, С. В. Андреева, А. П. Дергилев..... 111

Original articles

Pharmacology, clinical pharmacology

- Heterogeneous collagen-containing composition: effect on HeLa cervical cancer cells and assessment of prospects for use in oncological practice
I. A. Zamulaeva, O. N. Matchuk, L. S. Mkrtchian, A. D. Kaprin 8

Oncology, radiotherapy

- Age-related features of some plasminogen activation system components content and activity in the blood of benign and malignant uterine body tumors
I. V. Kaplieva, G. V. Zhukova, V. R. Zakharchenko, E. M. Frantsiyants, E. V. Verenikina, Yu. A. Pogorelova, P. S. Kachesova, Yu. Yu. Kozel, N. A. Maximova, M. G. Ilchenko, E. I. Agarkova, A. S. Egorova 24

- Features of the functioning of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in mice with Lewis carcinoma on the background of induced hyperthyroidism
E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, I. V. Neskubina, E. I. Surikova, A. I. Shikhlyarova, L. K. Trepitaki, M. A. Gusareva, I. A. Udalenkova, E. O. Vasilieva, N. D. Cheryarina, V. V. Pozdnyakova 38

- Antitumor effect of a new human epidermal growth factor receptor inhibitor
O. I. Kit, I. P. Kodonidi, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, A. A. Glushko, L. K. Trepitaki, E. I. Surikova, V. A. Bandovkina, Yu. A. Pogorelova, I. V. Neskubina, O. V. Bykadorova, E. V. Serdyukova 54

Radiodiagnosis

- Predictors of intrahepatic cholangiocarcinoma recurrence after surgical treatment
E. V. Kondratyev, A. D. Smirnova, G. G. Karmazanovsky, A. S. Tyan, N. N. Britskaya, M. G. Efanov, B. N. Gurmikov 65

Urology and andrology

- Comparing the clinical efficacy of prostate enucleation by the Millin method and enucleation performed using a holmium laser (HoLEP) with a prostate volume more than 80 cm³
S. N. Volkov, V. S. Stepanchenko, V. I. Tereshchenko, A. R. Dzhirimok, O. R. Grigoryan, R. K. Mikheev 76

Reviews

- Features of the microbiota for various malignant neoplasms
L. G. Solenova, N. I. Ryzhova, I. A. Antonova, G. A. Belitsky, K. I. Kirsanov, M. G. Yakubovskaya 85

- Synovial sarcoma: molecular and biological features, the role of tissue microenvironment elements and their prognostic significance
D. V. Bulanov, G. A. Demyashkin, I. D. Dontsov, P. V. Shegai, A. D. Kaprin 103

Clinical case report

- The possibilities of diagnostic radiology for the primary identification of spleen abscesses
M. V. Grechikhina, N. A. Gorbunov, S. V. Andreeva, A. P. Dergilev 111



Гетерогенная коллагенсодержащая композиция: влияние на клетки рака шейки матки линии HeLa и оценка перспективности применения в онкологической практике

И. А. Замулаева^{1✉}, О. Н. Матчук¹, Л. С. Мкртчян¹, А. Д. Каприн^{2,3,4}

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 Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ zamuraeva@mail.ru

Аннотация

В основе возможного практического использования гетерогенной коллагенсодержащей композиции (ГКСК) для лечения осложненных лучевой терапией лежит понимание эффектов действия на опухолевые клетки.

Цель исследования. Изучить влияние ГКСК на рост, жизнеспособность, пролиферативную активность и пул стволовых клеток рака шейки матки *in vitro*.

Материалы и методы. Клетки линии HeLa инкубировали с коммерчески доступной ГКСК (торговое название Сферо®ГЕЛЬ в двух вариантах исполнения – Medium и Light) в течение 24–72 ч. Определяли общее количество опухолевых клеток, их жизнеспособность методом МТТ, суммарную долю клеток в фазах S + G2 + M методом проточной цитометрии, а также относительное и абсолютное количество опухолевых стволовых клеток (ОСК), идентифицированных по способности к выведению флуоресцентного красителя Хэкс 33342 из клеток (метод SP) и экспрессии CD133, после инкубации с ГКСК в двух разведениях и в контрольных образцах.

Результаты. При использовании ГКСК-Medium в разведении 1/5 (наименьшем из изученных разведений) зарегистрировано уменьшение общего числа опухолевых клеток на 13 % от контрольного уровня в течение всего периода наблюдения ($p < 0,05$). Этот эффект сопровождался параллельным снижением жизнеспособности клеток и уменьшением пролиферативной активности в первое время после начала воздействия по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Отмечена тенденция к уменьшению абсолютного количества ОСК, выявляемых независимо методами SP и иммунофенотипирования по CD133 после 72-часовой инкубации с ГКСК-Medium 1/5, в 1,3 раза по сравнению с контролем. Сходные, но кратковременные или менее выраженные эффекты показаны для ГКСК-Medium в большем разведении 1/20 и ГКСК-Light во всех разведениях в отношении общего количества опухолевых клеток и размера пула ОСК.

Заключение. Полученные результаты доказывают отсутствие стимулирующего действия ГКСК-Medium и ГКСК-Light как на общую массу опухолевых клеток линии HeLa, так и на субпопуляцию ОСК в условиях *in vitro*, и показывают перспективность дальнейшего проведения доклинических и клинических исследований по применению ГКСК в реабилитационных программах онкологических больных для лечения атрофических и/или лучевых вагинитов различной степени тяжести.

Ключевые слова:

рак шейки матки, ВПЧ-ассоциированные злокачественные новообразования, лучевые осложнения, реабилитация, регенеративная медицина, коллагенсодержащая композиция, Сферо®ГЕЛЬ, опухолевые стволовые клетки

Для цитирования: Замулаева И. А., Матчук О. Н., Мкртчян Л. С., Каприн А. Д. Гетерогенная коллагенсодержащая композиция: влияние на клетки рака шейки матки линии HeLa и оценка перспективности применения в онкологической практике. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 8-23. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-1> EDN: JEFFOM

Для корреспонденции: 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

Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

E-mail: zamuraeva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6136-8445>, SPIN: 9542-6211, AuthorID: 87777, Scopus Author ID: 6603693422, Web of Science ResearcherID: R-4906-2016

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). В работе использована коммерчески доступная клеточная культура линии HeLa в условиях *in vitro*.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: один из авторов, д.м.н., профессор, академик РАН А. Д. Каприн, является главным редактором журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 31.07.2024; одобрена после рецензирования 21.08.2024; принята к публикации 27.08.2024.

© Замулаева И. А., Матчук О. Н., Мкртчян Л. С., Каприн А. Д., 2024

Heterogeneous collagen-containing composition: effect on HeLa cervical cancer cells and assessment of prospects for use in oncological practice

I. A. Zamulaeva¹✉, O. N. Matchuk¹, L. S. Mkrtchian¹, A. D. Kaprin^{2,3,4}

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

³ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

⁴ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

✉ zamulaeva@mail.ru

Abstract

Understanding the effects on tumor cells underlies possible practical use of collagen-containing composition (HCCC) for the treatment of radiation therapy related complications.

Purpose of the study. Is to investigate the effects of heterogeneous HCCC on growth, viability, proliferative activity and stem cell pool of cervical cancer *in vitro*.

Materials and methods. HeLa cells were incubated with commercially available HCCC (trademark Sphero®GEL in two versions: Medium and Light) for 24–72 h. We determined the total number of tumor cells, their viability by MTT assay, the total proportion of cells in S + G2 + M phases by flow cytometry, as well as the relative and absolute number of cancer stem cells (CSCs) identified by the ability to remove the fluorescent dye Hoechst 33342 from cells (SP method) and CD133 expression, after incubation with HCCC in two dilutions and in control samples.

Results. When using HCCC–Medium in a dilution of 1/5 (the lowest of the studied dilutions), decrease in the total number of tumor cells by 13 % from the control level was recorded during the entire observation period ($p < 0.05$). This effect was accompanied by parallel decrease in cell viability and decrease in proliferative activity in the first time after the onset of exposure compared to control ($p < 0.05$). The tendency towards decreases in the absolute number of CSCs, which were independently detected by SP and CD133 immunophenotyping methods after 72-hour incubation with HCCC–Medium 1/5, was observed. The number of SP and CD133+ cells decreased by 1.3 times compared to control. Similar, but short-term or less pronounced effects were shown for HCCC–Medium in a higher dilution of 1/20 and HCCC–Light in all dilutions in relation to the total number of tumor cells and the size of CSC pool.

Conclusion. The obtained results prove the absence of stimulating effect of HCCC–Medium and HCCC–Light on both the total mass of HeLa tumor cells and the CSC subpopulation *in vitro* and show the prospects for further preclinical and clinical studies on the use of HCCC in rehabilitation programs for treatment of atrophic and/or radiation vaginitis of varying severity in cancer patients.

Keywords:

cervical cancer, HPV-associated malignant neoplasms, radiation complications, rehabilitation, regenerative medicine, collagen-containing composition, Sphero®GEL, cancer stem cells

For citation: Zamulaeva I. A., Matchuk O. N., Mkrtchian L. S., Kaprin A. D. Heterogeneous collagen-containing composition: effect on HeLa cervical cancer cells and assessment of prospects for use in oncological practice. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(3): 8-23. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-1> EDN: JEFFOM

For correspondence: Irina A. Zamulaeva – Dr. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Radiational Biochemistry, 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: zamulaeva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6136-8445>, SPIN: 9542-6211, AuthorID: 87777, Scopus Author ID: 6603693422, Web of Science ResearcherID: R-4906-2016

Compliance with ethical standards: the research study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Commercially available cell culture of the HeLa line under *in vitro* conditions was used in the work.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Professor Andrey D. Kaprin, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, is the Editor-in-Chief of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 31.07.2024; approved after reviewing 21.08.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Коллаген – наиболее распространенный белок внеклеточного матрикса – обладает высокой биологической совместимостью и является идеальным биоматериалом для применения в медицинских целях, особенно в тканевой инженерии и регенеративной терапии [1]. Коллагенсодержащие материалы в разных формах с успехом используются более 50 лет в таких областях, как пластическая и реконструктивная хирургия, общая хирургия, урология, проктология, гинекология, офтальмология, отоларингология, стоматология, нейрохирургия, сердечно-сосудистая хирургия, хирургия костей и хрящей, а также косметология [2–4]. В Российской Федерации зарегистрировано медицинское изделие «Композиция гетерогенного имплантируемого геля Сферо®ГЕЛЬ» (АО «БИОМИР сервис», Россия) (СГ). Медицинское изделие изготавливается на основе коллагенсодержащего экстракта в трех вариантах исполнения в зависимости от размера частиц и срока резорбции микрочастиц сшитого коллагена в организме: Light (30–70 мкм, резорбция в течение 1–1,5 мес.), Medium (70–150 мкм, 4–6 мес.) и Long (15–300 мкм, 6–12 мес.). СГ имеет в своем составе практически все низко- и высокомолекулярные компоненты внеклеточного матрикса животного происхождения, включая биологически активные молекулы, что обеспечивает его способность стимулировать регенерацию различных тканей и определяет широкий спектр применения в восстановительной и заместительной эстетической медицине и хирургии, травматологии и ортопедии, нейрохирургии, офтальмологии, урологии и гинекологии. В частности, недавно была показана эффективность этого медицинского изделия для лечения пациенток с гинитоуринарным менопаузальным синдромом (ГУМС) [5].

По данным зарубежных публикаций, симптоматика ГУМС наблюдается у 80 % больных раком шейки матки (РШМ) после радикального лечения [6]. Более того, в российском исследовании у всех больных РШМ Ib2–III стадий после сочетанной лучевой и химиолучевой терапии на отдаленных сроках наблюдения была выявлена атрофия слизистой влагалища различной степени тяжести, влияющая на параметры качества жизни, в том числе семейное, эмоциональное и сексуальное благополучие [7]. Сделан вывод о том, что атрофический вагинит является неотъемлемым последствием радикальных курсов сочетанной лучевой и химиолучевой терапии. Кроме того, лучевые эпителииты, возникающие вследствие воздействия ионизирующего излучения на влагалищную трубку, на фоне атрофических изменений принимают затяжной характер, переходя от ката-

ральных к пленчато-некротическим или язвенным процессам, усугубляющим проявления ГУМС. Эти обстоятельства, а также наличие абсолютных и относительных противопоказаний к гормонотерапии диктуют необходимость разработки новых эффективных методов лечения атрофического и/или лучевого вагинита у больных РШМ после окончания противоопухолевой терапии. Идея использовать СГ с этой целью выглядит весьма привлекательной, учитывая данные отечественных авторов о его регенеративных свойствах [5, 8].

Однако возможность безопасного применения СГ у пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом требует предварительного исследования в силу ряда причин, основные из которых перечислены ниже. Во-первых, у больных, даже находящихся в длительной ремиссии (не имеющих клинических признаков основного заболевания в течение 1 года и более после окончания противоопухолевого лечения), возможно рецидивирование опухолевого процесса за счет редких опухолевых клеток, сохранивших жизнеспособность во время лечения из-за высокой радио- и химиорезистентности. По современным представлениям таковыми являются так называемые опухолевые стволовые клетки (ОСК). Доказано, что ОСК присутствуют в злокачественных новообразованиях подавляющего большинства локализаций, в том числе и в злокачественных опухолях шейки матки. Как показывают многочисленные данные литературы и результаты собственных исследований [9–13], ОСК по сравнению с остальной массой опухолевых клеток действительно обладают более высокой резистентностью к действию многих традиционных химиопрепаратов и редкоизионизирующего (гамма-, рентгеновского) излучения, которое используется в стандартных курсах лучевой терапии. Многие исследователи полагают, что именно сохранение ОСК после радио- или химиотерапии приводит к рецидивированию опухолевого процесса у части онкологических больных [14–16]. ОСК могут находиться в дормантном («спящем») состоянии после окончания лечения, но нельзя исключить стимулирующего воздействия СГ на эти клетки. Во-вторых, убедительно показано, что коллаген определенных типов (I, IV, XVII и др.) обогащает субпопуляцию ОСК глиобластомы, злокачественных новообразований поджелудочной железы, легкого, яичника и других локализаций и с успехом может использоваться для культивирования ОСК *in vitro* в составе 3D матриц [17–22]. В недавнем обзоре Jalil S. M.A. и соавт. (2024) рассмотрено значение коллагена как перспективной мишени для противоопухолевой терапии [23]. И, наконец, в-третьих, российскими исследователями показана способность биополимерного микрогетерогенного

коллагенсодержащего гидрогеля, каковым является СГ, поддерживать жизнеспособность, индуцировать пролиферацию и дифференцировку нормальных клеток в экспериментальных условиях *in vitro* и *in vivo*, стимулируя тем самым процессы регенерации поврежденного суставного хряща, поджелудочной железы и печени [8, 24, 25]. Влияние СГ на опухолевые клетки и отдельно на ОСК ранее не изучалось и, соответственно, возможность стимулирующего действия СГ на эти клетки не оценивалась. Все эти причины определяют актуальность оценки действия СГ на клетки РШМ и особенно на ОСК.

Цель исследования: изучить влияние гетерогенной коллагенсодержащей композиции (ГКСК) на рост, жизнеспособность, пролиферативную активность и пул стволовых клеток рака шейки матки *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Культивирование клеток и инкубация со СГ

В качестве объекта исследования выбрана широко известная и часто используемая во всем мире линия HeLa, которая происходит из эпителиоидной карциномы шейки матки, инфицированной вирусом папилломы человека 18 типа. Клетки HeLa, полученные из Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия), культивировали в стандартных условиях в среде DMEM («ПанЭко», Россия) с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки («Biosera», Франция), пенициллина (50 000 Ед/л), стрептомицина (50 мг/л) и глутамина (292 мг/л) в CO₂-инкубаторе («NuAire», США) при 37 °С в увлажненной атмосфере (90 % влажности), содержащей 5 % CO₂.

В работе оценивалось влияние ГКСК СГ на опухолевые клетки изучаемой линии *in vitro* по критериям абсолютного количества, жизнеспособности и пролиферативной активности общей популяции клеток, а также по количеству ОСК.

Использованное в работе медицинское изделие «Композиция гетерогенного имплантируемого геля Сферо®ГЕЛЬ» (регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13033) производства АО «БИОМИР сервис», Россия, представляет собой прозрачный, слегка опалесцирующий, вязкоупругий, рН сбалансированный, стерильный гидрогель в инъекционной форме. СГ изготавливается из гидролизованного коллагена животного происхождения с включением микронизированных частиц сшитого коллагена. Стерилизуется радиационным способом. В работе использован СГ в двух вариантах исполнения (Medium и Light). Выбор рабочих разведений СГ основан на опыте его клинического применения (интравагинально, субмукозно – по всей окружности и протяженности стенок

влагалища), в соответствии с которым 2 мл изделия вводят на площади около 7 × 7 см на глубину примерно 0,5 см, т.е. 2 см³ СГ распределяются в объеме 24,5 см³, а примерное разведение изделия составляет 1/10. Учитывая приблизительный характер этих расчетов, в экспериментах использовали объемные разведения СГ 1/5 и 1/20.

Для определения жизнеспособности клетки рассеивали в 96-луночные планшеты (Corning Costar, США) по 5000 клеток в каждую лунку в 150 мкл полной питательной среды DMEM. Через 24 ч в среду культивирования добавляли СГ в вариантах исполнения Medium (СГ-М) и Light (СГ-Л) в конечных разведениях 1/5 и 1/20 каждый и инкубировали в течение 24, 48 и 72 ч в стандартных условиях в CO₂-инкубаторе («Shellab», США). Контролем служили клетки, не инкубированные со СГ. Выполнено 3 независимых эксперимента.

Для экспериментов по определению общего количества опухолевых клеток, их пролиферативной активности и количества ОСК клетки рассеивали в пластиковые флаконы с площадью дна 25 см² («Corning», США) по 200 тыс. клеток/флакон в полной питательной среде DMEM. Через 24 ч в среду культивирования добавляли СГ-М или СГ-Л в конечных разведениях 1/5 и 1/20 каждый и инкубировали в течение 24, 48 и 72 ч в стандартных условиях в CO₂ инкубаторе («Shellab», США). Затем клетки снимали с подложки с помощью смеси Версена и Трипсина (2:1) («ПанЭко», Россия), определяли концентрацию клеток с помощью камеры Горяева и вычисляли общее количество клеток во флаконе. Интактные клетки использовали в качестве контроля. Выполнено 3 независимых эксперимента.

Определение жизнеспособности (суммарной митохондриальной активности) клеток общей популяции с помощью МТТ-теста

Жизнеспособность клеток оценивали с помощью теста, основанного на процессе биотрансформации желтого тетразолиевого красителя 3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолийбромида (МТТ) внутриклеточными оксидоредуктазами до нерастворимого в воде фиолетового формазана. Количество образовавшегося формазана отражает уровень метаболизма в клетках (в митохондриях) и количество клеток. Этот метод широко используется в качестве колориметрического теста, основанного на активности митохондриальных ферментов.

МТТ-тест выполняли по стандартной методике. В конце инкубации со СГ в каждую лунку добавляли МТТ в концентрации 0,25 мг/мл в бессывороточной среде DMEM и инкубировали в течение 3 ч в CO₂-инкубаторе при 37 °С. Экстракцию образовавшегося за это время формазана производили диметилсульф-

оксидом с последующей спектрофотометрической оценкой уровня накопления. Оптическую плотность (ОП) конечного продукта реакции (формаза) определяли на микропланшетном фотометре Infinite F50 («TECAN», Австрия) при длине волны более 540 нм. Среднюю ОП в контрольных лунках принимали за 100 %. ОП в опытных лунках представляли в процентах от контроля.

Анализ клеточного цикла и оценка пролиферативной активности клеток общей популяции

Клетки культивировали во флаконах и снимали с подложки как описано выше. После подсчета концентрации клеток в полученной суспензии отбирали аликвоты по 100 тыс. клеток, центрифугировали при 200 g в течение 5 мин., осадок ресуспендировали в 0,1 мл 0,01 М фосфатно-солевого буфера (ФСБ), содержащего 0,9 % натрия хлорида, pH 7,2. Затем в полученную суспензию клеток вливали холодный (+4 °C) метанол в объемном соотношении 2: 1 (метанол: суспензия клеток в ФСБ). Зафиксированные клетки хранили при +4 °C не более 1 мес.

Фиксированные клетки собирали центрифугированием при 200 g в течение 15 мин. К осадку добавляли 150 мкл окрашивающего раствора и 150 мкл раствора РНКазы («Thermo Scientific», США) (200 ед/мл в ФСБ).

Окрашивающий раствор содержал иодистый пропилий (ИП) в конечной концентрации 0,1 мг/мл, 0,1 % Тритон-Х100, 3,9 % этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) в ФСБ. Получившуюся смесь инкубировали в темноте в течение 30 мин. при комнатной температуре, после чего фильтровали через 40-мкм нейлоновый фильтр и анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Calibur («BD», США) по стандартной методике. С помощью программы ModFit 3.1 («BD», США) определяли долю клеток в фазах G1(G0), S, G2 + M. Для оценки пролиферативной активности вычисляли так называемый индекс пролиферации – суммарную долю (%) клеток, находящихся в синтетической, постсинтетической фазах цикла и в митозе (S + G2 + M).

Идентификация и определение количества ОСК с помощью проточной цитометрии

Идентификацию и количественную оценку ОСК выполняли с помощью двух методов, хорошо известных в литературе: иммунофенотипирование по поверхностному маркеру CD133 и оценка эффективности исключения из клеток флуоресцентного красителя Хёхст 33342.

CD133 представляет собой трансмембранный гликопротеин, кодируемый геном промиелина 1 человека (*PROM1*). CD133 широко используется в качестве маркера ОСК в злокачественных новообразованиях мно-

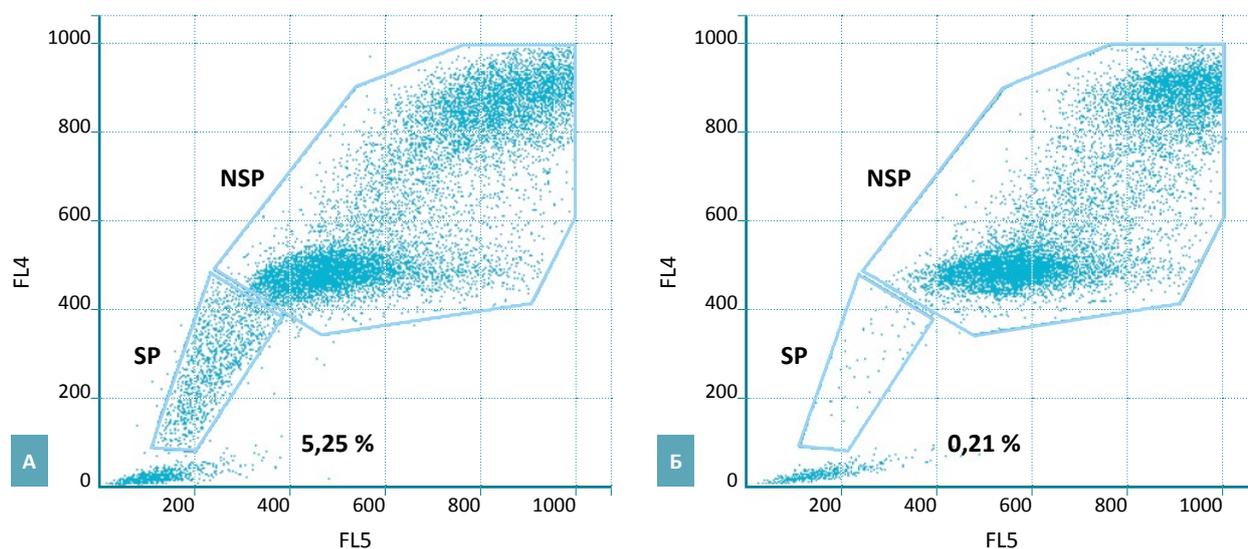


Рис. 1. Полученные в работе типичные графики распределения клеток линии HeLa по интенсивности флуоресценции Хёхста 33342 в контроле. А – образец без верапамила, Б – образец после инкубации с верапамилем. Выделены регионы клеток SP и остальных клеток (non SP – NSP); указана доля клеток SP; на каждом графике показано 30 тыс. событий. По оси абсцисс (FL5) – интенсивность флуоресценции в красной области спектра ($\lambda = 675 \pm 20$ нм); по оси ординат (FL4) – интенсивность флуоресценции в синей области спектра ($\lambda = 424 \pm 20$ нм)

Fig. 1. The typical graphs of the distribution of HeLa cells by the fluorescence intensity of Hoechst 33342 in the control sample obtained in the work. А – the sample without verapamil, Б – the sample after incubation with verapamil. Regions of SP cells and other cells (non-SP – NSP) are highlighted; the proportion of SP cells is indicated; each graph shows 30 thousand events. Along the abscissa axis (FL5) – is the fluorescence intensity in the red region of the spectrum ($\lambda = 675 \pm 20$ nm); along the ordinate axis (FL4) – is the fluorescence intensity in the blue region of the spectrum ($\lambda = 424 \pm 20$ nm)

гих локализаций, включая РШМ [26–28]. Учитывая многочисленные доказательства принадлежности CD133⁺ клеток к субпопуляции ОСК РШМ, этот иммунофенотип был выбран нами для выявления ОСК.

Второй метод идентификации ОСК, использованный в работе, основан на способности этих клеток откачивать флуоресцентный краситель Хёхст 33342 во внеклеточную среду вследствие высокой экспрессии на плазматической мембране различных АТФ-связывающих транспортеров (в отличие от остальных клеток). Благодаря этой способности ОСК могут быть выявлены с помощью проточной цитометрии как так называемая боковая популяция (side population – SP) слабо окрашенных клеток в стабильных линиях опухолевых клеток различного происхождения, в том числе РШМ [26, 27].

Метод иммунофенотипирования по экспрессии CD133. Из клеточных суспензий, полученных как описано выше после 72-часовой инкубации с СГ-М и СГ-Л, отбирали аликвоты по 100 тыс. клеток, центрифугировали при 250 g в течение 5 мин., к осадку добавляли холодный раствор Хенкса («ПанЭко», Россия) и ресуспендировали. Далее клетки инкубировали с моноклональными антителами к CD133, мечеными фикоэритрином (ФЭ) («BD Pharmingen», США), из расчета по 2 мкл антител на 100 тыс. клеток. Для контроля неспецифического связывания использовали моноклональные антитела соответствующего изотипа к гемоцианину улитки, конъюгированные с ФЭ («BD», США). Пробы инкубировали с антителами 30 мин. при +4 °С в темноте, затем отмывали в ФСБ и анализировали на проточном цитофлуориметре

FACS Vantage («BD», США). Определяли относительное количество (%) ОСК с иммунофенотипом CD133⁺ среди неповрежденных клеток, выделенных по параметрам прямого и бокового светорассеяния по общепринятой методике. Абсолютное количество CD133⁺ ОСК определяли путем умножения доли этих клеток на общее количество клеток во флаконе, определенное с помощью камеры Горяева.

Метод SP. В этом случае клетки культивировали во флаконах и снимали с подложки как описано выше после инкубации с СГ-М и СГ-Л в обоих разведениях в течение 24, 48 и 72 ч. Из каждого флакона отбирали аликвоты по $(1-2) \times 10^5$ клеток. Далее следовали стандартной методике идентификации клеток SP, как подробно описано в работе [9]. Кратко, клетки инкубировали с Хёхстом 33342 (Calbiochem – Behring Corp., Германия) в концентрации 5 мкг/мл в течение 90 мин. при +37 °С. Для контроля окрашивания часть проб перед добавлением Хёхста инкубировали в течение 15 мин. с верапамилом в концентрации 12,5 мг/мл («ЭбевеФарма», Австрия) – блокатором АТФ-связывающих транспортеров, который препятствует обратному транспорту из клеток ряда веществ, в том числе Хёхста 33342. Перед анализом в образцы добавляли ИП в конечной концентрации 2 мкг/мл. Для анализа использовали проточный цитофлуориметр FACS Vantage, оснащенный двумя лазерами с длиной волны 364 нм и 488 нм. Флуоресценцию Хёхста 33342 измеряли в красной (675 ± 20 нм) и синей (424 ± 20 нм) областях спектра ($\lambda_{возб} = 364$ нм). Флуоресценцию регистрировали при длине волны 585 ± 20 нм ($\lambda_{возб} = 488$ нм). Полученные

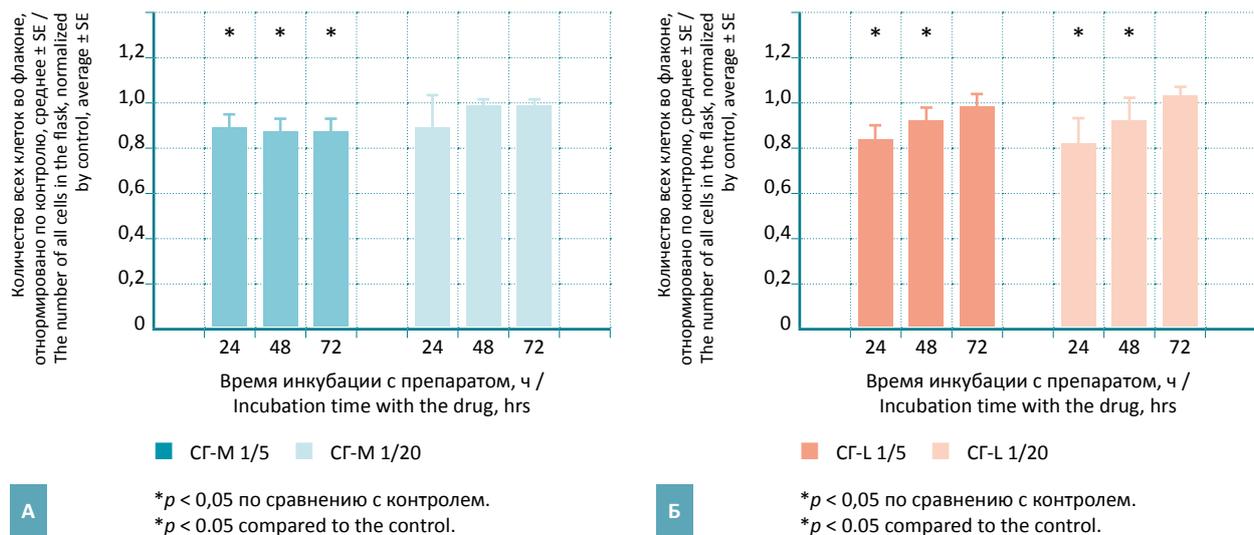
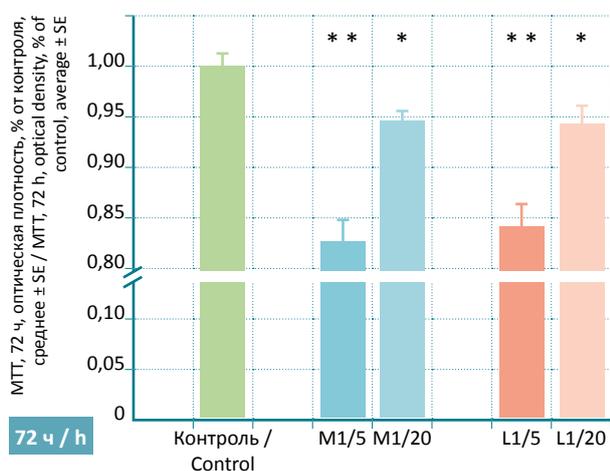
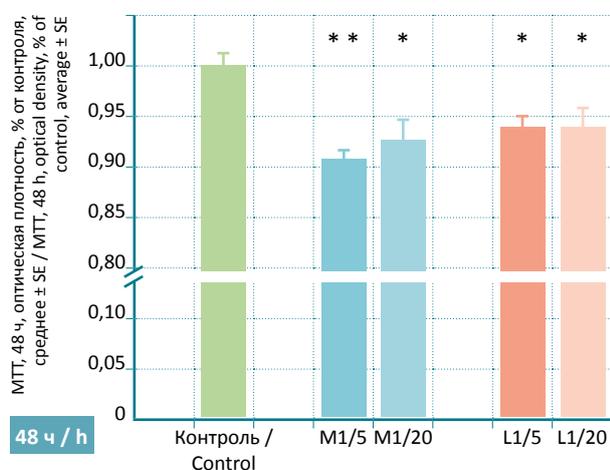
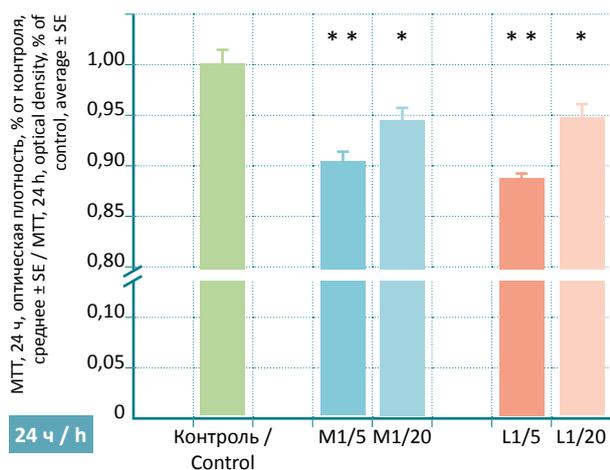


Рис. 2. Общее количество опухолевых клеток после инкубации со СГ-М (А) и СГ-Л (Б) в разведениях 1/5 и 1/20 в течение 24, 48 и 72 ч. Данные нормированы по контролю, принятому за 1

Fig. 2. The total number of tumor cells after incubation with SG-M (A) and SG-L (Б) in dilutions 1/5 and 1/20 for 24, 48 and 72 hours. The data are normalized according to the control taken for 1



* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ compared to the control.

Рис. 3. Жизнеспособность клеток HeLa по результатам МТТ-теста после инкубации с СГ-М и СГ-Л в разных разведениях в течение 24, 48 и 72 ч. Данные нормированы по контролю, принятому за 1

Fig. 3. Viability of HeLa cells according to the results of the MTT assay after incubation with SG-M and SG-L in different dilutions for 24, 48 and 72 hours. The data are normalized according to the control taken as 1

данные записывали в файл и обрабатывали с помощью программы CellQuestPro («BD», США). После исключения дедбриса и погибших клеток по показателям светорассеяния и флуоресценции ИП анализировали флуоресценцию Хёхста 33342 и выделяли регион SP таким образом, чтобы в контрольном образце с верапамилом в него попадало минимальное количество клеток, как показано на рис. 1. Долю клеток SP определяли среди клеток с неповрежденной плазматической мембраной, которые не окрашивались ИП. Абсолютное количество клеток SP вычисляли путем умножения доли этих клеток на общее количество клеток во флаконе.

Статистическая обработка полученных данных

Обработку полученных данных выполняли с помощью стандартных методов биологической статистики с использованием программ Origin 6.1 (Microcal Software, Inc.) и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Сравнение данных в контрольной и экспериментальной группах проводили по критериям Стьюдента (в случае нормального распределения сравниваемых величин по тесту Шапиро–Уилка) или Манна–Уитни (при отсутствии нормального распределения). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали клетки линии HeLa в логарифмической стадии роста, поэтому по мере культивирования происходило постепенное увеличение количества клеток. Так, в одном из типичных экспериментов среднее количество ($\pm SE$) клеток/флакон в контроле составляло 267 ± 34 , 470 ± 17 , 774 ± 33 тыс. через 48, 72 и 96 ч после пересева (т.е. во временных точках, которые соответствуют 24, 48 и 72 ч после добавления СГ в экспериментальные флаконы). В экспериментальных флаконах также происходило увеличение количества клеток по мере культивирования. Для удобства сопоставления эффектов в разные сроки инкубации с препаратом все данные по общему количеству клеток были нормированы на контроль, принятый за 1 в каждой временной точке. Полученные результаты представлены на рис. 2. После инкубации со СГ в обоих вариантах исполнения в течение 24 ч отмечалось уменьшение общего количества опухолевых клеток, которое достигало статистической значимости при использовании СГ-М 1/5 и СГ-Л 1/5 или СГ-Л 1/20 (по сравнению с контролем). В этой временной точке уменьшение общего числа клеток составляло 11–18 % от контрольного уровня при разных режимах использования СГ. Через 48 ч инкубации этот эффект несколько снижлся

(до 7–13 % от контрольного уровня), но статистическая значимость различий по сравнению с контролем сохранялась. При удлинении периода инкубации до 72 ч статистически значимое уменьшение общего количества опухолевых клеток сохранялось только в случае СГ-М в наименьшем разведении (1/5); в этом случае снижение показателя достигало 13 %. Для

СГ-Л характерно постепенное восстановление общего количества клеток до контрольного уровня к 72 ч инкубации независимо от разведения.

Жизнеспособность клеток, определяемая методом МТТ, является интегральным показателем активности митохондриальных ферментов в отдельных клетках и общего числа клеток. В некоторых литературных

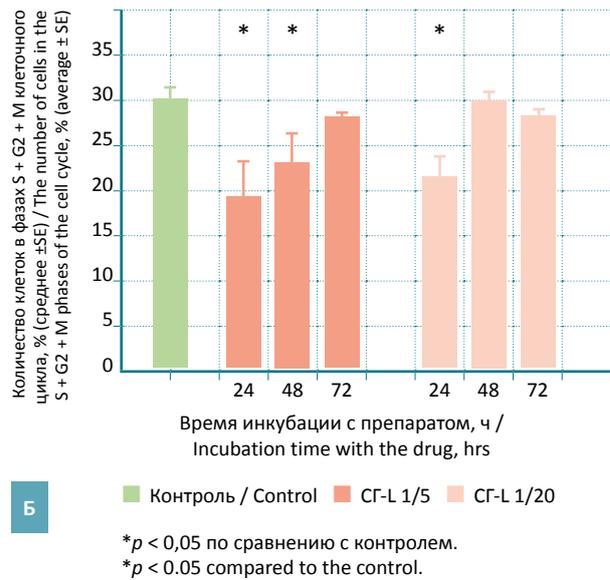
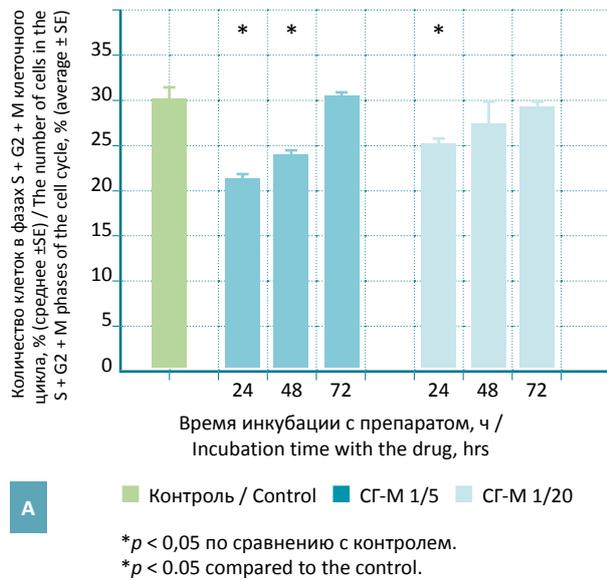


Рис. 4. Индекс пролиферации (% клеток в S + G2 + M фазах) после инкубации со СГ-М (А) и СГ-Л (Б) в разведениях 1/5 и 1/20 в течение 24, 48 и 72 ч

Fig. 4. Proliferation index (% of cells in S + G2 + M phases) after incubation with SG-M (A) and SG-L (B) in dilutions 1/5 and 1/20 for 24, 48 and 72 hours

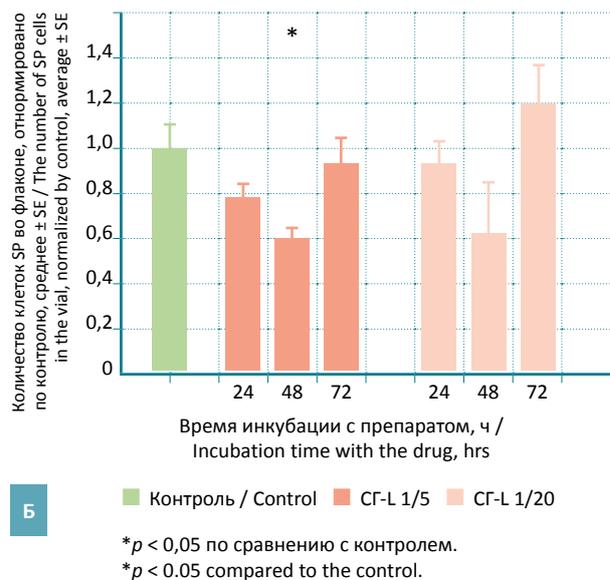
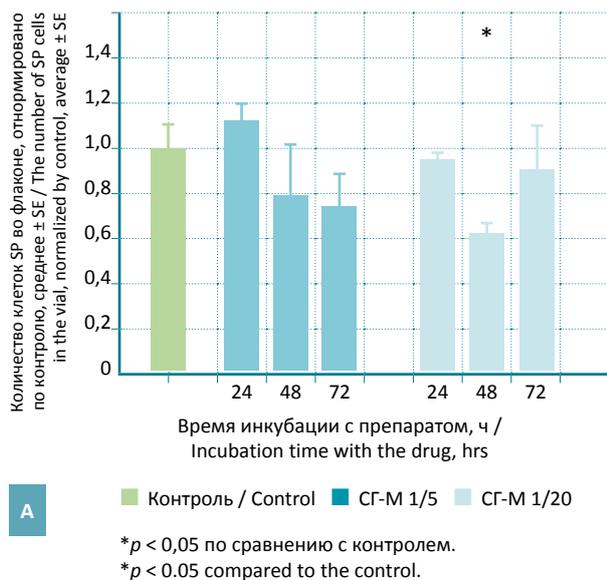


Рис. 5. Абсолютное количество ОСК (клеток SP) после инкубации со СГ-М (А) и СГ-Л (Б) в разведениях 1/5 и 1/20 в течение 24, 48 и 72 ч. Данные нормированы по контролю, принятому за 1

Fig. 5. The absolute number of CSCs (SP cells) after incubation with SG-M (A) and SG-L (B) in dilutions 1/5 and 1/20 for 24, 48 and 72 hours. The data are normalized according to the control taken as 1

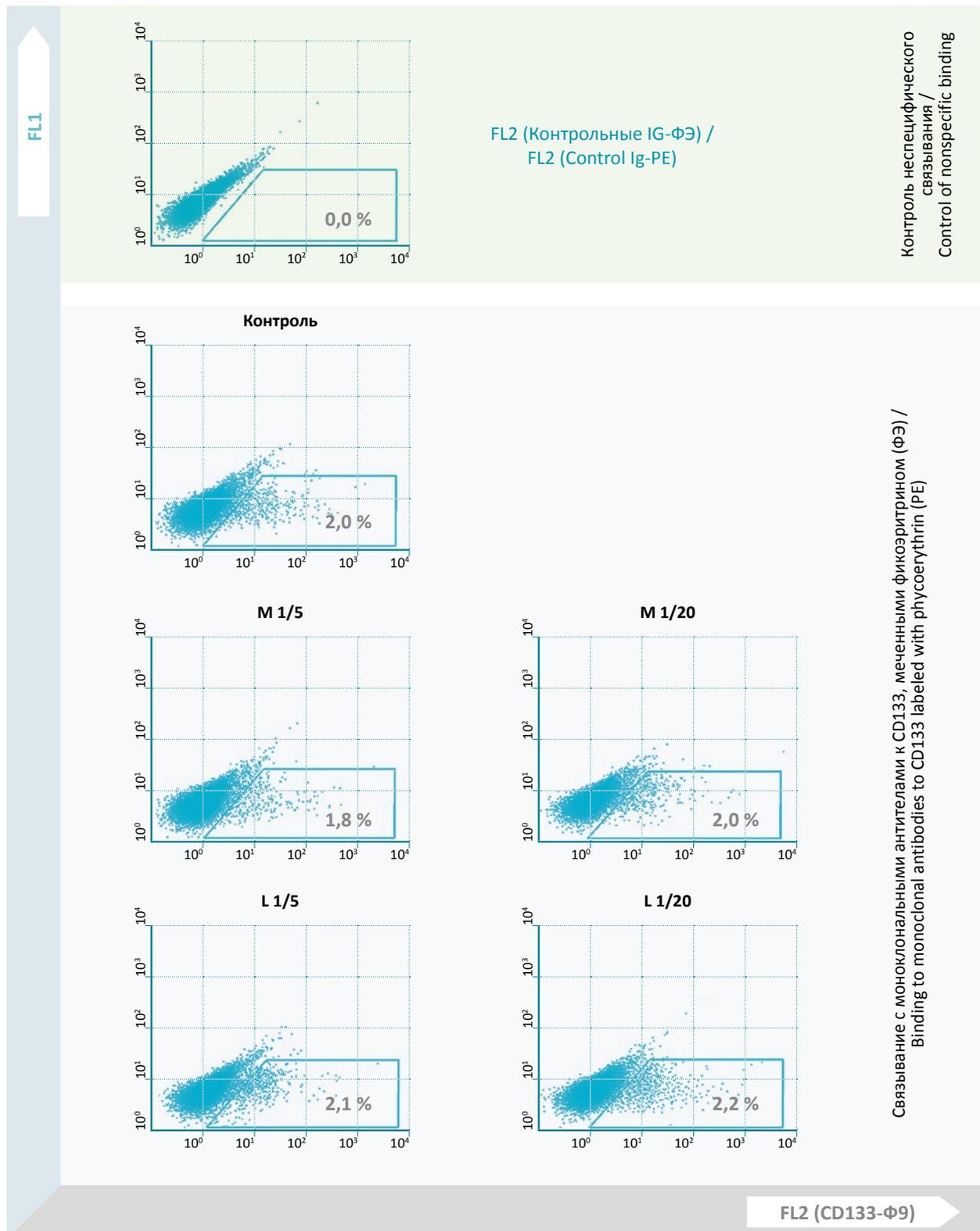


Рис. 6. Типичные графики распределения клеток линии HeLa по связыванию антител к CD133 и контрольных Ig, меченных ФЭ, после инкубации со СГ-М и СГ-Л в различных разведениях в течение 72 ч. На каждом графике показано 20 тыс. событий. Выделен регион CD133+ ОСК и указана их доля

Fig. 6. Typical graphs of the distribution of HeLa cells by binding antibodies to CD133 and control Ig labeled with PE after incubation with SG-M and SG-L in various dilutions for 72 hours. Each graph shows 20 thousand events. The CD133+ CSC region is highlighted and their proportion is indicated

источниках МТТ называют тестом на метаболическую активность клеток. Этот тест часто используется в биологических исследованиях из-за его быстроты, относительно низкой стоимости и отсутствия субъективности на этапе получения данных.

После инкубации со СГ в обоих вариантах исполнения, во всех разведениях и изученных временных точках зарегистрировано статистически значимое уменьшение жизнеспособности клеток общей популяции по сравнению с таковой в контроле (рис. 3). Обнаруженное уменьшение составляет от 5 до 16 % по сравнению с контролем, т.е. примерно соответствует диапазону изменений, показанному для общего количества клеток. Но имеются и отличия эффектов, установленных по критериям жизнеспособности и общего количества клеток. Отличия заключаются в том, что общее количество клеток восстанавливается до контрольного уровня после 72-часовой инкубации при всех вариантах воздействия кроме СГ-М 1/5, а жизнеспособность остается все еще сниженной по сравнению с контролем до конца периода наблюдения во всех случаях. При этом наибольшее снижение этого показателя отмечается при использовании минимальных разведений 1/5 СГ-М и СГ-Л, но в первом случае выражено несколько сильнее, составляя в среднем 16 % для СГ-М 1/5 и 14 % для СГ-Л 1/5 по сравнению с контролем.

Распределение клеток по фазам клеточного цикла определено с помощью проточной цитометрии по интенсивности флуоресценции ИП, которая прямо коррелирует с содержанием ДНК. Этот метод давно используется в клеточной биологии, но, как известно, имеет некоторые ограничения, связанные с невозможностью разделить клетки в фазах G1 и G0 (поскольку и те, и другие имеют диплоидное содержание ДНК), а также нельзя разделить клетки в фазах

G2 и M (поскольку и те, и другие имеют тетраплоидное содержание ДНК). Тем не менее, с помощью этого метода зачастую вычисляют так называемый индекс пролиферации (суммарную долю клеток в S + G2 + M фазах цикла, в которых могут находиться только пролиферирующие клетки за редким исключением). Результаты определения индекса пролиферации после инкубации со СГ в разных концентрациях представлены на рис. 4. Уже через 24 ч инкубации со СГ в любом варианте исполнения наблюдается статистически значимое снижение индекса пролиферации по сравнению с контролем, причем при меньшем разведении эффект выражен сильнее. Через 48 ч инкубации со СГ эффект снижения индекса пролиферации ослабевает, статистически значимые различия по сравнению с контролем сохраняются только при наименьшем из использованных разведений (СГ-М 1/5 и СГ-Л 1/5), а через 72 ч инкубации все различия с контролем исчезают независимо от варианта исполнения и разведения СГ.

Заключительная часть исследования была посвящена оценке ответа ОСК на воздействие СГ в обоих вариантах исполнения и разведениях. С помощью метода SP определено относительное и абсолютное количество ОСК после инкубации со СГ в течение 24, 48 и 72 ч. Статистически значимых изменений относительного количества (доли) клеток SP по сравнению с контролем не зарегистрировано ни в одном случае, кроме кратковременного уменьшения этого показателя после воздействия СГ-М 1/20 в течение 48 ч ($p = 0,001$). Результаты определения абсолютного количества ОСК (SP) показаны на рис. 5. Во временной точке 48 ч обнаружено кратковременное уменьшение абсолютного количества клеток SP при воздействии СГ-М 1/20 ($p = 0,001$) и СГ-Л 1/5 ($p = 0,007$); для СГ-Л 1/20 отмечена тенденция к снижению количества

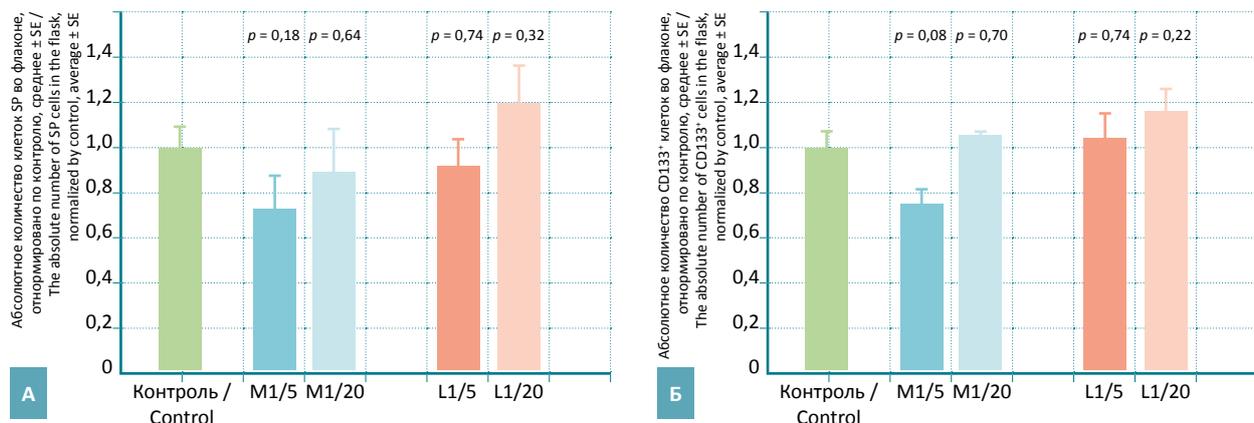


Рис. 7. Абсолютное количество клеток SP (А) и CD133+ (Б) после инкубации с СГ-М и СГ-Л в разных разведениях в течение 72 ч. Данные нормированы по контролю, принятому за 1. Указаны значения p при сравнении с контролем

Fig. 7. The absolute number of SP (A) and CD133+ (B) cells after incubation with SG-M and SG-L in different dilutions for 72 hours. The data are normalized according to the control taken as 1. The p values are indicated when compared with the control

клеток SP на уровне $p = 0,08$. Обращает на себя внимание стойкая тенденция к снижению количества клеток SP после контакта со СГ-М в разведении 1/5 в течение 48–72 ч ($p = 0,18$ для точки 72 ч по сравнению с контролем), что соответствует уменьшению общего количества опухолевых клеток после такого воздействия (рис. 2). Важно, что стимулирующего действия СГ на клетки SP не выявлено ни для одного варианта воздействия, по крайней мере, в течение 72 ч.

Количество CD133⁺ ОСК изучали во временной точке 72 ч инкубации со СГ. Типичные графики проточной цитометрии, по которым определяли относительное количество (долю) CD133⁺ ОСК, приведены на рис. 6, а полученные результаты – на рис. 7. Как и при изучении доли клеток SP, в этой временной точке статистически значимых различий по сравнению с контролем не выявлено. При этом абсолютное количество CD133⁺ клеток после воздействия СГ в разных режимах полностью повторяет «профиль» абсолютного количества клеток SP после аналогичных воздействий (рис. 7). Как следствие, данные этих двух независимых методов выявления ОСК коррелируют между собой (рис. 8).

Таким образом, результаты изучения CD133⁺ клеток подтверждают отсутствие стимулирующего действия СГ на ОСК, которое было показано с помощью метода SP. Более того, при использовании СГ-М в минимальном разведении 1/5 двумя методами

независимо показана тенденция к уменьшению количества ОСК после 72-часовой инкубации примерно в 1,3 раза по сравнению с контролем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Достаточно быстро после добавления в среду культивирования СГ начинается снижение общего количества клеток HeLa по сравнению с контролем. При удлинении периода инкубации до 72 ч общее количество клеток восстанавливается до контрольного уровня во всех случаях кроме варианта использования СГ-М в наименьшем разведении (1/5). При этом происходит согласованное по времени уменьшение, а затем восстановление индекса пролиферации, что свидетельствует о цитостатическом (но не цитотоксическом) действии СГ. Жизнеспособность общей популяции клеток по данным МТТ-теста также быстро снижается и примерно в той же степени, но не восстанавливается к концу периода наблюдения (72 ч) в отличие от общего числа клеток.

Можно полагать, при добавлении СГ в культуральную среду происходит изменение концентрации солей, питательных веществ и, возможно, газового состава внеклеточной среды, что является причиной клеточного стресса, снижения митохондриальной активности и временной остановки продвижения по клеточному циклу. К 72 часам, по-видимому, происходит частичная адаптация клеток к изменившимся условиям и/или концентрация СГ в среде падает из-за поглощения клетками его компонентов вследствие эндоцитоза (кроме воздействия СГ-М в наименьшем разведении 1/5, т.е. при максимальной концентрации из использованных в работе). Можно предположить, что в этом случае из-за большего размера частиц эндоцитоз происходит медленнее и при исходно высокой концентрации частиц к 72 часам инкубации их остается еще достаточно много в среде культивирования). Поэтому рост клеточной культуры восстанавливается до контрольного уровня (исключая вариант СГ-М 1/5), хотя митохондриальная активность продолжает оставаться сниженной. При этом важно заметить, что факторы роста, возможно привнесенные в среду культивирования со СГ, не приводят к стимуляции опухолевого роста выше контрольных значений. Более того, в близкие сроки после начала инкубации со СГ индекс пролиферации снижается.

В целом, данные по относительно и абсолютному количеству ОСК (клеток SP) свидетельствуют об одинаковом ответе стволовых и не стволовых клеток на воздействие СГ в разных режимах. Как и в случае общего количества клеток, абсолютное количество клеток SP кратковременно снижается после 48 часовой

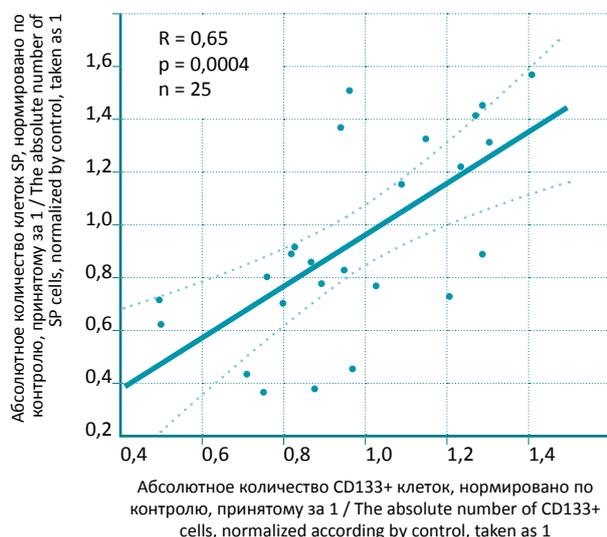


Рис. 8. Корреляция абсолютного количества клеток SP и CD133⁺ после инкубации с СГ-М и СГ-Л в разных разведениях в течение 72 ч. Разорванные линии показывают границы 95 % доверительного интервала для линейной регрессии

Fig. 8. Correlation of the absolute number of SP and CD133⁺ cells after incubation with SG-M and SG-L in different dilutions for 72 hours. The broken lines show the boundaries of the 95 % confidence interval for linear regression

инкубации со СГ, но к 72 ч восстанавливается до контрольного уровня при всех экспериментальных воздействиях за исключением варианта СГ-М 1/5. Последний продемонстрировал сниженное количество ОСК (SP) и через 48, и через 72 ч после добавления в культуральную среду. Важно, что эти данные подтверждаются и с помощью другого метода идентификации ОСК (по экспрессии поверхностного маркера CD133). Среди возможных причин уменьшения количества ОСК следует указать индукцию клеточной гибели (что маловероятно, учитывая отсутствие цитотоксического действия СГ на общую популяцию опухолевых клеток), переход в состояние пролиферативного покоя (что более вероятно) и ускоренную дифференцировку ОСК в не стволовые клетки (под влиянием биоактивных компонентов, находящихся в составе СГ) и способных поддерживать дифференцировку, например, мезенхимальных стромальных клеток [29].

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии стимулирующего действия коллагенсодержащего СГ на ОСК в использованных экспериментальных условиях *in vitro*, как это показано для нативного коллагена [17–22]. Можно предположить, что этот факт является следствием ультрадиспергирования и радиационного воздействия на коллаген при изготовлении исследуемого медицинского изделия.

Данное исследование выполнено с использованием ВПЧ18-позитивной клеточной линии HeLa *in vitro* и является первым этапом оценки безопасности применения СГ. Представляет интерес изуче-

ние эффектов действия СГ на ВПЧ16-позитивные линии РШМ. Кроме того, для выяснения возможности практического использования СГ в лечении лучевых осложнений у онкологических больных необходимы дальнейшие доклинические исследования *in vivo* и клинические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе показано отсутствие стимулирующего действия СГ-М и СГ-Л как на общую массу опухолевых клеток линии HeLa, так и на субпопуляцию ОСК в условиях *in vitro*. Более того, при использовании СГ-М в разведении 1/5 (наименьшем из изученных разведений) зарегистрировано уменьшение общего числа опухолевых клеток в течение всего периода наблюдения (до 72 ч после начала инкубации), которое сопровождалось параллельным снижением жизнеспособности клеток и уменьшением пролиферативной активности в первое время после начала воздействия. Отмечена тенденция к уменьшению абсолютного количества ОСК, выявляемых независимо методами иммунофенотипирования и SP после 72-часовой инкубации со СГ-М 1/5. Полученные данные показывают перспективность дальнейшего проведения доклинических и клинических исследований по применению СГ для лечения атрофических и/или лучевых изменений слизистой влагалища после радикальной противоопухолевой терапии ЗНО органов малого таза, в том числе РШМ.

Список источников

1. Salvante ERG, Popoiu AV, Saxena AK, Popoiu TA, Boia ES, Cimpean AM, Rus FS, Dorobantu FR, Chis M. Glycosaminoglycans Modulate the Angiogenic Ability of Type I Collagen-Based Scaffolds by Acting on Vascular Network Remodeling and Maturation. *Bioengineering (Basel)*. 2024 Apr 25;11(5):423. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11050423>
2. Jadach B, Mielcarek Z, Osmatek T. Use of Collagen in Cosmetic Products. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Mar 4;46(3):2043–2070. <https://doi.org/10.3390/cimb46030132>
3. Soroushanova A, Delgado LM, Wu Z, Shologu N, Kshirsagar A, Raghunath R, et al. The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development. *Adv Mater*. 2019 Jan;31(1):e1801651. <https://doi.org/10.1002/adma.201801651>
4. Shekhter AB, Fayzullin AL, Vukolova MN, Rudenko TG, Osipycheva VD, Litvitsky PF. Medical Applications of Collagen and Collagen-Based Materials. *Curr Med Chem*. 2019;26(3):506–516. <https://doi.org/10.2174/0929867325666171205170339>
5. Балан В. Е., Краснопольская К. В., Оразов М. Р., Токтар Л. Р., Тихомирова Е. В. Коллагенотерапия пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом – новая возможность в арсенале врача. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(4):65–75. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202004165>
6. Tramacere F, Lancellotta V, Casà C, Fionda B, Cornacchione P, Mazzarella C, et al. Assessment of Sexual Dysfunction in Cervical Cancer Patients after Different Treatment Modality: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Sep 5;58(9):1223. <https://doi.org/10.3390/medicina58091223>
7. Мкртчян Л. С. Химиолучевое лечение местнораспространенного рака шейки матки и факторы прогноза. Дисс. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, 2020, с. 33-34. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/khimioluchevoe-lechenie-mestnorasprostrannogo-raka-sheiki-matki-i-factory-prognoza>. Дата обращения: 21.08.2024.

8. Shagidulin M, Onishchenko N, Sevastianov V, Krashennikov M, Lyundup A, Nikolskaya A, et al. Experimental Correction and Treatment of Chronic Liver Failure Using Implantable Cell-Engineering Constructs of the Auxiliary Liver Based on a Bioactive Heterogeneous Biopolymer Hydrogel. *Gels*. 2023 Jun 1;9(6):456. <https://doi.org/10.3390/gels9060456>
9. Матчук О. Н., Замулаева И. А. Количественные изменения популяции стволовых клеток рака шейки матки линии HeLa под влиянием фракционированного γ -облучения *in vitro*. *Радиация и риск*. 2019;28(2):112–123. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2019-28-2-112-123>
10. Nunes T, Hamdan D, Leboeuf C, El Bouchtaoui M, Gapihan G, Nguyen TT, et al. Targeting Cancer Stem Cells to Overcome Chemoresistance. *Int J Mol Sci*. 2018 Dec 13;19(12):4036. <https://doi.org/10.3390/ijms19124036>
11. Peitzsch C, Kurth I, Ebert N, Dubrovskaya A, Baumann M. Cancer stem cells in radiation response: current views and future perspectives in radiation oncology. *Int J Radiat Biol*. 2019 Jul;95(7):900–911. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589023>
12. Phi LTH, Sari IN, Yang YG, Lee SH, Jun N, Kim KS, et al. Cancer Stem Cells (CSCs) in Drug Resistance and their Therapeutic Implications in Cancer Treatment. *Stem Cells Int*. 2018 Feb 28;2018:5416923. <https://doi.org/10.1155/2018/5416923>
13. Zamulaeva I, Matchuk O, Selivanova E, Mkrtchian L, Yakimova A, Gusarova V, et al. Effects of Fractionated Radiation Exposure on Vimentin Expression in Cervical Cancers: Analysis of Association with Cancer Stem Cell Response and Short-Term Prognosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 7;24(4):3271. <https://doi.org/10.3390/ijms24043271>
14. Luo M, Clouthier SG, Deol Y, Liu S, Nagrath S, Azizi E, Wicha MS. Breast cancer stem cells: current advances and clinical implications. *Methods Mol Biol*. 2015;1293:1–49. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2519-3_1
15. Lytle NK, Barber AG, Reya T. Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance. *Nat Rev Cancer*. 2018 Nov;18(11):669–680. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0056-x>
16. Yang F, Xu J, Tang L, Guan X. Breast cancer stem cell: the roles and therapeutic implications. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Mar;74(6):951–966. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2334-7>
17. Moon S, Ok Y, Hwang S, Lim YS, Kim HY, Na YJ, Yoon S. A Marine Collagen-Based Biomimetic Hydrogel Recapitulates Cancer Stem Cell Niche and Enhances Progression and Chemoresistance in Human Ovarian Cancer. *Mar Drugs*. 2020 Sep 29;18(10):498. <https://doi.org/10.3390/md18100498>
18. Cescon M, Rampazzo E, Bresolin S, Da Ros F, Manfreda L, Cani A et al. Collagen VI sustains cell stemness and chemotherapy resistance in glioblastoma. *Cell Mol Life Sci*. 2023 Jul 28;80(8):233. <https://doi.org/10.1007/s00018-023-04887-5>
19. Cowan JM, Juric M, Petrie RJ. Culturing and Imaging Glioma Stem Cells in 3D Collagen Matrices. *Curr Protoc*. 2023 Jan;3(1):e643. <https://doi.org/10.1002/cpz1.643>
20. Devarajan R, Izzi V, Peltoketo H, Rask G, Kauppila S, Väisänen MR, et al. Targeting collagen XVIII improves the efficiency of ErbB inhibitors in breast cancer models. *J Clin Invest*. 2023 Sep 15;133(18):e159181. <https://doi.org/10.1172/jci159181>
21. Morimoto T, Takemura Y, Miura T, Yamamoto T, Kakizaki F, An H, et al. Novel and efficient method for culturing patient-derived gastric cancer stem cells. *Cancer Sci*. 2023 Aug;114(8):3259–3269. <https://doi.org/10.1111/cas.15840>
22. Abuwatfa WH, Pitt WG, Hussein GA. Scaffold-based 3D cell culture models in cancer research. *J Biomed Sci*. 2024 Jan 14;31(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-00994-y>
23. Jalil SMA, Henry JC, Cameron AJM. Targets in the Tumour Matrisome to Promote Cancer Therapy Response. *Cancers (Basel)*. 2024 May 11;16(10):1847. <https://doi.org/10.3390/cancers16101847>
24. Пономарева А. С., Баранова Н. В., Милосердов И. А., Севастьянов В. И. Влияние биоматриков на жизнеспособность и инсулинпродуцирующую функцию островков Лангерганса человека *in vitro*. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(4):109–117. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-4-109-117>
25. Севастьянов В. И. Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015;17(2):127–130. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-127-130>
26. Chhabra R. Cervical cancer stem cells: opportunities and challenges. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Nov;141(11):1889–1897. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1905-y>
27. Di Fiore R, Suleiman S, Drago-Ferrante R, Subbannayya Y, Pentimalli F, Giordano A, et al. Cancer Stem Cells and Their Possible Implications in Cervical Cancer: A Short Review. *Int J Mol Sci*. 2022 May 5;23(9):5167. <https://doi.org/10.3390/ijms23095167>
28. Javed S, Sharma BK, Sood S, Sharma S, Bagga R, Bhattacharyya S, et al. Significance of CD133 positive cells in four novel HPV-16 positive cervical cancer-derived cell lines and biopsies of invasive cervical cancer. *BMC Cancer*. 2018 Apr 2;18(1):357. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4237-5>
29. Басок Ю.Б., Григорьев А.М., Кирсанова Л.А., Кириллова А.Д., Суббот А.М., Цветкова А.В., и др. Сравнительное исследование хондрогенеза мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека при культивировании на коллагенсодержащих носителях в условиях *in vitro*. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(3):90–100. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-90-100>

References

1. Salvante ERG, Popoiu AV, Saxena AK, Popoiu TA, Boia ES, Cimpean AM, Rus FS, Dorobantu FR, Chis M. Glycosaminoglycans Modulate the Angiogenic Ability of Type I Collagen-Based Scaffolds by Acting on Vascular Network Remodeling and Maturation. *Bioengineering (Basel)*. 2024 Apr 25;11(5):423. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11050423>
2. Jadach B, Mielcarek Z, Osmałek T. Use of Collagen in Cosmetic Products. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Mar 4;46(3):2043–2070. <https://doi.org/10.3390/cimb46030132>
3. Sorushanova A, Delgado LM, Wu Z, Shologu N, Kshirsagar A, Raghunath R, et al. The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development. *Adv Mater*. 2019 Jan;31(1):e1801651. <https://doi.org/10.1002/adma.201801651>
4. Shekhter AB, Fayzullin AL, Vukolova MN, Rudenko TG, Osipycheva VD, Litvitsky PF. Medical Applications of Collagen and Collagen-Based Materials. *Curr Med Chem*. 2019;26(3):506–516. <https://doi.org/10.2174/0929867325666171205170339>
5. Balan VE, Krasnopolskaya KV, Orazov MR, Toktar LR, Tikhomirova EV. Collagenotherapy for patients with genitourinary menopausal syndrome is a new opportunity in the doctor’s arsenal. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(4):65–75. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/rosakush20202004165>
6. Tramacere F, Lancellotta V, Casà C, Fionda B, Cornacchione P, Mazzarella C, et al. Assessment of Sexual Dysfunction in Cervical Cancer Patients after Different Treatment Modality: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Sep 5;58(9):1223. <https://doi.org/10.3390/medicina58091223>
7. Mkrтчyan LS. Chemoradiation treatment of locally advanced cervical cancer and prognostic factors. Diss. A. Tsyb Medical Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, 2020, pp. 33-34. (In Russ). Available at: <https://www.disscat.com/content/khimiolucchevoe-lechenie-mestnorasprostrannogo-raka-sheiki-matki-i-factory-prognoza>. Accessed: 21.08.2024.
8. Shagidulin M, Onishchenko N, Sevastianov V, Krashennnikov M, Lyundup A, Nikolskaya A, et al. Experimental Correction and Treatment of Chronic Liver Failure Using Implantable Cell-Engineering Constructs of the Auxiliary Liver Based on a Bioactive Heterogeneous Biopolymer Hydrogel. *Gels*. 2023 Jun 1;9(6):456. <https://doi.org/10.3390/gels9060456>
9. Matchuk ON, Zamulaeva IA. Quantitative changes in the stem cell population of cervical cancer cell line HeLa under the influence of fractionated γ -irradiation *in vitro*. *Radiation and Risk*. 2019;28(2):112–123. (In Russ). <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2019-28-2-112-123>
10. Nunes T, Hamdan D, Leboeuf C, El Bouchtaoui M, Gapihan G, Nguyen TT, et al. Targeting Cancer Stem Cells to Overcome Chemoresistance. *Int J Mol Sci*. 2018 Dec 13;19(12):4036. <https://doi.org/10.3390/ijms19124036>
11. Peitzsch C, Kurth I, Ebert N, Dubrovskaya A, Baumann M. Cancer stem cells in radiation response: current views and future perspectives in radiation oncology. *Int J Radiat Biol*. 2019 Jul;95(7):900–911. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589023>
12. Phi LTH, Sari IN, Yang YG, Lee SH, Jun N, Kim KS, et al. Cancer Stem Cells (CSCs) in Drug Resistance and their Therapeutic Implications in Cancer Treatment. *Stem Cells Int*. 2018 Feb 28;2018:5416923. <https://doi.org/10.1155/2018/5416923>
13. Zamulaeva I, Matchuk O, Selivanova E, Mkrтчian L, Yakimova A, Gusarova V, et al. Effects of Fractionated Radiation Exposure on Vimentin Expression in Cervical Cancers: Analysis of Association with Cancer Stem Cell Response and Short-Term Prognosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 7;24(4):3271. <https://doi.org/10.3390/ijms24043271>
14. Luo M, Clouthier SG, Deol Y, Liu S, Nagrath S, Azizi E, Wicha MS. Breast cancer stem cells: current advances and clinical implications. *Methods Mol Biol*. 2015;1293:1–49. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2519-3_1
15. Lytle NK, Barber AG, Reya T. Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance. *Nat Rev Cancer*. 2018 Nov;18(11):669–680. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0056-x>
16. Yang F, Xu J, Tang L, Guan X. Breast cancer stem cell: the roles and therapeutic implications. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Mar;74(6):951–966. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2334-7>
17. Moon S, Ok Y, Hwang S, Lim YS, Kim HY, Na YJ, Yoon S. A Marine Collagen-Based Biomimetic Hydrogel Recapitulates Cancer Stem Cell Niche and Enhances Progression and Chemoresistance in Human Ovarian Cancer. *Mar Drugs*. 2020 Sep 29;18(10):498. <https://doi.org/10.3390/md18100498>
18. Cescon M, Rampazzo E, Bresolin S, Da Ros F, Manfreda L, Cani A et al. Collagen VI sustains cell stemness and chemotherapy resistance in glioblastoma. *Cell Mol Life Sci*. 2023 Jul 28;80(8):233. <https://doi.org/10.1007/s00018-023-04887-5>
19. Cowan JM, Juric M, Petrie RJ. Culturing and Imaging Glioma Stem Cells in 3D Collagen Matrices. *Curr Protoc*. 2023 Jan;3(1):e643. <https://doi.org/10.1002/cpz1.643>
20. Devarajan R, Izzi V, Peltoketo H, Rask G, Kauppila S, Väisänen MR, et al. Targeting collagen XVIII improves the efficiency of ErbB inhibitors in breast cancer models. *J Clin Invest*. 2023 Sep 15;133(18):e159181. <https://doi.org/10.1172/jci159181>
21. Morimoto T, Takemura Y, Miura T, Yamamoto T, Kakizaki F, An H, et al. Novel and efficient method for culturing patient-derived gastric cancer stem cells. *Cancer Sci*. 2023 Aug;114(8):3259–3269. <https://doi.org/10.1111/cas.15840>

22. Abuwatfa WH, Pitt WG, Husseini GA. Scaffold-based 3D cell culture models in cancer research. *J Biomed Sci.* 2024 Jan 14;31(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-00994-y>
23. Jalil SMA, Henry JC, Cameron AJM. Targets in the Tumour Matrisome to Promote Cancer Therapy Response. *Cancers (Basel).* 2024 May 11;16(10):1847. <https://doi.org/10.3390/cancers16101847>
24. Ponomareva AS, Baranova NV, Miloserdov IA, Sevastianov VI. *In vitro* effect of bioscaffolds on viability and insulin-producing function of human islets of Langerhans. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2022;24(4):109–117. (In Russ). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-4-109-117>
25. Sevastianov VI. Cell-engineered constructs in tissue engineering and regenerative medicine. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2015;17(2):127–130. (In Russ). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-127-130>
26. Chhabra R. Cervical cancer stem cells: opportunities and challenges. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015 Nov;141(11):1889–1897. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1905-y>
27. Di Fiore R, Suleiman S, Drago-Ferrante R, Subbannayya Y, Pentimalli F, Giordano A, et al. Cancer Stem Cells and Their Possible Implications in Cervical Cancer: A Short Review. *Int J Mol Sci.* 2022 May 5;23(9):5167. <https://doi.org/10.3390/ijms23095167>
28. Javed S, Sharma BK, Sood S, Sharma S, Bagga R, Bhattacharyya S, et al. Significance of CD133 positive cells in four novel HPV-16 positive cervical cancer-derived cell lines and biopsies of invasive cervical cancer. *BMC Cancer.* 2018 Apr 2;18(1):357. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4237-5>
29. Basok YB, Grigoriev AM, Kirsanova LA, Kirillova AD, Subbot AM, Tsvetkova AV, et al. Comparative study of chondrogenesis of human adipose-derived mesenchymal stem cells when cultured in collagen-containing media under *in vitro* conditions. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2021;23(3):90–100. (In Russ). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-90-100>

Информация об авторах:

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, Web of Science ResearcherID: R-4906-2016

Матчук Ольга Николаевна – н.б.н., старший научный сотрудник лаборатории 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/0000-0002-8644-6657>, SPIN: 2833-9585, AuthorID: 681255, Scopus Author ID: 55370537000 Web of Science ResearcherID: E-8187-2014

Мкртчян Лиана Сирекановна – д.м.н., ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего отделом медицинской реабилитации и восстановительных технологий 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, Web of Science ResearcherID: JBJ-0493-2023

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: 6602709853, Web of Science ResearcherID: K-1445-2014

Information about authors:

Irina A. Zamulaeva [✉] – Dr. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Radiational Biochemistry, 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, Web of Science ResearcherID: R-4906-2016

Olga N. Matchuk – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Radiational Biochemistry, 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/0000-0002-8644-6657>, SPIN: 2833-9585, AuthorID: 681255, Scopus Author ID: 55370537000, Web of Science ResearcherID: E-8187-2014

Liana S. Mkrtchian – Dr. Sci. (Medicine), Leading Researcher, Acting Head of the Department of Medical Rehabilitation and Rehabilitation Technologies, 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, Web of Science ResearcherID: JBJ-0493-2023

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsens 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: 6602709853, Web of Science ResearcherID: K-1445-2014

Участие авторов:

Замулаева И. А. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;
Матчук О. Н. – культивирование клеток, выполнение экспериментов, проточная цитометрия, МТТ-тест, статистическая обработка данных;
Мкртчян Л. С. – научная обработка литературных данных по клиническим аспектам проблемы, доработка текста;
Каприн А. Д. – организация и контроль за выполнением исследования.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Zamulaeva I. A. – scientific guidance, research concept, writing of the source text, final conclusions;
Matchuk O. N. – cell cultivation, conducting the experiments, flow cytometry, MTT assay, statistical data processing;
Mkrtchian L. S. – scientific processing of literature sources on clinical aspects of the problem, revision of the text;
Kaprin A. D. – organization and control over the execution of the study.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов системы активации плазминогена в крови при доброкачественных и злокачественных опухолях тела матки

И. В. Каплиева, Г. В. Жукова[✉], В. Р. Захарченко, Е. М. Франциянц, Е. В. Вереникина, Ю. А. Погорелова, П. С. Качесова, Ю. Ю. Козель, Н. А. Максимова, М. Г. Ильченко, Е. И. Агаркова, А. С. Егорова

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

✉ galya_57@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Определить особенности содержания и активности некоторых компонентов системы активации плазминогена в крови больных лейомиомами (ЛМ) и раком тела матки (РТМ) разного возраста.

Пациенты и методы. Исследование проводили у больных ЛМ ($n = 35$) и РТМ T1a-2N0M0 ($n = 56$) репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального возраста. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в крови пациенток определяли содержание и активность урокиназы (u-PA), тканевого активатора плазминогена (t-PA), их ингибитора PAI-1, а также содержание растворимой формы рецептора u-PA (su-PAR). При статистической обработке использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты. Вне зависимости от природы опухолевого поражения матки наблюдалось значительное повышение активности и содержания PAI-1 (до 8 раз, $p < 0,01$), особенно выраженное у больных РТМ репродуктивного возраста, сочетающееся с отсутствием изменений или со снижением содержанием su-PAR более чем на 40 % ($p < 0,05$). У больных ЛМ перименопаузального возраста было отмечено увеличение содержания u-PA без изменения активности, а у пациенток с ЛМ и РТМ постменопаузального возраста – повышение содержания и активности u-PA (до 3,9 раз, $p < 0,01-0,05$). У большинства больных наблюдалось увеличение расчетного показателя t-PA (активность единицы массы) в 1,4–2,8 раз ($p < 0,05$). Показатели больных ЛМ постменопаузального возраста характеризовались минимальной величиной отношения «активность t-PA/активность u-PA в крови» среди всех исследованных подгрупп пациенток. Возрастные особенности исследованных параметров при ЛМ отмечались чаще, чем при РТМ. Наиболее выраженные отличия между ЛМ и РТМ наблюдались у пациенток репродуктивного и постменопаузального возраста, характеризующихся устойчивым гормональным фоном.

Заключение. Показано участие системы активации плазминогена в патогенезе опухолевых поражений тела матки. «Ответ» системы на развитие опухолей в матке имеет как общие признаки, так и особенности, зависящие от природы опухолевого образования и возрастной специфики гормональной регуляции организма, которые наиболее выражены у женщин, находящихся в постменопаузе. Полученные результаты могут быть использованы в исследованиях, направленных на уточнение мишеней таргетной терапии ЛМ и РТМ в соответствии с возрастом пациенток.

Ключевые слова:

система активации плазминогена, урокиназа, рак тела матки, лейомиома, возраст, гормональная регуляция

Для цитирования: Каплиева И. В., Жукова Г. В., Захарченко В. Р., Франциянц Е. М., Вереникина Е. В., Погорелова Ю. А., Качесова П. С., Козель Ю. Ю., Максимова Н. А., Ильченко М. Г., Агаркова Е. И., Егорова А. С. Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов системы активации плазминогена в крови при доброкачественных и злокачественных опухолях тела матки. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 24-37. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-2> EDN: CDMLPE

Для корреспонденции: Жукова Галина Витальевна – д. 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-я линия, д. 63

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2018

Соблюдение этических стандартов: исследования были проведены с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, предьявляемых Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013), и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Получено разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России на использование крови пациенток для научных целей (протокол № 18 от 03.11.2021 г.), а также информированное согласие пациенток на проведение 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 27.05.2024; одобрена после рецензирования 16.08.2024; принята к публикации 27.08.2024.

© Каплиева И. В., Жукова Г. В., Захарченко В. Р., Франциянц Е. М., Вереникина Е. В., Погорелова Ю. А., Качесова П. С., Козель Ю. Ю., Максимова Н. А., Ильченко М. Г., Агаркова Е. И., Егорова А. С., 2024

Age-related features of some plasminogen activation system components content and activity in the blood of benign and malignant uterine body tumors

I. V. Kaplieva, G. V. Zhukova✉, V. R. Zakharchenko, E. M. Frantsiyants, E. V. Verenikina, Yu. A. Pogorelova, P. S. Kachesova, Yu. Yu. Kozel, N. A. Maximova, M. G. Ilchenko, E. I. Agarkova, A. S. Egorova

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

✉ galya_57@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Is to determine the features in the content and activity of some components of the plasminogen activation system in the blood of patients of different ages with leiomyomas (LM) and uterine corpus endometrial cancer (UCEC).

Patients and methods. The study was carried out in patients with LM ($n = 35$) and UCEC T1a-2N0M0 ($n = 56$) of reproductive, perimenopausal and postmenopausal ages. Using ELISA methods, the content and activity of urokinase (u-PA), tissue plasminogen activator (t-PA), their inhibitor PAI-1, as well as the content of the soluble form of the u-PA receptor (su-PAR) were determined in the blood of patients. The Student's test was used for statistical processing.

Results. Regardless of the nature of the uterus tumor, it has been noted a significant increase in the activity and blood level of PAI-1 (up to 8 times, $p < 0.01$), especially pronounced in patients with UCEC of reproductive age. It was combined with the absence of changes or with a decreasing in blood level of su-PAR by more than 40% ($p < 0.05$). We observed a rise of u-PA blood level without changes in one's activity in patients with LM of perimenopausal age. And in patients with LM and UCEC of postmenopausal age an increase in u-PA blood level as well as elevation of u-PA activity (up to 3.9 times, $p < 0.01–0.05$) were noted. There was an increase in the calculated t-PA index (activity per unit mass) by 1.4–2.8 times ($p < 0.05$) in the most patients. The indicators of LM patients were characterized by the minimum value of the ratio "t-PA activity/u-PA activity in the blood" among all studied subgroups of patients. Age-related features of the researched parameters were observed more often in the cases of LM than in the cases of UCEC. The most pronounced differences between LM and UCEC were observed in patients of reproductive and postmenopausal age, characterized by stable hormonal levels.

Conclusion. The participation of the plasminogen activation system in the pathogenesis of tumor lesions of the uterine body has been shown. The system's "response" to the development of tumors in the uterus has both general characteristics and features that depend on the nature of the tumors and on the age-specific hormonal regulation of the body, which are most pronounced in postmenopausal women. The results obtained can be used in research aimed at clarifying the targets of targeted therapy for LM and UCEC in accordance with the age of patients.

Keywords:

plasminogen activation system, urokinase, uterine corpus endometrial cancer, leiomyoma, age, hormonal regulation

For citation: Kaplieva I. V., Zhukova G. V., Zakharchenko V. R., Frantsiyants E. M., Verenikina E. V., Pogorelova Yu. A., Kachesova P. S., Kozel Yu. Yu., Maximova N. A., Ilchenko M. G., Agarkova E. I., Egorova A. S. Age-related features of some plasminogen activation system components content and activity in the blood of benign and malignant uterine body tumors. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2024; 11(3): 24–37. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-2> EDN: CDMLPE

For correspondence: Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2018

Compliance with ethical standards: the research studies were conducted in compliance with the ethical principles of conducting scientific medical research with human participation, set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013, and in accordance with the «Rules of Clinical Practice in the Russian Federation». Permission was obtained from the local ethics committee of the NMRC for Oncology, the Russian Federation Ministry of Health, for the use of patients' blood for scientific purposes (Protocol No. 18 dated 11.03.2021), as well as the informed consent of the patients to conduct 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 27.05.2024; approved after reviewing 16.08.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным мировой статистики, заболеваемость раком тела матки (РТМ) и связанный с ним уровень смертности постоянно растут. Так, в 2022 г. увеличение числа впервые установленного диагноза «РТМ» по России составило 9,5 % [1]. При этом в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) женского населения страны в том же году РТМ занимал третье место и являлся наиболее распространенной онкогинекологической патологией. Наиболее часто РТМ регистрировался у женщин в возрастной группе 60–69 лет (35,0–39,0 % случаев), а также был весьма распространен в группах женщин 50–59 и 70–79 лет (более 20 % случаев) [1, 2]. Согласно прогнозам зарубежных исследователей, заболеваемость РТМ в США в ближайшие годы превысит уровень колоректального рака и станет третьим из наиболее распространенных ЗНО и четвертым среди причин смертности от рака у женщин [3]. Следует отметить более высокие темпы роста распространенности РТМ по сравнению с показателями для рака шейки матки и яичников [1–3], что отражает отсутствие значительных достижений в лечении данного заболевания и определяет актуальность изучения его патогенеза.

Среди доброкачественных опухолей матки наиболее часто встречается лейомиома (ЛМ). Сведения зарубежных исследований о распространенности ЛМ варьируют в широких пределах – от 4,5 до 70 % – в зависимости от страны, расовой/этнической принадлежности населения, типа исследования и метода диагностики [4, 5]. Актуальность изучения ЛМ обусловлена выраженными симптомами при ее клинической манифестации, приводящими к ухудшению состояния наиболее трудоспособной части женского населения, уменьшению рождаемости, значительными финансовым издержкам в связи с лечением [5], а также риском малигнизации ЛМ, особенно у женщин старше 60 лет [6].

Возникновение ЛМ связывают с нарушением нейрогуморальной регуляции [7], изменениями состояния стволовых клеток, обусловленными половыми и глюкокортикоидными гормонами, факторами роста, передачей сигналов цитокинов, ремоделированием внеклеточного матрикса и эпигенетическими факторами [5]. Биологическая гетерогенность ЛМ определяет необходимость разработки персонализированного и специфичного лечения, а также поиска новых терапевтических мишеней [5, 8]. Таким образом, выяснение патогенеза и разработка эффективных методов лечения ЛМ и профилактики малигнизации таких опухолей также являются актуальными проблемами онкогинекологии.

Помимо общей локализации опухолей, к сходным характеристикам РТМ и ЛМ, очевидно, относится наличие дисбаланса в системе гемостаза и развитие гиперкоагуляции как универсальных нарушений, характерных для любого онкологического заболевания [9, 10]. Несомненное участие в этих процессах системы активации плазминогена, включающей активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типа (u-PA, t-PA), соответствующие рецепторы и ингибиторы (PAI-1 и 2, u-PAR и т.д.) [11], вовлеченность данной системы в механизмы развития и прогрессирования опухолей целого ряда локализаций [12, 13], а также прогностическое значение показателей в отношении некоторых опухолей [14], позволяет говорить о важной роли этой системы в онкогенезе и перспективности в качестве потенциальной терапевтической мишени [15]. При этом об изменениях в системе активации плазминогена у женщин с доброкачественными и злокачественными новообразованиями тела матки в настоящее время известно крайне мало, а вопрос о возрастных особенностях содержания компонентов фибринолитической системы в крови таких пациенток практически не изучен.

Необходимость сравнительного анализа показателей состояния системы активации плазминогена у пациенток с ЛМ и РТМ репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального возраста обусловлена известными сведениями о гормонозависимости онкогинекологических заболеваний [16, 17], возрастной динамике гормонального фона у женщин и влиянии половых гормонов на активность различных компонентов этой системы [18, 19], а также о различиях в активности фибринолитической системы при развитии злокачественных и доброкачественных опухолей [20]. При этом необходимо учитывать указания на связь прогрессирования злокачественного процесса с повышением экспрессии PAI-1, u-PA, u-PAR [11, 21, 22], а также на ключевую роль t-PA в фибринолизе [20, 23], то есть на более выраженную связь t-PA по сравнению с u-PA с активностью противосвертывающей системы.

Цель исследования – определить особенности содержания и активности некоторых компонентов системы активации плазминогена в крови больных ЛМ и РТМ разного возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили у женщин разного возраста ($n = 91$) с опухолевым поражением тела матки доброкачественной или злокачественной природы. В них участвовали больные ЛМ ($n = 35$) и РТМ T1a-2N0M0 ($n = 56$), поступившие на лечение в онкогинекологическое отделение ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России с января по август 2023 г. После морфологической верификации установлено, что РТМ был представлен аденокарциномами разной степени дифференцировки (G1–G3). Распространенность большей части опухолей соответствовала T1aN0M0 (65,6 %), реже встречались опухоли с распространенностью процесса T1vN0M0 и T2N0M0 (15,6 и 12,5 % соответственно). Референтную группу (условно здоровые) составили 30 женщин аналогичного возраста без онкологической патологии и тяжелых патологических процессов иной этиологии. Пациентки каждой из трех групп были разделены на 3 подгруппы в зависимости от возраста: женщины до 45 лет с сохраненной репродуктивной функцией, женщины 46–55 лет включительно, находящиеся в периоде перименопаузы, и пациентки старше 56 лет, находящиеся в постменопаузальном периоде. Принадлежность к каждой из подгрупп была подтверждена соответствующими гормональными изменениями, выявленными в сыворотке крови методом радиоиммунного анализа.

В плазме крови, собранной из периферической вены, с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 («Tecan Austria GmbH», Австрия) определяли содержание и активность u-PA, t-PA и PAI-1 (Technoclonе, Австрия), а также содержание su-PA_R, растворимой формы рецептора u-PA («R&D systems», США). Для оценки изменения функциональной эффективности изучаемых факторов были введены расчетные коэффициенты, характеризующие активность 1 нанограмма (нг) того или иного компонента системы активаторов плазминогена (u-PA, t-PA или PAI-1). Они рассчитывались как отношение активности компонента к его содержанию в крови. Ранее была отмечена заметная возрастная динамика компонентов системы активации плазминогена у женщин без онкологических заболеваний и выраженных патологических процессов другой этиологии [24]. В связи с этим при статистическом анализе проводили сравнение значений исследованных показателей с показателями у женщин референтной подгруппы того же возраста. В случае статистически значимых отличий в таблицах отмечали отношение значений показателей у пациенток к показателям соответствующего возрастного референтного интервала, выраженное в процентах.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 12,0 (StatSoftInc., США). Предварительно ряды были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Полученный результат позволил выбрать критерий

Стьюдента для сравнения показателей в выделенных группах и подгруппах исследованных пациентов. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. Также отмечали статистические различия на уровне тенденции при $0,05 \leq p < 0,10$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные результаты исследования представлены в табл. 1. При их анализе сразу же обращает на себя внимание кратное увеличение активности ингибитора урокиназы PAI-1 во всех возрастных подгруппах пациенток с ЛМ и РТМ по сравнению с показателями в группе условно здоровых женщин. При этом подгруппы больных ЛМ и РТМ, объединяющие пациенток репродуктивного возраста, наиболее резко различались по этому показателю. Так, в случае РТМ показатели активности и содержания PAI-1 были максимальными, а в случае ЛМ – минимальными среди всех исследованных пациенток. У пациенток репродуктивного возраста при РТМ активность PAI-1 была почти в 8 раз выше, чем у женщин референтной группы аналогичного возраста ($p < 0,001$), а у больных ЛМ того же возраста показатели активности PAI-1 превышали значения возрастного референтного интервала более чем 1,9 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Таким образом, у женщин репродуктивного возраста при злокачественном процессе в матке активность этого маркера опухолевого роста более чем в 4 раза превосходила данный показатель при доброкачественном процессе ($p < 0,01$). Как известно, выраженное повышение содержания PAI-1 часто сопровождается прогрессированием злокачественного процесса или предшествует ему [12, 14, 23]. Максимальные активность и содержание данного фактора у больных РТМ могли указывать на развитие у этих пациенток неблагоприятного по течению промоторного варианта РТМ, который широко распространен у женщин репродуктивного возраста и формируется на фоне гиперэстрогемии [16, 25].

В настоящее время активация урокиназной системы считается одним из ключевых этапов прогрессирования злокачественного процесса [21, 22]. Между тем, при значительном повышении активности и содержания PAI-1 в подгруппах пациенток репродуктивного возраста по сравнению со значениями в референтной подгруппе и доминировании больных РТМ над больными ЛМ по этим показателям уровни содержания и активности u-PA при доброкачественном и злокачественном поражении матки статистически не различались и не превышали показатели референтного диапазона. Такое «несоответствие» могло быть обусловлено различиями в системных и локальных показателях, т.е. не полным отражением

Таблица 1. Содержание и активность компонентов системы активации плазминогена у женщин разного возраста с опухолями тела матки, $M \pm m$ (% от показателя в возрастной референтной подгруппе)
Table 1. Content and activity of components of the plasminogen activation system in women with tumors of the uterine corpus endometrial cancer of different ages, $M \pm m$ (% of the indicator in the age reference subgroup)

	РАI-1, активн., Ед/мл / РАI-1, active, U/ml	РАI-1, антиген., нг/мл / РАI-1, antigen., ng/ml	u-РА, активн., Ед/мл / u-PA, active, U/ml	u-РА, антиген., нг/мл / u-PA, antigen., ng/ml	t-РА, активн., Ед/мл / t-PA, active, U/ml	t-РА, антиген., нг/мл / t-PA, antigen., ng/ml	su-РА, пг/мл / su-PA, pg/ml
	ЛМ / LM						
До 45 лет, Up to 45 years old, n = 15	13,17 ¹ ± 3,06 (195 %)	62,15 ± 10,26	0,063 ± 0,005	1,58 ± 0,061	0,37 ± 0,02	4,92 ¹ ± 0,58 (52 %)	1336,82 ¹ ± 136,37 (58 %)
46–55 лет / 46–55 years old, n = 10	34,34 ^{1,2} ± 8,13 (409 %)	87,52 ± 11,90	0,077 ± 0,008	1,99 ^{1,2} ± 0,090 (150 %)	0,29 ² ± 0,02	7,35 ² ± 0,82	1205,4 ¹ 269,27 (56 %)
Старше 56 лет / Over 56 years old, n = 10	25,3 ^{1,2} ± 6,44 (527 %)	103,24 ^{1,2} ± 6,54 (461 %)	0,108 ^{1,2} ± 0,016 (386 %)	2,28 ^{1,2} ± 0,24 (156 %)	0,30 ² ± 0,02	7,16 ^{1,2} ± 0,84 (71 %)	1126,59 ¹ ± 175,82 (56 %)
	PTM / UCEC						
До 45 лет / Up to 45 years old, n = 6	55,46 ^{1,4} ± 8,90 (786 %)	119,46 ^{1,4} ± 4,18 (250 %)	0,073 ± 0,013	1,56 ± 0,05	0,35 ± 0,04	13,73 ⁴ ± 1,95	1354,93 ¹ ± 240,14 (59 %)
46–55 лет / 46–55 years old, n = 11	41,42 ¹ ± 5,93 (514 %)	107,22 ¹ ± 8,46 (328 %)	0,066 ± 0,006	1,60 ¹ ± 0,06	0,37 ¹ ± 0,03	7,22 ^{1,2} ± 0,60 (77 %)	1613,22 ± 217,13
Старше 56 лет / Over 56 years old, n = 39	26,55 ^{1,2,3} ± 2,90 (552 %)	100,70 ^{1,2} ± 4,82 (450 %)	0,074 ^{1,4} ± 0,004 (264 %)	1,60 ^{1,4} ± 0,04 (110 %)	0,36 ^{1,4} ± 0,009	10,07 ^{3,4} ± 0,50	1730,83 ⁴ ± 175,82

Примечание: отличается от показателя в возрастной референтной подгруппе – ¹; от пациенток до 45 лет той же группы – ²; от пациенток 46–55 лет той же группы – ³; от пациенток с ЛМ аналогичного возраста – ⁴, $p < 0,05–0,01$; отличается на уровне тенденции – Т, $0,5 \leq p < 0,1$.
Note: differs from the indicator in the age reference subgroup – ¹; from patients under 45 years of age in the same group – ²; from patients 46–55 years of age in the same group – ³; from patients with LM of the appropriate age – ⁴, $p < 0,05–0,01$; differs at the trend level – Т, $0,5 \leq p < 0,1$.

на уровне характеристик крови, процессов, происходящих в зоне опухоли. Отсутствие признаков повышения содержания и активности u-PA также могло быть обусловлено действием PAI-1, продуцируемого в большом количестве при ЛМ и РТМ. При этом можно предположить, что PAI-1, непосредственно как ингибитор u-PA, в случае ЛМ был более эффективен, чем при РТМ. Полученные соотношения между подгруппами пациенток с ЛМ и РТМ репродуктивного возраста по содержанию и активности PAI-1, u-PA (табл. 1), а также максимальное среди всех пациенток значение расчетного коэффициента PAI-1 в подгруппе больных РТМ (табл. 2) могли отражать включение этого фактора в механизмы злокачественного роста и выполнение более многочисленных функций по сравнению с имевшем место в случае ЛМ. Так, известно о важной роли PAI-1 в росте и метастазировании злокачественных опухолей, реализующейся через его влияние на адгезию и миграцию клеток, васкуляризацию опухолей и M2-поляризацию макрофагов [14, 26].

При сходном уровне активности t-PA у больных РТМ и ЛМ репродуктивного возраста его содержание в случае доброкачественного процесса в матке было снижено по сравнению с референсными значениями показателя почти в 2 раза, а по сравнению

с уровнем этого активатора у пациенток с РТМ – в 2,8 раз ($p < 0,05$) (табл. 1). У больных РТМ уровень t-PA в плазме крови статистически не отличался от наблюдавшегося в группе женщин без опухолей матки. Снижение содержания t-PA при ЛМ могло быть связано с влиянием прогестерона. Известно, что прогестерон преобладает в гормональном фоне женщин репродуктивного возраста при ЛМ матки [17] и может вызывать снижение уровня t-PA в крови [27], тогда как для гормонального фона промоторного РМТ характерно преобладание эстрогенов [16, 25], не оказывающих ингибирующего влияния на образование t-PA.

Практическое совпадение уровней активности t-PA при ЛМ и РТМ при значительном доминировании РТМ над ЛМ по содержанию этого фактора приводило к определенному соотношению расчетных коэффициентов t-PA при доброкачественном и злокачественном процессе как показателей с максимальными (ЛМ) и минимальными (РТМ) значениями среди пациентов всех подгрупп (табл. 2). В итоге, единица массы t-PA при ЛМ демонстрировала активность, превышавшую почти в 3 раза этот показатель у женщин без опухолевого поражения матки и в 3,6 раза более высокую, чем при РТМ ($p < 0,01$) (табл. 2). Соотношение активности t-PA и u-PA при ЛМ в большей степени, чем при

Таблица 2. Расчетные коэффициенты для некоторых факторов системы активации плазминогена (активность единицы массы) и соотношение активности t-PA и u-PA у больных ЛМ и РТМ разного возраста, $M \pm m$; (% от показателя в возрастной референтной подгруппе)

Table 2. Calculated coefficients for some factors of the plasminogen activation system (activity per unit mass) and the ratio of t-PA and u-PA activity in patients with LM and UCEC of different ages, $M \pm m$; (% of the indicator in the age reference subgroup)

	PAI-1 акт/сод / PAI-1 act/SFD	u-PA акт/сод / u-PA act/SFD	t-PA акт/сод / t-PA act/SFD	акт t-PA/акт u-PA / t-PA act/ u-PA act
ЛМ / LM				
До 45 лет / Up to 45 years old	0,20 ³ ± 0,023	0,040 ± 0,003	0,091 ¹ ± 0,013 (293 %)	6,6 ¹ ± 0,9 (146 %)
46–55 лет / 46–55 years old	0,32 ² ± 0,051	0,039 ± 0,004	0,045 ^{1,2} ± 0,006 (145 %)	4,4 ± 0,7 ^{1,2}
Старше 56 лет / Over 56 years old	0,203 ^{T3} ± 0,046	0,052 ^{1, T2, T3} ± 0,006 (260 %)	0,052 ^{1,2} ± 0,012 (192 %)	3,1 ± 0,4 ^{1,2} (30 %)
РТМ / UCEC				
До 45 лет / Up to 45 years old	0,46 ^{1,4} ± 0,063 (210 %)	0,047 ± 0,008	0,025 ± 0,007 ⁴	5,9 ± 1,6
46–55 лет / 46–55 years old	0,37 ^{T1} ± 0,052	0,041 ± 0,004	0,057 ^{1,2} ± 0,009 (172 %)	6,2 ± 0,9
Старше 56 лет / Over 56 years old	0,24 ^{2,3} ± 0,024	0,047 ¹ ± 0,002 (235 %)	0,039 ^{1,2, T3} ± 0,003 (144 %)	5,1 ± 0,3 ^{1,4} (49 %)

Примечание: отличается от показателя в возрастной референтной подгруппе –¹; от пациенток до 45 лет той же группы –²; от пациенток 46–55 лет той же группы –³; от пациенток с ЛМ аналогичного возраста –⁴, $p < 0,05–0,01$; отличается на уровне тенденции – T, $0,5 \leq p < 0,1$.
Note: differs from the indicator in the age reference subgroup –¹; from patients under 45 years of age in the same group –²; from patients 46–55 years of age in the same group –³; from patients with LM of the appropriate age –⁴, $p < 0,05–0,01$; differs at the trend level – T, $0,5 \leq p < 0,1$.

PTM и в группе условно здоровых женщин, сдвинуто в сторону t-PA (табл. 2). Такие отличия ЛМ от PTM могли указывать на более высокую эффективность t-PA как фактора противосвертывающей системы при ЛМ.

Совокупность отмеченных изменений могла свидетельствовать о более сбалансированном функционировании системы активации плазминогена при доброкачественном процессе в матке пациенток репродуктивного возраста.

У пациенток репродуктивного возраста наблюдалось практически одинаковое снижение содержания su-PAR в плазме крови при PTM и ЛМ (примерно в 1,7 раза) по сравнению с соответствующим возрастным референсным интервалом ($p < 0,05$) (табл. 1). Для объективной оценки динамики этого показателя при опухолевых процессах в матке, очевидно, необходимо учитывать не только изменения содержания su-PAR, но также и сдвиги в количестве и состоянии u-PAR, связанного с мембранами клеток, а также процессы и факторы, способствующие его отщеплению от мембраны и высвобождению в кровяной ток. Было показано, что участие мембраносвязанного u-PAR в прогрессировании злокачественных опухолей, процессах миграции, пролиферации и выживании опухолевых клеток может реализовываться разными путями, не только через взаимодействие с u-PA, но также и через связывание с другими лигандами – интегринами, витронектином, компонентами калликреин-кининовой системы и проч. [11, 28]. Отщеплению заякоривающего рецептор на мембране гликозилфосфатидилинозитола и переходу u-PAR в su-PAR также могут способствовать разные факторы – связывание рецептора с урокиназой (в ряде случаев), развитие воспаления, активизация иммунных реакций и некоторые другие процессы [11]. Таким образом, как причины, так и следствия невысокого содержания su-PAR в крови больных ЛМ и PTM репродуктивного возраста могут быть весьма различными и не связанными со снижением количества u-PAR в целом. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Аналогично отмеченному в подгруппах пациенток репродуктивного возраста, у больных ЛМ и PTM перименопаузального возраста наблюдалось значительное повышение активности (более 4 раз, $p < 0,01$) и содержания (более 2 раз, $p < 0,05$) PAI-1 по сравнению с возрастными референсными показателями (табл. 1). При этом не отмечалось статистически значимых различий по этим показателям и расчетным коэффициентам PAI-1 между больными ЛМ и PTM (табл. 1 и 2). В случае ЛМ активность ингибитора в 2,6 раза превышала значения, отмеченные у женщин репродуктивного возраста ($p < 0,05$, табл. 1), а в случае PTM этот показатель статистически не отличался от показателя у более молодых пациенток.

Активность u-PA при ЛМ и PTM у пациенток перименопаузального возраста статистически не различалась и не отличалась от аналогичных показателей в подгруппах больных репродуктивного возраста (табл. 1). В то же время, содержание u-PA у больных ЛМ в перименопаузальном возрасте было в 1,5 раза выше, чем у женщин без опухолей, и в 1,2 раза выше этого показателя в крови пациенток с PTM, у которых не было выявлено статистически значимого отличия этого показателя от группы условно здоровых женщин (табл. 1). Полученный результат отличается от ожидаемого, так как активацию урокиназной системы связывают со злокачественным процессом [21, 22]. Такое соотношение уровня u-PA в крови у пациенток рассматриваемых подгрупп, по нашему мнению, могло быть обусловлено различиями в гормональном фоне при ЛМ и PTM в период перименопаузы. Так, было показано, что эстрадиол может вызывать повышение содержания u-PA при опухолях женской репродуктивной системы [18], однако автономный, или генотоксический тип PTM, характерный для перименопаузы, развивается в отсутствие эстрогенной стимуляции [16], а для ЛМ в этот период как раз характерен гиперэстрогенный фон [29].

Расчетные коэффициенты u-PA при ЛМ и PTM в перименопаузальный период статистически не различались между собой и не отличались от показателей у пациенток репродуктивного возраста и женщин без опухолей аналогичного возраста (табл. 2).

У пациенток перименопаузального возраста активность t-PA не отличалась от наблюдавшегося у женщин без опухолей. При этом содержание t-PA было невысоким (но при близких значениях в рассматриваемых подгруппах в силу различий между ними в вариабельности показателя, статистическая значимость отличий от референсных значений наблюдалась только в случае для PTM). Это обусловило более высокие величины расчетного коэффициента у пациенток с ЛМ и PTM, не менее чем на треть превышавшие референсный показатель ($p < 0,05$) (табл. 2). Такое повышение активности единицы массы t-PA могло иметь компенсаторный характер, направленный на снижение повышенного тромбообразования, характерного для опухолевого поражения матки. При сходном содержании t-PA в сравниваемых подгруппах его активность при PTM была несколько выше, чем при ЛМ (на 27 %, $p < 0,05$ (табл. 1). По нашему мнению, это могло отражать более выраженную потребность в стимуляции антисвертывающей системы крови в случае злокачественных опухолей разных локализаций, при которых гемостаз характеризуется, как правило, более значительной гиперкоагуляцией, чем при доброкачественных опухолях [20].

Подобно отмеченному для больных репродуктивного возраста, в перименопаузальный период также обращало на себя внимание относительно невысокое содержание su-PAР (табл. 1). В случае ЛМ наблюдалось снижение уровня su-PAР в крови по сравнению с этим показателем у женщин без опухолей (в 1,8 раз, $p < 0,05$), тогда как в случае РТМ содержание su-PAР оставалось на уровне референсных значений. При этом непосредственное сравнение пациенток с ЛМ и РТМ по уровню su-PAР не выявило статистически значимого различия в силу вариабельности показателя в рассматриваемых подгруппах (коэффициенты вариации составили 67 % и 43 % соответственно при ЛМ и РТМ, $p < 0,05$). Аналогично отмеченному при анализе этого показателя у пациенток репродуктивного возраста, на данном этапе исследований вряд ли возможна всесторонняя объективная оценка невысокого уровня su-PAР у больных ЛМ и РТМ перименопаузального возраста в связи с отсутствием сведений о состоянии пула мембраносвязанной формы этого рецептора.

Аналогично наблюдавшемуся у пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста, в периоде постменопаузы активность и содержание PAI-1 у больных ЛМ и РТМ кратно превышали эти показатели в возрастной референтной подгруппе (в 4,5 раза и более, $p < 0,01$) и были сходными при сравниваемых нозологиях. При этом, в отличие от отмеченного у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, наблюдалось также и значительное повышение активности u-PA (в 3,9 и 2,6 раз при РТМ и ЛМ соответственно, $p < 0,01$), в то время как увеличение содержания урокиназы было заметно менее выраженным (на 10 % и 56 % при РТМ и ЛМ соответственно, $p < 0,05$). На фоне практического совпадения показателей PAI-1 при доброкачественном и злокачественном процессе содержание и активность u-PA в случае ЛМ более чем в 1,4 раза превышали эти показатели при РТМ ($p < 0,05$). Последнее обстоятельство, по нашему мнению, ограничивает универсальность известного положения о связи активации урокиназной системы со злокачественным опухолевым процессом [21, 22]. Более высокие показатели содержания и активности u-PA при ЛМ по сравнению с РТМ затруднительно объяснить особенностями гормонального фона исследованных патологий, поскольку имеются сведения о независимости роста как ЛМ [30], так и РТМ [16] от уровня половых стероидов в постменопаузальный период.

Содержание и активность t-PA в период постменопаузы при РТМ были соответственно в 1,4 и в 1,2 раза выше, чем при ЛМ ($p < 0,05$) (табл. 2). При этом уровень t-PA при ЛМ был снижен относительно референсного показателя на 29 % ($p < 0,05$),

а в случае РТМ – статистически значимо от него не отличался. При ЛМ, несмотря на снижение содержания t-PA, не было отмечено падения его активности, а при РТМ даже наблюдалась тенденция к повышению активности t-PA по сравнению с показателем в контрольной группе ($p < 0,1$) (табл. 2). Расчетные коэффициенты крови для t-PA при ЛМ и РТМ были выше возрастных референсных показателей (в 1,9 и в 1,7 раз соответственно), а между собой статистически не различались (табл. 2). Все это в совокупности могло указывать на компенсацию дефицита продукции t-PA при ЛМ за счет увеличения активности единицы массы этого вещества и повышение эффективности t-PA при доброкачественном и злокачественном поражении матки в постменопаузальный период.

Обращали на себя внимания различия у больных ЛМ и РТМ постменопаузального возраста по отношению активности тканевого и урокиназного активаторов плазминогена «активность t-PA/активность u-PA». В случае ЛМ это отношение было ниже, чем при РТМ, и, более того, имело минимальные значения среди показателей у всех обследованных женщин. Такой результат мог свидетельствовать о более высокой «относительной» фибринолитической активности при РТМ по сравнению с ЛМ. Действительно, известно, что внутриопухолевое кровоизлияние у больных ЛМ в постменопаузе является очень редким осложнением [31], тогда как большинство случаев рака эндометрия диагностируются на ранней стадии из-за наличия аномальных маточных кровотечений [32]. Иными словами, фибринолитические процессы при РТМ более выражены, чем при ЛМ. Причем, это было связано с нарастанием содержания t-PA по сравнению с отмеченным при ЛМ, а не с повышением активности единицы массы этого вещества, поскольку 1 нг t-PA при ЛМ демонстрировал более высокую активность, чем при РТМ.

Содержание su-PAР у пациенток постменопаузального возраста при РТМ не отличалось от отмеченного в группе условно здоровых женщин соответствующего возраста и в 1,5 раза превышало этот показатель при ЛМ, который, в свою очередь, был в 1,8 раза снижен относительно референсных значений ($p < 0,05$). Таким образом, соотношение уровней su-PAР при ЛМ и РТМ в период постменопаузы в большей степени по сравнению с другими возрастными периодами соответствовало сведениям литературы о доминировании злокачественного процесса по содержанию su-PAР [21, 22].

Следует отметить, что в подгруппах больных, находившихся в постменопаузальном периоде, было отмечено наибольшее число статистически значимых межгрупповых и внутригрупповых различий.

Таким образом, у больных постменопаузального возраста признаки активизации урокиназной системы и статистически значимые различия между показателями при ЛМ и РТМ, а также отличия от показателей у женщин других подгрупп были выражены в большей степени, чем у пациенток репродуктивного и постменопаузального возраста (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

При рассмотрении групп больных ЛМ и РТМ можно было отметить ряд различий в изменении исследованных показателей в зависимости от возраста. Так, для пациенток, страдавших ЛМ, была характерна противоположная направленность возрастной динамики активности u-PA и t-PA: если максимальная активность u-PA была зафиксирована у женщин постменопаузального возраста, то максимальная активность t-PA, напротив, была отмечена у самых молодых пациенток – женщин репродуктивного возраста (табл. 1). При этом наблюдалась реципрокность возрастных изменений активности t-PA и PAI-1 – с увеличением активности ингибитора снижалась активность указанной сериновой протеазы. Направленность же возрастных изменений активности u-PA при ЛМ практически совпадала с направленностью сдвигов в активности PAI-1, то есть формально не соответствовала характеру влияния ингибитора на активность фермента. В случае же РТМ не наблюдалось возрастных изменений активности u-PA и t-PA, а, следовательно, и какого-либо соответствия между их активностью и активностью PAI-1 (табл. 1). Выявленные различия между РТМ и ЛМ в возрастной динамике урокиназного и тканевого активаторов плазминогена и их ингибитора, по нашему мнению, могли отражать степень нарушения регуляторных взаимоотношений в фибринолитической системе при доброкачественном и злокачественном опухолевом процессе в матке и указывать на более значительный регуляторный дисбаланс при РТМ.

При ЛМ характер изменения отношения «активность t-PA/активность u-PA» в зависимости от возраста был противоположен отмеченному в референсной группе. У больных постменопаузального возраста наблюдались минимальные значения этого отношения, которые были снижены более чем в 3 раза по сравнению с показателем в референсной группе, а у женщин репродуктивного возраста данное отношение, напротив, имело максимальное значение, почти в полтора раза превышая показатель в референсной группе ($p < 0,05$) (табл. 2). В случае РТМ у женщин постменопаузального возраста также отношение «активность t-PA/активность u-PA» было снижено по сравнению с его значениями в референсной группе (примерно в 2 раза, $p < 0,05$), оставаясь все же более высоким,

чем при ЛМ ($p < 0,05$) (табл. 2). При этом значения данного показателя не различались в зависимости от возраста пациенток с РТМ.

Таким образом, при злокачественном процессе в теле матки отсутствовала возрастная динамика активности u-PA, t-PA и su-PAR, а также отношения «активность t-PA/активность u-PA», в том или ином виде имевшая место при ЛМ и в группе условно здоровых женщин. Возрастная динамика показателей состояния системы активации плазминогена при ЛМ могла быть связана с характерной для данного онкологического заболевания периодизацией влияния половых гормонов – преобладанием эффектов прогестерона в репродуктивном периоде, гиперэстрогенией в перименопаузальном возрасте и независимостью роста ЛМ от действия половых стероидов в постменопаузальном периоде [17, 29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения системы активации плазминогена при опухолях матки у женщин разного возраста обусловлена ее возможным участием в патогенезе маточных неоплазий различной природы и возрастной динамикой эндокринных процессов, оказывающих влияние на компоненты этой системы. Наше исследование показало, что любое опухолевое поражение тела матки сопровождалось значительным повышением активности PAI-1, отсутствием увеличения или даже снижением содержанием su-PAR в крови. При отсутствии изменений активности t-PA в плазме расчетный показатель t-PA (активность единицы массы фермента) был увеличен практически у всех пациенток.

Возрастные особенности исследованных параметров при ЛМ отмечались чаще, чем при РТМ, что могло быть обусловлено преобладающим влиянием эстрогенов или прогестерона у пациенток разного возраста, и отражать более благоприятное состояние системной и локальной гормональной регуляции в случае доброкачественного опухолевого процесса. Что касается особенностей, связанных с природой опухолей, то наиболее выраженные отличия содержания и активности компонентов системы активации плазминогена отмечались у пациенток репродуктивного и постменопаузального возраста, характеризующихся устойчивым гормональным фоном. В репродуктивном периоде при РТМ активность и содержанием PAI-1, а также уровень t-PA в крови были больше, чем при ЛМ. В постменопаузальном периоде увеличение содержания и активности u-PA при ЛМ оказалось более значительным, чем при РТМ, тогда как активность и содержание t-PA, а также концентрация su-PAR в крови при РТМ были выше, чем при ЛМ.

Таким образом, показана связь изменений в системе активации плазминогена с характером опухолевого процесса в матке и возрастом пациенток, определяющим особенности гормональной регуляции организма, которые наиболее выражены в пе-

риод постменопаузы. Полученные результаты могут быть использованы при разработке эффективных схем противоопухолевого лечения и уточнении мишеней таргетной терапии у больных ЛМ и РТМ разного возраста.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, И. В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023, 275 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el-versiya_compressed.pdf. Дата обращения: 19.08.2024.
2. Чернобровкина А. Е. Заболеваемость злокачественными новообразованиями женской половой сферы населения Санкт-Петербурга. Здоровье населения и среда обитания. 2022;30(1):29–35. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-1-29-35>
3. Colombo N, Lorusso D, Monk BJ, Slomovitz B, Hasegawa K, Nogueira-Rodrigues A, et al. Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients with Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab. *Oncologist*. 2024 Jan 5;29(1):25–35. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad201>
4. Шаповалова А. И. Лейомиома матки и репродукция. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;68(1):93–101. <https://doi.org/10.17816/jowd68193-101>
5. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Apr;149(1):3–9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
6. Kim K, Kim S, Ahn T, Kim H, Shin SJ, Choi CH, et al. A differential diagnosis between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma using transcriptome analysis. *BMC Cancer*. 2023 Dec 8;23(1):1215. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11394-0>
7. Гончарова М. А., Петров Ю. А. Миома матки: современные направления хирургического лечения. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019;11:70–74.
8. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 6;22(16):8483. <https://doi.org/10.3390/ijms22168483>
9. Сушинская Т. В., Стуклов Н. И., Доброхотова Ю. Э. Диагностическая значимость скрининговых исследований системы гемостаза для стадирования рака шейки матки. Тромбоз, гемостаз и реология. 2018;4(74):99–104. <https://doi.org/10.25555/thr.2018.2.0843>
10. Hammouda A, Souilah S, Ferhat-Hamida MY, Amir ZC, Aouichat-Bouguerra S, Hariti G. Activation de la coagulation chez des patients atteints du cancer du poumon [Activation of coagulation in patients with lung cancer]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019 Jun 1;77(3):272–280. French. <https://doi.org/10.1684/abc.2019.1445>
11. Bharadwaj AG, Holloway RW, Miller VA, Waisman DM. Plasmin and Plasminogen System in the Tumor Microenvironment: Implications for Cancer Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 12;13(8):1838. <https://doi.org/10.3390/cancers13081838>
12. Madunić J. The Urokinase Plasminogen Activator System in Human Cancers: An Overview of Its Prognostic and Predictive Role. *Thromb Haemost*. 2018 Dec;118(12):2020–2036. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675399>
13. Fang L, Xu Q, Qian J, Zhou JY. Aberrant Factors of Fibrinolysis and Coagulation in Pancreatic Cancer. *Onco Targets Ther*. 2021 Jan 6;14:53–65. <https://doi.org/10.2147/ott.s281251>
14. Zhu C, Jiang L, Xu J, Ren A, Ju F, Shu Y. The urokinase-type plasminogen activator and inhibitors in resectable lung adenocarcinoma. *Pathol Res Pract*. 2020 Apr;216(4):152885. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152885>
15. Kanno Y. The uPA/uPAR System Orchestrates the Inflammatory Response, Vascular Homeostasis, and Immune System in Fibrosis Progression. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 16;24(2):1796. <https://doi.org/10.3390/ijms24021796>
16. Берштейн Л. М. Рак эндометрия, эстрогены и метаболический синдром: сценарий усложняется. Вопросы онкологии. 2014;60(3):254–262.
17. Щукина Н. А., Буянова С. Н., Кондриков Н. И., Тихомирова А. С., Барина И. В., Шеина Е.Н. Клинико-морфологические аспекты лейомиомы матки у молодых женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(1):21–27. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616121-27>
18. Caslén B, Urano S, Ny T. Progesterone regulation of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) antigen and mRNA levels in human endometrial stromal cells. *Thromb Res*. 1992 Apr 1;66(1):75–87. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(92\)90157-6](https://doi.org/10.1016/0049-3848(92)90157-6)
19. Hwangbo Y, Lee MR, Cheong HT, Yang BK, Park CK. Effects of Progesterone and 17β-Estradiol under Presence or Absence of FBS on Plasminogen Activators Activity in Porcine Uterine Epithelial Cells. *Dev Reprod*. 2018 Dec;22(4):309–318. <https://doi.org/10.12717/dr.2018.22.4.309>

20. Zhou X, Zeng L, Liu Sh, Tang N. Differentiating benign and malignant neoplasms: A new role for coagulation and fibrinolysis indicators. Preprint. 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3434892/v1>
21. Кугаевская Е. В., Гуреева Т. А., Тимошенко О. С., Соловьева Н. И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). Общая реаниматология. 2018;14(6):61–79. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-6-61-79>
22. Ostheimer C, Evers C, Bache M, Reese T, Vordermark D. Prognostic implications of the co-detection of the urokinase plasminogen activator system and osteopontin in patients with non-small-cell lung cancer undergoing radiotherapy and correlation with gross tumor volume. *Strahlenther Onkol.* 2018 Jun;194(6):539–551. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1255-1>
23. Keragala CB, Woodruff TM, Liu Z, Niego B, Ho H, McQuilten Z, Medcalf RL. Tissue-Type Plasminogen Activator and Tenecteplase-Mediated Increase in Blood Brain Barrier Permeability Involves Cell Intrinsic Complement. *Front Neurol.* 2020 Dec 8;11:577272. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.577272>
24. Каплиева И. В., Захарченко В. Р., Франциянц Е. М., Вереникина Е. В., Гуськова Н. К., Погорелова Ю. А., и др. Возрастные особенности фибринолитической системы крови у женщин с лейомиомами матки. Современные проблемы науки и образования. 2024;3:1. <https://doi.org/10.17513/spno.33364>
25. Шишкина О. Г., Неродо Г. А., Моисеенко Т. И., Адамян М. Л. Особенности баланса половых стероидов у больных раком тела матки активной и поздней фаз репродуктивного периода. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2011;1(161):118–121.
26. Kubala MH, Punj V, Placencio-Hickok VR, Fang H, Fernandez GE, Sposto R, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Promotes the Recruitment and Polarization of Macrophages in Cancer. *Cell Rep.* 2018 Nov 20;25(8):2177–2191.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.082>
27. Бицадзе В. О., Акиншина С. В., Хизроева Д. Х., Макацария Н. А., Стулева Н. С., Машкова Т. М. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014;8(2):79–88.
28. Li Santi A, Napolitano F, Montuori N, Ragno P. The Urokinase Receptor: A Multifunctional Receptor in Cancer Cell Biology. Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 16;22(8):4111. <https://doi.org/10.3390/ijms22084111>
29. Веселова Ю. И., Баринов С. В., Мозговой С. И., Василенко Л. Н. Клинико-морфологическая характеристика лейомиомы матки у женщин перименопаузального возраста. Омский научный вестник. 2010;1(94):176–179.
30. Tanioka S, Asano R, Wakabayashi R, Hayashi H, Shigeta H. Possible significance of degeneration and decreased expression of progesterone receptor in postmenopausal uterine leiomyoma. *BMC Womens Health.* 2022 Aug 16;22(1):346. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01924-6>
31. Abdelazim IA, Abu-Faza M, Zhurabekova G, Svetlana S, Nusair B. Intra-leiomyoma hemorrhage in postmenopausal woman presented with acute abdominal pain. *J Family Med Prim Care.* 2018 Sep-Oct;7(5):1129–1132. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_215_18
32. Boeckstaens S, Dewalheyns S, Heremans R, Vikram R, Timmerman D, Van den Bosch T, Verbakel JY. Signs and symptoms associated with uterine cancer in pre- and postmenopausal women. *Heliyon.* 2020 Nov 4;6(11):e05372. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05372>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, Lisichnikova IV. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre; 2023, 275 p. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf. Accessed: 19.08.2024.
2. Chernobrovkina AE The incidence of malignant tumors of the female reproductive system in St. Petersburg. *Public Health and Life Environment.* 2022;30(1):29–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-1-29-35>
3. Colombo N, Lorusso D, Monk BJ, Slomovitz B, Hasegawa K, Nogueira-Rodrigues A, et al. Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients with Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab. *Oncologist.* 2024 Jan 5;29(1):25–35. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad201>
4. Shapovalova AI. Uterine fibroid and reproduction. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(1):93–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/jowd68193-101>
5. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Apr;149(1):3–9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
6. Kim K, Kim S, Ahn T, Kim H, Shin SJ, Choi CH, et al. A differential diagnosis between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma using transcriptome analysis. *BMC Cancer.* 2023 Dec 8;23(1):1215. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11394-0>

7. Goncharova MA, Petrov YuA. Uterine myoma: modern directions of surgical treatment. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2019;11:70–74. (In Russ.).
8. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 6;22(16):8483. <https://doi.org/10.3390/ijms22168483>
9. Sushinskaya TV, Stuklov NI, Dobrokhotova YuE. Diagnostic significance of hemostasis screening tests for staging of cervical cancer. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2018;2(74):99–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.25555/thr.2018.2.0843>
10. Hammouda A, Souilah S, Ferhat-Hamida MY, Amir ZC, Aouichat-Bouguerra S, Hariti G. Activation de la coagulation chez des patients atteints du cancer du poumon [Activation of coagulation in patients with lung cancer]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019 Jun 1;77(3):272–280. French. <https://doi.org/10.1684/abc.2019.1445>
11. Bharadwaj AG, Holloway RW, Miller VA, Waisman DM. Plasmin and Plasminogen System in the Tumor Microenvironment: Implications for Cancer Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 12;13(8):1838. <https://doi.org/10.3390/cancers13081838>
12. Madunić J. The Urokinase Plasminogen Activator System in Human Cancers: An Overview of Its Prognostic and Predictive Role. *Thromb Haemost*. 2018 Dec;118(12):2020–2036. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675399>
13. Fang L, Xu Q, Qian J, Zhou JY. Aberrant Factors of Fibrinolysis and Coagulation in Pancreatic Cancer. *Onco Targets Ther*. 2021 Jan 6;14:53–65. <https://doi.org/10.2147/ott.s281251>
14. Zhu C, Jiang L, Xu J, Ren A, Ju F, Shu Y. The urokinase-type plasminogen activator and inhibitors in resectable lung adenocarcinoma. *Pathol Res Pract*. 2020 Apr;216(4):152885. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152885>
15. Kanno Y. The uPA/uPAR System Orchestrates the Inflammatory Response, Vascular Homeostasis, and Immune System in Fibrosis Progression. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 16;24(2):1796. <https://doi.org/10.3390/ijms24021796>
16. Berstein LM. Endometrial cancer, estrogens and metabolic syndrome: scenario becomes more complicated. *Problems in Oncology*. 2014;60(3):254–262. (In Russ.).
17. Shchukina NA, Buyanova SN, Kondrikov NI, Tikhomirova AS, Barinova IV, Sheina EN. Uterine leiomyoma in young women: clinical and morphological aspects. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(1):21–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush201616121-27>
18. Casslén B, Urano S, Ny T. Progesterone regulation of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) antigen and mRNA levels in human endometrial stromal cells. *Thromb Res*. 1992 Apr 1;66(1):75–87. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(92\)90157-6](https://doi.org/10.1016/0049-3848(92)90157-6)
19. Hwangbo Y, Lee MR, Cheong HT, Yang BK, Park CK. Effects of Progesterone and 17β-Estradiol under Presence or Absence of FBS on Plasminogen Activators Activity in Porcine Uterine Epithelial Cells. *Dev Reprod*. 2018 Dec;22(4):309–318. <https://doi.org/10.12717/dr.2018.22.4.309>
20. Zhou X, Zeng L, Liu Sh, Tang N. Differentiating benign and malignant neoplasms: A new role for coagulation and fibrinolysis indicators. Preprint. 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3434892/v1>
21. Kugaevskaya EV, Gureeva TA, Timoshenko OS, Solovyeva NI. Urokinase-type plasminogen activator system in norm and in life-threatening processes (review). *General Reanimatology* 2018;14(6):61–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-6-61-79>
22. Ostheimer C, Evers C, Bache M, Reese T, Vordermark D. Prognostic implications of the co-detection of the urokinase plasminogen activator system and osteopontin in patients with non-small-cell lung cancer undergoing radiotherapy and correlation with gross tumor volume. *Strahlenther Onkol*. 2018 Jun;194(6):539–551. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1255-1>
23. Keragala CB, Woodruff TM, Liu Z, Niego B, Ho H, McQuilten Z, Medcalf RL. Tissue-Type Plasminogen Activator and Tenecteplase-Mediated Increase in Blood Brain Barrier Permeability Involves Cell Intrinsic Complement. *Front Neurol*. 2020 Dec 8;11:577272. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.577272>
24. Kaplieva IV, Zakharchenko VR, Frantsiyants EM, Verenikina EV, Guskova NK, Pogorelova YA, et al. Age-related characteristics of the blood fibrinolytic system in women with uterine fibroid. *Modern Problems of Science and Education*. 2024;3:1. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.33364>
25. Shishkina OG, Nerodo GA, Moiseenko TI, Adamyan ML. Properties of balance of sexual steroids at sick of uterus cancer in active and late phase of reproductive period. *Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences*. 2011;1(161):118–121. (In Russ.).
26. Kubala MH, Punj V, Placencio-Hickok VR, Fang H, Fernandez GE, Sposto R, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Promotes the Recruitment and Polarization of Macrophages in Cancer. *Cell Rep*. 2018 Nov 20;25(8):2177–2191.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.082>
27. Bitsadze VO, Akinshina SV, Khizroeva JKh, Makatsariya NA, Stuleva NS, Mashkova TYa. THE Pathogenetic basis for using natural progesterone therapy in obstetric practice. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(2):79–88. (In Russ.).
28. Li Santi A, Napolitano F, Montuori N, Ragno P. The Urokinase Receptor: A Multifunctional Receptor in Cancer Cell Biology. Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16;22(8):4111. <https://doi.org/10.3390/ijms22084111>

29. Veselova Yul, Barinov SV, Mozgovoy SI, Vasilenko LN. The clinical and morphological characteristics of uterine leiomyoma in women in pause changing age. *Omsk Scientific Bulletin* 2010;1(94):176–179. (In Russ.).
30. Tanioka S, Asano R, Wakabayashi R, Hayashi H, Shigeta H. Possible significance of degeneration and decreased expression of progesterone receptor in postmenopausal uterine leiomyoma. *BMC Womens Health*. 2022 Aug 16;22(1):346.
<https://doi.org/10.1186/s12905-022-01924-6>
31. Abdelazim IA, Abu-Faza M, Zhurabekova G, Svetlana S, Nusair B. Intra-leiomyoma hemorrhage in postmenopausal woman presented with acute abdominal pain. *J Family Med Prim Care*. 2018 Sep-Oct;7(5):1129–1132.
https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_215_18
32. Boeckstaens S, Dewalheyns S, Heremans R, Vikram R, Timmerman D, Van den Bosch T, Verbakel JY. Signs and symptoms associated with uterine cancer in pre- and postmenopausal women. *Heliyon*. 2020 Nov 4;6(11):e05372.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05372>

Информация об авторах:

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, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Web of Science ResearcherID: AAE-3540-2019

Жукова Галина Витальевна ✉ – д.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/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2018

Захарченко Виктория Рубеновна – биолог клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0245-6258>; SPIN: 7349-2226, AuthorID: 1213013

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, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Вереникина Екатерина Владимировна – д.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Погорелова Юлия Александровна – 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/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Web of Science ResearcherID: AAE-4168-2022

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, Author ID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500, Web of Science ResearcherID: AAF-3998-2019

Козель Юлия Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии №1 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

Максимова Наталья Александровна – д.м.н., профессор, заведующая радиоизотопной лабораторией с группой УЗИ-диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0400-0302>, SPIN: 1785-9046, AuthorID: 375005, Scopus Author ID: 57211495326, Web of Science ResearcherID: AAT-9775-2020

Ильченко Мария Геннадиевна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9126-0646>, SPIN: 2856-7946, AuthorID: 734046

Агаркова Елена Игоревна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9243-1665>, SPIN: 3467-4388, AuthorID: 734058

Егорова Анна Сергеевна – врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7139-1956>, SPIN: 6204-5624, AuthorID: 799247

Information about authors:

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Web of Science ResearcherID: AAE-3540-2019

Galina V. Zhukova ✉ – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2018

Victoria R. Zakharchenko – biologist at Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0245-6258>; SPIN: 7349-2226, AuthorID: 1213013

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Ekaterina V. Verenikina – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Oncogenecology National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Web of Science ResearcherID: AAE-4168-2022

Polina S. Kachesova – Research Associate of the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500, Web of Science ResearcherID: AAF-3998-2019

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

Nataly A. Maximova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Radioisotope Laboratory with Ultrasonic Diagnostics Group, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0400-0302>, SPIN: 1785-9046, AuthorID: 375005, Scopus Author ID: 57211495326, Web of Science ResearcherID: AAT-9775-2020

Maria G. Ilchenko – Cand. Sci. (Medicine), radiologist at Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9126-0646>, SPIN: 2856-7946, AuthorID: 734046

Elena I. Agarkova – Cand. Sci. (Medicine), radiologist at Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9243-1665>, SPIN: 3467-4388, AuthorID: 734058

Anna S. Egorova – radiologist at Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7139-1956>, SPIN: 6204-5624, AuthorID: 799247

Участие авторов:

Каплиева И. В. – научное руководство исследованием, анализ результатов и сведений литературы, написание текста, научное редактирование;
Жукова Г. В. – анализ результатов, поиск и анализ литературы по теме исследования, написание текста;
Захарченко В. Р. – клинико-лабораторные исследования у онкогинекологических больных, обработка полученных данных, оформление работы;
Франциянц Е. М. – концепция исследования в соответствии с темами госзадания, общее руководство, научное редактирование;
Вереникина Е. В. – руководство клинической частью исследования, научное редактирование;
Погорелова Ю. А. – проведение ИФА, статистическая обработка результатов;
Качесова П. С. – статистическая обработка результатов, поиск литературы по теме исследования;
Козель Ю. Ю. – анализ зарубежной литературы по теме исследования, научное редактирование;
Макимова Н. А. – руководство клинико-диагностическими исследованиями у онкогинекологических больных;
Ильченко М. Г. – участие в формировании возрастных подгрупп исследованных больных, клинико-диагностические исследования больных репродуктивного возраста;
Агаркова Е. И. – клинико-диагностические исследования больных перименопаузального возраста;
Егорова А. С. – клинико-диагностические исследования больных постменопаузального возраста.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kaplieva I. V. – scientific management of the research, analysis of the results and literature data, writing the text, scientific editing;
Zhukova G. V. – analysis of results, search and analysis of literature on the research topic, writing a text;
Zakharchenko V. R. – clinical and laboratory studies in oncogynecological patients, processing of the obtained data, registration of the work;
Frantsiyants E. M. – the concept of research in accordance with the topics of the state assignment, general guidance, scientific editing;
Verenikina E. V. – management of the clinical part of the study, scientific editing;
Pogorelova Yu. A. – conducting ELISA, statistical processing of results;
Kachesova P. S. – statistical processing of results, search for literature on the research topic;
Kozel Yu. Yu. – analysis of foreign literature on the research topic, scientific editing;
Maximova N. A. – management of clinical and diagnostic studies in oncogynecological patients;
Ilchenko M. G. – participation in the formation of age subgroups of the studied patients, clinical and diagnostic studies of patients of reproductive age;
Agarkova E. I. – clinical and diagnostic studies of patients of perimenopausal age;
Egorova A. S. – clinical and diagnostic studies of postmenopausal patients.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у мышей с карциномой Льюис на фоне индуцированного гипертиреоза

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина✉, И. В. Каплиева, И. В. Нескубина, Е. И. Сурикова, А. И. Шихлярова, Л. К. Трепитати, М. А. Гусарева, И. А. Удаленкова, Е. О. Васильева, Н. Д. Черярина, В. В. Позднякова

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

✉ valerryana@yandex.ru

Аннотация

Тиреоидные гормоны (ТГ) оказывают влияние на процессы пролиферации и дифференцировки клеток, но их роль в процессах канцерогенеза противоречива.

Цель исследования. Изучить влияние индуцированного гипертиреоза у мышей обоего пола с перевитой карциномой Льюис (LLC) на активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (ГГТ).

Материалы и методы. Экспериментальной моделью служили разнополые мыши линии C57BL/6 с подкожно перевитой LLC на фоне индуцированного гипертиреоза (основная группа). Использовали две контрольные группы: контрольная группа I – мыши с индуцированным лиотиронином натрия гипертиреозом и контрольная группа II – мыши с подкожно перевитой LLC. На 25-е сутки после перевивки опухоли в гомогенатах органов ГГТ и в сыворотке крови определяли уровень тиреотропин-рилизинг гормона (ТРГ), тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), общего и свободного тироксина (Т4, FT4).

Результаты. У самок мышей гипертиреоз вызвал повышение уровня ТРГ в гипоталамусе и снижение ТТГ в гипофизе; у самцов – снижение ТРГ только в гипоталамусе. В контрольной группе II развился синдром эутиреоидного расстройства: у мышей обоих полов в сыворотке крови установлено снижение уровней Т4 и FT4 на фоне неизменного уровня Т3 и повышение содержания ТТГ только у самок. У самок основной группы повышение уровня ТТГ в щитовидной железе вызывало у 73 % животных снижение содержания Т3 на фоне нормального уровня Т4 и повышенного FT4, у 27 % самок уровень Т3 возрастал. У самцов же в 73 % наблюдений уровень Т3 был повышен на фоне высоких значений Т4 и FT4 и неизменном уровне ТТГ. В образцах кожи и LLC у мышей основной группы отмечен рост уровня Т3.

Заключение. Рост LLC на фоне гипертиреоза – процесс с многофакторным воздействием. Высокие показатели Т3 в сыворотке крови и коже стимулировали пролиферацию клеток опухоли, что приводило к формированию подкожных опухолей большего объема у мышей основной группы. Половые различия в реакции ГГТ свидетельствуют о различных механизмах, реализующих патологические процессы.

Ключевые слова:

гипертиреоз, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось, карцинома Льюис, опухоль, сыворотка крови

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Сурикова Е. И., Шихлярова А. И., Трепитати Л. К., Гусарева М. А., Удаленкова И. А., Васильева Е. О., Черярина Н. Д., Позднякова В. В. Особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у мышей с карциномой Льюис на фоне индуцированного гипертиреоза. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 38-53. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-3> EDN: TQXOJK

Для корреспонденции: Бандовкина Валерия Ахтямовна – д. б. н., ведущий 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: valerryana@yandex.ru

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

Соблюдение этических стандартов: работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), 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». Протокол исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 28.06.2022, протокол этического комитета № 7/206. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

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 19.03.2024; одобрена после рецензирования 05.08.2024; принята к публикации 27.08.2024.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Сурикова Е. И., Шихлярова А. И., Трепитати Л. К., Гусарева М. А., Удаленкова И. А., Васильева Е. О., Черярина Н. Д., Позднякова В. В., 2024

Features of the functioning of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in mice with Lewis carcinoma on the background of induced hyperthyroidism

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina[✉], I. V. Kaplieva, I. V. Neskubina, E. I. Surikova, A. I. Shikhlyarova, L. K. Trepitaki, M. A. Gusareva, I. A. Udalenkova, E. O. Vasilieva, N. D. Cheryarina, V. V. Pozdnyakova

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

✉ valerryana@yandex.ru

Abstract

Thyroid hormones (TH) influence the processes of cell proliferation and differentiation, but their role in the processes of carcinogenesis is contradictory.

The purpose of the study. To study the effect of induced hyperthyroidism in mice of both sexes with intertwined Lewis carcinoma (LLC) on the activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis (GGT).

Materials and methods. The experimental model was mixed-sex mice of the C57BL/6 line with subcutaneously transplanted LLC on the background of induced hyperthyroidism (main group). Two control groups were used: control group I – mice with sodium liothyronine-induced hyperthyroidism and control group II – mice with subcutaneously transplanted LLC. On the 25th day after tumor transplantation, the level of thyrotropin-releasing hormone (TRH), thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), total and free thyroxine (T4, FT4) was determined in the homogenates of GGT organs and in blood serum.

Results. In female mice, hyperthyroidism caused an increase in the level of TRH in the hypothalamus and a decrease in TSH in the pituitary gland; in males, a decrease in TRH only in the hypothalamus. In control group II, euthyroid disorder syndrome developed: In mice of both sexes, serum levels of T4 and FT4 were found to decrease against the background of unchanged T3 levels and an increase in TSH content only in females. In the females of the main group, an increase in the level of TSH in the thyroid gland caused a decrease in T3 content in 73 % of animals against the background of normal T4 and elevated FT4 levels, in 27 % of females the T3 level increased. In males, in 73 % of the observations, the T3 level was increased against the background of high T4 and FT4 values and unchanged TSH levels. In the skin and LLC samples of the mice of the main group, an increase in T3 levels was noted.

Conclusion. The growth of LLC against the background of hyperthyroidism is a process with multifactorial effects. High levels of T3 in blood serum and skin stimulated the proliferation of tumor cells, which led to the formation of subcutaneous tumors of a larger volume in the mice of the main group. Sex differences in the GGT response indicate different mechanisms that implement pathological processes.

Keywords:

hyperthyroidism, hypothalamic-pituitary-thyroid axis, Lewis carcinoma, tumor, serum

For citation: Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Surikova E. I., Shikhlyarova A. I., Trepitaki L. K., Gusareva M. A., Udalenkova I. A., Vasilieva E. O., Cheryarina N. D., Pozdnyakova V. V. Features of the functioning of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in mice with Lewis carcinoma on the background of induced hyperthyroidism. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(3): 38-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-3> EDN: TQXOJK

For correspondence: Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory for the Study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: valerryana@yandex.ru

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

Compliance with ethical standards: experiment with animals was carried out in accordance with the rules of the «European Convention for the Protection of Animals Used in Experiments» (Directive 86/609/EEC), as well as in accordance with the «International Recommendations for conducting Biomedical research using animals» and Order No. 267, Russian Federation Ministry of Health, dated June 19, 2003 «On approval of laboratory safety rules practices». The protocol of the study was approved by the Bioethics Commission of the NMRC for Oncology of the Russian Federation Ministry of Health, dated 06/28/2022, Protocol of the Ethics Committee No. 7/206. Manipulations with animals were performed in the box in compliance with the generally accepted rules of asepsis and antiseptics.

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 19.03.2024; approved after reviewing 05.08.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гормоны щитовидной железы (ТГ) являются эндокринными мессенджерами, необходимыми для нормального развития и функционирования организма. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная (ГГТ) ось поддерживает почти постоянную концентрацию ТГ в крови. Однако периферические ткани и центральная нервная система (ЦНС) контролируют внутриклеточную доступность ТГ, это означает, что циркулирующие концентрации ТГ не полностью отражают то, что доступно тканям. Транспортёры гормонов, деиодиназы и рецепторы ТГ могут контролировать специфическую для тканей чувствительность к их количеству. Кроме того, механизм, посредством которого рецепторы ТГ регулируют экспрессию гена-мишени, может варьировать в зависимости от генного, тканевого и клеточного уровней [1].

ГГТ регуляторная ось контролируется классическим эндокринным циклом обратной связи: тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ) высвобождается на уровне гипоталамуса и стимулирует гипофиз для выделения тиреотропного гормона (ТТГ). В свою очередь, ТТГ стимулирует синтез гормонов в щитовидной железе. Прогормонный тироксин превращается в периферических тканях в активный гормон трийодтиронин (Т3). Предполагается, что ГГТ ось имеет фиксированное заданное значение, направленное на индивидуально определенные концентрации сывороточных гормонов щитовидной железы. Однако исследования показали, что эти концентрации в сыворотке крови могут зависеть от воздействия факторов окружающей среды, например, особенностей питания или воспалительных стимулов [2].

Динамическое взаимодействие между ТРГ гипоталамуса и ТТГ гипофиза, а также эффекты обратной связи циркулирующих ТГ на уровне гипоталамуса и гипофиза приводят к удивительно стабильной утренней концентрации ТТГ в крови и, следовательно, к небольшим изменениям концентрации циркулирующих ТГ в условиях нормально функционирующего организма [3].

Гипертиреоз – синдром, обусловленный гиперфункцией щитовидной железы, проявляющийся повышением содержания ТГ в крови и тканях. ТГ обладают общими физиологическими свойствами, такими как стимуляция роста и развития организма, рост и дифференцировка тканей, повышение потребностей тканей в кислороде и другими. Некоторые исследователи рассматривают избыток ТГ как потенциальный и предотвратимый фактор риска развития рака [4].

ТГ специфически воздействуют на мембранные и ядерные рецепторы, приводя к активации различных путей канцерогенеза, стимулируя рост клеток

и ангиогенез, ингибируя апоптоз. Например, Т3 может активировать канцерогенный путь фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K) через рецептор ТГ, что приводит к транскрипции целевого гена и сверхэкспрессии α -субъединицы фактора-1 α – HIF-1 α , индуцируемого гипоксией. Это среда, адаптированная к гипоксии и ангиогенезу, имеет решающее значение для роста опухолевых клеток, инвазии и метастазирования [5].

Изменение концентрации циркулирующих в крови ТГ часто выявляют в связи с тяжелыми соматическими заболеваниями и инфекциями, что может быть ответом организма, как правило компенсаторно-приспособительного характера, на угрожающие гомеостазу факторы и в этом случае нарушения уровня ТГ не связаны с заболеваниями щитовидной железы [6]. Большинство исследований синдрома эутиреоидного расстройства связывают с соматическими патологиями, инфекциями, голоданием, и только немногие – с ростом злокачественных опухолей [7]. Кроме того, лишь в немногих экспериментальных работах проводили исследования одновременно на самцах и самках. Поэтому существуют разрозненные данные об отличиях в реакции ГГТ оси на различные воздействия, в том числе и рост опухоли, в зависимости от пола животных [8–11].

Цель исследования: изучить влияние индуцированного гипертиреоза у мышей обоего пола с перенесенной карциномой Льюис на активность ГГТ оси.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа проведена на самках и самцах мышей C57BL6, массой тела 22–25 г ($n = 56$). Животные были получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область, Российская Федерация) и содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), а также в соответствии с «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 28.06.2022, протокол этического комитета № 7/206. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

Животные были распределены на группы. Контрольная группа I ($n = 16$) – мыши с гипертиреозом,

который моделировали введением лиотиронина натрия (Тиромель, Турция) внутривенно в дозе 20 мкг на 100 г массы мыши в 0,5 мл физиологического раствора ежедневно в течение всего эксперимента. Контрольная группа II ($n = 16$) – мыши с подкожно перевитой карциномой Льюис (LLC) в дозе 2 млн клеток в 0,5 мл физиологического раствора. Основная группа ($n = 24$) – мыши с подкожно перевитой LLC в дозе 2 млн клеток в 0,5 мл физиологического раствора на фоне индуцированного гипертиреоза. Гипертиреоз у животных подтверждали определением содержания в сыворотке крови ТГ и ТТГ. Также использовали интактных мышей обоего пола по 10 особей в группе.

Животных с опухолями декапитировали на 25-е сутки от момента перевивки опухоли. В 1 % гомогенатах гипофиза и гипоталамуса, в 10 % гомогенатах кожи и опухоли с использованием стандартных РИА и ИФА наборов определяли уровни ТРГ, ТТГ, общих форм трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), свободной формы тироксина (FT4) (Cussabio, Китай; Immunotech, Чехия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы «Statistica 10». Данные оценивали на соответствие нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Оценка достоверности различий между показателями в сравниваемых группах осуществлялась параметрическим методом по t – критерию Стьюдента и непараметрическим методом по критерию Манна – Уитни в зависимости

от наличия или отсутствия нормальности распределения. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего. Уровень статистической значимости соответствовал $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У мышей основной группы средние объемы опухолей более чем в 2 раза превышали объемы, регистрируемые в контрольной группе II, а продолжительность жизни была в среднем в 1,3 раза меньше ($p < 0,05$) (рисунок).

В табл. 1 представлены результаты изучения уровня ТГ и ТТГ в сыворотке крови различных групп животных.

В сыворотке крови мышей контрольной группы I отмечалось состояние гипертиреоза, заключающееся в снижении уровня ТТГ 9,0 раз у самцов и в 1,6 раз у самок и повышении уровня Т3 в 1,8 раза у самцов и в 2,0 раза у самок (табл. 1). При этом не обнаружено изменения уровня Т4 у самок, тогда как у самцов повышение Т3 сопровождалось снижением Т4 в 2,2 раза. Содержание FT4 уменьшалось в крови и у самцов в 3,2 раза, и у самок в 1,3 раза.

У самок мышей с карциномой Льюис уровень ТТГ в сыворотке крови превышал показатель у интактных животных в 3,5 раза, у самцов не имел достоверных отличий. Содержание Т3 у животных обоего пола не было изменено, а уровни Т4 и FT4 оказались несколько сниженным: у самок в среднем в 1,6 раза,

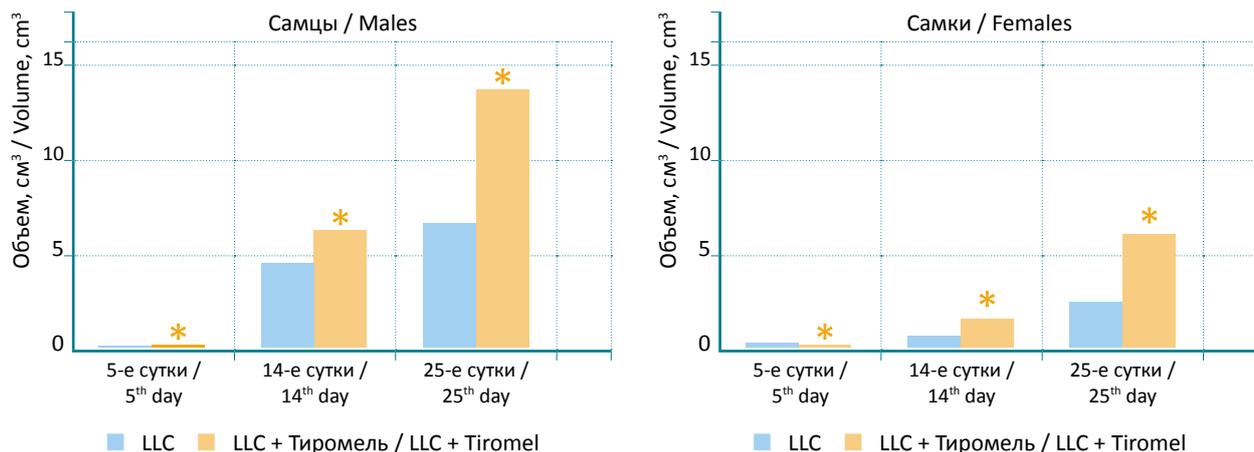


Рисунок. Динамика объема подкожных опухолевых узлов карциномы легкого Льюис у мышей линии C57BL/6 обоего пола на фоне гипертиреоза и эутиреоза

Примечание: * – статистически значимые различия по отношению к уровню в группе эутиреоидных животных с карциномой Льюис соответствующего пола. LLC – карцинома Льюис.

Figure. Dynamics of volume of subcutaneous tumor nodes of Lewis lung carcinoma in C57BL/6 mice of both sexes on the background of hyperthyroidism and euthyroidism

Note: * – statistically significant differences in relation to the level in the group of euthyroid animals of the corresponding sex. LLC – Lewis lung carcinoma.

у самцов в 1,2 раза и 1,9 раза соответственно, т.е. имел место low T4 синдром или так называемый синдром эутиреоидного расстройства по типу гипотиреоза T4 (табл. 1).

В сыворотке крови мышей с карциномой Льюис, растущей на фоне гипертиреоза, уровень ТТГ был снижен относительно интактных животных: у самок в 2,0 раза, у самцов в 6,4 раза, а уровень Т3, напротив, повышен в 3,8 и 2,1 раза соответственно. Вместе с тем, на фоне выраженного гипертиреоза Т3 у самок имело место снижение содержания Т4 и FT4 в 1,7 раза и 1,8 раза соответственно, а у самцов в 2,1 раза снижен был только Т4. Очевидно, что наряду с гипертиреозом Т3 имел место low T4 синдром или так называемый синдром эутиреоидного расстройства, который отмечен и при росте карциномы Льюис на фоне эутиреоза.

Поскольку экспрессия ТГ регулируется гипоталамусом и гипофизом, были изучены уровни ТРГ в тканях гипоталамуса и ТТГ в тканях гипофиза (табл. 2).

В ткани гипоталамуса мышей контрольной группы I уровень ТГ-рилизинга имел разнонаправленные изменения в зависимости от пола мышей: у самцов показатель был снижен относительно значений у интактных самцов в 2,1 раза, у самок, напротив, повышен в 2,0 раза (табл. 2). При этом уровень ТТГ в тканях гипофиза у самцов не изменялся, а у самок был снижен в 1,5 раза ($p = 0,0003$). Очевидно, что и у самцов, и у самок функционирование центрального звена регуляции ГГТ оси было нарушено.

В контрольной группе II также отмечено разнонаправленное содержание ТРГ в тканях гипоталамуса: у самцов уровень был выше значений у интактных животных в 1,3 раза, а у самок – ниже в 1,5 раза (табл. 2). При этом уровень ТТГ в тканях гипофиза самцов не изменялся, а у самок был ниже значений у животных аналогичного пола в 1,4 раза. В этой группе животных рост карциномы Льюис вызывал дисфункцию центрально звена регуляции ГГТ оси только у самцов, но не у самок.

Таблица 1. Уровень ТГ в сыворотке крови мышей при различных состояниях
Table 1. The level of TH in the blood serum of mice in various conditions

Группы / Groups	ТТГ, мМЕ/л / TSH, mIU/L	Т3, нмоль/л / T3, nmol/L	Т4, нмоль/л / T4, nmol/L	FT4, пмоль/л / FT4, pmol/L
Самки / Female mice				
Интактные / Intacts	0,14 ± 0,008 $p^3 = 0,0005$	1,74 ± 0,11	33,8 ± 5,3 $p^3 = 0,0000$	14,1 ± 1,4
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control (hyperthyroidism)	0,09 ± 0,008 $p^1 = 0,0009$ $p^3 = 0,0000$	3,4 ± 0,55 $p^1 = 0,0120$	25,8 ± 3,6	10,6 ± 0,85 $p^3 = 0,0000$
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,49 ± 0,07 $p^1 = 0,0005$ $p^3 = 0,0002$	1,4 ± 0,13 $p^3 = 0,0148$	21,4 ± 1,7 $p^1 = 0,0482$ $p^3 = 0,0000$	8,9 ± 0,56 $p^1 = 0,0040$
Основная (гипертиреоз + LLC) / Main (hyperthyroidism)	0,07 ± 0,01 $p^1 = 0,0003$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	6,6 ± 0,5 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0009$	20,4 ± 1,9 $p^1 = 0,0365$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0020$	7,8 ± 0,5 $p^1 = 0,0009$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$
Самцы / Male mice				
Интактные / Intacts	0,09 ± 0,008	1,9 ± 0,11	77,6 ± 4,1	16,2 ± 0,75
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control 1 (hyperthyroidism)	0,01 ± 0,001 $p^1 = 0,0000$	3,4 ± 0,37 $p^1 = 0,0020$	34,5 ± 3,5 $p^1 = 0,0000$	5 ± 0,43 $p^1 = 0,0000$
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,097 ± 0,009	1,9 ± 0,12	65,5 ± 3,1 $p^1 = 0,0349$	8,6 ± 0,53 $p^1 = 0,0000$
Основная (гипертиреоз + LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	0,014 ± 0,0009 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	3,9 ± 0,37 $p^1 = 0,0002$ $p^2 = 0,0002$	36,1 ± 3,5 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	14,6 ± 0,99 $p^1 = 0,0001$

Примечание: значение p по сравнению с: p^1 – интактными животными соответствующего пола, p^2 – животными с карциномой Льюис соответствующего пола, p^3 – с самцами соответствующей группы наблюдения.

ТТГ – тиреотропный гормон, Т3 – трийодтиронин, Т4 – общий тироксин, FT4 – свободный тироксин.

Note: the value of p compared with: p^1 – intact animals of the corresponding sex, p^2 – animals with Lewis carcinoma of the corresponding sex, p^3 – with males of the corresponding observation group.

TSH – thyroid stimulating hormone, T3 – triiodothyronine, T4 – total thyroxine, FT4 – free thyroxine.

В тканях гипоталамуса самцов мышей основной группы уровень ТРГ был ниже показателя у интактных животных в 8,7 раз (направленность изменения аналогична группе самцов, получавших Тиромель), уровень ТТГ в тканях гипофиза этих животных тоже был ниже контрольных значений в 1,3 раза (направленность изменения аналогична группе самцов с ростом карциномы Льюис на фоне эутироза). У самок этой группы уровень ТРГ в тканях гипоталамуса был выше показателя у интактных животных в 1,4 раза (направленность изменения аналогична группе самок, получавших Тиромель), а уровень ТТГ в тканях гипофиза этих животных не изменялся относительно показателя в контроле. В этой группе животных рост карциномы Льюис на фоне гипертиреоза вызывал дисфункцию центрального звена регуляции ГГТ оси только у самок, но не у самцов, в отличие от группы с самостоятельным ростом опухоли.

Далее представляло интерес изучить влияние изменений в функционировании ГГТ оси на содержание гормонов в тканях органа-мишени – щитовидной железы у животных при различных состояниях (табл. 3).

У самок контрольной группы I уровень ТТГ в тканях щитовидной железы был выше контрольных значений в 2,1 раза, уровень Т3, напротив, был ниже в 2,5 раза, содержание Т4 и FT4 оставалось без изменений (табл. 3). Другая направленность показателей имела место в тканях щитовидной железы у самцов: уровень ТТГ оставался в норме, Т3 был снижен в 1,5 раза, а Т4 и FT4, напротив, был увеличен в 1,3 раза и 2,3 раза соответственно.

Аналогичная картина отмечена в тканях щитовидной железы самок при росте карциномы Льюис на фоне эутироза: ТТГ выше контрольных величин в 2,1 раза, Т3 ниже в 2,3 раза, неизменные уровни Т4 и FT4 (табл. 3). В тканях щитовидной железы самцов этой группы уровень ТТГ, Т4 и FT4 не имел

Таблица 2. Уровень ТГ-рилизинг гомона в тканях гипоталамуса и ТТГ в тканях гипофиза у мышей при различных состояниях
Table 2. The level of TSH-releasing hormone in hypothalamic tissues and TSH in pituitary tissues in mice with various conditions

Группы / Groups	ТТГ, мМЕ/г тк гипофиз / TSH, mIU/g of tissue hypophysis	ТРГ, пг/г тк гипоталамус / TRH, pg/g of tissue hypothalamus
Самки / Female mice		
Интактные / Intacts	0,17 ± 0,01	57,8 ± 6,0 $p^3 = 0,0020$
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control (hyperthyroidism)	0,11 ± 0,009 $p^1 = 0,0003$ $p^3 = 0,0027$	115,7 ± 9,0 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,12 ± 0,01 $p^1 = 0,0033$	38,1 ± 3,8 $p^1 = 0,0096$ $p^3 = 0,0000$
Основная (гипертиреоз+ LLC) / Main (hyperthyroidism+ LLC)	0,15 ± 0,01	83,2 ± 7,8 $p^1 = 0,0157$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$
Самцы / Male mice		
Интактные / Intacts	0,16 ± 0,01	87,2 ± 6,2
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control 1 (hyperthyroidism)	0,16 ± 0,01	41,5 ± 3,8 $p^1 = 0,0000$
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,15 ± 0,01	109,9 ± 8,9 $p^1 = 0,0450$
Основная (гипертиреоз+ LLC) / Main (hyperthyroidism+ LLC)	0,12 ± 0,01 $p^1 = 0,0193$	10,0 ± 0,96 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$

Примечание: значение p по сравнению с: p^1 – интактными животными соответствующего пола, p^2 – животными с карциномой Льюис соответствующего пола, p^3 – с самцами соответствующей группы наблюдения; ТТГ – тиреотропный гормон, ТРГ – тиреотропин-рилизинг гормон.
 Note: the value of p compared with: p^1 – intact animals of the corresponding sex, p^2 – animals with Lewis carcinoma of the corresponding sex, p^3 – with males of the corresponding observation group; TSH – thyroid-stimulating hormone, TRH – thyrotropin-releasing hormone.

достоверных отличий от нормативных величин, а ТЗ оказался снижен в 2,4 раза. У самцов с ростом карциномы Льюис на фоне эутириоза, в отличие от животных, получавших Тиромель, уровни ТЗ и FT4 оказались ниже в 1,6 раза и в 1,9 раза соответственно относительно соответствующих показателей интактных животных (табл. 3).

У животных основной группы уровень ТТГ в щитовидной железе соответствовал показателям, наблюдаемым в контрольных группах: у самок превышал норму в 2 раза, у самцов отличий выявлено не было (табл. 3). У самок в щитовидной железе содержание Т4 не отличалось от показателей интактных животных, тогда как содержание FT4 было повышено в 1,4 раза. Концентрация ТЗ в щитовидной железе у 73,3 % самок оказалась в 1,8 раза ниже, чем в норме, а у 26,7 % – выше в 2,6 раза. У сам-

цов уровни Т4 и FT4 превышали показатели нормы в 1,3 раза и в 1,8 раза соответственно, а концентрация ТЗ у 73,3 % животных оказалась в 2,1 раза выше и только у 26,7 % – в 3,8 раза ниже, чем у интактных самцов.

Так как кожа является самым большим органом, обладающим свойствами эндокринной железы, а трансплантация злокачественной опухоли осуществлялась подкожно, было проведено исследование содержания ТГ и ТТГ в образцах непораженной кожи (табл. 4).

Оказалось, что у самок с индуцированным гипертиреозом в коже были снижены уровни ТТГ и Т4 в среднем в 1,4 раза, но повышено содержание ТЗ в 2,7 раза, без изменений осталось содержание FT4 и ТРГ (табл. 4). У самцов с гипертиреозом, как и у самок, концентрация ТТГ была ниже, чем

Таблица 3. Уровень ТГ в тканях щитовидной железы у мышей при различных состояниях
Table 3. The level of TH in thyroid tissues in mice with various conditions

Группы / Groups	ТТГ, мМЕ/г тк / TSH, IU/g t	ТЗ, нмоль/г тк / T3, nmol/g t	Т4, нмоль/г тк / T4, nmol/g t	FT4, пмоль/г тк / FT4, pmol/g t
Самки / Female mice				
Интактные / Intacts	0,06 ± 0,004 <i>p</i> ³ = 0,0014	1,7 ± 0,12 <i>p</i> ³ = 0,0000	47,4 ± 4,0	12,1 ± 0,77
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control 1 (hyperthyroidism)	0,13 ± 0,01 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ³ = 0,0014	0,67 ± 0,07 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ³ = 0,0000	39,0 ± 2,3 <i>p</i> ³ = 0,0028	10,7 ± 0,78 <i>p</i> ³ = 0,0000
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,13 ± 0,01 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ³ = 0,0001	0,73 ± 0,005 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ³ = 0,0000	39,2 ± 2,7	11,8 ± 0,8 <i>p</i> ³ = 0,0123
Основная (гипертиреоз + LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	0,12 ± 0,007 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ³ = 0,0002	0,96 ± 0,08 (<i>n</i> = 11) <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ² = 0,0150	36,5 ± 4,2 <i>p</i> ³ = 0,0015	16,6 ± 1,0 <i>p</i> ¹ = 0,0015 <i>p</i> ² = 0,0008 <i>p</i> ³ = 0,0018
		4,4 ± 0,58 (<i>n</i> = 4) <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ² = 0,0000 <i>p</i> ³ = 0,0479		
Самцы / Male mice				
Интактные / Intacts	0,09 ± 0,007	3,4 ± 0,26	42,5 ± 3,3	13,4 ± 0,99
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control 1 (hyperthyroidism)	0,08 ± 0,007	2,3 ± 0,23 <i>p</i> ¹ = 0,0036	57,2 ± 5,1 <i>p</i> ¹ = 0,0217	30,3 ± 3,8 <i>p</i> ¹ = 0,0001
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,08 ± 0,007	1,4 ± 0,13 <i>p</i> ¹ = 0,0000	47,4 ± 3,4	15,6 ± 1,2
Основная (гипертиреоз + LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	0,08 ± 0,006	0,9 ± 0,09 (<i>n</i> = 4) <i>p</i> ¹ = 0,0001	56,5 ± 3,8 <i>p</i> ¹ = 0,0097	24,6 ± 2,1 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ² = 0,0008
		7,3 ± 0,76 (<i>n</i> = 11) <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ² = 0,0000		

Примечание: значение *p* по сравнению с: *p*¹ – интактными животными соответствующего пола, *p*² – животными с карциномой Льюис соответствующего пола, *p*³ – с самцами соответствующей группы наблюдения; ТТГ – тиреотропный гормон, ТЗ – трийодтиронин, Т4 – общий тироксин, FT4 – свободный тироксин.

Note: the value of *p* compared with: *p*¹ – intact animals of the corresponding sex, *p*² – animals with Lewis carcinoma of the corresponding sex, *p*³ – with males of the corresponding observation group; TSH – thyroid-stimulating hormone, T3 – triiodothyronine, T4 – total thyroxine, FT4 – free thyroxine.

у интактных животных в 1,7 раза, кроме того, снизился уровень ТРГ в 2,3 раза, без изменения осталось содержание Т4 и FT4, но повысился уровень Т3 более чем в 10 раз.

При росте карциномы Льюис, по сравнению с показателями у интактных животных, в коже самок установлено повышение уровня ТТГ – в 1,4 раза, ТРГ – в 2,3 раза, Т3 – в 2,1 раза, но снижение концентрации Т4 – в 1,5 раза без изменения FT4. У самцов с карциномой Льюис уровни ТТГ, ТРГ, Т4 и FT4 в коже не отличались от соответствующих показателей интактных животных, а содержание Т3 уменьшалось в 1,8 раза (табл. 4).

В основной группе, по сравнению с показателями интактных животных, у самок не обнаружены какие-либо изменения содержания ТТГ и FT4, однако повысился уровень Т3 в 22,9 раза на фоне снижения Т4 в 1,4 раза и ТРГ в 2,5 раза. У самцов основной группы в коже была повышена концентрация Т3 в 11,9 раза, снижен ТРГ в 8,3 раза, без значимых различий

остальных показателей, по сравнению с интактными животными (табл. 4).

Далее было проведено сравнение уровня ТГ и ТТГ у мышей в опухоли в зависимости наличия или отсутствия индуцированного гипертиреоза (табл. 5).

Оказалось, что у самок основной группы в образцах опухоли был выше ТРГ в 1,8 раза, Т3 и Т4 в 2,3 раза и в 1,4 раза соответственно, но ниже в 1,5 раза ТТГ по сравнению с показателями у самок группы контроля 2 (табл. 5). У самцов основной группы, по сравнению с группой контроля 2, в образцах опухоли был повышен в 1,5 раза только уровень Т3, но снижено в 5,6 раза содержание ТРГ, остальные показатели не имели значимых отличий. В результате исследования оказалось, что у самцов и самок основной группы не выявлены различия в содержании ТГ и ТТГ, тогда как при росте карциномы Льюис на фоне эутиреоза у самок был в среднем в 1,5 раза выше уровень ТТГ, но ниже Т3, по сравнению с самцами контрольной группы 2 (табл. 5).

Таблица 4. Содержание ТГ и ТТГ у мышей в образцах кожи при различных воздействиях
Table 4. The content of TH and TSH in mice in skin samples under various influences

Группы / Groups	ТТГ, мМЕ/г тк / TSH, IU/g t	Т3, нмоль/г тк / T3, nmol/g t	Т4, нмоль/г тк / T4, nmol/g t	FT4, пмоль/г тк / FT4, pmol/g t	ТРГ, пг/г тк / TRH, pg/g t
Самки / Female mice					
Интактные / Intacts	0,83 ± 0,08	0,07 ± 0,005	33,0 ± 1,9	9,6 ± 0,74	18,0 ± 1,87 $p^3 = 0,0032$
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control 1 (hyperthyroidism)	0,59 ± 0,04 $p^1 = 0,0178$	0,19 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0002$	24,0 ± 1,6 $p^1 = 0,0307$	11,3 ± 1,2	17,6 ± 1,82
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	1,15 ± 0,13	0,15 ± 0,01 $p^1 = 0,0002$ $p^3 = 0,0000$	21,7 ± 1,7 $p^1 = 0,0068$ $p^3 = 0,0370$	8,9 ± 0,9	42,1 ± 7,4 $p^1 = 0,0079$
Основная (гипертиреоз+ LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	0,66 ± 0,09 $p^2 = 0,0115$	1,6 ± 0,17 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0022$	24,2 ± 1,9	9,0 ± 0,67	7,1 ± 0,94 $p^1 = 0,0002$ $p^2 = 0,0005$ $p^3 = 0,0202$
Самцы / Male mice					
Интактные / Intacts	1,0 ± 0,1	0,07 ± 0,009	26,3 ± 2,4	8,5 ± 0,58	35,7 ± 4,5
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control 1 (hyperthyroidism)	0,59 ± 0,06 $p^1 = 0,0054$	0,73 ± 0,1 $p^1 = 0,0000$	28,1 ± 1,9	9,9 ± 0,94	15,7 ± 1,8 $p^1 = 0,0013$
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,8 ± 0,1	0,04 ± 0,004 $p^1 = 0,0158$	27,0 ± 1,5	9,6 ± 0,72	38,1 ± 4,9
Основная (гипертиреоз+ LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	0,72 ± 0,09	0,83 ± 0,1 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	28,8 ± 2,5	10,6 ± 0,68 $p^1 = 0,0366$	4,3 ± 0,44 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$

Примечание: значение p по сравнению с: p^1 – интактными животными соответствующего пола, p^2 – животными с карциномой Льюис соответствующего пола, p^3 – с самцами соответствующей группы наблюдения; ТГ – тиреоидные гормоны, ТТГ – тиреотропный гормон, Т3 – трийодтиронин, Т4 – общий тироксин, FT4 – свободный тироксин.

Note: the value of p compared with: p^1 – intact animals of the corresponding sex, p^2 – animals with Lewis carcinoma of the corresponding sex, p^3 – with males of the corresponding observation group; TH – thyroid hormones, TSH – thyroid-stimulating hormone, T3 – triiodothyronine, T4 – total thyroxine, FT4 – free thyroxine.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что интактные самцы и самки отличались по содержанию ТГ и ТТГ в крови, гипоталамусе и щитовидной железе. Имеются редкие литературные сведения о том, что концентрации сывороточных ТТГ и ТГ, а также экспрессия различных элементов, ответственных за базальную активность ГГТ оси, различаются у самцов и самок грызунов [10, 11]. Установлено, что и дисфункция щитовидной железы имеет половую специфичность и по-разному протекает в зависимости от пола и возраста объекта [12].

В исследовании были установлены половые особенности развития гипертиреоза у мышей: наряду с однонаправленными изменениями показателей Т3 и ТТГ в крови были зафиксированы разнонаправленные, в зависимости от пола животных, изменения в продукции регуляторных пептидных гормонов гипоталамусом и гипофизом. У самок с индуцированным гипертиреозом выявлено повышение содержания ТРГ в гипоталамусе, но снижение ТТГ в гипофизе. У самцов мышей введение Тиромеля, напротив, привело к снижению уровня ТРГ в гипоталамусе, без каких-либо изменений концентрации ТТГ в гипофизе. Кроме того, у самцов оказались гораздо более выраженными, по сравнению с самками, изменения показателей ТТГ в сыворотке крови, а также Т3 в коже. В клинической практике именно изменения показате-

телей ТТГ в крови являются диагностическими маркерами клинического или субклинического гипертиреоза [13]. Низкий уровень в сыворотке крови ТТГ и высокие концентрации Т3 у мышей, принимавших Тиромель, были основанием для констатации появления гипертиреоза. Однако, как выяснилось, ответная реакция центральных регуляторных звеньев на высокие дозы активного Т3 имеет свои особенности в зависимости от пола животного. С физиологической точки зрения, гипоталамус высвобождает ТРГ в ответ на низкий уровень циркулирующего ТТГ [14], как это произошло у самок, в то же время у самцов, очевидно, синтез ТРГ тормозился высокими показателями в сыворотке Т3, несмотря на крайне низкий уровень ТТГ в крови. Как показали исследования, реакция ТТГ гипофиза на ТРГ не всегда коррелирует с клиническим или биохимическим статусом щитовидной железы. В настоящее время считают, что нарушение секреции ТТГ может быть вызвано состояниями, поражающими как гипоталамус, так и гипофиз, либо оба центра сразу [14]. У животных с индуцированным гипертиреозом в органе-продуценте – щитовидной железе отмечалось снижение Т3, при этом содержание прогормона Т4 у самцов оказалось повышено, тогда как у самок не отличалось от показателей интактных животных. Экспериментальные исследования подтверждают тот факт, что показатели ТГ в крови не отражают их уровень в органе-продуценте и в тканях организма [8, 9, 15].

Таблица 5. Содержание ТГ и ТТГ в образцах опухоли у мышей с карциномой Льюис, растущей самостоятельно или на фоне индуцированного гипертиреоза
Table 5. The content of TH and TSH in tumor samples from mice with Lewis carcinoma growing independently or against the background of induced hyperthyroidism

Группы / Groups	ТТГ, мМЕ/г тк / TSH, IU/g t	Т3, нмоль/г тк / T3, nmol/g t	Т4, нмоль/г тк / T4, nmol/g t	FT4, пмоль/г тк / FT4, pmol/g t	ТРГ, пг/г тк / TRH, pg/g t
Самки / Female mice					
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,78 ± 0,08 $p^2 = 0,0115$	0,13 ± 0,01 $p^2 = 0,0117$	22,7 ± 2,4	9,8 ± 0,57	84,4 ± 12,3 $p^2 = 0,0174$
Основная (гипертиреоз + LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	0,53 ± 0,04 $p^1 = 0,0163$	0,3 ± 0,03 $p^1 = 0,0001$	30,7 ± 3,4	9,6 ± 0,55	151,5 ± 15,1 $p^1 = 0,0048$ $p^2 = 0,0000$
Самцы / Male mice					
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,53 ± 0,03	0,2 ± 0,02	29,7 ± 2,3	8,7 ± 0,38	139,9 ± 16,0
Основная (гипертиреоз + LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	0,54 ± 0,04	0,3 ± 0,04 $p^1 = 0,0086$	33,4 ± 3,9	9,7 ± 0,8	25,0 ± 3,0 $p^1 = 0,0000$

Примечание: значение p по сравнению с: p^1 – опухоль контрольной группы соответствующего пола, p^2 – с самцами соответствующих групп наблюдения; ТГ – тиреоидные гормоны, ТТГ – тиреотропный гормон, Т3 – трийодтиронин, Т4 – общий тироксин, FT4 – свободный тироксин, ТРГ – тиреотропин-рилизинг гормон, LLC – Lewis carcinoma.

Note: the p value compared to: p^1 of a control group tumor of the corresponding sex, p^2 is for males of the corresponding observation groups; TH – thyroid hormones, TSH – thyroid-stimulating hormone, T3 – triiodothyronine, T4 – total thyroxine, FT4 – free thyroxine, TRH – thyrotropin-releasing hormone, LLC – Lewis carcinoma.

Важным моментом оказалось то, что введение Тиромеля мышам повлияло и на уровень ТГ и ТТГ в коже, приводя к снижению содержания ТТГ и повышению содержания ТЗ у животных обоего пола. Известно, что кожа является самым большим и очень важным эндокринным органом, синтезирующим и метаболизирующим большинство гормонов, включая и тиреоидные [16]. Для нас изменение тиреоидного статуса в коже было значимым еще и по причине подкожного введения злокачественных клеток карциномы Льюис у мышей контрольной и основной групп.

Проведенный эксперимент показал, что женский и мужской организмы по-разному реагируют на введение Тиромеля начиная с центральных регуляторных структур и заканчивая периферической железой. Так как ГГТ ось играет ключевую роль в контроле энергетического гомеостаза [10], связано это может быть скорее всего с ее дифференциальной реакцией на стресс в зависимости от пола. Кроме того, в настоящее время имеются многоцентровые исследования, свидетельствующие о влиянии как пола, так и возраста на референсные значения ТТГ и ТГ в сыворотке [17, 18]. У самок мышей происходит повышенная экскреция гипоталамусом ТРГ, который вызывает парадоксальное снижение секреции гипофизом ТТГ, и накопление его в щитовидной железе, при этом повышение ТЗ в сыворотке крови можно связать с высоким уровнем активности внетиреоидных дейодиназ, так как в щитовидной железе уровень ТЗ падает. У самцов введение Тиромеля снижает синтез гипоталамусом ТРГ, что, однако, не влияет на уровень ТТГ в гипофизе и в щитовидной железе. Повышение ТЗ в крови также, как и у самок, можно связать с высокой активностью внетиреоидных дейодиназ, так как в щитовидной железе уровень ТЗ снижался, на фоне роста Т4. Обобщая результаты, можно сказать, что уровни ТГ и ТТГ в крови не объясняют механизмы возникновения того или иного дисбаланса, которые могут существенно различаться в зависимости от половой принадлежности субъекта.

Рассмотрение второй контрольной группы – мышей с подкожно перевитой карциномой Льюис, также показало половую специфику влияния злокачественного роста на ГГТ регуляторную ось. Мы считаем, что у животных развился синдром эутиреоидного расстройства, который сопровождался снижением уровней Т4 и FT4, без изменения ТЗ у мышей обоего пола, и повышением ТТГ только у самок.

Известно, что во время различных как физиологических, так и патологических состояний, которые изменяют гомеостаз организма, ГГТ ось изменяет свою активность для приспособления к создавшимся условиям и сохранения жизнеспособности организма. Происходит это при различных соматических забо-

леваниях, а также при голодании, интенсивных тренировках и низких температурных воздействиях [19]. Следует отметить, что существует половой диморфизм в контроле активности ГГТ оси, возникающий не только из-за половых стероидов, но также из-за различий в диете, физической активности и дифференциальной реакции на стресс [10, 20]. Кроме того, механизмы развития синдрома эутиреоидного расстройства при голодании и тяжелых инфекциях совершенно различны [19].

Считают, что нормальные механизмы обратной связи в ГГТ оси изменяются, вызывая преходящее состояние нарушения центрального звена, что является важной адаптивной реакцией на снижение затрат энергии до тех пор, пока не будет устранен неблагоприятный стимул [19]. Рост злокачественной опухоли является критическим, угрожающим жизни организма состоянием, однако сложность интерпретации реакции ГГТ оси при онкологическом заболевании, в отличие от любых других патологических состояний, заключается в том, что при развитии опухоли начинает вырабатывать различные регуляторные пептиды, гормоны, биогенные амины самостоятельно регулируя свой рост и, возможно, в какой-то момент подчиняя регуляторные системы организма своим сигналам.

В нашем исследовании было показано, что рост карциномы Льюис у самок проходил на фоне снижения регуляторных пептидов гипоталамуса и гипофиза, тогда как у самцов, на фоне повышения ТРГ гипоталамуса, без изменения уровня ТТГ в гипофизе. Имеются данные о том, что гиперметилирование ДНК в ТРГ выявлено при различных злокачественных поражениях, а уровень ТРГ снижается при различных видах рака, включая плоскоклеточный рак шейки матки, эндоцервикальную аденокарциному и рак яичников, но в больших количествах экспрессируется при лейкемии [21]. Кроме того, есть данные о том, что стимуляцию синтеза ТРГ гипоталамусом можно использовать в качестве функционального теста щитовидной железы и резерва ТТГ в гипофизе [22].

Для щитовидной железы у мышей с карциномой Льюис было характерно снижение уровня ТЗ без изменения образования Т4, что совершенно не сказалось на показателях ТГ в сыворотке. Это еще раз подтверждает тот факт, что синдром эутиреоидного расстройства является патологией не щитовидной железы, а изменением функционирования ГГТ оси в ответ на патологическое воздействие, в данном случае – рост злокачественной опухоли. Кроме того, нами выявлены половые особенности содержания ТГ в коже у мышей с карциномой Льюис – у самок активность экстратиреоидных дейодиназ, по всей видимости, была повышена, что способствовало

росту ТЗ на фоне снижения Т4, но не FT4, тогда как у самцов, напротив, снижена активность фермента, в результате чего уровень ТЗ оказался ниже.

Самой интересной оказалась основная группа животных, у которых рост карциномы Льюис проходил на фоне индуцированного гипертиреоза – таким образом мы наблюдали сложное сочетание наложения синдрома эутиреоидного расстройства и коморбидной патологии – гипертиреоза. Известно, что наличие коморбидного заболевания может существенно усугубить течение злокачественного процесса [23].

Известно, что гипертиреоз как коморбидное заболевание, с одной стороны, влияет на концентрацию триглицеридов в крови, повышение кровяного давления и концентрацию холестерина и липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови [24]. С другой стороны, известно стимулирующее действие высоких показателей ТГ на пролиферацию клеток [25]. Супрессивная терапия ТТГ является эффективной терапевтической стратегией для комбинированной блокады иммунных контрольных точек при раке щитовидной железы и глиоме [26].

Показатели крови демонстрировали наличие гипертиреоза у мышей обоего пола – сниженный уровень ТТГ и повышенный ТЗ, на фоне низкого Т4 как у самок, так и у самцов, что возможно, являлось «отголоском» эутиреоидного синдрома. Направленность изменений уровня ТРГ в гипоталамусе оказалась такая же, как и у мышей при приеме Тиромеля – у самок повышение, а у самцов снижение, при этом реакция гипофиза в виде снижения уровня ТТГ на этот раз была зафиксирована только у самцов. Известно, что физиологическая активность ГГТ оси контролируется высвобождением ТРГ из гипоталамуса, который связывается со своим рецептором 1-го типа в тиреотропах передней доли гипофиза, стимулируя синтез и высвобождение ТТГ [10]. В то же время эктофермент, расщепляющий ТРГ, может его инактивировать до того, как он попадет в портальные сосуды, а на активность этого фермента *in vivo* оказывают влияние разные факторы, в том числе, и гипертиреоз [27].

В норме в щитовидной железе ТТГ связывается со своим рецептором в фолликулярных клетках, где он стимулирует синтез ТГ [28]. Однако у мышей основ-

ной группы были выявлены половые особенности: у 73 % самок повышение ТТГ в ткани щитовидной железы вызывало снижение ТЗ на фоне нормального Т4 и повышенного FT4 и только у 27 % самок уровень ТЗ возрастал; у 73 % самцов, напротив, ТЗ оказался повышен на фоне высоких значений Т4 и FT4, но без изменений в уровне ТТГ.

Обращает на себя внимание резкое, гораздо более выраженное, чем в остальных группах повышение уровня ТЗ в коже как у самцов, так и у самок основной группы. Затем это сказалось и на подкожно перевитой карциноме Льюис – в образцах опухоли уровень ТЗ превышал показатели у животных контрольной группы. Большинство исследований показали, что клинический гипертиреоз увеличивает риск развития некоторых солидных злокачественных новообразований, в то время как гипотиреоз может снизить агрессивность или задержать начало рака [29, 30]. Мы связываем значительный прирост объемов злокачественной опухоли у животных основной группы также и с активацией ТЗ пролиферативных процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенному исследованию, можно сказать, что рост карциномы Льюис на фоне индуцированного гипертиреоза оказался процессом с многофакторным воздействием. С одной стороны, высокие показатели ТЗ не только в сыворотке крови, но и в коже у животных обоего пола, обеспечивали дополнительный пролиферативный стимул для клеток опухоли, что способствовало развитию подкожного опухолевого узла карциномы легкого Льюис значительно большего объема у мышей, получающих Тиромель, по сравнению с мышами из группы контроля. С другой стороны, мы отметили различную направленность, в зависимости от пола животных, изменений в звеньях центральной регуляции ГГТ оси – гипоталамусе и гипофизе, а также в щитовидной железе, что свидетельствует о специфических механизмах реализации двух патологических процессов – росте злокачественной опухоли, способствующему развитию синдрома эутиреоидного расстройства, и коморбидной патологии – индуцированного гипертиреоза.

Список источников

1. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther.* 2017 May;173:135–145. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.012>
2. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Oct;3(10):816–825. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00225-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00225-9)

3. Babić Leko M, Gunjača I, Pleić N, Zemunik T. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 17;22(12):6521. <https://doi.org/10.3390/ijms22126521>
4. Petranović Oščariček P, Verburg FA, Hoffmann M, Iakovou I, Mihailovic J, Vrachimis A, et al. Higher thyroid hormone levels and cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Mar;48(3):808–821. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05018-z> Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Mar;48(3):951–953. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05052-x>
5. Moretto FC, De Sibio MT, Luvizon AC, Olimpio RM, de Oliveira M, Alves CA, et al. Triiodothyronine (T3) induces HIF1A and TGFA expression in MCF7 cells by activating PI3K. *Life Sci.* 2016 Jun 1;154:52–57. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.04.024>
6. Małujko-Balcerska E, Pietras T. Deiodinase Types 1 and 3 and Proinflammatory Cytokine Values May Discriminate Depressive Disorder Patients from Healthy Controls. *J Clin Med.* 2023 Sep 24;12(19):6163. <https://doi.org/10.3390/jcm12196163>
7. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Ващенко Л. Н., Тодоров С. С., Черярина Н. Д., Салатова А. М., и др. Особенности синдрома эутиреоидного расстройства у больных раком молочной железы. *Исследования и практика в медицине.* 2023;10(3):21–31. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-2>
8. Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д. Половые различия функционирования щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы B16/F10 у мышей. *Российский онкологический журнал.* 2016;21(5):253–258. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258>
9. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Трепитани Л. К., Черярина Н. Д., Димитриади С. Н., Пржедецкий Ю. В. Влияние роста перевивной меланомы B16/F10 на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной осей организма у самцов и самок мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* 2017;(3–2):118–124.
10. Parra-Montes de Oca MA, Sotelo-Rivera I, Gutiérrez-Mata A, Charli JL, Joseph-Bravo P. Sex Dimorphic Responses of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis to Energy Demands and Stress. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Oct 20;12:746924. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.746924>
11. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Салатова А. М., Аракелова А. Ю. Влияние роста перевивной карциномы Герена у крыс на активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляторных осей организма. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;(2):134. <https://doi.org/10.17513/spno.31680>
12. Rakov H, Engels K, Hönes GS, Brix K, Köhrle J, Moeller LC, et al. Sex-specific phenotypes of hyperthyroidism and hypothyroidism in aged mice. *Biol Sex Differ.* 2017 Dec 22;8(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0159-1>
13. Zhang X, Tian L, Teng D, Teng W. The Relationship between Thyrotropin Serum Concentrations and Thyroid Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2023 Oct 17;15(20):5017. <https://doi.org/10.3390/cancers15205017>
14. Mathew P, Kaur J, Rawla P, Fortes K. Hyperthyroidism (Nursing). 2023 Mar 19. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.*
15. Котиева И. М., Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Погорелова Ю. А., и др. Содержание гормонов в ткани щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли у самок мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* 2017;198(4–2):76–83.
16. Slominski RM, Raman C, Elmets C, Jetten AM, Slominski AT, Tuckey RC. The significance of CYP11A1 expression in skin physiology and pathology. *Mol Cell Endocrinol.* 2021 Jun 15;530:111238. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111238>
17. Xing D, Liu D, Li R, Zhou Q, Xu J. Factors influencing the reference interval of thyroid-stimulating hormone in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 Sep;95(3):378–389. <https://doi.org/10.1111/cen.14454>
18. Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Ozawa A, et al. The Impact of Age- and Sex-Specific Reference Ranges for Serum Thyrotropin and Free Thyroxine on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multicenter Study from Japan. *Thyroid.* 2023 Apr;33(4):428–439. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567> Epub 2023 Mar 22. Erratum in: *Thyroid.* 2023 Sep;33(9):1134. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567.correx>
19. Feldt-Rasmussen U, Effraïmidis G, Klose M. The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions. *Mol Cell Endocrinol.* 2021 Apr 5;525:111173. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111173>
20. Vaudry H, Schoofs L, Civelli O, Kojima M. Editorial: Neuropeptide GPCRs in neuroendocrinology, Volume II. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jun 21;14:1219530. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1219530>
21. Gao Y, Zhou JF, Mao JY, Jiang L, Li XP. Identification of the Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) as a Novel Biomarker in the Prognosis for Acute Myeloid Leukemia. *Biomolecules.* 2022 Sep 23;12(10):1359. <https://doi.org/10.3390/biom12101359>
22. Černá P, Antonakakis M, Peralta J, Kofron K, Hawley J, Morris A, Lappin MR. Total thyroxine and thyroid-stimulating hormone responses of healthy cats to different doses of thyrotropin-releasing hormone. *J Vet Diagn Invest.* 2024 Jan;36(1):56–61. <https://doi.org/10.1177/10406387231212816>

23. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитакки Л. К., Котиева И. М. Способ модификации хронической болью злокачественного роста меланомы B16 у мышей. Патент на изобретение RU 2650587 C1, 16.04.2018. Заявка № 2017114818 от 26.04.2017.
24. Teixeira PFDS, Dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 May 13;11:2042018820917869. <https://doi.org/10.1177/2042018820917869>
25. Krashin E, Piekietko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Feb 13;10:59. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00059>
26. Wu Z, Xi Z, Xiao Y, Zhao X, Li J, Feng N, et al. TSH-TSHR axis promotes tumor immune evasion. *J Immunother Cancer.* 2022 Jan;10(1):e004049. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004049>
27. Charli JL, Rodríguez-Rodríguez A, Hernández-Ortega K, Cote-Vélez A, Uribe RM, Jaimes-Hoy L, Joseph-Bravo P. The Thyrotropin-Releasing Hormone-Degrading Ectoenzyme, a Therapeutic Target? *Front Pharmacol.* 2020 May 8;11:640. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00640>
28. Citterio CE, Targovnik HM, Arvan P. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Jun;15(6):323–338. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0184-8>
29. Leung JH, Wang SY, Leung HWC, Yu TS, Chan ALF. Hypothyroidism and hyperthyroidism related to gynecologic cancers: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep.* 2024 Jan 22;14(1):1892. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50439-z>
30. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., и др. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарнотиреоидной оси у крыс обоего пола с карциномой Герена на фоне гипотиреоза. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2022;3(4):26–39. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>

References

1. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther.* 2017 May;173:135–145. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.012>
2. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Oct;3(10):816–825. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00225-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00225-9)
3. Babić Leko M, Gunjača I, Pleić N, Zemunik T. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 17;22(12):6521. <https://doi.org/10.3390/ijms22126521>
4. Petranović Oščariček P, Verburg FA, Hoffmann M, Iakovou I, Mihailovic J, Vrachimis A, et al. Higher thyroid hormone levels and cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Mar;48(3):808–821. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05018-z>. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Mar;48(3):951–953. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05052-x>
5. Moretto FC, De Sibio MT, Luvizon AC, Olimpio RM, de Oliveira M, Alves CA, et al. Triiodothyronine (T3) induces HIF1A and TGFA expression in MCF7 cells by activating PI3K. *Life Sci.* 2016 Jun 1;154:52–57. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.04.024>
6. Małujko-Balcerska E, Pietras T. Deiodinase Types 1 and 3 and Proinflammatory Cytokine Values May Discriminate Depressive Disorder Patients from Healthy Controls. *J Clin Med.* 2023 Sep 24;12(19):6163. <https://doi.org/10.3390/jcm12196163>
7. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Vashchenko LN, Todorov SS, Cheryarina ND, Salatova AM, et al. Characteristics of euthyroid sick syndrome in patients with breast cancer. *Research and Practical Medicine Journal. (Issled. prakt. med.).* 2023;10(3):21–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-2>
8. Кит ОИ, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Cheryarina ND. Gender differences in the function of thyroid gland in the dynamics of the growth of transplantable B16/F10 melanoma in mice. *Russian Journal of Oncology.* 2016;21(5):253–258. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258>
9. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Cheryarina ND, Dimitriadi SN, Przhedetskiy YuV. Influence of transplantable B16/F10 melanoma growth on hypothalamic-pituitary-adrenal and thyroid axes in male and female mice. *Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences.* 2017;(3–2):118–124. (In Russ.).
10. Parra-Montes de Oca MA, Sotelo-Rivera I, Gutiérrez-Mata A, Charli JL, Joseph-Bravo P. Sex Dimorphic Responses of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis to Energy Demands and Stress. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Oct 20;12:746924. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.746924>
11. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Cheryarina ND, Salatova AM, Arakelova AY. Influence of transplantable guerin's carcinoma in rats on activity of hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal regulatory axes of the body. *Modern Problems of Science and Education.* 2022;(2):134. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31680>
12. Rakov H, Engels K, Hönes GS, Brix K, Köhrle J, Moeller LC, et al. Sex-specific phenotypes of hyperthyroidism and hypothyroidism in aged mice. *Biol Sex Differ.* 2017 Dec 22;8(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0159-1>

13. Zhang X, Tian L, Teng D, Teng W. The Relationship between Thyrotropin Serum Concentrations and Thyroid Carcinoma. *Cancers* (Basel). 2023 Oct 17;15(20):5017. <https://doi.org/10.3390/cancers15205017>
14. Mathew P, Kaur J, Rawla P, Fortes K. Hyperthyroidism (Nursing). 2023 Mar 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
15. Kotieva IM, Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Pogorelova JuA, et al. Hormone levels in thyroid tissues in the dynamics of growth of transplantable B16/F10 melanoma in female mice with chronic neurogenic pain. *Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences*. 2017;198(4–2):76–83. (In Russ.).
16. Slominski RM, Raman C, Elmets C, Jetten AM, Slominski AT, Tuckey RC. The significance of CYP11A1 expression in skin physiology and pathology. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 Jun 15;530:111238. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111238>
17. Xing D, Liu D, Li R, Zhou Q, Xu J. Factors influencing the reference interval of thyroid-stimulating hormone in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Sep;95(3):378–389. <https://doi.org/10.1111/cen.14454>
18. Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Ozawa A, et al. The Impact of Age- and Sex-Specific Reference Ranges for Serum Thyrotropin and Free Thyroxine on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multicenter Study from Japan. *Thyroid*. 2023 Apr;33(4):428–439. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567> Epub 2023 Mar 22. Erratum in: *Thyroid*. 2023 Sep;33(9):1134. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567.correx>
19. Feldt-Rasmussen U, Effraimidis G, Klose M. The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 Apr 5;525:111173. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111173>
20. Vaudry H, Schoofs L, Civelli O, Kojima M. Editorial: Neuropeptide GPCRs in neuroendocrinology, Volume II. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 21;14:1219530. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1219530>
21. Gao Y, Zhou JF, Mao JY, Jiang L, Li XP. Identification of the Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) as a Novel Biomarker in the Prognosis for Acute Myeloid Leukemia. *Biomolecules*. 2022 Sep 23;12(10):1359. <https://doi.org/10.3390/biom12101359>
22. Černá P, Antonakakis M, Peralta J, Kofron K, Hawley J, Morris A, Lappin MR. Total thyroxine and thyroid-stimulating hormone responses of healthy cats to different doses of thyrotropin-releasing hormone. *J Vet Diagn Invest*. 2024 Jan;36(1):56–61. <https://doi.org/10.1177/10406387231212816>
23. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Kotieva IM. Modification method for the malignant growth of melanoma B16 in mice with chronic pain. Patent for the invention RU 2650587 C1, 04/16/2018. Application No. 2017114818 dated 04/26/2017. (In Russ.).
24. Teixeira PFDS, Dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020 May 13;11:2042018820917869. <https://doi.org/10.1177/2042018820917869>
25. Krashin E, Piekiełko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 13;10:59. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00059>
26. Wu Z, Xi Z, Xiao Y, Zhao X, Li J, Feng N, et al. TSH-TSHR axis promotes tumor immune evasion. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e004049. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004049>
27. Charli JL, Rodríguez-Rodríguez A, Hernández-Ortega K, Cote-Vélez A, Uribe RM, Jaimes-Hoy L, Joseph-Bravo P. The Thyrotropin-Releasing Hormone-Degrading Ecto-enzyme, a Therapeutic Target? *Front Pharmacol*. 2020 May 8;11:640. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00640>
28. Citterio CE, Targovnik HM, Arvan P. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Jun;15(6):323–338. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0184-8>
29. Leung JH, Wang SY, Leung HWC, Yu TS, Chan ALF. Hypothyroidism and hyperthyroidism related to gynecologic cancers: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2024 Jan 22;14(1):1892. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50439-z>
30. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Pogorelova YuA, et al. Changes in pathophysiology of tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats of both sexes with the development of Guerin's carcinoma on the background of hypothyroidism. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(4):26–39. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>

Информация об авторах:

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

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий 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/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Web of Science ResearcherID: AAG-8708-2019

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, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Web of Science ResearcherID: AAE-3540-2019

Нескубина Ирина Валерьевна – д.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, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Web of Science ResearcherID: AAG-8731-2019

Сурикова Екатерина Игоревна – 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/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Web of Science ResearcherID: AAG-8748-2019

Шихлырова 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: 6507723229, Web of Science ResearcherID: Y-6275-2018

Трепитакти Лидия Константиновна – к.б.н., 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/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Web of Science ResearcherID: AAG-9218-2019

Гусарева Марина Александровна – к.м.н., заведующая отделением радиологии, врач-радиотерапевт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242, Scopus Author ID: 56613594900, Web of Science ResearcherID: 2146892222

Удаленкова Ирина Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0075-6935>, SPIN: 2175-4570, AuthorID: 974753

Васильева Екатерина Олеговна – врач-радиотерапевт отделения радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3376-9214>, SPIN: 9647-6469, Author ID: 1041099

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант 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/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Позднякова Виктория Вадимовна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения опухолей кожи, мягких тканей и молочной железы №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3782-6899>, SPIN: 7306-2034, AuthorID: 700139, Scopus Author ID: 54380529400, Web of Science ResearcherID: AAT-6707-2020

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory for the Study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Web of Science ResearcherID: AAG-8708-2019

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Web of Science ResearcherID: AAE-3540-2019

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

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Web of Science ResearcherID: AAG-8748-2019

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Web of Science ResearcherID: Y-6275-2018

Lidia K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biology), Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Web of Science ResearcherID: AAG-9218-2019

Marina A. Gusareva – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Radiology Department, radiotherapist, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242, Scopus Author ID: 56613594900

Irina A. Udalenkova – Cand. Sci. (Medicine), oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0075-6935>, SPIN: 2175-4570, AuthorID: 974753

Ekaterina O. Vasileva – Radiotherapist of the Radiology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3376-9214>, SPIN: 9647-6469, Author ID: 1041099

Nataliya D. Cheryarina – MD, laboratory assistant at the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Viktoria V. Pozdnyakova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher of the Department of Bone and Soft Tissue Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3782-6899>, SPIN: 7306-2034, AuthorID: 700139, Scopus Author ID: 54380529400, Web of Science ResearcherID: AAT-6707-2020

Участие авторов:

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

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

Каплиева И. В. – анализ и интерпретация результатов;

Нескубина И. В. – научное редактирование;

Сурикова Е. И. – научное редактирование;

Шихлярова А. И. – научное редактирование;

Трепитани Л. К. – проведение эксперимента;

Гусарева М. А. – анализ и интерпретация результатов;

Удаленкова И. А. – анализ и интерпретация результатов;

Васильева Е. О. – анализ и интерпретация результатов;

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

Позднякова В. В. – анализ и интерпретация результатов.

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

Contribution of the authors:

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

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

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

Neskubina I. V. – scientific editing;

Surikova E. I. – scientific editing;

Shikhlyarova A. I. – scientific editing;

Trepitaki L. K. – conducting an experiment;

Gusareva M. A. – analysis and interpretation of the results;

Udalenkova I. A. – analysis and interpretation of the results;

Vasileva E. O. – analysis and interpretation of the results;

Cheryarina N. D. – RIA execution, manuscript editing, bibliography design;

Pozdnyakova V. V. – analysis and interpretation of the results.

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



Противоопухолевое действие нового ингибитора рецептора эпидермального фактора роста человека

О. И. Кит¹, И. П. Кодониди², Е. М. Франциянц¹, И. В. Каплиева¹, А. А. Глушко²,
Л. К. Трепитакки¹, Е. И. Сурикова¹, В. А. Бандовкина¹, Ю. А. Погорелова¹,
И. В. Нескубина^{1✉}, О. В. Быкадорова¹, Е. В. Сердюкова¹

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

² Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Доклиническое изучение в эксперименте противоопухолевой эффективности нового вещества, синтезированного на основе производного пиримидин-4-она.

Материалы и методы. В работе использовали натриевую соль 4-[2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил]-бензсульфамида – новый блокатор внутреннего домена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Всем мышам C57BL6 обоего пола подкожно перевивали меланому B16/F10. Через 24 ч после перевивки опухоли мышам основной группы ($n = 18$) вводили новый блокатор EGFR внутримышечно в дозе 0,375 мг на мыш (15,0 мг/кг массы животных), в контрольной ($n = 18$) – воду для инъекций. В обеих группах введение осуществляли до естественной гибели животных по схеме: ежедневно в течение 5 дней – введение, 2 дня – перерыв. Оценивали динамику массы животных, динамику объема опухолевых узлов, рассчитывали показатель торможения роста опухоли (ТРО).

Результаты. Срок выхода опухоли и масса животных статистически значимо не различались в группах в течение всего исследования. В основной группе отмечалась большая продолжительность жизни – в среднем в 1,5 раза ($p \leq 0,05$), и меньший средний объем опухоли (на 14-е сутки у самцов в 19,2 раза, у самок в 4,3 раза, на 28-е сутки у самцов в 4,3 раза, у самок в 2,5 раза, $p \leq 0,05$), чем в контрольной. При этом в основной группе у самцов объем опухоли был меньше, чем у самок в 2,7 и 1,8 раза ($p \leq 0,05$) соответственно на 25-е и 28-е сутки. ТРО у мышей обоего пола был максимальным на 14-е сутки с последующим уменьшением на 40,3 % у самок и только на 18,6 % у самцов, причем в течение всего эксперимента ТРО у самцов был выше.

Заключение. Результаты показали торможение роста меланомы и увеличение продолжительности жизни мышей обоего пола (более выражено у самцов) в группе с введением нового блокатора EGFR. Это свидетельствует о перспективности данного соединения и необходимости продолжить его доклиническое изучение на других опухолевых моделях.

Ключевые слова:

новый ингибитор EGFR на основе производного пиримидин-4-она, меланомы B16/F10, мыши C57BL6, показатель торможения роста опухоли, половая специфика противоопухолевой эффективности, доклинические исследования

Для цитирования: Кит О. И., Кодониди И. П., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Глушко А. А., Трепитакки Л. К., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., Нескубина И. В., Быкадорова О. В., Сердюкова Е. В. Противоопухолевое действие нового ингибитора рецептора эпидермального фактора роста человека. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 54-64. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-4> EDN: TKJENK

Для корреспонденции: Нескубина Ирина Валерьевна – д.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-я линия, д. 63

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

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

Соблюдение этических стандартов: при выполнении данного исследования все манипуляции с лабораторными животными проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» (протокол № 2/220 от 14 марта 2023).

Финансирование: финансирование данной работы проводилось в рамках государственного задания «Разработка и доклиническое исследование таргетного препарата, обладающего выраженной противоопухолевой активностью».

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

Статья поступила в редакцию 21.03.2024; одобрена после рецензирования 07.08.2024; принята к публикации 27.08.2024.

© Кит О. И., Кодониди И. П., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Глушко А. А., Трепитакки Л. К., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., Нескубина И. В., Быкадорова О. В., Сердюкова Е. В., 2024

Antitumor effect of a new human epidermal growth factor receptor inhibitor

O. I. Kit¹, I. P. Kodonidi², E. M. Frantsiyants¹, I. V. Kaplieva¹, A. A. Glushko², L. K. Trepitaki¹, E. I. Surikova¹, V. A. Bandovkina¹, Yu. A. Pogorelova¹, I. V. Neskubina¹✉, O. V. Bykadorova¹, E. V. Serdyukova¹

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

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Preclinical study in experiment of antitumor efficacy of a new substance synthesized on the basis of pyrimidin-4-one derivative.

Materials and methods. The sodium salt of 4-{2-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-vinyl]-6-ethyl-4-oxo-5-phenyl-4H-pyrimidin-1-yl}-benzulfamide, a new inhibitor of the internal domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR), was used in this study. All C57BL6 mice of both sexes were subcutaneously transplanted with B16/F10 melanoma. Twenty-four hours after tumor transplantation, mice in the main group ($n = 18$) were injected with a new EGFR inhibitor intramuscularly at a dose of 0.375 mg per mouse (15,0 mg/kg animal masses), while mice in the control group ($n = 18$) were injected with saline for injection. In both groups administration was carried out before natural death of animals according to the scheme: administration daily for 5 days, followed by 2 days of break. The dynamics of animal weight, dynamics of tumor node volume were evaluated, the tumor growth inhibition index (TGII) was calculated.

Results. Tumor visualization time and animal weight did not statistically significantly differ between the groups during the whole study. In the main group there was a longer lifespan by 1.5 times on average ($p \leq 0.05$), and smaller average tumor volume (by 19.2 times on 14 days in males, by 4.3 times in females, by 4.3 times on 28 days in males, by 2.5 times in females, $p \leq 0.05$) than in the control group. At the same time, in the main group the tumor volume was smaller in males by 2.7 and 1.8 times ($p \leq 0.05$), respectively on days 25 and 28 than in females. TGII in mice of both sexes was maximal on the 14th day with subsequent decrease by 40.3 % in females and only by 18.6 % in males, and during the whole experiment TGII in males was higher.

Conclusion. The results showed inhibition of melanoma growth and increased lifespan of mice of both sexes (more pronounced in males) in the group with administration of a new EGFR inhibitor. This indicates the promising potential of this compound and the need to continue its preclinical study in other tumor models.

Keywords:

novel pyrimidin-4-one derivative -based EGFR inhibitor, B16/F10 melanoma, C57BL6 mice, tumor growth inhibition index, sex-specific antitumor efficacy, preclinical studies

For citation: Kit O. I., Kodonidi I. P., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Glushko A. A., Trepitaki L. K., Surikova E. I., Bandovkina V. A., Pogorelova Yu. A., Neskubina I. V., Bykadorova O. V., Serdyukova E. V. Antitumor effect of a new human epidermal growth factor receptor inhibitor. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(3): 54–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-4> EDN: TKJEHK

For correspondence: Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

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

Compliance with ethical standards: when performing this study, all manipulations with laboratory animals were carried out in accordance with the «Rules for carrying out work using experimental animals». The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 2/220 dated March 14, 2023).

Funding: The financing of this work was carried out within the framework of the state task «Development and preclinical study of a targeted drug with pronounced antitumor activity».

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 21.03.2024; approved after reviewing 07.08.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

За последнее время были достигнуты значительные успехи в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе развития первичных солидных опухолей и метастатических новообразований, что привело к разработке новых классов препаратов с выраженным противоопухолевым действием [1]. Активно развивается молекулярно-таргетная терапия, позволившая значительно улучшить эффективность противоопухолевого лечения за счет определения молекулярного подтипа опухоли и воздействия на специфическую молекулярную мишень, обеспечивая этим персонализацию лечения [2, 3]. Важную роль в этом играют, например, препараты ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, применяемые не только в первой линии таргетной терапии, но и в качестве дополнительных опций в случаях прогрессирования заболевания, в частности при немелкоклеточном раке легкого [4]. Однако возможности таргетной терапии ограничены в связи с развитием резистентности опухоли к этим препаратам, в связи с чем остается неотложной необходимостью разработка новых препаратов.

При разработке лекарств принцип «одно заболевание – одна мишень – одно лекарство» является обычной практикой, в первую очередь для упрощения скрининга соединений, уменьшения нежелательных побочных эффектов и упрощения регистрации. Однако этот подход чрезмерно упрощает механизмы заболевания, которые на самом деле представляют собой сложные подсети внутри интерактома [5]. Стратегия, основанная на сетевой фармакологии, является развивающейся дисциплиной, которая проясняет лежащий в ее основе многокомпонентный, многоцелевой и многоходовой механизм действия против различных заболеваний, особенно рака [6]. Между тем, сетевая фармакология создает многоуровневую структуру и методично исследует связь между потенциальными активными соединениями и раком определенной локализации с общей точки зрения. Затем дополнительно проверяют вероятные активные соединения и белки-мишени [7, 8] в рамках подхода молекулярного докинга, который определяет поведение малых молекул в сайте связывания белков и направлен на прояснение основных биохимических процессов. Интеграция вышеупомянутого подхода с экспериментальной проверкой широко использовалась для поиска потенциальных лекарств [9].

Среди различных рецепторных тирозинкиназ, имеющих большое значение в патогенезе опухолевого роста, установлена роль рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Примечательно,

что наибольшую частоту мутаций EGFR имеет карцинома легкого, за которой следуют глиобластома и меланома – примерно 6 % меланом имеют мутации EGFR [10]. Анализ экспрессии гена EGFR с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) показал, что его амплификация связана с ухудшением прогноза при меланоме. Предполагают участие EGFR в прогрессировании и метастазировании меланом, т.к. было показано, что цетуксимаб (моноклональное антитело к EGFR) подавляет образование метастазов у мышей с меланомой [11]. Полученные к настоящему времени результаты указывают на потенциальную терапевтическую стратегию, основанную на ингибиторах тирозинкиназ, в частности EGFR, при меланоме, которую необходимо оценить дополнительно *in vivo* и в клинических исследованиях, а также предполагают, что нацеливание на множественные рецепторные тирозинкиназы может блокировать передачу сигналов перекрестными помехами и, возможно, задерживать появление устойчивости к ингибиторам киназы в клетках меланомы [10, 12].

Хорошо известными фармакофорами в медицинской химии являются пурины, хиназолины, птеридины и пиридопиримидины, относящиеся к группе бициклических азотсодержащих гетероциклических соединений. Примеры коммерческих лекарственных средств с бициклической основной структурой включают селективные ингибиторы тирозинкиназы EGFR гефитиниб и эрлотиниб, оба являются производными хиназолина. Оба используются для лечения немелкоклеточного рака легких. Пиридо[2,3-d]пиримидины широко изучались в качестве аналогов хиназолина [13].

В совместной работе с Пятигорским медико-фармацевтическим институтом проведены исследования по моделированию связывания ингибиторов с каталитическими центрами EGFR, киназ PI3K, PDK, Akt, BRAF, MEK, MAPK, JAK и PKC с помощью методов молекулярного докинга (AutoDockGPU) и молекулярной динамики (GROMACS, Биоэврика). Пространственные расположения лигандов в каталитических центрах протеинкиназ сравнивали с данными рентгеноструктурного анализа и криоэлектронной микроскопии для определения среднеквадратичного отклонения координат атомов из базы данных PDB. Для оценки достоверности прогностических моделей проводили молекулярный докинг для наборов веществ с известной биологической активностью из базы данных BindingDB (50–300 веществ для каждой мишени). На основе методов молекулярного докинга и молекулярной динамики проводили прогнозирование противоопухолевой активности производных пиридин-4-она, их конденсированных производных и ациклических предшественников, связанных

с ингибированием каталитических центров протеинкиназ. В результате был определен ряд веществ с наибольшей вероятностью проявления противоопухолевых свойств.

Цель исследования: доклиническое изучение в эксперименте противоопухолевой эффективности нового вещества, синтезированного на основе производного пиримидин-4-она.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали разработанную и синтезированную нами натриевую соль 4-{2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамида, которая по механизму предполагаемого действия представляет собой блокатор внутреннего домена EGFR [14]. Натриевая соль 4-{2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамида, в дальнейшем именуемая как новый блокатор EGFR, по физико-химическим свойствам представляет собой оранжевый порошок без запаха. Новый блокатор EGFR растворим в воде, этаноле, метаноле, пропаноле-2, диметилформамиде и нерастворим в диэтиловом эфире. Температура плавления нового блокатора EGFR составляет 298–300 °С с разложением (из этанола). $R_f = 0,81$ (этанол). Химическая формула нового блокатора EGFR представлена на рис. 1.

Исследование противоопухолевого действия нового блокатора EGFR проводили на самцах и самках мышей линии C57BL/6, 8-недельного возраста с начальной массой 21–25 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Мыши содержались в стандартных пластмассовых клетках типа Т2 при температуре 22–27 °С и относительной влажности воздуха 50–60 % с соблюдением светового режима день/ночь (12/12 часов). Животные получали

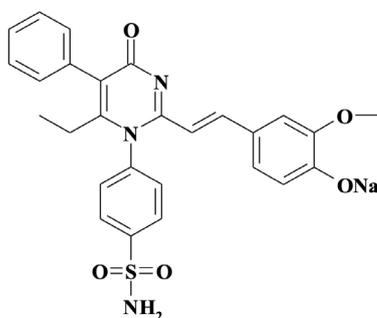


Рис. 1. Химическая формула нового блокатора EGF-R

Fig.1. The chemical formula of a new EGF-R inhibitor

полнорационный гранулированный экструдированный корм производства ООО «Лаборатормкорм» (Москва), а также чистую питьевую воду. Корм и вода предоставлялись без ограничений. Клетки, аксесуары, подстил, корм и воду стерилизовали путем автоклавирования при помощи автоклава проходного типа DGM AND 300.

Среди мышей каждого пола было сформировано по 2 группы: основные (по $n = 9$) – мыши, получавшие новый блокатор EGFR, и контрольные (по $n = 9$) – мыши, получавшие воду для инъекций, в том же объеме и тем же способом, что и мыши основной группы. Модель опухолевого роста получали перевивкой меланомы B16/F10 (штамм получен из НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, г. Москва) в объеме 0,5 мл и разведении с физиологическим раствором 1: 10 всем животным подкожно в подлопаточную область справа. Для перевивки использовали опухоли на сроке 11–12 сут. роста. Меланома B16 является одной из спектра опухолей, обязательных при изучении противоопухолевого действия новых субстанций [15].

Через 24 ч после перевивки опухолевого материала мышам основной группы вводили новый блокатор EGFR внутримышечно в дозе 0,375 мг на мышь (15,0 мг/кг массы животных), предварительно растворив в 0,1 мл воды для инъекций. Мышам основных и контрольных групп введение осуществлялось в течение всей жизни животного по схеме: ежедневно в течение 5 дней – введение, 2 дня – перерыв. Оценивали динамику массы экспериментальных животных и динамику объема подкожных опухолевых узлов. Объем опухоли вычисляли по формуле $a \times b \times c \times 0,52$, где a , b , c – размеры опухоли, измеренные штангенциркулем в трех взаимно перпендикулярных направлениях. Рассчитывали показатель торможения роста опухолей (ТРО) по формуле:

$ТРО = (K - O_n) / K \times 100$, где K – средний объем опухоли у мышей контрольной группы, O_n – средний объем опухоли у мышей основной группы.

Статистический анализ проводили в программе «Statistica 6.0». Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Результаты представлены в таблицах в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Для оценки значимости различий использовали параметрический t -критерий Стьюдента, критический уровень значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Масса животных обоего пола, вошедших в основные и контрольные группы, статистически значимо не различалась на протяжении всего исследования. Выход опухолей у мышей, получавших новый блока-

Таблица 1. Срок визуализации опухоли и продолжительность жизни мышей под влиянием нового блокатора EGFR
Table 1. Tumor visualization time and lifespan of mice influenced by a new EGFR inhibitor

Группы / Groups	Средний срок визуализации опухоли, сут. / Average time of tumor visualization, days	Продолжительность жизни, сут. / Lifespan, days		
		средняя / average	минимальная / min	максимальная / max
Самцы / Male				
Основная / Main group	8,33 ± 2,96	43,33 ± 4,67 <i>p</i> = 0,0022	36	52
Контрольная / Control group	8,25 ± 2,53	27,50 ± 0,96	25	29
Самки / Female				
Основная / Main group	7,00 ± 0,00	36,67 ± 4,81 <i>p</i> = 0,0437	30	46
Контрольная / Control group	7,33 ± 2,03	28,33 ± 0,67	27	29

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий относительно соответствующих значений в контрольной группе (критический уровень значимости $p \leq 0,05$).

Note: *p* – level of statistical significance of differences relative to the corresponding values in the control group (critical significance level $p \leq 0.05$).

Таблица 2. Динамика объема опухоли у мышей под влиянием нового блокатора EGFR
Table 2. Tumor volume dynamics in mice under the influence of a novel EGFR inhibitor

Срок, сут. / Time, days	Объем опухоли у самцов, см ³ / Tumor volume in males, cm ³		Объем опухоли у самок, см ³ / Tumor volume in females, cm ³	
	основная / main group	контрольная / control group	основная / main group	контрольная / control group
4	Пальпируется / Palpable	Пальпируется / Palpable	Пальпируется / Palpable	Пальпируется / Palpable
7	Пальпируется / Palpable	0,07 ± 0,05	Пальпируется / Palpable	0,09 ± 0,07
11	Пальпируется / Palpable	0,12 ± 0,07	Пальпируется / Palpable	0,25 ± 0,08
14	0,104 ± 0,07 <i>p</i> ¹ = 0,0463	2,0 ± 1,16	0,24 ± 0,08 <i>p</i> ¹ ≤ 0,0001	1,03 ± 0,11
18	0,30 ± 0,04 <i>p</i> ¹ = 0,0459	2,26 ± 1,10	1,41 ± 0,94	1,28 ± 0,39
21	1,1 ± 0,74 <i>p</i> ¹ = 0,0062	4,96 ± 1,13	2,19 ± 0,76 <i>p</i> ¹ = 0,0068	5,58 ± 0,94
25	2,03 ± 0,41 <i>p</i> ¹ ≤ 0,0001	8,7 ± 0,97	5,56 ± 0,98 <i>p</i> ² = 0,0017	8,9 ± 2,67
28	3,09 ± 0,98	13,0	5,56 ± 0,24 <i>p</i> ² = 0,0142	
32	8,28 ± 1,46		13,46 ± 3,53	
35	10,59 ± 2,04		12,8	
41	13,73			
51	27,69			

Примечание: *p*¹ – уровень статистической значимости различий относительно соответствующих контрольных значений, *p*² – уровень статистической значимости различий у самок и самцов из основных групп на том же сроке наблюдений (критический уровень значимости $p \leq 0,05$).

Note: *p*¹ – level of statistical significance of differences relative to the corresponding control values, *p*² – level of statistical significance of differences in females and males from the main groups at the same observation period (critical significance level $p \leq 0.05$).

тор EGFR, происходил в те же сроки, что и в контроле: у самцов – в среднем через 8 дней после перевивки, у самок на сутки раньше – через 7 дней (табл. 1).

В то же время на фоне приема нового блокатора EGFR у мышей обоего пола регистрировалась большая, чем в соответствующем контроле, продолжительность жизни: средняя – у самцов в 1,6 раза ($p = 0,0022$), у самок в 1,3 раза ($p = 0,0437$), минимальная – у самцов на 11 дней, у самок на 8 дней, максимальная – у самцов на 23 дня, у самок на 17 дней (табл. 1).

Средний объем опухолей на фоне приема нового блокатора EGFR был меньше контрольных значений у мышей обоего пола, однако статистическая значимость различий у самцов регистрировалась при более длительном сроке наблюдения. Так, опухоли у большинства самцов и самок основной группы на 7-е и 11-е сутки только пальпировались, в то время как в контрольной группе их можно было уже измерить. Объемы опухолей у самцов основной группы были меньше контрольных значений на 14-е сутки – в 19,2 раза, на 18-е сутки – в 7,5 раза, на 21-е сутки – в 4,5 раза, на 25-е сутки – в 4,3 раза (табл. 2). У самок статистически значимые отличия объемов опухолей в основной и контрольной группах отмечались на 14-е сутки – в 4,2 раза и на 21-е сутки – в 2,5 раза. При этом объемы опухолей у самок из основной группы были больше, чем у самцов, на поздних сроках эксперимента: на 25-е и 28-е сутки – в 2,7 и 1,8 раза соответственно (табл. 2).

ТРО у самцов, получавших вещество, был положительным и высоким на протяжении всего периода наблюдения, начиная с максимального на 14-е сутки (табл. 3).

У самок величина ТРО была меньше, чем у самцов, достигая максимума также на 14-е сутки, а затем снижаясь. Разница в величине ТРО между показателями у самцов и самок составила: через 14 сут. – 18,5 %, через 21 сут. – 17,1 %, на 25-е сутки – 40,6 % (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных ранее исследований показали, что экспрессия EGFR в меланоме связана с метастазированием в сторожевые лимфатические

узлы, а усиление экспрессии EGFR было связано со слабым ответом пациентов с меланомой слизистой оболочки и акральной области на терапию, основанную на ингибиторах контрольных точек иммунитета [16, 17]. Кроме этого, было показано, что избыточная экспрессия EGFR, амплификация генов или мутации связаны с неблагоприятным прогнозом для пациентов. Воздействие на клеточную линию меланомы, экспрессирующей EGFR, антителом против EGFR – цетуксимабом – снижало инвазивные способности клеток, но не изменяло их жизнеспособность или рост, в то время как кабозантиниб, ингибитор тирозинкиназ (включая MET, VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и AXL (тирозин-белок), киназный рецептор UFO) приводил к увеличению выживаемости без прогрессирования и уменьшению размера опухоли у большинства пациентов с увеальной меланомой, меланомой кожи и слизистых оболочек [18].

Разработанное и примененное новое соединение обладает сходным действием с производными хиназолина, которые являются ингибиторами EGFR, такими как гефитиниб и эрлотиниб, на что указывают результаты проведенного нами молекулярного докинга. Молекулы этих препаратов связываются с активным центром фермента рецепторной тирозинкиназы – EGFR – и ингибируют его, что приводит к подавлению роста некоторых раковых клеток [19]. Следует обратить внимание на различную чувствительность опухолей у самок и самцов к действию изучаемого нового противоопухолевого препарата, т.е. обнаружена половая специфичность противоопухолевого воздействия нового вещества. При этом самцы оказались более чувствительны при использовании нового ингибитора. Механизм такой половой специфичности еще предстоит выяснить.

Рецепторные тирозинкиназы, используя АТФ для фосфорилирования определенных остатков тирозина в белках-мишенях, обеспечивают взаимодействие клетки с организмом и являются важными компонентами сигнальных каскадов, которые контролируют клеточные программы пролиферации, апоптоза, миграции, изменения метаболизма и играют важную роль на этапах возникновения и распространения опухолей. Передача сигнала рецепторной тирозинкиназой обычно регулирует пролиферацию или из-

Таблица 3. Показатель торможения роста опухолей (%) у мышей обоего пола под влиянием нового блокатора EGFR (основная группа)

Table 3. Tumor growth inhibition rate (%) in mice of both sexes under the influence of a new EGFR inhibitor (the main group)

Срок, сут. / Time, days	14	18	21	25	28
Самцы / Male	94,8	86,7	77,9	76,6	76,2
Самки / Female	76,3	- 9,7	60,8	36,0	-

меняют чувствительность к апоптозу. Эти сигнальные пути в трансформированных клетках часто изменены либо генетически (мутации, амплификация), либо через эпигенетические механизмы, таким образом обеспечивая преимущества для клеток в выживании. Неудивительно, что в результате доминирующий статус аномально повышенной передачи сигналов от рецепторных тирозинкиназ приводит к сбою сигнальной сети [20, 21]. Ингибиторы тирозинкиназ подавляют этот нарушенный сигнальный каскад и блокируют транскрипцию как при амплификации, так и при мутации, что устраняет преимущества в выживании опухолевых клеток [20, 21].

Предварительное исследование Simiczujew A. и соавт. (2023) подчеркивает возможность будущей *in vivo* и клинической проверки полезности ингибиторов, в том числе EGFR в качестве потенциальных терапевтических стратегий при меланоме [12]. Важно отметить, что авторы подтвердили результаты, полученные на коммерчески доступных клеточных линиях опухолевых клеток, полученных из вагинальной меланомы пациентки. Более того, это исследование подтверждает выводы о том, что нацеливание

на рецепторные тирозинкиназы может блокировать перекрестные помехи передачи сигналов и предотвращать появление устойчивости к ингибиторам киназы в клетках меланомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании результаты показали торможение роста подкожных узлов меланомы B16/F10 и увеличение продолжительности жизни мышей обоего пола в группе с введением нового блокатора EGFR. Таким образом, можно отметить, что натриевая соль 4-{2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамида обладает противоопухолевой активностью, которая в большей степени выражена у самцов. Полученные результаты по изучению нового блокатора EGFR свидетельствуют о перспективности данного соединения и дают основания для продолжения его доклинического изучения на других опухолевых моделях с целью дальнейшего проведения клинических испытаний.

Список источников

1. Dogra A, Kumar J. Biosynthesis of anticancer phytochemical compounds and their chemistry. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 9;14:1136779. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1136779>
2. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1412–1428. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00323-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00323-3)
3. Кит О. И., Владимиров Л. Ю., Калабанова Е. А., Сторожакова А. Э., Кабанов С. Н., Снежко Т. А., и др. Опыт применения пертузумаба в противоопухолевой лекарственной терапии HER2-позитивного рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2021;20(2):85–92. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-85-92>
4. Харгазев Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., и др. Современное лечение ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(2):41–51. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-5>
5. Aguirre-Plans J, Piñero J, Menche J, Sanz F, Furlong LI, Schmidt HHHW, et al. Proximal Pathway Enrichment Analysis for Targeting Comorbid Diseases via Network Endopharmacology. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Jun 22;11(3):61. <https://doi.org/10.3390/ph11030061>
6. Casas AI, Hassan AA, Larsen SJ, Gomez-Rangel V, Elbatreek M, Kleikers PWM, et al. From single drug targets to synergistic network pharmacology in ischemic stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Apr 2;116(14):7129–7136. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820799116>
7. Zhao J, Lv C, Wu Q, Zeng H, Guo X, Yang J, et al. Computational systems pharmacology reveals an antiplatelet and neuroprotective mechanism of Deng-Zhan-Xi-Xin injection in the treatment of ischemic stroke. *Pharmacol Res*. 2019 Sep;147:104365. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104365>
8. Huang K, Zhang P, Zhang Z, Youn J, Wang C, Zhang H, et al. Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: efficacies and mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2021;225:107843. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107843>
9. Bender BJ, Gahbauer S, Luttens A, Lyu J, Webb CM, Stein RM, Fink EA, Balus TE, Carlsson J, Irwin JJ, Shoichet BK. A practical guide to large-scale docking. *Nat Protoc*. 2021 Oct;16(10):4799–4832. <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00597-z> Erratum in: *Nat Protoc*. 2022 Jan;17(1):177. <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00650-x>
10. Liu H, Zhang B, Sun Z. Spectrum of EGFR aberrations and potential clinical implications: insights from integrative pan-cancer analysis. *Cancer Commun (Lond)*. 2020 Jan;40(1):43–59. <https://doi.org/10.1002/cac2.12005>

11. Boone B, Jacobs K, Ferdinande L, Taildeman J, Lambert J, Peeters M, et al. EGFR in melanoma: clinical significance and potential therapeutic target. *J Cutan Pathol*. 2011 Jun;38(6):492–502. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2011.01673.x>
12. Simiczyjew A, Wądryńska J, Kot M, Ziętek M, Matkowski R, Hoang MP, et al. Combinations of EGFR and MET inhibitors reduce proliferation and invasiveness of mucosal melanoma cells. *J Cell Mol Med*. 2023 Oct;27(19):2995–3008. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17935>
13. Abu-Zied KM, Mohamed TK, Al-Duiaj OK, Zaki ME. A simple approach to fused pyrido[2,3-d]pyrimidines incorporating khellinone and trimethoxyphenyl moieties as new scaffolds for antibacterial and antifungal agents. *Heterocycl Commun*. 2014;20(2):93–102.
14. Кит О. И., Кодониди И. П., Глушко А. А., Франциянц Е. М., Оганесян Э. Т., Черников М. В. и др. Натриевая соль 4-{2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамида, обладающая противоопухолевым действием. Патент РФ. RU 2763899 С1. Заявка № 2021108124 от 26.03.2021 г. Доступно по: <https://patenton.ru/patent/RU2763899C1.pdf>, Дата обращения: 23.04.2024.
15. Трещалина Е. М., Жукова О. С., Герасимова Г. К., Андропова Н. В., Гарин А. М. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. В кн.: Хабриев Р.У. (ред). Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина; 2005, с. 637–651.
16. Forschner A, Hilke FJ, Bonzheim I, Gschwind A, Demidov G, Amaral T, et al. MDM2, MDM4 and EGFR Amplifications and Hyperprogression in Metastatic Acral and Mucosal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Feb 26;12(3):540. <https://doi.org/10.3390/cancers12030540>
17. Pastwińska J, Karaś K, Karwaciak I, Ratajowski M. Targeting EGFR in melanoma - The sea of possibilities to overcome drug resistance. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022 Jul;1877(4):188754. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188754>
18. Demkova L, Kucerova L. Role of the HGF/c-MET tyrosine kinase inhibitors in metastatic melanoma. *Mol Cancer*. 2018 Feb;17(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0795-z>
19. Hu M, Ye W, Li J, Zhong G, He G, Xu Q, et al. Synthesis and evaluation of salicylanilide derivatives as potential epidermal growth factor receptor inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des*. 2015;85(3):280–289. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12383>
20. Kumar A, Bhagat KK, Singh AK, Singh H, Angre T, Verma A, et al. Medicinal chemistry perspective of pyrido[2,3-d]pyrimidines as anticancer agents. *RSC Adv*. 2023; 13(10):6872–6908. <https://doi.org/10.1039/d3ra00056g>
21. Jaradat SK, Ayoub NM, Al Sharie AH, Aldaod JM. Targeting Receptor Tyrosine Kinases as a Novel Strategy for the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2024 Jan-Dec;23:15330338241234780. <https://doi.org/10.1177/15330338241234780>

References

1. Dogra A, Kumar J. Biosynthesis of anticancer phytochemical compounds and their chemistry. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 9;14:1136779. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1136779>
2. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1412–1428. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00323-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00323-3)
3. Kit OI, Vladimirova LYu, Kalabanova EA, Storozhakova AE, Kabanov SN, Snezhko TA, et al. Experience of using pertuzumab in anticancer therapy for her2-positive breast cancer. *Siberian journal of oncology*. 2021;20(2):85–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-85-92>
4. Kharagezov DA, Lazutin YuN, Mirzoyan EA, Milakin AG, Stateshny ON, Leyman IA, et al. Modern treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(2):41–51. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-5>
5. Aguirre-Plans J, Piñero J, Menche J, Sanz F, Furlong LI, Schmidt HHHW, et al. Proximal Pathway Enrichment Analysis for Targeting Comorbid Diseases via Network Endopharmacology. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Jun 22;11(3):61. <https://doi.org/10.3390/ph11030061>
6. Casas AI, Hassan AA, Larsen SJ, Gomez-Rangel V, Elbatrek M, Kleikers PWM, et al. From single drug targets to synergistic network pharmacology in ischemic stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Apr 2;116(14):7129–7136. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820799116>
7. Zhao J, Lv C, Wu Q, Zeng H, Guo X, Yang J, et al. Computational systems pharmacology reveals an antiplatelet and neuroprotective mechanism of Deng-Zhan-Xi-Xin injection in the treatment of ischemic stroke. *Pharmacol Res*. 2019 Sep;147:104365. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104365>
8. Huang K, Zhang P, Zhang Z, Youn J, Wang C, Zhang H, et al. Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: efficacies and mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2021;225:107843. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107843>
9. Bender BJ, Gahbauer S, Luttens A, Lyu J, Webb CM, Stein RM, Fink EA, Balius TE, Carlsson J, Irwin JJ, Shoichet BK. A practical guide to large-scale docking. *Nat Protoc*. 2021 Oct;16(10):4799–4832. <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00597-z> Erratum in: *Nat Protoc*. 2022 Jan;17(1):177. <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00650-x>

10. Liu H, Zhang B, Sun Z. Spectrum of EGFR aberrations and potential clinical implications: insights from integrative pan-cancer analysis. *Cancer Commun (Lond)*. 2020 Jan;40(1):43–59. <https://doi.org/10.1002/cac2.12005>
11. Boone B, Jacobs K, Ferdinande L, Taaldeman J, Lambert J, Peeters M, et al. EGFR in melanoma: clinical significance and potential therapeutic target. *J Cutan Pathol*. 2011 Jun;38(6):492–502. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2011.01673.x>
12. Simiczjew A, Wądryńska J, Kot M, Ziętek M, Matkowski R, Hoang MP, et al. Combinations of EGFR and MET inhibitors reduce proliferation and invasiveness of mucosal melanoma cells. *J Cell Mol Med*. 2023 Oct;27(19):2995–3008. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17935>
13. Abu-Zied KM, Mohamed TK, Al-Duaij OK, Zaki ME. A simple approach to fused pyrido[2,3-d]pyrimidines incorporating khellinone and trimethoxyphenyl moieties as new scaffolds for antibacterial and antifungal agents. *Heterocycl Commun*. 2014;20(2):93–102.
14. Kit OI, Kodonidi IP, Glushko AA, Frantsiyants EM, Oganessian ET, Chernikov MV, et al. Sodium salt of 4-{ 2-[2-(4- hydroxy-3-methoxyphenyl)-vinyl]-6-ethyl-4-oxo-5-phenyl-4h-pyrimidine-1-yl} -benzenesulfamide, which has an antitumor effect. Patent of the Russian Federation. RU 2763899 C1. Application No. 2021108124 dated 26.03.2021. (In Russ.). Available at: <https://patent.ru/patent/RU2763899C1.pdf>. Accessed: 23.04.2024.
15. Treshchalina EM, Zhukova OS, Gerasimova GK, Andronova NV, Garin AM. Methodological guidelines for the study of antitumor activity of pharmacological substances. In: *Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances*. Edited by Khabriev RU. Moscow: «Medicine» Publ.; 2005, p.637–651. (In Russ.).
16. Forschner A, Hilke FJ, Bonzheim I, Gschwind A, Demidov G, Amaral T, et al. MDM2, MDM4 and EGFR Amplifications and Hyperprogression in Metastatic Acral and Mucosal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Feb 26;12(3):540. <https://doi.org/10.3390/cancers12030540>
17. Pastwińska J, Karaś K, Karwaciak I, Ratajewski M. Targeting EGFR in melanoma - The sea of possibilities to overcome drug resistance. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022 Jul;1877(4):188754. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188754>
18. Demkova L, Kucerova L. Role of the HGF/c-MET tyrosine kinase inhibitors in metastatic melanoma. *Mol Cancer*. 2018 Feb;17(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0795-z>
19. Hu M, Ye W, Li J, Zhong G, He G, Xu Q, et al. Synthesis and evaluation of salicylanilide derivatives as potential epidermal growth factor receptor inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des*. 2015;85(3):280–289. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12383>
20. Kumar A, Bhagat KK, Singh AK, Singh H, Angre T, Verma A, et al. Medicinal chemistry perspective of pyrido[2,3-d]pyrimidines as anticancer agents. *RSC Adv*. 2023; 13(10):6872–6908. <https://doi.org/10.1039/d3ra00056g>
21. Jaradat SK, Ayoub NM, Al Sharie AH, Aldaad JM. Targeting Receptor Tyrosine Kinases as a Novel Strategy for the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2024 Jan-Dec;23:15330338241234780. <https://doi.org/10.1177/15330338241234780>

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, Author ID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, Web of Science ResearcherID: U-2241-2017

Кодониди Иван Панайотович – д. фарм. н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии, профессор кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1333-3472>, SPIN: 2751-7230, AuthorID: 607834, Scopus Author ID: 10240218600

Францияц 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: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

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

Глушко Александр Алексеевич – к. фарм. н., доцент кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7465-5657>, SPIN: 3171-7682, AuthorID: 237731

Трепитакти Лидия Константиновна – к.б.н., 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/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Web of Science ResearcherID: AAG-9218-2019

Сурикова Екатерина Игоревна – 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/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Web of Science ResearcherID: AAG-8748-2019

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий 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/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Web of Science ResearcherID: AAG-8708-2019

Погорелова Юлия Александровна – 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/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Web of Science ResearcherID: AAE-4168-2022

Нескубина Ирина Валерьевна ✉ – д.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, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Web of Science ResearcherID: AAG-8731-2019

Быкадорова Оксана Владимировна – врач клинико-диагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4644-5171>, SPIN: 4814-9722, AuthorID: 961513

Сердюкова Елизавета Владимировна – врач клинико-диагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9902-0487>

Information about authors:

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

Ivan P. Kodonidi – Dr. Sci. (Pharmacology), Associate Professor, Head of the Pharmaceutical Chemistry Department, Professor of the Pharmaceutical Chemistry Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1333-3472>, SPIN: 2751-7230, AuthorID: 607834, Scopus Author ID: 10240218600

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, 23994000800, Web of Science ResearcherID: AAE-3540-2019

Alexander A. Glushko – Cand. Sci. (Pharmacology), Associate Professor of the Inorganic, Physical and Colloidal Chemistry Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7465-5657>, SPIN: 3171-7682, AuthorID: 237731

Lidia K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biology), Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Web of Science ResearcherID: AAG-9218-2019

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Web of Science ResearcherID: AAG-8748-2019

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory for the Study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Web of Science ResearcherID: AAE-4168-2022

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

Oksana V. Bykadorova – MD, physician, clinical and diagnostic department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4644-5171>, SPIN: 4814-9722, AuthorID: 961513

Elizaveta V. Serdyukova – MD, physician, clinical and diagnostic department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9902-0487>

Участие авторов:

Кит О. И. – концепция, научное руководство, научное редактирование;
Кодониди И. П. – разработка и синтез вещества с заданными противоопухолевыми свойствами;
Франциянец Е. М. – концепция эксперимента, научное руководство, научное редактирование;
Каплиева И. В. – концепция и дизайн эксперимента, написание текста, научное редактирование;
Глушко А. А. – разработка и синтез вещества с заданными противоопухолевыми свойствами;
Трепитакки Л. К. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных;
Сурикова Е. И. – редактирование рукописи, оформление библиографии, подготовка рукописи к публикации;
Бандовкина В. А. – анализ и интерпретация результатов, научное редактирование;
Погорелова Ю. А. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных;
Нескубина И. В. – анализ и интерпретация результатов, доработка текста;
Быкадорова О. В. – подбор литературы, оформление библиографии;
Сердюкова Е. В. – подбор литературы, оформление библиографии.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – concept, scientific guidance, scientific editing;
Kodonidi I. P. – development and synthesis of a substance with specified antitumor properties;
Frantsiyants E. M. – experiment concept, scientific guidance, scientific editing;
Kaplieva I. V. – concept and design of the experiment, text writing, scientific editing;
Glushko A. A. – development and synthesis of a substance with specified antitumor properties;
Trepitaki L. K. – conducting an experiment, collecting and processing data;
Surikova E. I. – manuscript editing, bibliography design, preparation of the manuscript for publication;
Bandovkina V. A. – analysis and interpretation of results, scientific editing;
Pogorelova Yu. A. – conducting an experiment, collecting and processing data;
Neskubina I. V. – analysis and interpretation of the results, revision of the text;
Bykadorova O. V. – literature choice, bibliography design;
Serdyukova E. V. – literature choice, bibliography design.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Диагностические предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с внутриспеченочной холангиокарциномой после хирургического лечения

Е. В. Кондратьев¹, А. Д. Смирнова¹, Г. Г. Кармазановский^{1,2}, А. С. Тянь¹, Н. Н. Брицкая³, М. Г. Ефанов³, Б. Н. Гурмиков¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

³ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Российская Федерация

✉ alexa199503@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить КТ-семиотику внутриспеченочной холангиокарциномы (ВПХК) для определения прогностических маркеров рецидива и проанализировать наличие ассоциативных связей между КТ-характеристиками ВПХК и мутациями в генах *IDH1/2*, *MET*, *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *EGFR*, *FGFR*.

Материалы и методы. Проведен анализ баз данных и диагностических изображений НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского и Московского клинического научного центра им. А. С. Логинова за период с апреля 2016 по январь 2022 г. по ключевым запросам «внутрипеченочная холангиокарцинома», «печень», «гепатоцеллюлярная карцинома», «метастазы», «радиогеномика». Идентифицировано 142 пациента с новообразованиями печени, включая 90 случаев ВПХК, 31 случай гепатоцеллюлярной карциномы и 21 случай метастатического поражения печени, все морфологически верифицированные (гистологический и иммуногистохимический анализ биопсийного материала).

Результаты. Определяются ассоциативные связи между КТ-признаками и мутациями генов *MET* и *IDH1/2*. По результатам статистического анализа все четыре КТ-признака, такие как дилатация желчных протоков, ретракция капсулы, наличие очагов отсева и изменения объемов тканей, прослеживают взаимосвязь с вероятностью возникновения рецидива или смерти у пациентов с наличием ВПХК.

Заключение. В ретроспективном исследовании наши результаты подчеркивают потенциальную прогностическую значимость КТ-признаков ВПХК. Нами выявлены КТ-признаки, позволяющие провести дифференциальную диагностику ВПХК с гепатоцеллюлярной карциномой и метастазами колоректального рака. Также были выявлены ассоциации между КТ-признаками ВПХК и мутациями генов *IDH1/2* и *MET*, что может в дальнейшем дать возможность неинвазивно получать данные о клинически значимых молекулярных маркерах опухолей для применения персонализированного подхода в лечении пациентов.

Ключевые слова:

холангиоцеллюлярный рак, радиогеномика, компьютерная томография, ретракция капсулы, билиарная дилатация, *IDH 1/2*, *MET*

Для цитирования: Кондратьев Е. В., Смирнова А. Д., Кармазановский Г. Г., Тянь А. С., Брицкая Н. Н., Ефанов М. Г., Гурмиков Б. Н. Диагностические предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с внутриспеченочной холангиокарциномой после хирургического лечения. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 65-75. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-5> EDN: WPLTFC

Для корреспонденции: Смирнова Александра Дмитриевна – врач-рентгенолог, аспирант отделения лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 115093, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

E-mail: alexa199503@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5470-0999>

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» (выписка из протокола заседания №009 от 10.11.2023 г.).

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 19.07.2024; одобрена после рецензирования 08.08.2024; принята к публикации 27.08.2024.

© Кондратьев Е. В., Смирнова А. Д., Кармазановский Г. Г., Тянь А. С., Брицкая Н. Н., Ефанов М. Г., Гурмиков Б. Н., 2024

Predictors of intrahepatic cholangiocarcinoma recurrence after surgical treatment

E. V. Kondratyev¹, A. D. Smirnova^{1✉}, G. G. Karmazanovsky^{1,2}, A. S. Tyan^{1,4}, N. N. Britskaya³,
M. G. Efanov³, B. N. Gurmikov¹

¹ A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russian Federation

✉ alexa199503@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To study the CT semiotics of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) to determine the prognostic markers of recurrence. To analyze the association between CT characteristics of ICC and mutations in *IDH1/2*, *MET*, *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *EGFR*, *FGFR* genes.

Materials and methods. We analyzed databases and diagnostic images of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery and Loginov Moscow Clinical Research Center for the period from April 2016 to January 2022 using the key queries «intrahepatic cholangiocarcinoma», «liver», «hepatocellular carcinoma», «metastases», «radio genomics». 142 patients with liver neoplasms were identified, including 90 cases of ICC, 31 cases of hepatocellular carcinoma and 21 cases of metastatic liver lesions, all morphologically verified (histologic and immunohistochemical analysis of biopsy material).

Results. Associations between CT features and mutations of *MET* and *IDH1/2* genes were determined. According to the results of statistical analysis all four CT-signs, such as bile duct dilatation, capsule retraction, presence of dropout foci and tissue volume changes, are correlated with the probability of recurrence (death) in patients with ICC.

Conclusion. In a retrospective study, our results emphasize the potential prognostic significance of CT signs of ICC. We identified CT signs that allow differential diagnosis of ICC with hepatocellular carcinoma and colorectal cancer metastases. We also identified associations between CT signs of ICC and mutations of *IDH1/2* and *MET* genes, which may allow us to non-invasively obtain data on clinically significant molecular markers of tumors to apply a personalized approach to patient treatment.

Keywords:

cholangiocarcinoma, radiogenomics, computed tomography, capsule retraction, biliary dilation, *IDH 1/2*, *MET*

For citation: Kondratyev E. V., Smirnova A. D., Karmazanovsky G. G., Tyan A. S., Britskaya N. N., Efanov M. G., Gurmikov B. N. Predictors of intrahepatic cholangiocarcinoma recurrence after surgical treatment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(3): 65-75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-5> EDN: WPLTFC

For correspondence: Alexandra D. Smirnova – radiologist, postgraduate student of the Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Address: 27 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation

E-mail: alexa199503@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5470-0999>

Compliance with ethical standards: the given research study is carried out in compliance with the ethical principles set forth by World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery (extract from the protocol of the meeting No. 009 dated 11/10/2023).

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 19.07.2024; approved after reviewing 08.08.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Внутрипеченочная холангиокарцинома (ВПХК) – агрессивное злокачественное новообразование, исходящее из эпителия внутрипеченочных желчных протоков. Является вторым по распространенности типом первичной печеночной опухоли, составляя около 3 % от всех опухолей желудочно-кишечного тракта и 5–30 % всех печеночных опухолей [1, 2]. Несмотря на успехи современной медицины в области онкологии, данное заболевание по-прежнему характеризуется высокими показателями смертности и частотой рецидивов даже после радикальных хирургических вмешательств, при этом лишь 20 % опухолей являются резектабельными на момент диагностики [2].

Современные диагностические технологии, такие как мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансная томография с использованием гепатоспецифических контрастных препаратов, играют ключевую роль в идентификации и дифференциальной диагностике ВПХК. Эти методы позволяют не только выявлять патологические новообразования, анализировать их размер и структуру, но и оценивать характерные особенности васкуляризации опухоли, определять уровень обструкции желчевыводящих путей и наличие инвазии в магистральные сосуды, что крайне важно для стадирования процесса и определения тактики лечения пациента [1, 3].

В ходе анализа научных публикаций были выявлены ключевые характеристики, связанные с риском рецидива или смерти у пациентов с ВПХК, такие как ретракция капсулы, билиарная дилатация и очаги отсева [4, 5]. По данным исследования Aherne E. и соавт., три особенности визуализации ВПХК в значительной степени были связаны с более высоким риском рецидива/смерти: ретракция капсулы (hazard ratio (HR): 2.95–95 % confidence interval (CI): 1.44–6.04, $p = 0,029$), очаги отсева (HR: 3.29, 95 % CI: 1.35–8.02, $p = 0,029$) и билиарная дилатация (HR: 2.63, 95 % CI: 1.28–5.41, $p = 0.029$) [6].

Однако, несмотря на значимость этих признаков, не изучались ассоциации между ними и изменениями в определенных генах, таких как IDH1 или пути Ras-Марк, что подчеркивает сложность патогенеза ВПХК и необходимость дальнейших исследований в этой области [7].

В канцерогенезе различных злокачественных опухолей, в том числе и ВПХК, участвуют мутации генов *MET*, *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *EGFR*, *FGFR* [8]. Так как вследствие наличия определенных мутаций при ВПХК в качестве терапии второй линии могут использоваться таргетные препараты, значительный интерес

вызывает использование радиогеномики – методики, направленной на корреляцию между признаками, выявляемыми на томографических изображениях, и молекулярными маркерами [7]. Радиогеномика демонстрирует многообещающие результаты при изучении различных опухолей, включая рак легких, молочной железы, головного мозга и почек [9]. Этот подход предоставляет возможность проведения молекулярного профилирования без необходимости инвазивного забора ткани [8, 9]. Знание генетического профиля патологического новообразования, в частности холангиокарциномы (ХЦР), позволяет на раннем этапе диагностического процесса уточнять характеристики опухоли на микроскопическом уровне и предоставлять информацию о генетических изменениях, ассоциированных с различными патологическими состояниями печени. Эти данные позволят максимально персонализировать дальнейший диагностический и лечебный процесс, выбрать более подходящую тактику лечения, подобрать наиболее эффективную терапию, в том числе таргетные молекулы, а также адекватно оценить прогноз исхода заболевания [10, 11].

Цель исследования: изучить КТ-семиотику ВПХК для определения прогностических маркеров рецидива и проанализировать наличие связей между КТ-характеристиками ВПХК и мутациями в генах *IDH1/2*, *MET*, *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *EGFR*, *FGFR*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ баз данных и диагностических изображений ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России и ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы за период с апреля 2016 по январь 2022 г. по ключевым запросам «внутрипеченочная холангиокарцинома», «печень», «гепатоцеллюлярная карцинома», «метастазы», «радиогеномика». Идентифицировано 142 пациента с новообразованиями печени, включая 90 случаев ВПХК, 31 случай гепатоцеллюлярной карциномы и 21 случай метастатического поражения печени, все морфологически верифицированные (гистологический и иммуногистохимический анализ биопсийного материала).

Из первоначально определенных 142 пациентов 30 были исключены из-за неполноты данных (отсутствия всех фаз КТ-динамического сканирования). В итоге в исследование были включены 112 пациентов: 60 пациентов с ВПХК (39 женщин и 21 мужчина), средний возраст 62 года, Q1–Q3: 28–79 лет, 31 пациент с гепатоцеллюлярной карциномой (14 женщин и 17 мужчин) средний возраст 54 года,

Q1–Q3: 53–79 лет, 21 пациент с наличием метастазов колоректального рака (13 мужчин и 8 женщин), средний возраст 58 лет, Q1–Q3: 53–91 лет.

Качественный анализ

Два врача-рентгенолога с опытом в области абдоминальной визуализации, составляющим 3 и 5 лет соответственно, независимо друг от друга выполнили ретроспективную оценку КТ-изображений ВПХК. В случаях, когда их интерпретации различались, достигалось единогласие через обсуждение для формирования консенсусных заключений. Во время интерпретации данных изображений ученые имели доступ к клинической информации и данным гистологических исследований пациентов.

Параметры, оцениваемые в ходе анализа КТ-изображений, включали: размеры опухолевых образований, контуры образования, наличие гиперденсивного ободка в артериальную фазу, что может указывать на фиброзную капсулу или десмопластическую реакцию, дилатацию внутрипеченочных желчных путей, ретракцию капсулы, наличие внутрипеченочных метастатических очагов, а также признаки атрофии или гипертрофии ипсилатеральной доли печеночной паренхимы.

Размер образований оценивали путем измерения максимального диаметра в аксиальном сечении. Интенсивность накопления контрастного препарата по периферии оценивалась в артериальную и венозную фазы контрастного усиления (абсолютный показатель контрастирования). Также измерялась плотность крупных сосудов: аорты и воротной вены – в артериальную и венозную фазы сканирования соответственно.

Гистологическое исследование

Было проведено послеоперационное гистологическое исследование 112 пациентам: 31 пациенту с наличием гепатоцеллюлярной карциномы, 21 пациенту с наличием метастазов колоректального рака, 60 пациентам с ВПХК, из них 60 пациентам с ВПХК определяли перинеуральную, билиарную, лимфоваскулярную и сосудистую инвазии. Также 60 пациентам с гистологически верифицированной ВПХК проводилось молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций генов *MET*, *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *EGFR*, *FGFR*.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью пакета прикладных программ Statistica 12 (Statsoft, США).

Анализ зависимости возникновения мутация генов *IDH1/2* и *MET* от одного или нескольких КТ-признаков (наличие дилатации протоков, очагов отсева, сегментарной атрофии/гипертрофии паренхимы,

ретракции капсулы), а также влияние наличия одного или нескольких КТ-признаков на 5-летнюю безрецидивную выживаемость пациентов группы ВПХК проводился с помощью метода логистической регрессии. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Оценка характера влияния изучаемых КТ-признаков на 5-летний риск возникновения рецидива и/или смерти пациентов группы ХЦР проводилась с помощью метода Каплан – Майера с построением графиков выживаемости и расчетом медианы безрецидивной выживаемости и кумулятивной (совокупной) доли выживших к концу периода наблюдения.

Предварительно наличие ассоциативных связей между изучаемыми КТ-признаками (дилатация протоков, очаги отсева, сегментарная атрофия/гипертрофия паренхимы, ретракция капсулы) определялось посредством оценки таблиц сопряженности с использованием коэффициента сопряженности Крамера с расчетом критерия χ^2 . Для анализа четырехпольных таблиц при поиске ассоциативных связей между размерами опухоли (более или менее 5 см) и изучаемых КТ-признаков и типами мутаций применялся точный критерий Фишера (так как значения ожидаемых частот оказались менее 10). Признаки считались ассоциированными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Генетика

Ассоциативные связи обнаружены между дилатацией протоков и очагами отсева ($\chi^2 = 4,15$, $p = 0,004$), дилатацией протоков и сегментарной атрофией ($\chi^2 = 10,32$, $p = 0,001$), ретракцией капсулы и очагами отсева ($\chi^2 = 19,55$, $p = 0,0001$), ретракцией капсулы и сегментарной атрофией ($\chi^2 = 22,57$, $p < 0,0001$).

Согласно полученным данным, наблюдалась зависимость возникновения ретракции капсулы и очагов отсева с наличием мутации *IDH1/2* ($p = 0,042$, $b = 2,53$). Также отмечалась зависимость появления дилатации протоков с мутацией гена *MET* ($p = 0,0037$, $b = 2,74$).

Факт возникновения мутации *MET* ($p = 0,014$, $b1 = 2,88$, $b2 = 0,22$) ассоциирован с сочетанием таких признаков, как дилатация протоков и ретракция капсулы. Также факт возникновения мутации *IDH1/2* ($p = 0,004$, $b1 = 34,7$, $b2 = -27,6$) ассоциирован с сочетанием сегментарной атрофии и очагов отсева.

Прогноз безрецидивной выживаемости и смертности

Мы также проанализировали влияние изучаемых КТ-признаков на пятилетний риск возникновения рецидива и/или смерти пациентов группы ВПХК. При-

чем оценивалось как изолированная роль показателя, так и совокупное их действие.

По результатам статистического анализа всех четырех КТ-признаков – дилатация желчных протоков, ретракция капсулы, наличие очагов отсева и изменения объемов тканей – прослеживается взаимосвязь с вероятностью возникновения рецидива и/или смерти у пациентов с ХЦР ($p = 0,0021$, $b = -2,04$; $p = 0,0035$,

$b = -1,63$; $p = 0,03$, $b = -1,6$; $p = 0,002$, $b = -1,96$ соответственно). В ходе корреляционного анализа были сформированы пары признаков, влияние которых по поставленной научной гипотезе могло бы оказаться более выраженным: дилатация протоков + ретракция капсулы, сегментарная атрофия/гипертрофия паренхимы + очаги отсева. Обе пары КТ-признаков продемонстрировали статистическую значимость

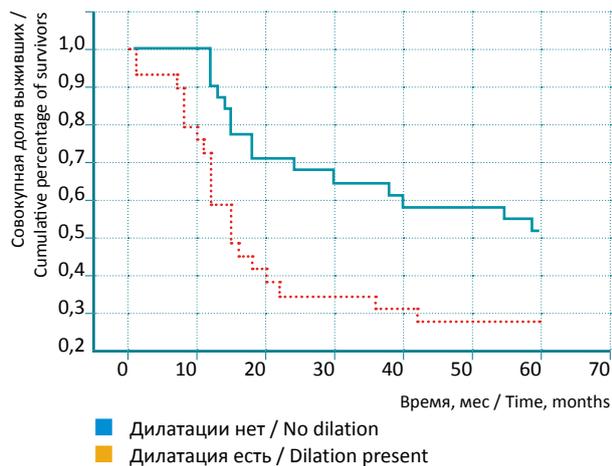


Рис. 1. Анализ времени до наступления рецидива / смерти в группе ВПХК в зависимости от наличия или отсутствия дилатации желчных протоков

Fig. 1. Analysis of the time before relapse / death in the ICC group, depending on the presence or absence of dilation of the bile ducts

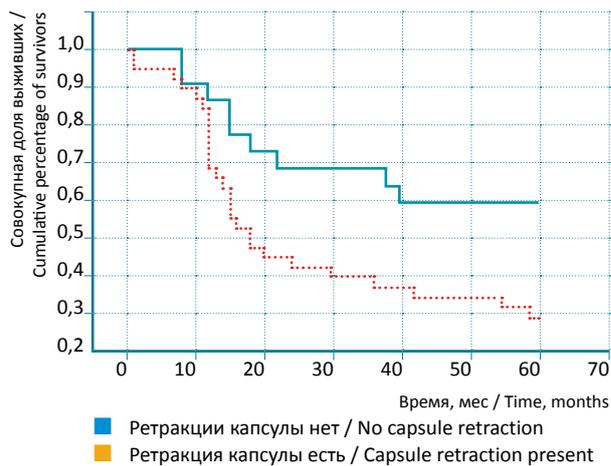


Рис. 2. Анализ времени до наступления рецидива / смерти в группе ВПХК в зависимости от наличия или отсутствия ретракции капсулы

Fig. 2. Analysis of the time before relapse/death in the ICC group, depending on the presence or absence of capsule retraction

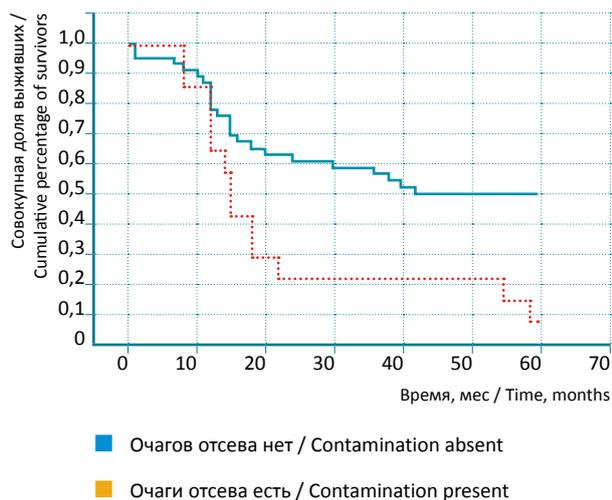


Рис. 3. Анализ времени до наступления рецидива / смерти в группе ВПХК в зависимости от наличия или отсутствия очагов отсева ($p = 0,022$)

Fig. 3. Analysis of the time before relapse / death in the ICC group, depending on the presence or absence of contamination sights ($p = 0.022$)

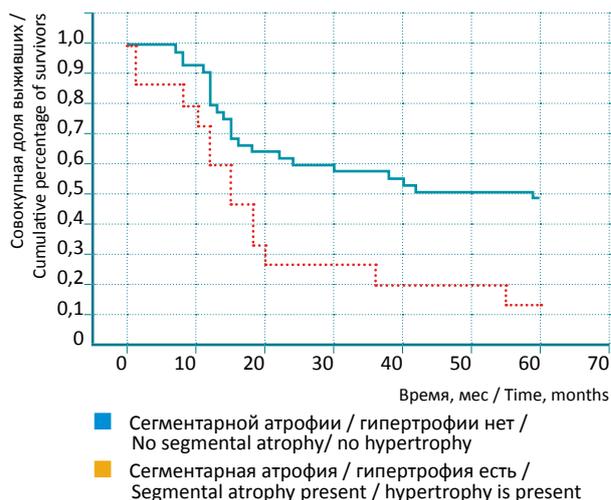


Рис. 4. Анализ времени до наступления рецидива / смерти в группе ВПХК в зависимости от наличия или отсутствия сегментарной атрофии/гипертрофия паренхимы ($p = 0,014$)

Fig. 4. Analysis of the period prior to the relapse / death in the ICC group, depending on the presence or absence of segmental atrophy/parenchymal hypertrophy ($p = 0.014$)

по влиянию на риск возникновения рецидива и/или смерти у пациентов с ВПХК: $p < 0,0001$, $b1 = -3.4$, $b2 = -3.2$ для пары дилатация протоков + ретракция капсулы и $p = 0,008$ $b1 = -0,11$, $b2 = -1,93$ для пары сегментарная атрофия/гипертрофия паренхимы + очаги отсева.

Анализ графиков выживаемости показал следующие результаты. При наличии дилатации желчных протоков медиана безрецидивной выживаемости составила 15 мес., а доля выживших пациентов к концу периода наблюдения 27 %. При отсутствии дилатации желчных протоков кумулятивная доля выживших к концу периода наблюдения оказалась 52 %. Таким образом, наличие дилатации протоков достоверно влияет на время наступления исхода у пациентов с ВПХК ($p = 0,0047$) (рис. 1).

Наличие по компьютерной томографии (КТ) ретракции капсулы показывало негативное влияние на время наступления рецидива и/или смерти ($p = 0,027$) (рис. 2). При обнаружении ретракции капсулы медиана безрецидивной выживаемости у пациентов равнялась 18 мес. При этом доля пациентов, переживших без рецидива 5-летний период наблюдения, составила 29 %. У пациентов без ретракции капсулы по результатам КТ отмечались лучшие показатели по данному признаку: совокупная доля выживших составляла 59 %.

Проверка наличия или отсутствия ассоциации признаков проводилась с помощью точного критерия Фишера. Признаки считались ассоциированными при $p < 0,05$.

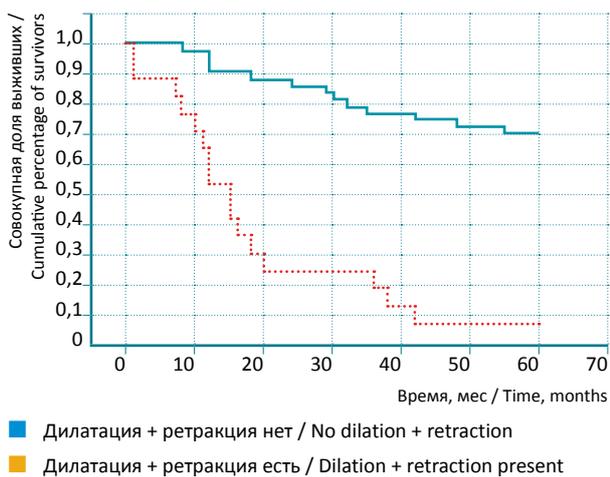


Рис. 5. Анализ времени до наступления рецидива / смерти в группе ВПХК в зависимости от наличия или отсутствия дилатации желчных протоков и ретракции капсулы

Fig. 5. Analysis of the time prior to the relapse / death in the ICC group, depending on the presence or absence of bile duct dilation and capsule retraction

Развитие опухоли более 5 см не ассоциировано с ретракцией капсулы ($p = 0,12$, $\chi^2 = 2,37$). Развитие опухоли более 5 см не ассоциировано с наличием мутации ($p = 0,57$, $\chi^2 = 0,32$). Обнаружение очагов отсева в ходе КТ-исследования также ассоциировалось с негативным прогнозом ($p = 0,022$). Совокупная доля выживших с продолжительностью жизни более 5 лет, у которых не было обнаружено рецидива заболевания при наличии этого признака, оказалась всего 7 %. При этом медиана безрецидивной выживаемости была равна 15 мес. Если по результатам КТ очагов отсева в прилежащие области найдено не было, то отмечались лучшие результаты: доля пациентов с безрецидивной выживаемостью к завершению периода наблюдения составляла 50 % (рис. 3).

Изменения объемов неизменной паренхимы печени также оказало влияние на время до наступления изучаемого исхода. Наличие сегментарной атрофии и/или гипертрофии паренхимы определяло медиану выживаемости на уровне 15 мес., а кумулятивная доля пациентов, имеющих позитивный исход, к концу периода наблюдения составила 13 %. Отсутствие данных изменений сопровождалось увеличением медианы выживаемости до 50,5 мес., а доли безрецидивной выживаемости – до 40 % ($p = 0,012$) (рис. 4).

При анализе влияния пар КТ-признаков на время до изучаемого исхода были выявлены следующие закономерности. Одновременное присутствие у пациента дилатации желчных протоков и ретракции капсулы демонстрировало статистически более

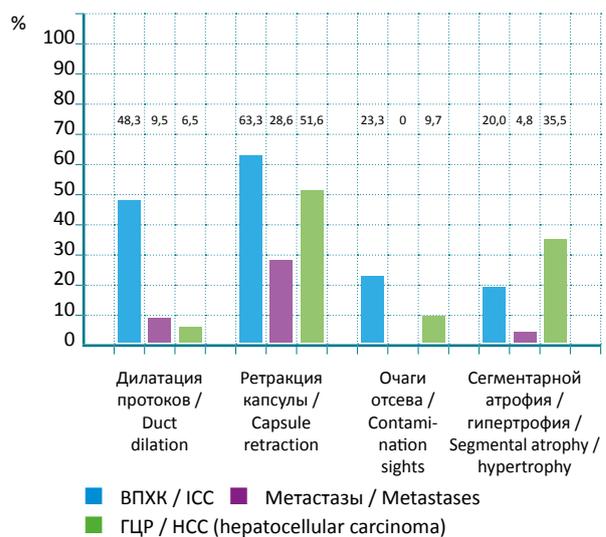


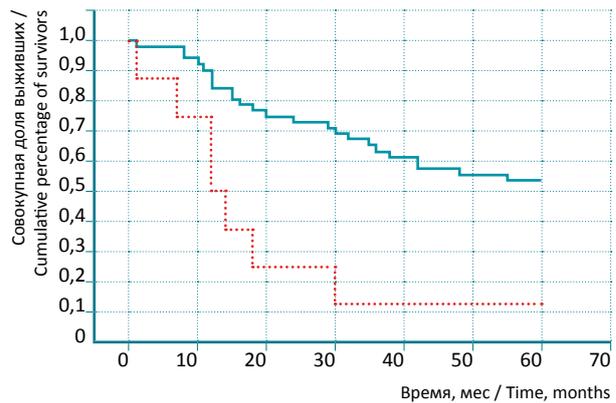
Рис. 6. Соотношение изучаемых КТ-признаков в разных группах

Fig. 6. The ratios of studied CT properties in different groups

низкую совокупную долю выживших без рецидива к концу периода наблюдения по сравнению с группой пациентов без одновременных дилатации протоков и ретракции капсулы ($0,06 \pm 0,06$ против $0,71 \pm 0,08$, $p = 0,0001$) (рис. 5).

В свою очередь одновременное определение у пациента очагов отсева в печени и сегментарной атрофии/гипертрофии паренхимы также сопровождалось статистически значимым различием во времени до наступления изучаемого исхода: группа пациентов с обоими КТ-признаками имела долю выживших к концу исследования $0,11 \pm 0,06$, без данных признаков или только с каким-то одним из них – $0,54 \pm 0,05$ ($p = 0,005$) (рис. 6).

Вторым этапом у каждого пациента оценивалась КТ-картина очага поражения с определением таких общепринятых показателей, как локализация, размеры образования, контуры образования, наличие экстраорганный компонент, характер роста образования, инвазия в окружающие ткани, характер контрастирования, увеличение регионарных лимфатических узлов. Кроме указанных параметров мы сделали акцент на выявление следующих КТ-признаков: наличие дилатации желчных протоков, присутствие или отсутствие ретракции капсулы, нахождение очагов отсева в смежных областях и изменение объема тканей в виде сегментарной атрофии или гипертрофии паренхимы. Количественная оценка и сравнительная характеристика полученных результатов представлены в табл. 1.



■ Очаги отсева + сегментарная атрофия / гипертрофия нет / No contamination sights + segmental atrophy / hypertrophy
 ■ Очаги отсева + сегментарная атрофия / гипертрофия есть / Contamination sights + segmental atrophy / hypertrophy

Рис. 7. Анализ времени до наступления рецидива / смерти в группе ВПХК в зависимости от наличия или отсутствия очагов отсева и сегментарной атрофии / гипертрофии паренхимы

Fig. 7. Analysis of the time before relapse / death in the ICC group, depending on the presence or absence of foci of dropouts and segmental atrophy / hypertrophy of the parenchyma

Таким образом, дилатация желчных протоков статистически значимо чаще выявлялась в группе ВПХК по сравнению с группами гепатоцеллюлярной карциномы и метастазов. Что касается наличия ретракции капсулы, группы ВПХК и гепатоцеллюляр-

Таблица 1. Сравнение исследуемых групп по параметрам КТ-визуализации
 Table 1. Comparison of the studied groups by CT imaging parameters

Признак / Parameter	Группа 1 (ВПХК) / Group 1 (ICC), n = 60		Группа 2 (метастазы) / Group 2 (metastases), n = 21		Группа 3 (ГЦР) / Group 3 (HCC), n = 31		p, χ^2
	Есть / Present	Нет / Absent	Есть / Present	Нет / Absent	Есть / Present	Нет / Absent	
Дилатация протоков / Duct dilation, n (%)	29 (48,3%)	31 (51,7%)	2 (9,5%)	19 (90,5%)	2 (6,5%)	29 (93,5%)	$p < 0,0001$, $\chi^2 = 22,19$ $p_{1-2} = 0,0016$, $\chi^2 = 9,92$ $p_{1-3} < 0,0001$, $\chi^2 = 15,96$ $p_{2-3} = 0,68$, $\chi^2 = 2,72$
Ретракция капсулы / Capsule retraction, n (%)	38 (63,3%)	22 (36,7%)	6 (28,6%)	15 (71,4%)	16 (51,6%)	15 (48,4%)	$p = 0,028$, $\chi^2 = 7,62$ $p_{1-2} = 0,0059$, $\chi^2 = 7,57$ $p_{1-3} = 0,28$, $\chi^2 = 1,16$ $p_{2-3} = 0,1$, $\chi^2 = 2,72$
Очаги отсева / Contamination sights, n (%)	14 (23,3%)	46 (76,7%)	0	21 (100%)	3 (9,7%)	28 (90,3%)	$p = 0,02$, $\chi^2 = 7,59$ $p_{1-2} = 0,014$, $\chi^2 = 5,92$ $p_{1-3} = 0,11$, $\chi^2 = 2,5$ $p_{2-3} = 0,14$, $\chi^2 = 2,15$
Сегментарная атрофия / гипертрофия паренхимы / Segmental atrophy / hypertrophy of the parenchyma, n (%)	12 (20%)	48 (80%)	1 (4,8%)	0 (95,2%)	11 (35,5%)	20 (64,5%)	$p = 0,027$, $\chi^2 = 7,17$ $p_{1-2} = 0,1$, $\chi^2 = 2,68$ $p_{1-3} = 0,12$, $\chi^2 = 2,59$ $p_{2-3} = 0,01$, $\chi^2 = 6,65$

ной карциномы статистически значимо не отличались по данному показателю, но у пациентов с метастазами в печень этот параметр наблюдался реже по сравнению с группой ВПХК. Похожая картина сформировалась и в отношении очагов отсева: вовлечение в патологический процесс прилежащих областей статистически значимо чаще обнаруживалось у пациентов с ВПХК. Однако изменения объемов тканей (сегментарная атрофия/гипертрофия паренхимы) чаще выявлялась у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой по сравнению с пациентами группы ВПХК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможность прогнозировать рецидив и мутации генов ВПХК на основе только предоперационной визуализации потенциально может принести пользу лечению пациентов и изменить решение о хирургическом вмешательстве или неoadъювантной терапии [12]. Это исследование демонстрирует связь между качественными особенностями визуализации и выживаемостью пациентов с операбельными ВПХК. Мы определили, что наличие таких КТ-признаков, как билиарная дилатация, ретракция капсулы, очаги отсева и гипертрофия/атрофия паренхимы было предиктором снижения безрецидивной выживаемости.

Эти данные согласуются с данными Baheti A. D. и соавт. (2014) в исследовании 92 пациентов с ВПХК, демонстрирующими, что наличие сателлитных узлов было связано со снижением выживаемости [3]. Также в исследовании Kim S. и соавт. (2011) определили, что такие КТ-признаки ВПХК, как ретракция капсулы и гипертрофический ободок в артериальную фазу, могут быть предикторами снижения безрецидивной выживаемости у пациентов в послеоперационном периоде [13].

КТ с динамическим контрастированием используется в выявлении и дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и ВПХК. Типичная ГЦК демонстрирует интенсивное контрастирование в артериальную фазу по сравнению с нормальной паренхимой печени и вымывание в портальной и отсроченной фазам [2]. Напротив, ВПХК демонстрирует слабоинтенсивное накопление контрастного препарата, преимущественно в портальную фазу исследования.

В нашем исследовании мы проводили дифференциальную диагностику ВПХК с ГЦК по таким КТ-признакам, как билиарная дилатация, ретракция капсулы, очаги отсева и изменение объема паренхимы печени и пришли к выводу, что у пациентов с ВПХК чаще встречалась билиарная дилатация и наличие

очагов отсева, однако по частоте встречаемости таких КТ-признаков, как ретракция капсулы и изменение объема паренхимы печени группы пациентов с ВПХК и ГЦК статистически значимо не отличались. Однако в клинической практике по-прежнему трудно дифференцировать ГЦК от ВПХК. Исследование Liu N. (2023) показало, что ВПХК небольших размеров (диаметром < 3 см) и ВПХК на фоне цирроза печени (примерно в 7 % случаев) схожи по КТ-признакам с типичной ГЦК [14]. В связи с возникновением трудностей в дифференциальной диагностике ВПХК необходимо использовать более сильные и независимые предикторы, такие как текстурный анализ и модели, построенные на глубоком машинном обучении.

На сегодняшний день в нескольких исследованиях изучалась дифференциальная диагностика ГЦК и ВПХК на основе радиомики, в которых было продемонстрировано, что текстурные показатели второго порядка на основе КТ имели высокую эффективность в дифференциальной диагностике ВПХК в портальную фазу исследования. Wang X. и соавт. (2021) использовали радиомику на основе КТ для диагностики и дифференциальной диагностики ВПХК и обнаружили, что эффективность модели, основанной на признаках более высокого порядка, превышала эффективность модели, основанной на признаках более низкого порядка и показала хорошие результаты при выявлении ВПХК в отсроченной фазе [15]. Однако значение радиомики в дифференциальной диагностике ГЦК и ВПХК еще предстоит должным образом определить в ходе дальнейших исследований.

Мутации генов, характеризующие агрессивное поведение ВПХК еще окончательно не изучены. Наиболее часто выявляемой генетической альтерацией при ВПХК является мутация *IDH1/2*, которая играет важную роль в канцерогенезе, а также имеют большое прогностическое значение [11].

Taouli B. и соавт. (2017) сообщили о наличии ассоциативных связей между экспрессией специфических маркеров гипоксии ВПХК и фенотипическими признаками визуализации, включая инвазию сосудов, ретракцию капсулы, а также наличие билиарной дилатации [16]. Также в исследовании Aherne E. и соавт. (2018) установили ассоциативные связи между такими КТ-признаками ВПХК, как крупные (> 5 см) размеры образования, наличие очагов отсева и мутацией *KRAS*, а также мутацией гена ремоделирования хроматина, который регулирует экспрессию генов, влияя на доступ транскрипционных белков к определенным участкам ДНК ($p = 0,59 - > 0,95$) [6].

Мы предприняли попытку поиска ассоциаций между особенностями КТ-визуализации и гене-

тическими мутациями ВПХК. Наше исследование выявило связи между особенностями визуализации образования и генетическими мутациями *IDH1/2* и *MET*.

Исследование было ретроспективным, охватило пациентов из двух учреждений и имело умеренный размер выборки – 112 пациентов, из них 60 пациентов с ВПХК. Так как ВПХК является редко встречающимся образованием, имелись ограничения в способности генерировать большую популяцию пациентов. Учитывая умеренный размер выборки пациентов, ограниченное количество мутаций генов, в будущем возможно проведение нами многоцентровых исследований на большей выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ретроспективном исследовании наши результаты подчеркивают потенциальную прогностическую значимость КТ-признаков ВПХК. Нами выявлены КТ-признаки, позволяющие провести дифференциальную диагностику ВПХК с гепатоцеллюлярной карциномой и метастазами колоректального рака. Также были выявлены ассоциации между КТ-признаками ВПХК и мутациями генов *IDH1/2* и *MET*, что может в дальнейшем дать возможность неинвазивно получать данные о клинически значимых молекулярных маркерах опухолей для применения персонализированного подхода в лечении пациентов.

Список источников

1. Гурмиков Б. Н., Коваленко Ю. А., Вишневикий В. А., Чжао А. В. Молекулярно-генетические аспекты внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака: обзор литературы. Успехи молекулярной онкологии. 2019;6(1):37–43. <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2019-6-1-37-43>
2. Кармазановский Г. Г. Роль МСКТ и МРТ в диагностике очаговых заболеваний печени. Анналы хирургической гепатологии. 2019;24(4):91–110. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019491-110>
3. Baheti AD, Thirumani SH, Sinagare AB, Rosenthal MH, Hornik JL, Ramaiah NH, Wolpin BM. Correlation of CT patterns of primary intrahepatic cholangiocarcinoma at presentation with metastatic spread and clinical outcomes: a retrospective study of 92 patients. *Abdominal Imaging*. 2014; 39(6):1193–1201. <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0167-0>
4. Fujita N, Asayama Y, Nishie A, Ishigami K, Ushijima Y, Takayama Y, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: Enhancement patterns in the arterial phase of dynamic hepatic CT – Correlation with clinicopathological findings. *Eur Radiol*. 2017 Feb;27(2):498–506. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4386-3>
5. Xu X, Mao Y, Tang Y, Liu Y, Xue C, Yue Q, et al. Classification of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Based on Radiomic Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022 Feb 21;2022:5334095. <https://doi.org/10.1155/2022/5334095>
6. Aherne EA, Pak LM, Goldman DA, Gonen M, Jarnagin WR, Simpson AL, Do RK. Intrahepatic cholangiocarcinoma: can imaging phenotypes predict survival and tumor genetics? *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Oct;43(10):2665–2672. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1505-4>
7. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Choi JY, Pyo JY, Kim YC, et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2009 May-Jun;29(3):683–700. <https://doi.org/10.1148/rg.293085729>
8. Попов Е. В., Кривоногов Н. Г., Округин С. А., Сазонова С. И. Радиомический анализ изображений в кардиологии: возможности перспективы применения: обзор литературы. Лучевая диагностика и терапия. 2022;2(13):7–15. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-2-7-15>
9. Mar WA, Shon AM, Lu Y, Yu JH, Berggruen SM, Guzman G, et al. Imaging spectrum of cholangiocarcinoma: role in diagnosis, staging, and posttreatment evaluation. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Mar;41(3):553–567. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0583-9>
10. Robertson S, Hyder O, Dodson R, Nayar SK, Poling J, Beierl K, et al. The frequency of KRAS and BRAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinomas and their correlation with clinical outcome. *Hum Pathol*. 2013 Dec;44(12):2768–2773. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.07.026>
11. Yang L, Dong D, Fang M, Zhu Y, Zang Y, Liu Z, et al. Can CT-based radiomics signature predict KRAS/NRAS/BRAF mutations in colorectal cancer? *Eur Radiol*. 2018 May;28(5):2058–2067. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5146-8>
12. Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, Lopez HU, Fantin VR, Straley KS, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist*. 2012;17(1):72–79. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0386>
13. Kim SA, Lee JM, Lee KB, Kim SH, Yoon SH, Han JK, Choi BI. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern – correlation with clinicopathologic findings. *Radiology*. 2011 Jul;260(1):148–157. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101777>
14. Liu N, Wu Y, Tao Y, Zheng J, Huang X, Yang L, Zhang X. Differentiation of Hepatocellular Carcinoma from Intrahepatic Cholangiocarcinoma through MRI Radiomics. *Cancers (Basel)*. 2023 Nov 11;15(22):5373. <https://doi.org/10.3390/cancers15225373>

15. Wang X, Wang S, Yin X, Zheng Y. MRI-based radiomics distinguish different pathological types of hepatocellular carcinoma. *Comput Biol Med.* 2022 Feb;141:105058. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2021.105058>
16. Taouli B, Hoshida Y, Kakite S, Chen X, Tan PS, Sun X, et al. Imaging-based surrogate markers of transcriptome subclasses and signatures in hepatocellular carcinoma: preliminary results. *Eur Radiol.* 2017 Nov;27(11):4472–4481. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4844-6>

References

1. Gurmikov BN, Kovalenko YuA, Vishnevsky VA, Chzhao AV. Molecular genetic aspects of intrahepatic cholangiocarcinoma: literature review. *Advances in Molecular Oncology.* 2019;6(1):37–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2019-6-1-37-43>
2. Karmazanovsky GG. The role of MDCT and MRI in the diagnosis of focal liver diseases. *Annals of HPB Surgery.* 2019;24(4):91–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019491-110>
3. Baheti AD, Thirumani SH, Sinagare AB, Rosenthal MH, Hornik JL, Ramaiah NH, Wolpin BM. Correlation of CT patterns of primary intrahepatic cholangiocarcinoma at presentation with metastatic spread and clinical outcomes: a retrospective study of 92 patients. *Abdominal Imaging.* 2014; 39(6):1193–1201. <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0167-0>
4. Fujita N, Asayama Y, Nishie A, Ishigami K, Ushijima Y, Takayama Y, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: Enhancement patterns in the arterial phase of dynamic hepatic CT – Correlation with clinicopathological findings. *Eur Radiol.* 2017 Feb;27(2):498–506. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4386-3>
5. Xu X, Mao Y, Tang Y, Liu Y, Xue C, Yue Q, et al. Classification of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Based on Radiomic Analysis. *Comput Math Methods Med.* 2022 Feb 21;2022:5334095. <https://doi.org/10.1155/2022/5334095>
6. Aherne EA, Pak LM, Goldman DA, Gonen M, Jarnagin WR, Simpson AL, Do RK. Intrahepatic cholangiocarcinoma: can imaging phenotypes predict survival and tumor genetics? *Abdom Radiol (NY).* 2018 Oct;43(10):2665–2672. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1505-4>
7. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Choi JY, Pyo JY, Kim YC, et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2009 May-Jun;29(3):683–700. <https://doi.org/10.1148/rg.293085729>
8. Popov EV, Krivonogov NG, Okrugin SA, Sazonova SI. Radiomic image analysis in cardiology: possibilities and prospects of application: a review. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2022;2(13):7–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-2-7-15>
9. Mar WA, Shon AM, Lu Y, Yu JH, Berggruen SM, Guzman G, et al. Imaging spectrum of cholangiocarcinoma: role in diagnosis, staging, and posttreatment evaluation. *Abdom Radiol (NY).* 2016 Mar;41(3):553–567. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0583-9>
10. Robertson S, Hyder O, Dodson R, Nayar SK, Poling J, Beierl K, et al. The frequency of KRAS and BRAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinomas and their correlation with clinical outcome. *Hum Pathol.* 2013 Dec;44(12):2768–2773. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.07.026>
11. Yang L, Dong D, Fang M, Zhu Y, Zang Y, Liu Z, et al. Can CT-based radiomics signature predict KRAS/NRAS/BRAF mutations in colorectal cancer? *Eur Radiol.* 2018 May;28(5):2058–2067. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5146-8>
12. Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, Lopez HU, Fantin VR, Straley KS, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist.* 2012;17(1):72–79. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0386>
13. Kim SA, Lee JM, Lee KB, Kim SH, Yoon SH, Han JK, Choi BI. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern – correlation with clinicopathologic findings. *Radiology.* 2011 Jul;260(1):148–157. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101777>
14. Liu N, Wu Y, Tao Y, Zheng J, Huang X, Yang L, Zhang X. Differentiation of Hepatocellular Carcinoma from Intrahepatic Cholangiocarcinoma through MRI Radiomics. *Cancers (Basel).* 2023 Nov 11;15(22):5373. <https://doi.org/10.3390/cancers15225373>
15. Wang X, Wang S, Yin X, Zheng Y. MRI-based radiomics distinguish different pathological types of hepatocellular carcinoma. *Comput Biol Med.* 2022 Feb;141:105058. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2021.105058>
16. Taouli B, Hoshida Y, Kakite S, Chen X, Tan PS, Sun X, et al. Imaging-based surrogate markers of transcriptome subclasses and signatures in hepatocellular carcinoma: preliminary results. *Eur Radiol.* 2017 Nov;27(11):4472–4481. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4844-6>

Информация об авторах:

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, Author ID: 243610, Scopus Author ID: 55865664400, Web of Science ResearcherID: ABD-5758-2020

Смирнова Александра Дмитриевна ✉ – врач-рентгенолог, аспирант 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/0000-0002-5470-0999>

Кармазановский Григорий Григорьевич – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>, SPIN: 5964-2369, Author ID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Тян Александра Сергеевна – соискатель научной степени ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4193-7413>, SPIN: 9110-9827, AuthorID: 1236915

Брицкая Наталья Николаевна – к.м.н., хирург-онколог отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии, докторант ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинава» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3286-1780>

Ефанов Михаил Германович – д.м.н., руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинава» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>, SPIN: 2249-6620, AuthorID: 703434, Scopus Author ID: 25932094900

Гурмиков Беслан Нуралиевич – д.м.н., доцент, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>, SPIN: 1322-3629, Author ID: 727742, Scopus Author ID: 57211081722

Information about authors:

Evgeny V. Kondratyev – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7070-3391>, SPIN: 2702-6526, Author ID: 243610, Scopus Author ID: 55865664400, Web of Science ResearcherID: ABD-5758-2020

Alexandra D. Smirnova ✉ – radiologist, postgraduate student of the Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5470-0999>

Grigory G. Karmazanovsky – academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiational Diagnostic Methods A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; Professor at the Department of Radiation Diagnostics and Therapy, Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>, SPIN: 5964-2369, Author ID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Alexandra S. Tyan – a candidate for a scientific degree, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4193-7413>, SPIN: 9110-9827, AuthorID: 1236915

Natalia N. Britskaya – Cand. Sci. (Medicine), oncologist of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, doctoral student, A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3286-1780>

Mikhail G. Efanov – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>, SPIN: 2249-6620, AuthorID: 703434, Scopus Author ID: 25932094900

Beslan N. Gurmikov – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of Oncological Department of Surgical Methods of Treatment, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>, SPIN: 1322-3629, Author ID: 727742, Scopus Author ID: 57211081722

Участие авторов:

Кондратьев Е. В. – концепция и дизайн исследования;
Смирнова А. Д. – сбор и анализ данных, написание текста, оформление библиографии;
Кармазановский Г. Г. – научное редактирование;
Тян А. С. – научное редактирование;
Брицкая Н. Н. – научное редактирование;
Ефанов М. Г. – научное редактирование;
Гурмиков Б. Н. – научное редактирование.

Contribution of the authors:

Kondratyev E. V. – concept and design of the study;
Smirnova A. D. – data collection and analysis, text writing, bibliography;
Karmazanovsky G. G. – scientific editing;
Tyan A. S. – scientific editing;
Britskaya N. N. – scientific editing;
Efanov M. G. – scientific editing;
Gurmikov B. N. – scientific editing.



Сравнение клинической эффективности энуклеации простаты по методике Миллина и энуклеации, проводимой с использованием гольмиевого лазера (HoLEP) при объеме простаты более 80 см³

С. Н. Волков¹, В. С. Степанченко^{1✉}, В. И. Терещенко¹, А. Р. Джаримок²,
О. Р. Григорян¹, Р. К. Михеев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Адыгейская республиканская клиническая больница, г. Майкоп, Российская Федерация

✉ markvovka2019@gmail.com

Аннотация

Цель исследования. Сравнение среднеотдаленных результатов классической энуклеации простаты по методике Миллина и энуклеации, проводимой с использованием гольмиевого лазера (HoLEP).

Пациенты и методы. В исследование были включены 100 пациентов, прооперированных по поводу обструкции простатической части мочеиспускательного канала за период 2020–2023 гг. Основным показанием к операции была доброкачественная гиперплазия простаты. Критерием отбора пациентов являлся объем простаты более 80 см³. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от проведенного вмешательства: в 1-й группе была проведена операция Миллина ($n = 50$), во 2-й группе – лазерная энуклеация, проводимая с использованием гольмиевого лазера (HoLEP) ($n = 50$). Были проанализированы данные, полученные во время операции, в раннем послеоперационном периоде, а также результаты послеоперационного наблюдения за пациентами.

Результаты. В среднеотдаленном периоде, через 4–6 мес. после оперативного вмешательства, пациенты из обеих групп наблюдались с улучшением состояния, снижением жалоб на дизурические явления. Получены результаты, иллюстрирующие более короткое пребывание в стационаре пациентов, перенесших HoLEP ($4,3 \pm 0,6$ дня против $10,0 \pm 2,4$ при операции Миллина), что соответственно связано с более быстрым восстановлением после данного вмешательства в сравнении с классическим. Статистически значимой (p -value < 0,05) проблемой пациентов из группы HoLEP была стриктура уретры, которая встречалась у 6 % обследуемых из этой группы и не встречалась в группе операции Миллина, в группе операции Миллина рубцовая деформация шейки мочевого пузыря встречалась чаще (10 % против 8 %). Однако эти осложнения составляли не более 10 %. В результате нашего исследования не было выявлено статистически значимого влияния использования HoLEP на эректильную дисфункцию у пациентов, что позволяет предположить о потенциале этой методики к меньшей частоте ухудшения эректильной дисфункции в сравнении с открытым вмешательством.

Заключение. HoLEP является безопасным методом энуклеации простаты, применимым при большом ее объеме, в частности, до 80 см³. Данная процедура является альтернативой классической открытой операции, может быть рекомендована пациентам с полиморбидностью для снижения риска периоперационных осложнений и сокращения времени реабилитации. Операция Миллина также является надежным способом лечения с высокой чувствительностью к выявлению клеточной атипии, большим объемом циторедукции. Решение об используемой методике оперативного вмешательства необходимо принимать индивидуально для каждого пациента.

Ключевые слова:

мочевой пузырь, простата, HoLEP, операция Миллина, хирургическое лечение, лапароскопические техники

Для цитирования: Волков С. Н., Степанченко В. С., Терещенко В. И., Джаримок А. Р., Григорян О. Р., Михеев Р. К. Сравнение клинической эффективности энуклеации простаты по методике Миллина и энуклеации, проводимой с использованием гольмиевого лазера (HoLEP) при объеме простаты более 80 см³. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 76–84. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-6> EDN: CZZCCO

Для корреспонденции: Степанченко Владимир Сергеевич – врач-уролог, онколог лечебно-диагностического отделения андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 117292, Российская Федерация, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11
E-mail: markvovka2019@gmail.com

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». 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 15.01.2024; одобрена после рецензирования 11.06.2024; принята к публикации 27.08.2024.

© Волков С. Н., Степанченко В. С., Терещенко В. И., Джаримок А. Р., Григорян О. Р., Михеев Р. К., 2024

Comparing the clinical efficacy of prostate enucleation by the Millin method and enucleation performed using a holmium laser (HoLEP) with a prostate volume more than 80 cm³

S. N. Volkov¹, V. S. Stepanchenko^{1✉}, V. I. Tereshchenko¹, A. R. Dzharimok², O. R. Grigoryan¹, R. K. Mikheev¹

¹ Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Adygea Republican Clinical Hospital, Maikop, Russian Federation

✉ markvovka2019@gmail.com

Abstract

Purpose of the study was to compare of the average long-term results of classical prostate enucleation using the Millin method and enucleation performed using a holmium laser (HoLEP).

Patients and methods. This study, conducted on the basis of the Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, included 100 patients operated on for obstruction of the prostatic part of the urethra over the period 2020–2023. The main indication for surgery was benign prostatic hyperplasia. The selection criterion for patients was a prostate volume of more than 80 cm³. The patients were divided into 2 groups depending on the intervention performed: in the 1st group Millin surgery was performed ($n = 50$), in group 2nlaser enucleation of the prostate was done ($n = 50$). The data obtained during the operation in the early postoperative period, as well as the results of postoperative follow-up of patients were analyzed.

Results. In the mid-term period, 4–6 months after surgery, patients from both groups were observed to improve their condition and reduce complaints of dysuric phenomena. The results were obtained illustrating a shorter inpatient stay for patients who underwent HoLEP (4.3 ± 0.6 days versus 10.0 ± 2.4 during Millin surgery), which is correspondingly associated with a faster recovery after this intervention compared with the classic one. A statistically significant (p -value < 0.05) problem of patients from the HoLEP group was urethral stricture, which occurred in 6 % of the subjects from this group and did not occur in the Millin surgery group. In fact, scarring of the bladder neck was more commonly observed (10 % vs. 8 %) in the Millin surgery group. However, these complications were not more than 10 %. As a result of the study, there was no statistically significant effect of using HoLEP on erectile dysfunction in patients, which suggests the potential of this technique for a lower incidence of worsening erectile dysfunction compared with open intervention.

Conclusions. HoLEP is a safe method of prostate enucleation, applicable for its large volume, in particular, up to 80 cm³. This procedure is an alternative to classical open surgery, and can be recommended for patients with polymorbidity to reduce the risk of perioperative complications and reduce rehabilitation time. Millin surgery is also a reliable treatment method with high sensitivity to the detection of cellular atypia and a large volume of cytoreduction. The decision on the surgical procedure used must be made individually for each patient.

Keywords:

bladder, prostate, HoLEP, Millin surgery, surgical treatment, laparoscopic techniques

For citation: Volkov S. N., Stepanchenko V. S., Tereshchenko V. I., Dzharimok A. R., Grigoryan O. R., Mikheev R. K. Comparing the clinical efficacy of prostate enucleation by the Millin method and enucleation performed using a holmium laser (HoLEP) with a prostate volume more than 80 cm³. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(3): 76–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-6> EDN: CZZCCO

For correspondence: Vladimir S. Stepanchenko – MD, urologist, oncologist of the therapeutic and diagnostic Department of Andrology and Urology, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Address: 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292, Russian Federation

E-mail: markvovka2019@gmail.com

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 Ethics Committee at the Endocrinology Research Center. 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 15.01.2024; approved after reviewing 11.06.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В современной урологии наблюдается тенденция к минимальной инвазивности при проведении операций, развиваются новые технологии, позволяющие выполнить вмешательство быстрее, менее травматично и с меньшими противопоказаниями [1].

Начиная с 1990-х гг. морцелляция мягких тканей предстательной железы с использованием гольмиевого лазера (HoLEP) заменила трансуретральную резекцию предстательной железы – процедуру, которая до этого была «золотым стандартом» лечения лекарственно-резистентной доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). В настоящее время совершенные медицинские технологии позволили применять HoLEP для лечения ДГПЖ при всех размерах предстательной железы [2]. Неоспоримое преимущество HoLEP – меньшее в сравнении с другими методами количество осложнений, связанных с возрастом пациента и риском кровотечений. Аргумент в пользу высоких технологий – результаты лазерной энуклеации вполне сопоставимы с классической резекцией, а иногда и превосходят их [3]. Особенно привлекает функциональный результат, поэтому можно предположить, что на ранних стадиях гиперплазии предстательной железы энуклеация является предпочтительным методом. Однако столь позитивные исходы не всегда можно экстраполировать на конкретного пациента. Отличные результаты обусловлены отбором пациентов перед проведением данной процедуры. В частности, в вышеупомянутой статье сравнивались пациенты, которым было проведено вмешательство на простате среднего размера (до 50 см³). Таким образом, энуклеация является эффективным методом, который может давать результаты, сопоставимые с резекцией, но ограничений у этого метода гораздо больше.

Не все авторы так оптимистичны в отношении широкого применения HoLEP, особенно при больших размерах простаты. Во-первых, рецидив простатической обструкции при HoLEP наступает в среднем через 5–7 лет. Во-вторых, более радикальное вмешательство, применяемое при больших объемах простаты – операция Миллина – является надежным и радикальным методом лечения, дающим свободу от рецидива простатической обструкции в течение 15–20 лет [1–4]. Таким образом, данная операция является классической, имеет хорошие систематизированные отдаленные результаты. С точки зрения онкологической практики открытая резекция простаты больших размеров является оптимальным вмешательством для выявления клеточной атипии, стадирования по классификации TNM, назначения адьювантных методов лечения.

Операция Миллина до сих пор является основным методом хирургического лечения, позволяющим добиться стойкой ремиссии. В большинстве центров ее выполняют при размере простаты более 80 см³. Несмотря на то, что данная операция была предложена еще в первой половине прошлого столетия, она не потеряла актуальность, к тому же может быть усовершенствована применением роботической хирургии и лапароскопических техник, снижающих инвазивность, но при этом сохраняя «радикализм» [4].

Цель исследования – сравнение среднеотдаленных результатов классической энуклеации простаты по методике Миллина и энуклеации, проводимой с использованием гольмиевого лазера (HoLEP).

Контрольными точками исследования являются данные интраоперационной картины, ранний послеоперационный период, а также результаты послеоперационного наблюдения пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проведенное на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», были включены 100 пациентов, прооперированных по поводу обструкции простатической части мочеиспускательного канала за период 2020–2023 гг. Основным показанием была доброкачественная гиперплазия простаты. Критерием отбора пациентов являлся объем простаты более 80 см³. Срок наблюдения составил 6 мес. после операции. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от проведенного вмешательства. В 1-й группе была проведена операция Миллина ($n = 50$), средний возраст $67,0 \pm 6,5$ лет. Во 2-й группе – лазерная энуклеация простаты ($n = 50$), средний возраст $66,3 \pm 7,9$ лет. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, показаниям к операции, исходному объему простаты, а также по показателям IPSS, QoL, МИЭФ¹, максимальная скорость потока (Q_{max}). В 1-й группе четырем пациентам был установлен цистостомический дренаж, во 2-й группе – трем.

Стоит отметить, что в сравниваемых группах не было различий в характере коморбидного фона пациентов. Все пациенты перенесли операцию в плановом порядке, вне периода обострения хронических заболеваний. Показанием к применению HoLEP-энуклеации была техническая возможность проведения данной операции и осознанный выбор пациента в пользу менее травматичного вмешательства с лучшими функциональными исходами.

Количество интраоперационной потери крови рассчитывали по формуле Мооге: кровопотеря

¹ IPSS – международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах; QoL – качество жизни; МИЭФ – международный индекс эректильной функции (прим. ред.).

(КП, мл) = должный объем циркулирующей крови (ДОЦК, мл) × исходный гематокрит – послеоперационный гематокрит: (исходный гематокрит). ОЦК (в мл) = вес тела в кг × 70 мл/кг. Предоперационные данные пациентов представлены в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продолжительность операции в 1-й группе составила – 109,5 ± 10,0 мин., во 2-й – 110,5 ± 11,4 мин. Статистических значимых различий в средней массе удаленной ткани не выявлено.

Отмечались статистически значимые преимущества HoLEP: средняя продолжительность госпитализации была сокращена в 2 раза (1-я группа – 10,0 ± 2,4, 2-я группа – 4,3 ± 0,6), средняя длительность катетеризации составила 3,3 ± 0,5 по сравнению с 9,7 ± 1,9 в 1-й группе, среднее количество дней промывной системы меньше примерно в 2 раза (1-я группа – 2,7 ± 0,2, 2-я группа – 1,2 ± 0,4). Объем кровопотери, хотя и был в 1,5 раза меньше в группе HoLEP, статистически не отличался от 2-й группы.

Интраоперационные данные пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 1. Предоперационные данные пациентов
Table 1. Preoperative patients' data

Показатель / Parameter	1-я группа / 1 st group	2-я группа / 2 nd group	p-value
Средний возраст, лет / Average age, years	67,0 ± 6,5	66,3 ± 7,9	0,15
Объем простаты, см ³ / Prostate volume, cm ³	124,1 ± 17,1	134,2 ± 43,2	0,5
IPSS, балл / IPSS, score	24,6 ± 3,3	23,1 ± 1,2	0,5
QoL, балл / QoL, score	4,0 ± 0,8	4,1 ± 0,9	0,6
МИЭФ-5, балл / IIEF-5, score	10,5 ± 5,3	11,6 ± 4,1	0,8
Qmax, мл/с / Qmax, ml/s	7,9 ± 2,8	6,7 ± 1,8	0,8
Объем остаточной мочи, мл / Residual urine volume, ml	65,7 ± 19,5	71,1 ± 31,8	0,08
ПСА, нг/мл / PSA, ng/ml	4,3 ± 3,2	4,7 ± 3,1	0,75

Примечание: IPSS – международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах; QoL – качество жизни [4]; МИЭФ – международный индекс эректильной функции; Qmax – скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии; ПСА – простатический специфический антиген.

Note: IPSS – International Prostate Symptom Score; QoL – quality of life [4]; IIEF-5 – international index of erectile function; Qmax – urination rate according to uroflowmetry; PSA – prostate specific antigen.

Таблица 2. Интраоперационные данные пациентов
Table 2. Intraoperative patients' data

Показатель / Parameter	1-я группа / 1 st group	2-я группа / 2 nd group	p-value
Средняя длительность операции, мин. / Average surgery duration, min	109,5 ± 10,0	110,5 (± 11,4)	0,54
Средняя масса удаленной ткани, г / Average removed tissue mass, g	100,2 ± 35,3	105,2 (± 13,8)	0,05
Средняя длительность катетеризации, дни / Average catheterization duration, days	9,7 ± 1,9	3,3 (± 0,5)	0,002
Средняя продолжительность госпитализации, дни / Average inpatient care duration, days	10,0 ± 2,4	4,3 (± 0,6)	0,005
Кровопотеря, г/л / Estimated blood loss, g/L	700	550	0,08
Среднее количество дней промывной системы / Average number of days for drainage systems	2,7 ± 0,2	1,2 ± 0,4	0,012
Средняя длительность дренирования парапростатической области, дни / Average duration of periprostatic region draining, days	0		0,001

Структура осложнений в ближайшем послеоперационном периоде представлена в табл. 3. Все пациенты выжили. В 1-й группе у одного пациента была тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) первой степени тяжести. Осложнения классифицировались по Clavien – Dindo².

Среднеотдаленные результаты (4–6 мес. после оперативного вмешательства) представлены в табл. 4. В целом удалось достичь отличных результатов. По международной системе суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах (1-PSS) 100 % всех пациентов вне зависимости от оперативного вмешательства перешли из группы

с тяжелыми симптомами болезни в группу с умеренно выраженными симптомами. Основная жалоба в послеоперационном периоде была на слабую струю мочи и необходимость натуживаться. В обеих группах наблюдались значительные улучшения показателей Qmax, остаточной мочи после опорожнения (PVR), IPSS и QoL в сравнении с исходными ($p < 0,05$).

Были замечены статистически значимые различия в двух группах по структуре осложнений. Рубцовая деформация шейки мочевого пузыря (0,05) отмечалась в 20 % в 1-й группе и 16 % во 2-й, также у 6 пациентов в группе HoLEP имелась стриктура уретры (0,04). Таким образом, в нашем исследовании стриктура уретры являлась основной статистически значимой проблемой операции HoLEP, при этом рубцовая деформация шейки мочевого пузыря встречалась чаще в группе, кото-

² По степени тяжести классификация Clavien – Dindo разделяет нежелательные явления на 5 классов в зависимости от выраженности возникших последствий и мер, потребовавшихся для их купирования (прим. ред.).

Таблица 3. Структура послеоперационных осложнений
Table 3. Postoperative complications structure

Осложнения / Complications	1-я группа / 1 st group	2-я группа / 2 nd group	p-value
Осложнения I класса по шкале Clavien – Dindo / Clavien – Dindo class I complications			
Повреждение устьев мочеточников, <i>n</i> (%) / Damage to the ureteral orifices, <i>n</i> (%)	1	2	0,8
Повреждение слизистой оболочки мочевого пузыря во время морцелляции, <i>n</i> (%) / Damage to the mucous membrane of the bladder during morcellation, <i>n</i> (%)	–	3	0,001
Кратковременное недержание мочи (после удаления уретрального катетера) / Short-term urinary incontinence (after removal of the urethral catheter)	15	20	0,06
Задержка мочи в связи с закупоркой уретрального катетера кровяными сгустками, <i>n</i> (%) / Urinary retention due to blockage of the urethral catheter by blood clots, <i>n</i> (%)	10	8	0,16
Осложнения II класса по шкале Clavien – Dindo / Clavien – Dindo class II complications			
Послеоперационная гипертермия, <i>n</i> (%) / Postoperative hyperthermia, <i>n</i> (%)	7	3	0,06
Острая задержка мочи, <i>n</i> (%) / Acute urinary retention, <i>n</i> (%)	2	4	0,13
Осложнения III класса по шкале Clavien – Dindo / Clavien – Dindo class III complications			
Отложенная морцелляция (в связи с выраженной интраоперационной геморрагией), <i>n</i> (%) / Delayed morcellation (due to severe intraoperative hemorrhage), <i>n</i> (%)	–	5	0,01
Тампонада мочевого пузыря, <i>n</i> (%) / Bladder tamponade, <i>n</i> (%)	6	2	0,012
Массивное кровотечение / Massive bleeding	3	1	0,152
Ревизионные (повторные) операции / Revision (repeated) operations	2	–	0,005
Мочевой затек / Urine oozing	3	1	0,002
Осложнения IV класса по шкале Clavien – Dindo / Clavien – Dindo class IV complications			
ТЭЛА / pulmonary embolism	1	0	0,25

рой была проведена операция Миллина. По остальным показателям не было различий.

У пациентов из обеих групп в 95 % отмечалась эректильная дисфункция в послеоперационном периоде, статистически значимых отличий при сравнении групп не было. Через 6 мес. после операции ситуация не изменилась, не было статистически значимых различий между предоперационными и послеоперационными результатами, также не было различий при сравнении послеоперационных результатов в двух группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы получили результаты, иллюстрирующие более короткое пребывание в стационаре пациентов, перенесших HoLE P. Это связано с более быстрым восстановлением после данного вмешательства в сравнении с классическим. В свежем метаанализе, содержащем 11 исследований и 1258 пациентов выяснилось, что, действительно, при HoLEP значительно снижается время пребывания в больнице и ускоряется реабилитация. Также авторы метаанализа пришли к выводу, что HoLEP – лучший метод лечения при большом объеме предстательной железы [5]. HoLEP снижал PVR в краткосрочные периоды и улучшал Qmax у пациентов и уровень простатспеци-

фического антигена (PSA) в среднесрочные и долгосрочные периоды. Однако ограничением данного исследования является недостаточно длительное наблюдение с контрольными точками 5, 10 и 15 лет. Таких исследований мы не нашли, поэтому вопрос свободы от рецидива простатической обструкции остается открытым.

Важно отметить, что HoLEP не является единственным методом энуклеации. Существует достаточно большое количество лазеров, обладающих разной проникающей в ткань способностью, а значит, разным «качеством» удаления измененных тканей [6].

Альтернативный метод с использованием тулиевого лазера (ThuLEP) показывает обнадеживающие данные. Так, в исследовании С. В. Попова и соавт. было выявлено, что в сопоставимых группах HoLEP и ThuLEP при медиане наблюдения в 18 мес. имелись статистически неразличимые функциональные исходы и частота интраоперационных осложнений, при этом ThuLEP ассоциировался с меньшим временем катетеризации мочевого пузыря в послеоперационном периоде, а также с более ранней выпиской [7]. В 2013 г. Yang Z. с соавт. показали, что при той же медиане наблюдения в 18 мес. не было необходимости в проведении реоперации [8]. Однако пока нет качественных исследований его использования [9].

Таблица 4. Среднеотдаленные результаты операции
Table 4. Average long-term results of the operation

	1-я группа / 1 st group	2-я группа / 2 nd group	p-value
IPSS, балл / IPSS, score	10,5 ± 3,1	10,1 ± 2,6	0,654
QoL, балл / QoL, score	1,6 ± 0,7	1,8 ± 0,6	0,64
МИЭФ-5, балл / IIEF-5, score	10,5 ± 5,3	11,6 ± 4,1	0,12
Qmax, мл/с / Qmax, ml/sec	17,1 ± 2,6	16,3 ± 3,6	0,12
Объем остаточной мочи, мл / Residual urine volume, ml	16,1 ± 13,1	16,2 ± 10,5	0,85
Объем простаты после операции, см ³ / Prostate volume after surgery, cm ³	19,2 ± 6,4	23,1 ± 7,4	0,25
Снижение объема простаты, % / Prostatic volume decrease, %	82,3	81,1	0,21
Тампонада мочевого пузыря (в течение 6 мес.), n (%) / Bladder tamponade (within 6 months), n (%)	4	3	0,56
Стрессовое недержание мочи, n (%) / Stress urinary incontinence, n (%)	3	6	0,54
Ургентное недержание мочи, n (%) / Urgent urinary incontinence, n (%)	4	3	0,2
Стриктура уретры, n (%) / Urethral stricture, n (%)	0	6	0,04
Рубцовая деформация шейки мочевого пузыря, n (%) / Scar deformity of the bladder neck, n (%)	10	8	0,05

Объем кровопотери при миниинвазивных вмешательствах с применением HoLEP имеет тенденцию к снижению, что отмечают многие авторы. Мы согласны с тем, что HoLEP имеет потенциал к меньшим кровопотерям, особенно при средних объемах простаты. В нашем исследовании с большим объемом простаты массивное кровотечение было только в четырех случаях (три – в 1-й группе, один – во 2-й группе), что было редкостью в нашей практике, однако стоит отметить, что в 10 % случаев при HoLEP мы выполняли отложенную морцелляцию в связи с выраженной интраоперационной геморрагией.

В нашем исследовании не было статистически значимых различий в частоте послеоперационного недержания мочи в двух исследуемых группах. Есть данные, что длительная энуклеация и массивная кровопотеря являются независимыми предикторами послеоперационного недержания мочи у пациентов, перенесших HoLEP [10]. В целом мы согласны с данным тезисом, однако считаем, что не столько длительность HoLEP, сколько травматичность процедуры в целом влияет на развитие недержания.

В среднеотдаленном периоде пациенты из обеих групп наблюдались с улучшением состояния, снижением жалоб. Статистически значимым отличием HoLEP была большая встречаемость стриктуры уретры, при операции Миллина чаще встречалась рубцовая деформация шейки мочевого пузыря. Эти осложнения составили до 10 % в обеих группах.

Как показало наше исследование, применение HoLEP статистически значимо не давало преимуществ перед операцией по Миллину в отношении снижения частоты развития послеоперационной эректильной дисфункции. В мировой литературе присутствуют противоречивые данные, к тому же нет систематизированных отдаленных результатов по этому вопросу [10]. Мы считаем, что HoLEP имеет потенциал к меньшей частоте ухудшения эректильной дисфункции в сравнении с открытым вмешательством.

В мировой литературе есть исследования кривых обучения HoLEP и операции Миллина. Данные говорят о том, что обучение операции Миллина происходит быстрее, при этом во время обучения гораздо реже встречается послеоперационное обратимое недержание мочи, которое продолжается около 12 нед. [2]. Это, безусловно, важно для пациента. Мы считаем, что HoLEP можно применять безопасно

для пациента в отделениях, выполняющих данное вмешательство не менее 100 раз в год и обладающее хорошим опытом [11, 12].

Несмотря на техническую сложность проведения HoLEP при большом объеме простаты, наши данные указывают на то, что средний объем удаленной ткани вполне соотносился с объемом резекции при открытом вмешательстве. В этом плане мы считаем, что HoLEP вполне радикальная операция, однако пока нет отдаленных результатов сравнения рецидива обструкции при операции Миллина и HoLEP. Тем не менее, полученные нами результаты вполне соотносятся с результатами, полученными другими исследователями [3, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

HoLEP является безопасным вмешательством, показанным при любом размере простаты. Мы рекомендуем данное вмешательство пациентам с полиморбидным статусом, так как данная процедура ассоциируется с меньшей хирургической травмой, что потенциально увеличивает ее безопасность и свободу от периоперационных осложнений, ускоряет реабилитацию, соответствует принципу «fast track»³. Также данное вмешательство обладает лучшими функциональными исходами.

В нашем отделении HoLEP широко применяется при вмешательствах на простате объемом более 80 см³, что дает лучшие непосредственные результаты. Однако мы пока не можем рекомендовать применять HoLEP рутинно при больших объемах простаты, так как с позиции онконастороженности данный метод проигрывает открытой аденомэктомии из-за меньшей циторедукции. Поэтому решение о проведении лазерной энуклеации принимается индивидуально для каждого пациента, являясь альтернативным при большом объеме простаты.

Операция Миллина остается надежным методом лечения с присущем ей высоким радикализмом. Это подталкивает научное сообщество на развитие технологий по снижению инвазивности путем применения робот-ассистированных технологий и минидоступов.

³ «Fast-track» в хирургии (или ERAS – enhanced recovery after surgery, ускоренное восстановление после операции) – современная концепция ведения хирургических пациентов, направленная на оптимизацию всех этапов лечебного процесса (прим. ред.).

Список источников

1. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Локшин К. Л., Дымов А. М. Гольмиевая энуклеация простаты в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Медицинский вестник Башкортостана. 2011;6(2):221–224.
2. Magistro G, Schott M, Keller P, Tamalunas A, Atzler M, Stief CG, Westhofen T. Enucleation vs. Resection: A Matched-pair Analysis of TURP, HoLEP and Bipolar TUEP in Medium-sized Prostates. Urology. 2021 Aug;154:221–226. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.04.004>

3. Bergero MÁ, Álvarez JM, Cruz Liyo J, Dourado L, Menéndez N, Carlos D, Dipatto F, Tirapegui S. Adenomectomía simple laparoscópica versus adenomectomía simple abierta: un estudio comparativo [Laparoscopic adenomectomy versus open adenomectomy: A comparative study]. Arch Esp Urol. 2020 May;73(4):268–273. Spanish.
4. Еникеев М. Э., Сорокин Н. И., Еникеев Д. В., Суханов Р. Б., Дымов А. М., Хамраев О. Х., Давыдов Д. С. Гольмиевая лазерная энуклеация гиперплазии простаты (HoLEP) больших размеров – альтернатива открытой аденомэктомии. Медицинский вестник Башкортостана. 2015;10(3):249–251.
5. Sun F, Yao H, Bao X, Wang X, Wang D, Zhang D, et al. The Efficacy and Safety of HoLEP for Benign Prostatic Hyperplasia With Large Volume: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Mens Health. 2022 Jul-Aug;16(4):15579883221113203. <https://doi.org/10.1177/15579883221113203>
6. Суренков Д. Н., Котов С. В., Семенов Р. А., Бугаенко О. А., Барабаш М. И., Джохадзе Л. С. Результаты первых 150 HoLEP. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(S1):81–82.
7. Попов С. В., Орлов И. Н., Гринь Е. А., Демидов Д. А., Гулько А. М., Сушина И. В., и др. Состояние копулятивной функции у больных после гольмиевой лазерной энуклеации доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Урологические ведомости. 2019;9(2):17–22. <https://doi.org/10.17816/uroved9217-22>
8. Yang Z, Wang X, Liu T. Thulium laser enucleation versus plasmakinetic resection of the prostate: a randomized prospective trial with 18-month follow-up. Urology. 2013 Feb;81(2):396–400. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.08.069>
9. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Рапопорт Л. М., Еникеев М. Э., Еникеев Д. В., Сорокин Н. И., и др. Гольмиевая лазерная энуклеация гиперплазии предстательной железы: технические аспекты. Андрология и генитальная хирургия. 2015;16(4):55–59.
10. Favorito LA. Editorial - Open retropubic prostatectomy for large prostates (Millin Surgery): Why not? It is safe! It is rapid! Complications are few and the learning curve is short! Int Braz J Urol. 2016 Jul-Aug;42(4):635–636. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2016.04.01>
11. Коган М. И., Набока Ю. Л., Иванов С. Н. Оценка инфекционного фактора при трансуретральной хирургии гиперплазии простаты. Вестник урологии. 2021;9(3):79–91. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-3-79-91>
12. Хубларов О. Ю. Гольмиевая лазерная энуклеация простаты, особенности выполнения вмешательства. Вестник урологии. 2014;2.

References

1. Glybochko PV, Aliyev YuG, Lokshin KL, Dymov AM. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) in BPH treatment. Bashkortostan Medical Journal. 2011;6(2):221–224. (In Russ.).
2. Magistro G, Schott M, Keller P, Tamalunas A, Atzler M, Stief CG, Westhofen T. Enucleation vs. Resection: A Matched-pair Analysis of TURP, HoLEP and Bipolar TUEP in Medium-sized Prostates. Urology. 2021 Aug;154:221–226. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.04.004>
3. Bergero MÁ, Álvarez JM, Cruz Liyo J, Dourado L, Menéndez N, Carlos D, Dipatto F, Tirapegui S. Adenomectomía simple laparoscópica versus adenomectomía simple abierta: un estudio comparativo [Laparoscopic adenomectomy versus open adenomectomy: A comparative study]. Arch Esp Urol. 2020 May;73(4):268–273. Spanish.
4. Enikeev ME, Sorokin NI, Enikeev DV, Sukhanov RB, Dymov AM, Khamrayev OKh, Davydov DS. Holmium laser enucleation in large benign prostatic hyperplasia cases – an alternative to open prostatectomy. Bashkortostan Medical Journal. 2015;10(3):249–251. (In Russ.).
5. Sun F, Yao H, Bao X, Wang X, Wang D, Zhang D, et al. The Efficacy and Safety of HoLEP for Benign Prostatic Hyperplasia With Large Volume: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Mens Health. 2022 Jul-Aug;16(4):15579883221113203. <https://doi.org/10.1177/15579883221113203>
6. Surenkov DN, Kotov SV, Semenov RA, Bugaenko OA, Barabash MI, Dzhokhadze LS. The results of the first 150 HoLEP. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(S1):81–82. (In Russ.).
7. Popov SV, Orlov IN, Grin YeA, Demidov DA, Gulko AM, Sushina IV, et al. State of copulative function in patients after the holmium laser enucleation of benign prostatic hyperplasia. Urology reports (St Petersburg). 2019;9(2):17–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/uroved9217-22>
8. Yang Z, Wang X, Liu T. Thulium laser enucleation versus plasmakinetic resection of the prostate: a randomized prospective trial with 18-month follow-up. Urology. 2013 Feb;81(2):396–400. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.08.069>
9. Glybochko PV, Alyaev YuG, Rapoport LM, Enikeev ME, Enikeev DV, Sorokin NI, et al. Holmium laser enucleation of the prostate hyperplasia: technical aspects. Andrology and Genital Surgery. 2015;16(4):55–59. (In Russ.).
10. Favorito LA. Editorial - Open retropubic prostatectomy for large prostates (Millin Surgery): Why not? It is safe! It is rapid! Complications are few and the learning curve is short! Int Braz J Urol. 2016 Jul-Aug;42(4):635–636. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2016.04.01>

11. Kogan MI, Naboka YuL, Ivanov SN. Assessment of the infectious factor in transurethral surgery of benign prostate hyperplasia. *Urology Herald*. 2021;9(3):79–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-3-79-91>
12. Hublarov OY. Holmium laser enucleation of the prostate, features of the intervention. *Urology Herald*. 2014;2:25–40. (In Russ.).

Информация об авторах:

Волков Станислав Николаевич – к.м.н., заведующий лечебно-диагностическим отделением андрологии и урологии, врач-уролог, онколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2049-2191>, SPIN: 2675-7226, AuthorID: 1121560, Scopus Author ID: 57221713370

Степанченко Владимир Сергеевич ✉ – врач-уролог, онколог лечебно-диагностического отделения андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Терещенко Виталий Игоревич – врач-уролог лечебно-диагностического отделения андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Джаримок Анзаур Рамазанович – к.м.н., врач-уролог ГБУЗ РА «Адыгейская республиканская клиническая больница», г. Майкоп, Российская Федерация

Григорян Ольга Рафаэлевна – д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог, эндокринолог отделения эндокринной гинекологии с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>, SPIN: 3060-8242, AuthorID: 303698, Scopus Author ID: 14031496700

Михеев Роберт Константинович – врач-эндокринолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-3186>, SPIN: 9767-8468, AuthorID: 945872, Scopus Author ID: 57195038475

Information about authors:

Stanislav N. Volkov – Cand. Sci. (Medicine), MD, Chief of the Diagnostic and Treatment Department of Andrology and Urology, urologist, oncologist, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2049-2191>, SPIN: 2675-7226, AuthorID: 1121560, Scopus Author ID: 57221713370

Vladimir S. Stepanchenko ✉ – MD, urologist, oncologist at the Therapeutic and Diagnostic Department of Andrology and Urology, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Vitalii I. Tereshchenko – MD, urologist, oncologist at the Therapeutic and Diagnostic Department of Andrology and Urology, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Anzaur R. Dzhariimok – Cand. Sci. (Medicine), MD, urologist, Adygea Republican Clinical Hospital, Maikop, Russian Federation

Olga R. Grigoryan – Dr. Sci. (Medicine), MD, Professor, obstetrician-gynecologist, endocrinologist of the Department of Endocrine Gynecology with a day-care treatment, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>, SPIN: 3060-8242, AuthorID: 303698, Scopus Author ID: 14031496700

Robert K. Mikheev – MD, endocrinologist, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-3186>, SPIN: 9767-8468, AuthorID: 945872, Scopus Author ID: 57195038475

Участие авторов:

Волков С. Н. – концепция и дизайн исследования;
Степанченко В. С. – экспериментальная часть исследования;
Терещенко В. И. – написание текста;
Джаримок А. Р. – анализ и интерпретация данных;
Григорян О. Р. – оформление таблиц и рисунков;
Михеев Р. К. – сбор и оформление библиографии.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Volkov S. N. – made up study concept and design;
Stepanchenko V. S. – carried out experimental part of the study;
Tereshchenko V. I. – wrote the draft;
Dzhariimok A. R. – carried out data analysis and interpretation;
Grigoryan O. R. – designed of tables and figures;
Mikheev R. K. – collected and arranged the literature sources.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Особенности микробиоты при различных злокачественных новообразованиях

Л. Г. Соленова^{1✉}, Н. И. Рыжова¹, И. А. Антонова¹, Г. А. Белицкий¹,
К. И. Кирсанов^{1,2}, М. Г. Якубовская^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ lsolenova@mail.ru

Аннотация

Развитие омиксных технологий и секвенирования существенно расширили представление о роли микроорганизмов, населяющих различные органы человека и в совокупности составляющих его микробиоту, в развитии рака. Обширная литература последних лет, посвященная различным аспектам участия микробиоты в канцерогенезе, обосновывает актуальность анализа влияния ее особенностей на процессы канцерогенеза в различных органах человека.

Цель исследования. Анализ литературных данных, посвященных ключевым вопросам взаимосвязи микробиома человека с риском развития онкологических заболеваний и открывающих возможные перспективы его использования в диагностике, терапии и профилактике рака.

Материалы и методы. Проведен поиск литературы по базам данных NCBI MedLine (PubMed), Scopus, Web of Science, исходя из расширенного перечня ключевых слов, включающего все рассматриваемые в обзоре локализации злокачественных новообразований (ЗНО). Используются оригинальные исследования, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, традиционные, систематические и зонтичные обзоры, опубликованные в последние годы.

Результаты. Исследования последних лет с использованием омиксных технологий показали существенные различия в составе микробных сообществ здоровых и опухолевых тканей и позволили получить характеристику потенциальной опухолевой микробиоты при некоторых видах рака. Микробиота, присутствующая в различных органах человека, путем миграции или образуя метаболические оси между органами, формирует сеть, посредством которой осуществляет взаимодействие. Важную роль в канцерогенезе играет дисбиоз, наличие которого в одном органе может негативно сказываться на состоянии других отдаленных органов и способствовать развитию в них патологических состояний.

Заключение. Многочисленные исследования, проведенные за последнее десятилетие, выявили сложные взаимоотношения между микроорганизмами, опухолью и организмом «хозяина», отражающие многообразные эффекты влияния микробиоты на различные органоспецифические виды ЗНО. Выделены опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также локализации вне его, имеющие значимые бактериальные ассоциации, для более четкого понимания многогранных механизмов, с помощью которых микробиота влияет на рак. Полученные к настоящему времени данные позволяют дополнить наметившиеся возможности использования микробиоты в клинической практике, что является новым подходом к профилактике и лечению ЗНО.

Ключевые слова:

микробиота, микробиом, злокачественные новообразования, канцерогенез, механизмы, эпидемиологические исследования

Для цитирования: Соленова Л. Г., Рыжова Н. И., Антонова И. А., Белицкий Г. А., Кирсанов К. И., Якубовская М. Г. Особенности микробиоты при различных злокачественных новообразованиях. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 85-102. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-7> EDN: MCIPTTR

Для корреспонденции: Соленова Лия Геннадьевна – д.б.н., научный консультант отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
E-mail: lsolenova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-8376>, SPIN: 9946-6437, AuthorID: 112084, Scopus Author ID: 6507073123, Web of Science ResearcherID: ACA-0800-2022

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-65-00003).

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

Статья поступила в редакцию 06.06.2024; одобрена после рецензирования 04.07.2024; принята к публикации 27.08.2024.

Features of the microbiota for various malignant neoplasms

L. G. Solenova^{1✉}, N. I. Ryzhova¹, I. A. Antonova¹, G. A. Belitsky¹, K. I. Kirsanov^{1,2}, M. G. Yakubovskaya^{1,2}

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia Federation

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia Federation

✉ Isolenova@mail.ru

Abstract

The development of omics technologies and sequencing has significantly expanded the understanding of the role of microorganisms that inhabit various human organs and collectively make up its microbiota in the development of cancer. The extensive literature of recent years devoted to various aspects of the participation of the microbiota in carcinogenesis substantiates the relevance of analyzing the impact of its features on the processes of carcinogenesis in various human organs.

Purpose of the study. Analysis of literature data on the key issues of the relationship between the human microbiome and the risk of cancer and explore possible prospects for its use in the diagnosis, therapy and prevention of cancer.

Materials and methods. A literature search was carried out in the databases NCBI MedLine (PubMed), Scopus, Web of Science, based on an extended list of keywords that included all the localizations of malignant neoplasms (MNs) considered in the review. Original studies, meta-analyses, randomized controlled trials, and reviews published in recent years were used.

Results. Recent studies using omics technologies have shown significant differences in the composition of microbial communities of healthy and tumor tissues and have made it possible to characterize the potential tumor microbiota in some types of cancer. The microbiota present in the various organs of the human body forms a network through which it interacts via migration or by forming metabolic axes between organs. Dysbiosis plays an important role in carcinogenesis, and its presence in one organ can negatively affect the condition of other distant organs and contribute to the development of pathological conditions in them.

Conclusion. Numerous studies conducted over the past decade have revealed a complex relationship between microorganisms, tumors, and the host, reflecting the diverse effects of the microbiota on various organ-specific types of MNs. Gastrointestinal tract tumors, as well as sites outside it with significant bacterial associations, have been identified for a better understanding of the multifaceted mechanisms by which the microbiota influences cancer. The data obtained so far complement the emerging possibilities of using the microbiota in clinical practice, which represents a new approach to the prevention and treatment of malignant neoplasms.

Keywords:

microbiota, microbiome, malignant neoplasms, carcinogenesis, mechanisms, epidemiological studies

For citation: Solenova L. G., Ryzhova N. I., Antonova I. A., Belitsky G. A., Kirsanov K. I., Yakubovskaya M. G. Features of the microbiota for various malignant neoplasms. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(3): 85-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-7>
EDN: MCIPTR

For correspondence: Liya G. Solenova – Dr. Sci. (Biology), Scientific consultant of the Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia

Address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

E-mail: Isolenova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-8376>, SPIN: 9946-6437, AuthorID: 112084, Scopus Author ID: 6507073123, Web of Science ResearcherID: ACA-0800-2022

Funding: this research has been carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 23-65-00003).

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 06.06.2024; approved after reviewing 04.07.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Организм человека является средой обитания для более чем одного триллиона разнообразных комменсальных микробов, играющих решающую роль в обеспечении здоровья человека. Они присутствуют на коже, в полости рта, кишечнике, влагалище и т.д. Их типы и количество отличаются не только у разных людей, но и в разных органах. Например, число бактерий в желудке и двенадцатиперстной кишке составляет от 10^8 до 10^{10} на грамм содержимого, в тонкой кишке – от 10^4 до 10^7 , в толстой кишке – от 10^{11} до 10^{12} микробных клеток, составляя 60 % фекальной массы [1].

Многочисленные исследования, проведенные за последнее десятилетие, показали, как микробиом влияет на органоспецифические виды рака, изменяя энергетический баланс организма, способствуя ожирению, синтезируя генотоксины и малые сигнальные молекулы, а также активируя и регулируя иммунный ответ и метаболизм неперевариваемых пищевых компонентов, ксенобиотиков, фармацевтических препаратов. Такие факторы, как диета, окружающая среда, генетика хозяина и т.д., могут быть причиной широкого микробного разнообразия. Микробиота, присутствующая у здоровых и больных людей, различна. Ее изменения путем сложных молекулярных механизмов могут вести к развитию различных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований (ЗНО), что на популяционном уровне проявляется в повышении риска и онкологической заболеваемости [2]. Объем научной литературы, посвященной взаимосвязи микробиома человека с риском развития онкологических заболеваний, весьма обширен и неуклонно увеличивается в последние годы.

Цель исследования: анализ литературных данных, посвященных ключевым вопросам взаимосвязи микробиома человека с риском развития онкологических заболеваний и открывающих возможные перспективы его использования в диагностике, терапии и профилактике рака.

Проведен поиск литературы по базам данных NCBI MedLine (PubMed), Scopus, Web of Science, исходя из расширенного перечня ключевых слов, включающего все рассматриваемые в обзоре локализации ЗНО: желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), органы дыхания, мочеполовая система, репродуктивные органы, кожа, саркомы. Использованы оригинальные исследования, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, традиционные, систематические и зонтичные обзоры, преимущественно опубликованные в последние годы.

Микробиота желудочно-кишечного тракта и злокачественные новообразования

Расчетное число случаев ЗНО, сопряженных с действием биологических агентов, в 2018 г. в мире составило 2,2 млн. Безусловным лидером по распространенности в популяции является бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), с присутствием которой в организме человека связывают повышенный риск развития рака желудка (РЖ) и ряда других новообразований (по расчетам, 810 000 случаев). Вирусы гепатита В (360 000 случаев) и С (160 000 случаев) способствуют развитию рака печени, многочисленная группа вирусов папилломы человека (ВПЧ) – рака шейки матки (690 000 случаев) [3].

Роль микробиоты полости рта в патогенезе различных ЗНО

Ротовая полость человека является важнейшим резервуаром микробиоты, где идентифицировано около 1000 видов микроорганизмов, составляющих ее микробиом с многообразием бактерий, грибов, вирусов, архей и простейших [4]. Для их систематизации создана специальная база данных микробиома полости рта человека – Human Oral Microbiome Database (HOMD) [5]. Микробиота полости рта вовлечена в переваривание пищи, участвует в поддержании здоровья ротовой полости и формировании иммунного ответа, а также может влиять на возникновение в слизистой оболочке опухолевых образований. Плоскоклеточный рак полости рта (ПРПР), на долю которого приходится около 90 % случаев рака этой локализации, чаще всего встречается на языке, губах, дне полости рта и деснах. Представляет интерес плоскоклеточный рак десен из-за того, что традиционные факторы риска, такие как курение (75 %) и употребление алкоголя (15 %), не связаны с этой злокачественной опухолью, с которой коррелирует повышенное число анаэробных патогенных бактерий *Porphyromonas gingivalis* [6]. Для плоскоклеточных карцином ротоглотки (включая основание языка), основным фактором риска является инфицирование ВПЧ. Имеются доказательства того, что может происходить интеграция ВПЧ16 с ДНК клеток организма хозяина с последующей активацией онкогенов [7].

Микроорганизмы, обитающие в полости рта, особенно *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* и *Treponema denticola* не только подавляют апоптоз в опухолевых клетках и активируют их пролиферацию, но и способствуют клеточной инвазии [8]. Кроме того, они способствуют прогрессии опухоли, регулируя ее иммунное микроокружение. *Candida albicans* из рода *Candida* вместе с другими представителями микробиоты полости рта усиливает злокачественный фенотип опухолевых клеток путем прикреп-

ления к молекулам внеклеточного матрикса (ЕСМ) и за счет активации эпителиально-мезенхимного перехода (ЕМТ), способствует прогрессированию и метастазированию ПРП [9]. *Treponema denticola* в здоровой ротовой полости встречается в небольшом количестве, но повышение ее численности связывают с ПРП и раком пищевода. Механизм ее действия обусловлен высокой протеолитической активностью дентилизина – химотрипсиноподобной протеиназы, экспрессированной на поверхности бактерий, который может разрушать IL-8 и TNF α и расщеплять проформы матричных металлопротеаз pro-MMP8 и pro-MMP9 до их активных форм. Он воздействует на тканевые ингибиторы MMPs, TIMP1 и TIMP2, способствуя образованию повышенной протеолитической среды, благоприятной для инвазии клеток [10].

В слюне лиц с опухолями ротовой полости обнаружено более высокое содержание *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella parvula*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella pallens*, *Dialister* и других микроорганизмов. Они вызывают значимое повышение уровня воспалительных цитокинов IL-8, IL-6, TNF- α , GM-CSF и IFN- γ и хемокинов, которые усиливают пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток [11]. Кроме того, они производят активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (АФА). Недавние исследования показали, что обитающие в полости рта *Neisseria spp.* и *Candida spp.* продуцируют ацетилальдегид и N-нитрозамины, которые могут быть одним из этиологических факторов ПРП [12]. Выявлена потенциальная связь между заболеваниями пародонта и раком полости рта, в которой микробный дисбиоз может играть роль связующего звена, влияющего на экспрессию генов опухоль-ассоциированных фибробластов [13]. Последствия дисбиоза не ограничиваются полостью рта, но могут влиять и на патологические процессы в других органах. При заболеваниях пародонта потеря зубов в результате разрушения костной ткани является независимым фактором риска для появления опухолей головы и шеи, желудка и колоректального рака (КРР) [14]. Заболевания пародонта и потеря зубов влияют и на риск развития рака поджелудочной железы. При пародонтите он повышается в 1,74 раза ($p < 0,05$), а при потере зубов – в 1,54 раза ($p < 0,05$) [15]. По данным американского когортного исследования, тяжелый пародонтит был связан со статистически значимым, более чем в 2 раза, повышением риска заболевания раком легких (РЛ) и КРР [16].

Немаловажную роль в канцерогенезе ротовой полости играют полимикробные взаимодействия. Микробные сообщества, формирующие биопленки, имеют прямое отношение к патогенезу ЗНО. Мета-

транскриптомные исследования указывают на то, что именно функциональные, а не композиционные свойства таких ассоциированных образований имеют большее значение для развития рака. Например, аминокислоты, продуцируемые бактериями, индуцируют выработку путресцина бактерией *F. nucleatum*, тем самым создавая микроокружение, богатое этим соединением. Его повышенный уровень вызывает значительные изменения в характеристиках биопленки пародонта за счет роста и расширения зоны обитания патогена *Porphyromonas gingivalis* [17].

Недостаточная гигиена полости рта, кровоточивость десен, потеря зубов на популяционном уровне проявляется в существенном повышении заболеваемости населения ЗНО органов ЖКТ. Проспективное когортное исследование национального масштаба, проведенное в Швеции с использованием национального стоматологического регистра здоровья, включало 5 042 303 лица, среди которых было идентифицировано 1259 случаев аденокарциномы пищевода (АКП) и 758 случаев плоскоклеточного рака пищевода (ПРП). Наличие инфекций корневого канала на момент начала прослеживания в дальнейшем повышало риск развития АКП на 41 % ($p < 0,05$). Пародонтит, потеря зубов статистически значимо повышали риск появления обоих гистологических типов ЗНО пищевода на 32–45 % [18]. Большое проспективное исследование в Иране, в провинции с высоким уровнем заболеваемости раком пищевода и желудка, показало, что потеря зубов связана с повышением риска развития ПРП в 1,64 ($p < 0,05$) и РЖ в 1,58 раза ($p < 0,05$). Ежедневная чистка зубов снижала риск заболевания ПРП до 0,67 ($p < 0,05$), а РЖ до 0,741 ($p < 0,05$) и общий риск развития обеих локализаций до 0,697 ($p < 0,05$) [19]. По данным китайского исследования «случай–контроль», сочетание генетической предрасположенности и плохой гигиены полости рта повышало риск развития ПРП в 5,13 раза [20].

Аденокарцинома и плоскоклеточный рак пищевода

АКП и ПРП являются двумя наиболее частыми гистологическими подтипами ЗНО пищевода. АКП часто развивается после длительной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а ее основным предшественником является пищевод Барретта (ПБ), который характеризуется кишечной метаплазией эпителия нижнего отдела пищевода и считается ведущим фактором риска развития АКП. Микробиота нормального пищевода в основном состоит из *Firmicutes* (> 60 %), *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*, достигая в совокупности 90 % общего микробного состава слизистой оболочки пищевода.

Употребление алкоголя, нездоровые диетические привычки, курение, ожирение и прием лекарств, таких как антибиотики или ингибиторы протонной помпы, могут нарушать ее состав, что является наиболее важным фактором риска развития ПРП [21]. В формировании микробиома пищевода существенная роль принадлежит мигрирующей в пищевод микробиоте полости рта, которая способствует развитию опухолей в этом органе благодаря своей провоспалительной активности [22]. В результате этого микробный профиль пищевода меняется: при раке пищевода – микробиота характеризуется сдвигом от состояния с обилием грамположительных бактерий (микробиота I типа) к увеличению количества грамотрицательных бактерий (микробиота II типа), что сопровождается снижением микробного разнообразия. К микробиоте II типа относятся *Veillonella*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Granulicatella* и *Fusobacterium*, многие из которых связаны с ПБ. Микробное разнообразие в пищеводе у пациентов с АКП снижено и обогащено *Lactobacillus fermentum* по сравнению с таковым у контрольных лиц и пациентов с ПБ [23]. Особенно показательно нарастание количества *F. nucleatum*, связанное с прогрессией опухоли от ранних до поздних стадий заболевания [24]. Указанные изменения могут наблюдаться и при заболеваниях, предшествующих развитию злокачественных опухолей: эзофагите и ПБ.

Липополисахариды (ЛПС) – основная структура внешней мембраны грамотрицательных бактерий повышают экспрессию генов провоспалительных цитокинов посредством активации Toll-подобного рецептора 4 и сигнального пути NF-κB. Потенциальный вклад ЛПС в развитие рефлюкс-эзофагита может быть обусловлен его способностью индуцировать в слизистой оболочке синтазу оксида азота, что приводит к расслаблению нижнего пищеводного сфинктера, а также влиять на активность системы циклооксигеназы-2, что вызывает задержку опорожнения желудка [25].

В патогенезе опухолей пищевода существуют, помимо указанных, и другие механизмы. Так, *F. nucleatum* может способствовать инвазивному поведению опухолей пищевода, стимулируя хемокины, которые, как известно, участвуют в развитии и прогрессировании опухоли. Белок, ассоциированный с цитотоксином А (CagA), и вакуолизирующий цитотоксин А (VacA), продуцируемые *H. pylori*, могут стимулировать канцерогенез. CagA индуцирует повреждение ДНК через повышенную выработку АФК, которую он индуцирует в клетках организма-хозяина. VacA может изменять проницаемость мембран и увеличивать скорость апоптоза. CagA1 *H. pylori* может вызывать разрывы ДНК в эпителиальных клетках пищевода, что приводит к атипичной гиперплазии [26].

Рак желудка

H. pylori – патогенный микроорганизм, занимающий лидирующую позицию по числу ассоциированных с ним случаев рака. Важнейшими бактериальными факторами вирулентности и факторами восприимчивости макроорганизма, определяющими последствия инфекции, являются вакуолизирующий цитотоксин VacA и белок цитотоксина CagA, механизм действия которых достаточно хорошо изучен [27].

Эрадикация *H. pylori*, снижающая риск развития РЖ, при ее несомненных положительных эффектах, как в медицинском, так и в социально-экономическом аспектах, ставит ряд вопросов. Так, у инфицированных лиц РЖ развивается лишь в небольшом проценте случаев, а эрадикация *H. pylori* полностью не устраняет риск появления злокачественного заболевания желудка. Прослеживание 12 899 лиц, прошедших успешную эрадикацию *H. pylori*, показало, что у 119 (0,9 %) развился РЖ в сравнении с 208 (1,1 %) из 18 654 лиц, не подвергавшихся этой процедуре. При эрадикации риск был статистически значимо ниже, чем при ее отсутствии (ОР 0,46; $p < 0,05$) [28]. Поскольку успешное удаление *H. pylori* полностью не устраняет риск РЖ, не исключается воздействие других факторов, вовлеченных в канцерогенез, в первую очередь, микробиоты, населяющей желудок человека, и ее взаимодействие с *H. pylori*. При РЖ состав микробиоты существенно меняется: снижается количество *Porphyromonas*, *Neisseria*, *Prevotella pallens*, *Streptococcus sinensis* и повышается количество *Lactobacillus coleohominis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Lachnospiraceae spp.* [29]. Кроме того, состав микробиоты различен в здоровых и пораженных опухолью тканях [30, 31]. Дисбиоз в желудке может усиливать в нем развитие неоплазии, являясь источником молекулярных продуктов и метаболитов, способствующих повреждению ДНК, активации онкогенных сигнальных путей, подавлению противоопухолевого иммунитета и росту опухоли. В то же время отдельные виды бактерий могут генерировать короткоцепочные жирные кислоты (КЦЖК), такие как бутират, которые могут ингибировать канцерогенез и воспаление в желудке человека [32]. По некоторым данным, микробиота может влиять на экспрессию микроРНК хозяина, а микроРНК, в свою очередь, – на микробную колонизацию, изменяя метаболизм клеток организма-хозяина [33]. Однако специфический механизм взаимодействия факторов хозяина и микробиоты при РЖ остается в значительной степени неисследованным.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) относится к числу распространенных ЗНО с плохим клиниче-

ским прогнозом. В последние годы существенное значение в ее генезе придается влиянию метаболического синдрома и связанных с ним диабета и ожирения, а также высококалорийной диете, ведущей к неалкогольной жировой болезни печени. Основными факторами риска этой опухоли являются хроническая инфекция вирусами гепатита В или С, канцерогены (пищевые загрязнители, в частности, афлатоксины, курение табака и чрезмерное потребление алкоголя, загрязнение окружающей среды токсическими соединениями), наследственные заболевания. В этиологии этих заболеваний большая роль отводится дисбиозу кишечника, который наблюдается у пациентов с ГЦК, связанной с вирусом гепатита. Показано, что кишечная микробиота по оси кишечник–печень играет решающую роль в воспалительных процессах в этом органе: хроническом фиброзе, циррозе печени, гепатитах и развитии ГЦК [34]. В густонаселенной иммунными клетками печени осуществляется взаимодействие молекул кишечной микробиоты с иммунной системой. К ним относятся кишечные бактериальные метаболиты (например, вторичные желчные кислоты), ЛПС и липотейхоевая кислота. Они попадают в печень через воротную вену и оказывают разнообразное воздействие на ее клетки, либо стимулируя канцерогенез, либо подавляя противоопухолевый иммунитет в печени, в совокупности способствуя уклонению от противоопухолевых иммунных реакций и развитию рака [35].

Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из самых агрессивных и летальных видов рака. Недавние исследования показали, что микробиота влияет на развитие рака в ткани поджелудочной железы посредством измененного иммунного ответа. В частности, микробиота ротовой полости, ЖКТ и поджелудочной железы, наряду с многочисленными небольшими молекулами и метаболитами, которые она продуцирует, влияет на прогрессирование рака путем активации онкогенной сигнализации, усиления онкогенных метаболических путей, пролиферации раковых клеток и запуска хронического воспаления, которое подавляет противоопухолевый иммунитет [36]. Считается, что воспалительные и опухолевые процессы, возникающие в этом органе, могут быть связаны с дисбиозом полости рта и кишечника.

Носительство *H. pylori*, участвующей в развитии острого и хронического панкреатита, рассматривается как еще один существенный фактор риска развития РПЖ. *H. pylori* обнаружена в ткани поджелудочной железы больных РПЖ, хроническим панкреатитом, множественной эндокринной неоплазией 1-го типа и нейроэндокринными опухолями поджелудочной

железы. Как участник дисбиоза микробиоты, *H. pylori* признана потенциальным триггером аутоиммунного воспаления в этом органе. Хотя все больше научных данных свидетельствует о корреляции между дисбиозом кишечника и различными заболеваниями поджелудочной железы, открытым остается вопрос, является ли он их причиной или следствием [37].

Микробиота кишечника и злокачественные новообразования

Комплексные исследования микробного сообщества, такие как MetaHIT и проект «Микробиом человека», с помощью методов количественной метагеномики описали состав и молекулярно-функциональный профиль микробиома кишечника здоровых людей [38]. Результатом этих работ стал каталог, в котором перечислены все известные гены кишечных микробов – 9,9 млн, идентифицированные в результате анализа 1267 образцов кала. Помимо списка генов стали известны несущие их генетические единицы. Многие из них соответствуют тем видам бактерий, которые ранее не были изолированы и культивированы.

Микробиота кишечника, играя ключевую роль в развитии и модуляции иммунной системы слизистой оболочки, непосредственно участвует в нескольких физиологических функциях, регуляции воспаления и защите от инфекций, поддержании гомеостаза кишечника. У здорового человека существует определенный профиль микроорганизмов в микробиоте кишечника. Дисбиоз кишечника определяет рост содержания патогенов и приводит к разрушению кишечного барьера [37]. Хотя большинство микроорганизмов обитают в кишечнике, и им отводится ключевая роль основной детерминанты здоровья и заболеваний хозяина, бактерии, присутствующие в других органах (таких как кожа, дыхательные пути, мочеполовые пути и вагинальная зона у женщин), также играют важную роль в регулировании здоровья хозяина. Показано, что микробиота, присутствующая в различных органах человека, обладает способностью взаимодействовать между собой, в результате чего дисбиоз в одном месте может негативно сказываться на состоянии других отдаленных органов и способствовать развитию в них патологических состояний. Таким образом, правомерна гипотеза, предполагающая, что все многообразие бактерий, населяющих организм человека, образует систему, где скоординированное взаимодействие между различными микробиотами хозяина может быть фактором, способствующим восприимчивости организма к развитию болезни [39].

С доказательствами роли микробиома кишечника в генезе различных заболеваний растет понимание его участия в канцерогенезе и прогрессировании опу-

холей в различных органах, включая внекишечные локализации, такие как гепатоцеллюлярная карцинома, рак молочной железы, поджелудочной железы, меланома и др. [40–44].

Колоректальный рак

Существенная роль в развитии КРР принадлежит дисбиозу кишечника, этиология которого включает как факторы окружающей среды (инфекции, радиация, алкоголь, курение, несбалансированное питание, низкая физическая активность, антибиотики, некоторые лекарства), так и внутренней среды организма (характер метаболизма, оксидативный стресс, воспаление). Одним из наиболее важных внутренних факторов развития дисбиоза с последующим переходом в КРР является количественный состав микробиоты [45]. Повышенное число *F. nucleatum* в колоректальной карциноме связано с более низкой выживаемостью, проксимальным расположением опухоли и ее молекулярными особенностями, такими как метилирование ДНК и микросателлитная нестабильность [46–48].

Колоректальные аденомы рассматриваются как ключевые события, предшествующие развитию КРР. Метаболом кишечника, т.е. совокупность метаболитов, являющихся конечными продуктами обмена веществ в этом органе, опосредует взаимодействие между хозяином и кишечными микробами, влияя, в частности, на возможность прогрессирования аденомы до карциномы. При исследовании метаболических профилей образцов кала у пациентов с аденомой ($n = 102$), в контрольной группе ($n = 102$) и у больных КРР ($n = 36$) у пациентов с аденомой по сравнению с контрольной группой было выявлено повышенное содержание нескольких классов биоактивных липидов, связанных с изменением микробиома. Динамика этих соединений, включающих полиненасыщенные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты и сфинголипиды, с большой степенью вероятности является ранним предиктором малигнизации аденом [49].

Рак легкого

Доказанными факторами РЛ, одного из самых распространенных во всем мире ЗНО с быстрым ростом заболеваемости и смертности, являются курение, загрязнение окружающей среды и некоторые профессиональные воздействия. Наряду с ними в последнее время появляется все больше данных о влиянии микробиоты, которая, индуцируя воспаление, может влиять на патогенез, прогрессию и исход РЛ [50].

То, что опухоли легких обогащены специфическими видами бактерий, которые могут способствовать онкогенезу, было показано в исследовании

16 пациентов с немелкоклеточным РЛ. Различия в разнообразии микробиома были незначительными в образцах ткани из четырех участков легкого, включая опухолевые ткани, прилегающие к опухоли, дистальные нормальные ткани и ткани бронхов. Наиболее распространенными типами во всех четырех группах были *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidota* и *Desulfobacterota*, но в опухолевой ткани отмечена самая высокая численность *Proteobacteria* и самая низкая – *Firmicutes*. На уровне рода численность *Rubellimicrobium* и *Fictibacillus* также были выше в этой же группе [51]. Правомерен вопрос, связан ли дисбаланс респираторного микробиома с РЛ? В метаанализ пяти исследований были включены результаты анализа 356 образцов биопсии опухолевой ткани РЛ и 493 образца нормальной ткани, прилегающей к опухоли. В них изучалась последовательность гена 16S рРНК, который является уникальным и высококонсервативным участком нуклеотидной цепи всех бактерий и по которому принято идентифицировать бактерии. Содержание нескольких бактериальных таксонов, включая типы *Actinobacteria*, семейства *Corynebacteriaceae* и *Halomonadaceae*, а также роды *Corynebacterium*, *Lachnoanaerobaculum* и *Halomonas*, в опухолевых тканях было значимо снижено ($p < 0,05$) по сравнению с прилежащими к опухоли нормальными тканями, что позволяет предположить существование связи между дисбиозом микробиоты легких и РЛ. Исследование поднимает важный вопрос, являются ли эти бактериальные таксоны специфическими для РЛ? [52]. В отечественном исследовании установлено, что бактериальная нагрузка опухоли имеет неоднозначное прогностическое значение в зависимости от статуса местного противоопухолевого иммунитета [53].

В настоящее время к факторам риска развития РЛ относят дисбиоз не только легких, но и полости рта и кишечника. Насколько сопоставимы их роли, пока неясно.

Рак молочной железы

Известными факторами риска развития рака молочной железы (РМЖ) являются возраст (заболеваемость резко возрастает после менопаузы в возрасте старше 50 лет), репродуктивный анамнез (раннее менархе, поздняя менопауза, поздние первые роды и др.), отягощенная наследственность (наличие РМЖ у родственниц 1-й степени родства), повышенная рентгенологическая плотность молочной железы. Самый высокий риск связан с мутацией генов-супрессоров *BRCA1*, *BRCA2*. В дополнение к этим доказанным факторам риска РМЖ в последнее время в качестве такового предполагается влияние микробиоты, которая в молочной железе

содержит *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, и *Bacteroidetes*. Присутствие специфической микробиоты, аналогичной той, что содержится в тканях молочной железы, обнаружено и в женском молоке [54]. Последнее обстоятельство особенно важно с позиции возможного влияния этого фактора на формирование кишечной микробиоты у детей. Дисбиоз в молочной железе может вести к маститу, который, в свою очередь, при лактации может негативно влиять на состав микробиоты, развитие иммунной системы у детей и их рост [54, 55].

При рассмотрении роли дисбиоза кишечника в генезе РМЖ необходимо учитывать собственный микробиом молочной железы – бактериальное сообщество, находящееся в ее протоках. При РМЖ наблюдается дисбиоз микробиоты и молочной железы, и кала [56]. В отношении РМЖ ведущая роль микробиома заключается в его влиянии на метаболизм стероидных гормонов, поскольку эндогенные эстрогены являются самыми важными факторами риска развития РМЖ, особенно у женщин, находящихся в постменопаузе. Кишечные микроорганизмы кодируют ферменты, способные расщеплять конъюгированные метаболиты эстрогена, предназначенные для выведения, возвращая их обратно в энтерогепатическую циркуляцию в биологически активной форме. Кроме того, кишечные микробы также разрушают неперевариваемые пищевые полифенолы с последующим синтезом эстрогеноподобных соединений или эстрогенов, проявляющих различный эстрогенный потенциал [57, 58].

Состав кишечной микробиоты у здоровых женщин и женщин с РМЖ существенно различен. При РМЖ он варьирует в зависимости от стадии развития заболевания и индекса массы тела, гормонального статуса женщин (пред- или постменопаузальный рак). Влияние микробиоты при РМЖ является многофакторным, и популяция бактерий в кишечнике и ткани молочной железы может играть важную роль в регуляции местной иммунной системы, формировании и прогрессировании опухоли, а также в ответе на противоопухолевую терапию [58]. Интенсивное изучение связи между микробиотой и РМЖ позволяет приблизиться к пониманию ее роли в канцерогенезе этого органа, но до сих пор неясно, является ли дисбиоз причиной или фактором, способствующим этому заболеванию.

Рак мочевыводящих путей

Рак мочевого пузыря

На долю урологических видов рака приходится 13,1 % новых случаев рака и 7,9 % смертей от ЗНО. Рак мочевого пузыря (РМП) является ведущей локализацией среди урологических опухолей. Курение признано наиболее значимым фактором риска, ответ-

ственным примерно за половину случаев рака этой локализации. Другими важными факторами являются профессиональные воздействия ароматических аминов и полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) [59]. Ожирение также рассматривается как повышающее риск развития рака почки, мочевого пузыря и распространенного рака предстательной железы (20–82 %, 10–19 % и 6–14 % соответственно). В последнее время в фокусе внимания исследователей находится микробиота как фактор, влияющий на развитие различных патологий мочевыводящей системы. Ранее здоровые мочевыводящие пути считались стерильными, но, согласно последним данным, они содержат множество микроорганизмов, образующих микробиом мочи. Многие инфекционные агенты вызывают хроническое воспаление, которое может быть кофактором канцерогенеза [60]. Давно признана связь хронической инвазии мочевого пузыря *Schistosoma haematobium* и последующего развития плоскоклеточного РМП. Есть доказательства того, что представители микробиома мочевыводящих путей могут влиять на РМП, вызванный этим паразитом. Выявлена связь прогрессирования шистосомоза с наличием *Fusobacterium*, *Sphingobacterium*, *Bacterioides* и *Enterococcus* – известными медиаторами воспалительных и иммунологических реакций [61].

Количество и тип бактерий варьируют в зависимости от пола, возраста, наличия заболеваний урогенитальной системы, включая ЗНО. У здоровых женщин в микробиоте мочевыводящих путей в значительной степени преобладают *Lactobacillus* и *Gardnerella*, тогда как *Corynebacterium*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* составляют большинство в микробиоте мочевыводящих путей у мужчин [62, 63]. Предположительно, эти различия могут играть роль в хорошо известном неравенстве заболеваемости полов раком мочевыводящей системы.

Выявлены отчетливые различия в составе микробиома мочи при раке отдельных органов мочеполовой системы. Так, метагеномный анализ ДНК мочи, проведенный у 85 больных, в том числе у 30 больных РМП, 27 – раком предстательной железы, 12 – раком почки и 16 мужчин, не имеющих онкологических заболеваний, показал, что в этих группах значительно различалась численность родов *Cutibacterium*, *Peptoniphilus*, *Sphingomonas*, *Staphylococcus* и *Moraxella*. Сравнение микробного состава мочи на видовом уровне при каждой из этих локализаций с составом мочи контрольных лиц показало, что количество *Micrococcus spp.* было значительно увеличено у пациентов с РМП, а число *Cutibacterium Acnes*, *Cutibacterium granulosum*, *Peptoniphilus lacydonensis* и *Tessaracoccus* было значительно выше при раке простаты и почки [64].

Рак почки

Помимо генетической предрасположенности, установленными факторами риска развития почечно-клеточного рака (ПКР) являются курение табака (20 %), избыточный вес (30 %), хронические заболевания почек в анамнезе и гипертония [65]. В ряду многочисленных факторов, с которыми связывают возникновение и развитие ПКР, микробиоте также отводится роль участника его патогенеза. При анализе микробиома почек было обнаружено множество микроорганизмов со значимыми различиями между доброкачественной и злокачественной почечной тканью ($p < 0,0001$), что свидетельствует о его специфических особенностях при этих состояниях [66]. Многие урологические нарушения, возникающие в результате дисбиоза микробиома мочевыводящих путей, такие как их инфекции и камни в почках, могут повышать риск развития ПКР [67]. Кишечная микробиота также широко изучается в аспекте ее влияния на его риск. Установлена причинно-следственная взаимосвязь между дисбиозом кишечной микрофлоры и хронической болезнью почек. Вредные побочные продукты способствуют системному воспалению и связанными с ним осложнениями. С другой стороны, имеющиеся данные указывают на роль кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании хронической болезни почек. Показана ассоциация состава кишечной микробиоты с риском ПКР. Так, при исследовании 51 пациента с ПКР и 40 здоровых лиц обнаружено, что *Blautia*, *Streptococcus*, *Ruminococcus torques group*, *Romboutsia* и [*Eubacterium*]*_hallii_group* были доминирующими и положительно ассоциированными со светлоклеточным ПКР [68].

Таким образом, кишечная микробиота и ее дисбиоз приобретает все большее значение при оценке риска урологических опухолей. Недавнее менделевское рандомизированное исследование двух больших выборок (образцы кишечной микробиоты 18 340 участников из 24 популяционных когорт) показало, что такие представители кишечной микробиоты как *Bifidobacteria* ($p = 0,030$), *Actinobacteria* ($p = 0,037$ для типа, $0,041$ для класса) и группа *Ruminococcustorques* ($p = 0,018$) демонстрируют связь с повышенным риском развития рака предстательной железы, а *Allisonella*, напротив, со снижением риска РМП и предстательной железы ($p = 0,004$, $p = 0,038$ соответственно). В отношении группы *Ruminococcustorques* ($p = 0,028$) и *Erysipelatoclostridium* ($p = 0,048$) была обнаружена причинно-следственная связь с повышенным риском развития рака почки [69]. Можно ожидать, что целенаправленная модификация состава и функции кишечного микробиома представляет собой перспективную терапевтическую мишень для профилактики хронических заболеваний и риска урологических опухолей.

Рак предстательной железы

Рак предстательной железы, ежегодно приводящий к более чем 250 000 смертей во всем мире, представляет собой преобладающую локализацию (исключая кожу) ЗНО и занимает 6-е место среди причин смертности от рака у мужчин. Как и в случае с РМП, хроническое воспаление рассматривается как решающий фактор в патогенезе рака простаты, а роль микробиома – в его индукции [60]. Перспективным в этом отношении представляется изучение роли микробиома мочи. У пациентов с более агрессивной стадией этой опухоли в моче обнаруживают отчетливый кластер бактерий, включающий *Streptococcus anginosus*, *Anaerococcus Lactolyticus*, *Anaerococcus obesiensis*, *Actinobaculum schaalii*, *Varibaculum cambriense* и *Propionimicrobium Lymphophilum* [63]. Показано, что дисбиоз мочи может влиять на патогенез и РМП, и предстательной железы [70].

Микробиом ЖКТ оказывает значительное влияние на урологические патологические состояния [71]. Причем его роль проявляется уже в действии патогенов пародонта и/или медиаторов воспаления при пародонтите на воспалительные реакции в предстательной железе, существенно влияющих на ее канцерогенез. Однако механизм, объясняющий эту взаимосвязь, остается неясным и требует дальнейшего изучения [72]. Недавние исследования выявили связь между микробиомом кишечника и раком простаты через ось кишечник–простата. Диета с высоким содержанием жиров вызывает дисбиоз кишечника, а кишечные бактериальные метаболиты, такие как фосфолипиды, попадая в системный кровоток, способствуют росту рака простаты. Кроме того, микробиота кишечника может служить источником тестостерона, влияющего на прогрессирование этой опухоли [73].

Рак женской половой сферы

Распространенные типы гинекологического рака включают рак шейки матки, яичников и эндометрия, которые встречаются у женщин всех возрастов, но чаще всего у женщин в постменопаузе. У женщин репродуктивного возраста половые пути содержат специфический микробиом, который играет решающую роль в поддержании равновесия и здоровья женщины. Микрофлора женского полового тракта довольно однообразна и представлена в большинстве родом *Lactobacillus*, включающем более 170 видов, основная масса которых локализуется во влагалище и шейке матки. В эндометрии бактериальная масса в 3 раза меньше, а в маточных трубах она составляет не более 1–2 % от количества бактерий в нижних отделах половых путей. Симбиоз *Lactobacillus* с женским организмом взаимно выгоден, поскольку эта

микробиота защищает половой тракт от патогенов. Одним из основных защитных механизмов является производство молочной кислоты, которая подкисляет вагинальную среду до pH < 4,5 и убивает или инактивирует патогены, передающиеся половым путем, а также возбудителей заболеваний мочевыводящих путей, таких как уропатогенная кишечная палочка – *Uropathogenic Escherichia coli* (UPEC). Истощение этой микробиоты с замещением анаэробами *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae*, *Sneathia*, *Megasphaera* и др. приводит к различным воспалительным заболеваниям и ассоциировано с канцерогенезом [74].

Учитывая структурную и функциональную связь репродуктивных органов, предполагается, что источником микроорганизмов при гинекологических ЗНО является влагалище. Врожденный иммунный ответ женской половой сферы в значительной мере связан с вагинальной микробиотой, а ее дисбиоз – с канцерогенезом. Он участвует в прогрессировании гинекологического рака, влияет на локальный микроразбиологический гомеостаз и параметры местного иммунитета (включая иммунные клетки и цитокины), индуцирует провоспалительные реакции [75]. У женщин с выраженным дисбиозом, по сравнению с нормой, наблюдается значительное увеличение уровня лиганда FMS-подобной тирозинкиназы 3, TNF- α , IL-1 α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-12p70, IL-10 и IL-8 [76]. По новым данным, не только дисбиоз в репродуктивных органах, но и в ЖКТ через ось кишечник–матка может играть активную роль в развитии и метастазировании новообразований половых органов, таких как рак шейки матки, эндометрия и яичников [77].

Рак шейки матки

Рак шейки матки является заключительной стадией последовательности клеточных и молекулярных изменений, вызванных инфекцией ВПЧ. Состав патогенной микрофлоры при этом варьирует, но в случае предрака и рака шейки матки ее постоянным компонентом является фузобактерия *Sneathia*. Ее взаимодействие с ВПЧ, так же, как и других компонентов микробиоты влагалища, остается не изученным [78]. Лактобактерии и их метаболиты отрицательно влияют на рост и выживаемость клеток рака шейки матки, подавляя их активность и регулируя экспрессию генов.

Рак эндометрия

В патогенезе рака эндометрия значительную роль играет дисбаланс циркулирующих эстрогенов, на который влияет эстроболом – совокупность генов кишечных бактерий, экспрессирующих ферменты метаболизма эстрогенов, в основном УДФ-глюкуронат–

глюкуронилтрансфераз и β -глюкуронидаз. Эстроболом дистально влияет на состав микрофлоры всего репродуктивного женского тракта и таким образом может способствовать развитию рака эндометрия. В составе его микрофлоры по сравнению с доброкачественными образованиями матки преобладают анаэробы, трепонемы, бактероиды и артроспирры [79, 80].

Существенный интерес представляет состав вагинальной микробиоты, который может повышать риск рака эндометрия. В частности, одновременное присутствие *A. vaginae*, *Atopobium* и *Porphyromonas* в сочетании с аномальным значением pH (> 4,5) вызывает локальные повреждения, способствующие канцерогенезу. При этом *A. vaginae* продуцирует провоспалительные цитокины и пептиды [81]. Состав цервиковагинальной микробиоты претерпевает изменения при опухолевых поражениях матки разной степени злокачественности. Например, исследование 96 пациенток показало, что *Lactobacillus iners* значительно чаще встречались у женщин с доброкачественным заболеванием. В то же время *Dialister pneumosintes* и *Mobiluncus curtisii*, преобладающие в вагинальных образцах при раке эндометрия, могут рассматриваться как его потенциальные кофакторы, которые способствуют канцерогенезу или стимулируют его. Однако точный механизм такой активности остается невыясненным [82].

Недавние одновременные исследования микробиомов кишечника, влагалища и матки выявили закономерности в бактериальном составе и его изменения в течение жизни женщины, связанные с болезненными состояниями, особенно в отношении влияния оси микробиома эстроген–кишечник на эстроген-обусловленные патологии, включая рак эндометрия [83]. Кишечный микробиом является одним из основных регуляторов циркулирующих эстрогенов посредством секреции β -глюкуронидазы, фермента, который расщепляет их до активных форм. Когда этот процесс нарушается из-за дисбиоза кишечной микробиоты, уменьшение деконъюгации приводит к снижению количества циркулирующих эстрогенов, что может способствовать развитию различных патологий: ожирения, метаболического синдрома, рака и др. [80]. Метаболические заболевания, такие как ожирение, диабет и гипертония, считаются основными факторами риска рака эндометрия. К ним может привести дисбаланс микробиома кишечника. В китайском исследовании обнаружены существенные различия в профиле микробиоты кишечника у женщин с раком эндометрия и здоровых женщин. По мнению авторов, эти результаты дают основания предполагать, что корректировка состава микробиоты кишечника и поддержание ее гомеостаза может быть эффективной стратегией профилактики и лечения рака эндометрия [84].

Опухоли маточных труб и яичника

Опухоли маточных труб чрезвычайно редки – до 1 % среди онкогинекологических заболеваний. Данные о роли микрофлоры в их патогенезе практически отсутствуют. В маточных трубах и яичниках численность бактериальной флоры низкая. Считается, что дисбиоз генитальной микробиоты связан с развитием рака яичников и предложен в качестве потенциального биомаркера этого заболевания [85]. Подобно раку эндометрия, это связывают с хроническими инфекциями, передающимися половым путем, и воспалением яичников, вызываемым протеобактериями, в частности, *Acinetobacter spp.* Кроме того, в 60–76 % опухолей яичников обнаруживаются потенциально патогенные внутриклеточные микроорганизмы, такие как *Brucella spp.*, *Mycoplasma* и *Chlamydia spp.*, а также патогенные вирусы, включая ВПЧ, цитомегаловирус и *C. Trachomatis*, наличие которых считают биосигнатурой рака яичников [86].

Бактериальный состав тканей рака яичников отличается от такового в здоровых тканях. Они имеют значительно меньшее разнообразие и обилие микрофлоры, а также более высокое соотношение протеобактерий/фирмикутов, чем нормальные ткани, позволяющее предположить, что изменения в микробном составе могут быть связаны с развитием рака яичников [85, 87]. В то же время молекулярные механизмы связи между генитальным дисбиозом и канцерогенезом нуждаются в дальнейшем исследовании [88, 89].

Рак кожи

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) – второй по распространенности после базальноклеточного рака среди всех немеланомных опухолей кожи. Самым значимым фактором риска спорадических (ненаследственных) форм ПКРК считается воздействие на кожу ультрафиолетового излучения. Микробиоту кожи составляют многочисленные комменсальные бактерии, грибы, вирусы, археи и клещи. Микроорганизмы образуют сообщества, которые могут существовать на поверхности кожи, в более глубоких ее слоях и в пределах микрообитаний, обеспечивая сложные взаимодействия с иммунной системой хозяина. При кожных заболеваниях все больше очевидна роль многочисленных бактерий-комменсалов, принадлежащих к таксонам *Staphylococcus* и *Cutibacterium*, а также грибов *Malassezia*, определенные виды которых или штаммы могут приносить пользу хозяину или вызывать заболевание. Кроме того, недавние исследования показывают, что взаимодействие микроорганизмов кожи и иммунной системы хозяина может оказывать отдаленное и системное воздействие на организм, например, на кишечник,

известное как ось «кожа–кишечник» [90]. Микробиом кожи поддерживает ее барьерную функцию и гомеостаз. При этом одним из главных защитных механизмов является конкурентное ингибирование патогенной флоры. Кроме того, микробные протеазы участвуют в процессе обновления рогового слоя, а образующиеся свободные жирные кислоты необходимы в регуляции pH. В ряде исследований обсуждается роль микробиоты в патогенезе ПКРК. Повышенное количество золотистого стафилококка (*S. aureus*) найдено в биоптатах опухоли. Кроме того, и поверхность непораженной кожи у больных ПКРК также была значительно более обсеменена *S. aureus*. [91]. Совместное культивирование клеток кожной карциномы с *S. aureus* увеличивало экспрессию антимикробного пептида hBD-2, стимулирующего клеточную пролиферацию. Предполагается, что для колонизации опухоли *S. aureus* требуется разрушение эпителиального барьера опухолевыми клетками, который, в свою очередь, стимулирует опухолевую пролиферацию путем повышения экспрессии hBD-2 [92]. В противоположность ему, другой стафилококк *S. epidermidis*, также обитающий в здоровой коже человека и конкурирующий с *S. aureus*, создавая биопленки, подавляет его рост с последующим ингибированием пролиферации опухолевых клеток. Бесклеточные кондиционированные среды *S. epidermidis* подавляют образование биопленок *S. aureus* посредством *icaR*-зависимого пути и гена *Rsp*, который является регулятором транскрипции фактора нарушения сегрегации (ген *SD*), ингибирующим образование и прикрепление биопленок *S. aureus*. Кроме того, если *S. aureus* может вызывать воспаление кожи путем одновременной активации Th2 и подавления резидентных Treg-клеток, то *S. epidermidis* ингибирует эти эффекты, индуцируя продукцию IL-10 дендритными клетками кожи. Поиск продуцентов противоопухолевых соединений среди бактерий привел в свое время к выделению дактиномицина из *Actinomyces parvulus* [93, 94].

Грибы, в частности *Malassezia*, известный как липофильный комменсал, подавлял образование биопленок *S. aureus* путем секреции специфических протеаз и таким образом защищал кожу от колонизации *S. aureus* при ПКРК [95]. Изучение роли ВПЧ в его патогенезе пока ограничивается накоплением фактов увеличения риска заражения этим вирусом. В настоящее время идентифицировано около 50 типов бета-ВПЧ, связанных с ним. Как известно, вирусные онкобелки E6 и E7 влияют на клеточный цикл, апоптоз, репарацию ДНК и старение. В связи с этим появились данные о том, что кожные бета-ВПЧ могут стимулировать, например, канцерогенез, индуцированный ультрафиолетовым излучением [96].

Микробиота кишечника оказывает влияние на состояние кожи, в частности, на ее хронические воспалительные заболевания, включая акне, розацеа, атопический дерматит и псориаз [97, 98]. Предлагается, что ось «кишечник–кожа» связывает их микробиоты. Влияние дисбиоза кишечника на злокачественные опухоли кожи требует дальнейших исследований.

Саркомы

В отечественной статистике ЗНО саркомы объединены в две больших группы гетерогенных заболеваний: опухоли костей и суставных хрящей (C40-C41 по МКБ-10) и опухоли мягких тканей (C46-C49). Каждая из этих групп ЗНО включает ряд опухолей, объединенных локализацией первичного очага: костная или мягкая ткань. В этиологии опухолей костей важную роль играют факторы окружающей среды, в первую очередь, ионизирующая радиация, и наследственность (семейные синдромы) [99].

Саркомы относятся к числу наименее изученных опухолей в аспекте рассматриваемого влияния микробиоты на канцерогенез, поэтому интерес представляют немногочисленные работы последних лет, положившие начало исследованию этого вопроса. Представленные выше данные об участии микробиома полости рта и толстой кишки в канцерогенезе опухолей различных локализаций дают основания полагать, что, будучи общебиологическим, этот процесс может иметь место и в этиологии и патогенезе сарком. Существуют ли предпосылки для такого предположения? Имеющиеся многочисленные данные свидетельствуют о наличии микробиоты в опухолях различных локализаций. Анализ микробиома в 1526 образцах, взятых из опухолей 7 локализаций, включая опухоли костей, и прилегающих к ним нормальных тканей показал, что каждый тип опухоли имеет особый состав микробиома [100]. В случае сарком наряду с бактериями заметную роль в канцерогенезе могут играть вирусы. В недавнем исследовании 15 пациентов с саркомой мягких тканей в опухолях было обнаружено небольшое (0,02–0,03 %), но постоянное количество бактериальной ДНК протеобактерий, бактериоидов, *Firmicutes* и вирусов. В микроокружении опухоли выявлена сильная положительная корреляция между относительным количеством вирусов и инфильтрацией естественных киллеров (NK). При этом более высокая NK-инфильтрация была связана с улучшением выживаемости при отсутствии метастазирования и общей выживаемостью больных, т.е. микробиом саркомы мягких тканей может иметь значение для прогноза клинического исхода [101].

Саркома Капоши (СК) – сосудистая опухоль, вызванная вирусом герпеса человека 8-го типа, часто ассоциирована с ВИЧ-инфекцией. Анализ орального

микробиома у лиц с СК, локализованной в ротовой полости и ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, показал, что коинфекция ВИЧ и микробиота полости рта могут влиять друг на друга и на развитие саркомы полости рта [102].

Рабдомиосаркома (РМС) – наиболее часто встречающаяся саркома мягких тканей у детей. За последние 40 лет не отмечено значимого улучшения в клинических исходах больных с запущенными и метастатическими формами РМС, что делает насущным разработку новых подходов, включая иммунологические, которые позволили бы продвинуться в лечении пациентов [103]. В этом ключе, несомненно, важна роль кишечной микробиоты в иммунотерапии как участника новой стратегии для усиления эффекта других методов лечения. Одним из рассматриваемых подходов является изучение роли жировой ткани, обладающей иммунологическим потенциалом, на патогенез рака различных локализаций. К настоящему времени многое известно о гормональной активности жировой ткани: она секретирует более 50 биологически активных веществ – адипокинов, роль которых в регуляции метаболизма несомненна, но еще недостаточно изучена. Особый интерес вызывает адипонектин (АПН) – гормон, который синтезируется и секретируется белой жировой тканью преимущественно адипоцитами висцеральной области, играет жизненно важную роль в регуляции иммунного ответа клеток врожденного иммунитета. Китайские исследователи выявили высокую экспрессию АПН при четырех детских саркомах, а также при гепатобластоме, нефробластоме и нейробластоме. Используя модель мышинной саркомы MN/MCA1 для исследования механизмов этой ассоциации, авторы показали, что дефицит АПН ограничивает рост опухоли, который коррелирует с уменьшением количества опухолеассоциированных макрофагов [104]. То, что дефицит АПН может быть связан с регуляцией кишечной микробиоты, было продемонстрировано в опыте на крысятах-сосунках, у которых добавление лептина и АПН влияло на состав кишечной микробиоты, в частности, привело к уменьшению числа представителей рода *Roseburia* и увеличению числа энтерококков в кишечнике [105]. Секвенирование гена 16S рибосомальной РНК (рРНК) в фекальном микробиоме мышей с нокаутом гена АПН показало, что дефицит АПН изменяет функции кишечных микробов, участвующих в метаболизме, обработке генетической информации и клеточных процессах. Кроме того, у мышей с нокаутом АПН, несущих рабдомиосаркому, наблюдалось снижение количества бактериоидов и увеличение количества *Prevotella* и *Helicobacter*. Связь этих бактерий с ингибированием роста РМС свидетельствуют о том, что кишечная микробиота может быть потенциальной мишенью дефицита АПН при

данной опухоли [106]. Изучение роли микробиоты в генезе сарком только начинается, но представляется несомненной важность и практическая перспектива таких исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организм человека населяет более триллиона микроорганизмов, обитающих в различных органах и в значительной степени определяющих состояние его здоровья. Наибольшее их число сосредоточено в ЖКТ. Исследованиями последних лет с использованием омиксных технологий показаны существенные различия в составе микробных сообществ в здоровых и опухолевых тканях. Выявлено несколько механизмов, связанных с этими различиями, которые либо способствуют, либо ингибируют онкогенез. В то же время, микробиота, присутствующая в различных органах человека, обладает способностью взаимодействовать между собой, в результате чего дисбиоз

в одном месте, играющий важную роль в канцерогенезе, может негативно сказываться на состоянии других отдаленных органов и способствовать развитию в них патологических состояний. Иллюстрацией тому служат эпидемиологические данные о влиянии состояния пародонта и гигиены полости рта на риск рака не только органов ЖКТ, но и легкого, предстательной железы, а микробиом кишечника влияет на риск РМЖ, урологических органов через оси, связывающие кишечник с другими органами посредством циркуляции бактериальных метаболитов в кровеносной системе. Еще много предстоит сделать для исследования механизмов этих ассоциаций, которые на популяционном уровне проявляются в виде существенного повышения частоты предопухолевой патологии и онкологической заболеваемости. Необходимо проведение высококачественных проспективных эпидемиологических исследований с включением молекулярных методов для того, чтобы их результаты стали основой терапии и профилактики ЗНО.

Список источников / References

- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006 Jul;7(7):688–693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>
- Rajpoot M, Sharma AK, Sharma A, Gupta GK. Understanding the microbiome: Emerging biomarkers for exploiting the microbiota for personalized medicine against cancer. *Semin Cancer Biol.* 2018 Oct;52(Pt 1):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.02.003>
- de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Feb;8(2):e180–e190. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30488-7)
- Radaic A, Kapila YL. The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021 Feb 27;19:1335–1360. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.02.010>
- Chen T, Yu WH, Izard J, Baranova OV, Lakshmanan A, Dewhirst FE. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. *Database (Oxford).* 2010 Jul 6;2010:baq013. <https://doi.org/10.1093/database/baq013>
- Ganly I, Yang L, Giese RA, Hao Y, Nossa CW, Morris LGT, et al. Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus. *Int J Cancer.* 2019 Aug 1;145(3):775–784. <https://doi.org/10.1002/ijc.32152>
- Li R, Xiao L, Gong T, Liu J, Li Y, Zhou X, Li Y, Zheng X. Role of oral microbiome in oral oncogenesis, tumor progression, and metastasis. *Mol Oral Microbiol.* 2023 Feb;38(1):9–22. <https://doi.org/10.1111/omi.12403>
- Tuominen H, Rautava J. Oral Microbiota and Cancer Development. *Pathobiology.* 2021;88(2):116–126. <https://doi.org/10.1159/000510979>
- Arzmi MH, Dashper S, McCullough M. Polymicrobial interactions of *Candida albicans* and its role in oral carcinogenesis. *J Oral Pathol Med.* 2019 Aug;48(7):546–551. <https://doi.org/10.1111/jop.12905>
- Nieminen MT, Listyarifah D, Hagström J, Haglund C, Grenier D, Nordström D, et al. *Treponema denticola* chymotrypsin-like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation. *Br J Cancer.* 2018 Feb 6;118(3):428–434. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.409>
- Rai AK, Panda M, Das AK, Rahman T, Das R, Das K, et al. Dysbiosis of salivary microbiome and cytokines influence oral squamous cell carcinoma through inflammation. *Arch Microbiol.* 2021 Jan;203(1):137–152. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-02011-w>
- Smędra A, Berent J. The Influence of the Oral Microbiome on Oral Cancer: A Literature Review and a New Approach. *Biomolecules.* 2023 May 11;13(5):815. <https://doi.org/10.3390/biom13050815>
- Wu L, Yang J, She P, Kong F, Mao Z, Wang S. Single-cell RNA sequencing and traditional RNA sequencing reveals the role of cancer-associated fibroblasts in oral squamous cell carcinoma cohort. *Front Oncol.* 2023 May 10;13:1195520. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1195520>

14. Fitzsimonds ZR, Rodriguez-Hernandez CJ, Bagaitkar J, Lamont RJ. From Beyond the Pale to the Pale Riders: The Emerging Association of Bacteria with Oral Cancer. *J Dent Res*. 2020 Jun;99(6):604–612. <https://doi.org/10.1177/0022034520907341>
15. Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2017 May 1;28(5):985–995. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx019>
16. Michaud DS, Lu J, Peacock-Villada AY, Barber JR, Joshu CE, Prizment AE, et al. Periodontal Disease Assessed Using Clinical Dental Measurements and Cancer Risk in the ARIC Study. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Aug 1;110(8):843–854. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx278>
17. Sakanaka A, Kuboniwa M, Shimma S, Alghamdi SA, Mayumi S, Lamont RJ, et al. *Fusobacterium nucleatum* Metabolically Integrates Commensals and Pathogens in Oral Biofilms. *mSystems*. 2022 Aug 30;7(4):e0017022. <https://doi.org/10.1128/msystems.00170-22>
18. Zhang J, Bellocco R, Sandborgh-Englund G, Yu J, Sällberg Chen M, Ye W. Poor Oral Health and Esophageal Cancer Risk: A Nationwide Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022 Jul 1;31(7):1418–1425. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-22-0151>
19. Yano Y, Abnet CC, Poustchi H, Roshandel G, Pourshams A, Islami F, et al. Oral Health and Risk of Upper Gastrointestinal Cancers in a Large Prospective Study from a High-risk Region: Golestan Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021 Jul;14(7):709–718. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-20-0577>
20. Zhao R, Li X, Yang X, et al. Association of Esophageal Squamous Cell Carcinoma with the Interaction Between Poor Oral Health and Single Nucleotide Polymorphisms in Regulating Cell Cycles and Angiogenesis: A Case-Control Study in High-Incidence Chinese. *Cancer Control*. 2022, 29, 10732748221075811. <https://doi.org/10.1177/10732748221075811>
21. Moreira C, Figueiredo C, Ferreira RM. The Role of the Microbiota in Esophageal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 30;15(9):2576. <https://doi.org/10.3390/cancers15092576>
22. Peters BA, Wu J, Pei Z, Yang L, Purdue MP, Freedman ND, et al. Oral Microbiome Composition Reflects Prospective Risk for Esophageal Cancers. *Cancer Res*. 2017 Dec 1;77(23):6777–6787. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-1296>
23. Lv J, Guo L, Liu JJ, Zhao HP, Zhang J, Wang JH. Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019 May 14;25(18):2149–2161. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i18.2149>
24. Lei J, Xu F, Deng C, Nie X, Zhong L, Wu Z, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes the early occurrence of esophageal cancer through upregulation of IL-32/PRTN3 expression. *Cancer Sci*. 2023 Jun;114(6):2414–2428. <https://doi.org/10.1111/cas.15787>
25. Yang L, Francois F, Pei Z. Molecular pathways: pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus. *Clin Cancer Res*. 2012 Apr 15;18(8):2138–2144. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-0934>
26. Костин Р.К., Малугин Д.А., Соленова Л.Г., Кулаева Е.Д. Микробиота желудочно-кишечного тракта и канцерогенез в различных органах человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(1):110–125. / Kostin RK, Malyugin DA, Solenova LG, et al. Gut microbiota and carcinogenesis in various human organs. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology* 2023;100(1):110–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-310>
27. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;7(11):629–641. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.154>
28. Doorackers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jul 14;108(9):djw132. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw132>
29. Park JY, Seo H, Kang CS, Shin TS, Kim JW, Park JM, et al. Dysbiotic change in gastric microbiome and its functional implication in gastric carcinogenesis. *Sci Rep*. 2022 Mar 11;12(1):4285. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08288-9>
30. Chen XH, Wang A, Chu AN, Gong YH, Yuan Y. Mucosa-Associated Microbiota in Gastric Cancer Tissues Compared With Non-cancer Tissues. *Front Microbiol*. 2019 Jun 5;10:1261. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01261>
31. Liu X, Shao L, Liu X, Ji F, Mei Y, Cheng Y, Liu F, Yan C, Li L, Ling Z. Alterations of gastric mucosal microbiota across different stomach microhabitats in a cohort of 276 patients with gastric cancer. *EBioMedicine*. 2019 Feb;40:336–348. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.034>
32. Bakhti SZ, Latifi-Navid S. Interplay and cooperation of *Helicobacter pylori* and gut microbiota in gastric carcinogenesis. *BMC Microbiol*. 2021 Sep 23;21(1):258. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02315-x>
33. Dastmalchi N, Safaralizadeh R, Banan Khojasteh SM. The correlation between microRNAs and *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Pathog Dis*. 2019 Jun 1;77(4):ftz039. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftz039>
34. Zheng R, Wang G, Pang Z, Ran N, Gu Y, Guan X, et al. Liver cirrhosis contributes to the disorder of gut microbiota in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Med*. 2020 Jun;9(12):4232–4250. <https://doi.org/10.1002/cam4.3045>
35. Jiang JW, Chen XH, Ren Z, Zheng SS. Gut microbial dysbiosis associates hepatocellular carcinoma via the gut-liver axis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019 Feb;18(1):19–27. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.11.002>
36. Chai Y, Huang Z, Shen X, Lin T, Zhang Y, Feng X, et al. Microbiota Regulates Pancreatic Cancer Carcinogenesis through Altered Immune Response. *Microorganisms*. 2023 May 8;11(5):1240. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051240>
37. Pagliari D, Saviano A, Newton EE, Serricchio ML, Dal Lago AA, Gasbarrini A, Cianci R. Gut Microbiota-Immune System Crosstalk and Pancreatic Disorders. *Mediators Inflamm*. 2018 Feb 1;2018:7946431. <https://doi.org/10.1155/2018/7946431>

38. Morgan XC, Huttenhower C. Meta'omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1437–1448.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.049>
39. Martínez JE, Vargas A, Pérez-Sánchez T, Encío IJ, Cabello-Olmo M, Barajas M. Human Microbiota Network: Unveiling Potential Crosstalk between the Different Microbiota Ecosystems and Their Role in Health and Disease. *Nutrients*. 2021 Aug 24;13(9):2905. <https://doi.org/10.3390/nu13092905>
40. Schwabe RF, Greten TF. Gut microbiome in HCC - Mechanisms, diagnosis and therapy. *J Hepatol*. 2020 Feb;72(2):230–238. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.016>
41. Giallourou N, Urbaniak C, Puebla-Barragan S, Vorkas PA, Swann JR, Reid G. Characterizing the breast cancer lipidome and its interaction with the tissue microbiota. *Commun Biol*. 2021 Oct 27;4(1):1229. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02710-0>
42. Thomas RM, Gharaibeh RZ, Gauthier J, Beveridge M, Pope JL, Guijarro MV, et al. Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models. *Carcinogenesis*. 2018 Jul 30;39(8):1068–1078. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy073>
43. Eibl G, Rozengurt E. Obesity and Pancreatic Cancer: Insight into Mechanisms. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 10;13(20):5067. <https://doi.org/10.3390/cancers13205067>
44. Usyk M, Pandey A, Hayes RB, Moran U, Pavlick A, Osman I, et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* predict immune-related adverse events in immune checkpoint blockade treatment of metastatic melanoma. *Genome Med*. 2021 Oct 13;13(1):160. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00974-z>
45. Saus E, Iraola-Guzmán S, Willis JR, Brunet-Vega A, Gabaldón T. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Mol Aspects Med*. 2019 Oct;69:93–106. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.05.001>
46. Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, Qian ZR, Yamauchi M, Inamura K, et al. *Fusobacterium nucleatum* and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2015 Aug;1(5):653–661. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1377>
47. Ito M, Kanno S, Noshio K, Sukawa Y, Mitsuhashi K, Kurihara H, et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway. *Int J Cancer*. 2015 Sep 15;137(6):1258–1268. <https://doi.org/10.1002/ijc.29488>
48. Tahara T, Yamamoto E, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, et al. *Fusobacterium* in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer Res*. 2014 Mar 1;74(5):1311–1318. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-1865>
49. Kim M, Vogtmann E, Ahlquist DA, Devens ME, Kisiel JB, Taylor WR, et al. Fecal Metabolomic Signatures in Colorectal Adenoma Patients Are Associated with Gut Microbiota and Early Events of Colorectal Cancer Pathogenesis. *mBio*. 2020 Feb 18;11(1):e03186–19. <https://doi.org/10.1128/mbio.03186-19>
50. Perrone F, Belluomini L, Mazzotta M, Bianconi M, Di Noia V, Meacci F, et al. Exploring the role of respiratory microbiome in lung cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Aug;164:103404. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103404>
51. Su K, Gao Y, He J. A comparison of the microbiome composition in lower respiratory tract at different sites in early lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res*. 2023 Jun 30;12(6):1264–1275. <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-231>
52. Najafi S, Abedini F, Azimzadeh Jamalkandi S, Shariati P, Ahmadi A, Gholami Fesharaki M. The composition of lung microbiome in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Microbiol*. 2021 Nov 11;21(1):315. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02375-z>
53. Kovaleva O, Podlesnaya P, Rashidova M, Samoilova D, Petrenko A, Zborovskaya I, et al. Lung Microbiome Differentially Impacts Survival of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Depending on Tumor Stroma Phenotype. *Biomedicines*. 2020 Sep 13;8(9):349. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090349>
54. Zhang J, Xia Y, Sun J. Breast and gut microbiome in health and cancer. *Genes Dis*. 2020 Aug 20;8(5):581–589. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.08.002>
55. Prentice PM, Schoemaker MH, Vervoort J, Hettinga K, Lambers TT, van Tol EAF, et al. Human Milk Short-Chain Fatty Acid Composition is Associated with Adiposity Outcomes in Infants. *J Nutr*. 2019 May 1;149(5):716–722. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy320>
56. Mikó E, Kovács T, Sebő É, Tóth J, Csonka T, Ujlaki G, et al. Microbiome-Microbial Metabolome-Cancer Cell Interactions in Breast Cancer-Familiar, but Unexplored. *Cells*. 2019 Mar 29;8(4):293. <https://doi.org/10.3390/cells8040293>
57. Parida S, Sharma D. The Microbiome-Estrogen Connection and Breast Cancer Risk. *Cells*. 2019 Dec 15;8(12):1642. <https://doi.org/10.3390/cells8121642>
58. Kovács T, Mikó E, Ujlaki G, Yousef H, Csontos V, Uray K, Bai P. The involvement of oncobiome and bacterial metabolite signaling in metastasis formation in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2021 Dec;40(4):1223–1249. <https://doi.org/10.1007/s10555-021-10013-3>
59. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemeny LA, La Vecchia C, Shariat S, Lotan Y. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):234–241. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
60. Sfanos KS, Yegnasubramanian S, Nelson WG, De Marzo AM. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nat Rev Urol*. 2018 Jan;15(1):11–24. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.167>
61. Adebayo AS, Survayanshi M, Bhute S, Agunloye AM, Isokpehi RD, Anumudu CI, Shouche YS. Correction: The microbiome in urogenital schistosomiasis and induced bladder pathologies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Nov 15;11(11):e0006067. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006067>. Erratum for: *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Aug 9;11(8):e0005826. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005826>

62. Pearce MM, Zilliox MJ, Rosenfeld AB, Thomas-White KJ, Richter HE, Nager CW, et al.; Pelvic Floor Disorders Network. The female urinary microbiome in urgency urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Sep;213(3):347.e1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.009>
63. Shrestha E, White JR, Yu SH, Kulac I, Ertunc O, De Marzo AM, et al. Profiling the Urinary Microbiome in Men with Positive versus Negative Biopsies for Prostate Cancer. *J Urol*. 2018 Jan;199(1):161–171. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.08.001>
64. Ahn HK, Kim K, Park J, Kim KH. Urinary microbiome profile in men with genitourinary malignancies. *Investig Clin Urol*. 2022 Sep;63(5):569–576. <https://doi.org/10.4111/icu.20220124>
65. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Renal cell cancer among African Americans: an epidemiologic review. *BMC Cancer*. 2011 Apr 12;11:133. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-133>
66. Heidler S, Lusuardi L, Madersbacher S, Freibauer C. The Microbiome in Benign Renal Tissue and in Renal Cell Carcinoma. *Urol Int*. 2020;104(3-4):247–252. <https://doi.org/10.1159/000504029>
67. Yang JW, Wan S, Li KP, Chen SY, Yang L. Gut and urinary microbiota: the causes and potential treatment measures of renal cell carcinoma. *Front Immunol*. 2023 Jun 27;14:1188520. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188520>
68. Chen Y, Ma J, Dong Y, Yang Z, Zhao N, Liu Q, et al. Characteristics of Gut Microbiota in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Microbiol*. 2022 Jul 4;13:913718. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.913718>
69. Mingdong W, Xiang G, Yongjun Q, Mingshuai W, Hao P. Causal associations between gut microbiota and urological tumors: a two-sample mendelian randomization study. *BMC Cancer*. 2023 Sep 11;23(1):854. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11383-3>
70. D'Antonio DL, Marchetti S, Pignatelli P, Piattelli A, Curia MC. The Oncobiome in Gastroenteric and Genitourinary Cancers. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 26;23(17):9664. <https://doi.org/10.3390/ijms23179664>
71. Porto JG, Arbelaez MCS, Pena B, Khandekar A, Malpani A, Nahar B, et al. The Influence of the Microbiome on Urological Malignancies: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 14;15(20):4984. <https://doi.org/10.3390/cancers15204984>
72. da Silva APB, Alluri LSC, Bissada NF, Gupta S. Association between oral pathogens and prostate cancer: building the relationship. *Am J Clin Exp Urol*. 2019 Feb 18;7(1):1–10.
73. Fujita K, Matsushita M, De Velasco MA, Hatano K, Minami T, Nonomura N, Uemura H. The Gut-Prostate Axis: A New Perspective of Prostate Cancer Biology through the Gut Microbiome. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 21;15(5):1375. <https://doi.org/10.3390/cancers15051375>
74. Tachedjian G, O'Hanlon DE, Ravel J. The implausible "in vivo" role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota. *Microbiome*. 2018 Feb 6;6(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0418-3>
75. Han M, Wang N, Han W, Ban M, Sun T, Xu J. Vaginal and tumor microbiomes in gynecological cancer (Review). *Oncol Lett*. 2023 Mar 3;25(4):153. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13739>
76. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, Bowman BA, Yamamoto HS, Soumillon M, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*. 2015 May 19;42(5):965–976. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.019>
77. Sobstyl M, Brecht P, Sobstyl A, Mertowska P, Grywalska E. The Role of Microbiota in the Immunopathogenesis of Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022 May 20;23(10):5756. <https://doi.org/10.3390/ijms23105756>
78. Martin DH, Marrazzo JM. The Vaginal Microbiome: Current Understanding and Future Directions. *J Infect Dis*. 2016 Aug 15;214 Suppl 1(Suppl 1):S36–41. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw184>
79. Chase D, Goulder A, Zenhausem F, Monk B, Herbst-Kralovetz M. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol*. 2015 Jul;138(1):190–200. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.036>
80. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017 Sep;103:45–53. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025>
81. Doerflinger SY, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner. *J Infect Dis*. 2014 Jun 15;209(12):1989–1999. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu004>
82. Barczyński B, Frączczak K, Grywalska E, Kotarski J, Korona-Główniak I. Vaginal and Cervical Microbiota Composition in Patients with Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 May 5;24(9):8266. <https://doi.org/10.3390/ijms24098266>
83. Elkafas H, Walls M, Al-Hendy A, Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Dec 16;12:1059825. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1059825> Erratum in: *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 May 12;13:1211349. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1211349>
84. Li Y, Liu G, Gong R, Xi Y. Gut Microbiome Dysbiosis in Patients with Endometrial Cancer vs. Healthy Controls Based on 16S rRNA Gene Sequencing. *Curr Microbiol*. 2023 Jun 9;80(8):239. <https://doi.org/10.1007/s00284-023-03361-6>
85. Zhou B, Sun C, Huang J, Xia M, Guo E, Li N, et al. The biodiversity Composition of Microbiome in Ovarian Carcinoma Patients. *Sci Rep*. 2019 Feb 8;9(1):1691. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38031-2>
86. Shanmughapriya S, Senthilkumar G, Vinodhini K, Das BC, Vasanthi N, Natarajaseenivasan K. Viral and bacterial aetiologies of epithelial ovarian cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Sep;31(9):2311–2317. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1570-5>

87. Wang Q, Zhao L, Han L, Fu G, Tuo X, Ma S, et al. The differential distribution of bacteria between cancerous and noncancerous ovarian tissues in situ. *J Ovarian Res.* 2020 Jan 18;13(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0603-4>
88. Sharifian K, Shoja Z, Jalilvand S. The interplay between human papillomavirus and vaginal microbiota in cervical cancer development. *Virol J.* 2023 Apr 19;20(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02037-8>
89. Trifanescu OG, Trifanescu RA, Mitrica RI, Bran DM, Serbanescu GL, Valcauan L, et al. The Female Reproductive Tract Microbiome and Cancerogenesis: A Review Story of Bacteria, Hormones, and Disease. *Diagnostics (Basel).* 2023 Feb 24;13(5):877. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050877>
90. Chen Y, Knight R, Gallo RL. Evolving approaches to profiling the microbiome in skin disease. *Front Immunol.* 2023 Apr 4;14:1151527. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1151527>
91. Kullander J, Forslund O, Dillner J. Staphylococcus aureus and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Feb;18(2):472–478. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-08-0905>
92. Madhusudhan N, Pausan MR, Halwachs B, Durdević M, Windisch M, Kehrman J, et al. Molecular Profiling of Keratinocyte Skin Tumors Links Staphylococcus aureus Overabundance and Increased Human β -Defensin-2 Expression to Growth Promotion of Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020 Feb 26;12(3):541. <https://doi.org/10.3390/cancers12030541>
93. Glatthardt T, Campos JCM, Chamon RC, de Sá Coimbra TF, Rocha GA, de Melo MAF, et al. Small Molecules Produced by Commensal Staphylococcus epidermidis Disrupt Formation of Biofilms by Staphylococcus aureus. *Appl Environ Microbiol.* 2020 Feb 18;86(5):e02539–19. <https://doi.org/10.1128/aem.02539-19>
94. Nakatsuji T, Chen TH, Butcher AM, Trzoss LL, Nam SJ, Shirakawa KT, et al. A commensal strain of Staphylococcus epidermidis protects against skin neoplasia. *Sci Adv.* 2018 Feb 28;4(2):eaao4502. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aao4502>
95. Li H, Goh BN, Teh WK, Jiang Z, Goh JPZ, Goh A, et al. Skin Commensal Malassezia globosa Secreted Protease Attenuates Staphylococcus aureus Biofilm Formation. *J Invest Dermatol.* 2018 May;138(5):1137–1145. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.11.034>
96. Wang J, Aldabagh B, Yu J, Arron ST. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Apr;70(4):621–629. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.857>
97. Tutka K, Żychowska M, Reich A. Diversity and Composition of the Skin, Blood and Gut Microbiome in Rosacea-A Systematic Review of the Literature. *Microorganisms.* 2020 Nov 8;8(11):1756. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111756>
98. Yan D, Issa N, Afifi L, Jeon C, Chang HW, Liao W. The Role of the Skin and Gut Microbiome in Psoriatic Disease. *Curr Dermatol Rep.* 2017 Jun;6(2):94–103. <https://doi.org/10.1007/s13671-017-0178-5>
99. Опухоли костей и суставных хрящей (C40-C41). Эпидемиология злокачественных образований. / Tumors of bones and articular cartilage (C40-C41). Epidemiology of Malignant Tumors. (In Russ.). Available at: <https://oncology.ru/specialist/epidemiology/malignant/C40>.
100. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, et al. The Human Tumor Microbiome Is Composed of Tumor Type-Specific Intracellular Bacteria. *Science.* 2020 May 29;368(6494):973–980. <https://doi.org/10.1126/science.aay9189>
101. Perry LM, Cruz SM, Kleber KT, Judge SJ, Darrow MA, Jones LB, et al. Human soft tissue sarcomas harbor an intratumoral viral microbiome which is linked with natural killer cell infiltrate and prognosis. *J Immunother Cancer.* 2023 Jan;11(1):e004285. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004285>
102. Gruffaz M, Zhang T, Marshall V, Gonçalves P, Ramaswami R, Labo N, et al. Signatures of oral microbiome in HIV-infected individuals with oral Kaposi's sarcoma and cell-associated KSHV DNA. *PLoS Pathog.* 2020 Jan 17;16(1):e1008114. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008114>
103. Chen C., Dorado Garcia H., Scheer M. et al. Current and Future Treatment Strategies for Rhabdomyosarcoma. *Front Oncol.* 2019 Dec 20;9:1458. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01458>
104. Peng J, Tsang JY, Ho DH, Zhang R, Xiao H, Li D, et al. Modulatory effects of adiponectin on the polarization of tumor-associated macrophages. *Int J Cancer.* 2015 Aug 15;137(4):848–858. <https://doi.org/10.1002/ijc.29485>
105. Grases-Pintó B, Abril-Gil M, Castell M, Rodríguez-Lagunas MJ, Burleigh S, Fåk Hållenius F, et al. Influence of Leptin and Adiponectin Supplementation on Intraepithelial Lymphocyte and Microbiota Composition in Suckling Rats. *Front Immunol.* 2019 Oct 9;10:2369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02369>
106. Peng J, Wang JY, Huang HF, Zheng TT, Li J, Wang LJ, Ma XC, Xiao HT. Adiponectin Deficiency Suppresses Rhabdomyosarcoma Associated with Gut Microbiota Regulation. *Biomed Res Int.* 2021 Jan 23;2021:8010694. <https://doi.org/10.1155/2021/8010694>

Информация об авторах:

Соленова Лия Геннадьевна ✉ – д.б.н., научный консультант отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-8376>, SPIN: 9946-6437, AuthorID: 112084, Scopus Author ID: 6507073123, Web of Science ResearcherID: ACA-0800-2022

Рыжова Наталья Ильинична – к.б.н., консультант отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4224-6303>, SPIN: 2766-0854, AuthorID: 79493, Scopus Author ID: 6603964497

Антонова Ирина Алексеевна – младший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3482-8954>

Белицкий Геннадий Альтерович – д.м.н., профессор, главный консультант отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3167-7204>, SPIN: 4037-0033, AuthorID: 107231, Scopus Author ID: 7004259245

Кирсанов Кирилл Игоревич – д.б.н., руководитель лаборатории канцерогенных веществ отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры врачебной практики ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>, SPIN: 7329-7263, AuthorID: 184421, Scopus Author ID: 36461343900, Web of Science ResearcherID: AAA-2808-2019

Якубовская Марианна Геннадиевна – д.м.н., руководитель отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; главный научный сотрудник НИИ молекулярной и клеточной медицины ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>, SPIN: 6858-3880, AuthorID: 583045, Scopus Author ID: 57217461641, Web of Science ResearcherID: R-6984-2016

Information about authors:

Liya G. Solenova ✉ – Dr. Sci. (Biology), Scientific consultant of the Department of Chemical Carcinogenesis, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-8376>, SPIN: 9946-6437, AuthorID: 112084, Scopus Author ID: 6507073123, Web of Science ResearcherID: ACA-0800-2022

Natalia I. Ryzhova – Cand. Sci. (Biology), consultant of the Department of Chemical Carcinogenesis, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4224-6303>, SPIN: 2766-0854, AuthorID: 79493, Scopus Author ID: 6603964497

Irina A. Antonova – research assistant at the Laboratory for Chemical Carcinogenesis Pathway Studies, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3482-8954>

Gennady A. Belitsky – Dr. Sci. (Medicine), Professor, major consultant of the Department of Chemical Carcinogenesis, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3167-7204>, SPIN: 4037-0033, AuthorID: 107231, Scopus Author ID: 7004259245

Kirill I. Kirsanov – Dr. Sci. (Biology), Head of Laboratory of carcinogenic substances of the Department of Chemical Carcinogenesis, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Medical Practice, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>, SPIN: 7329-7263, AuthorID: 184421, Scopus Author ID: 36461343900, Web of Science ResearcherID: AAA-2808-2019

Marianna G. Yakubovskaya – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Chemical Carcinogenesis, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; chief researcher of Research Institute for Molecular and Cellular Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>, SPIN: 6858-3880, AuthorID: 583045, Scopus Author ID: 57217461641, Web of Science ResearcherID: R-6984-2016

Участие авторов:

Солёнова Л. Г. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание текста;
Рыжова Н. И. – сбор, анализ, интерпретация данных;
Антонова И. А. – формирование и работа со списком литературы;
Белицкий Г. А. – внесение принципиальных позиций в концепцию исследования, доработка текста;
Кирсанов К. И. – редактирование, подготовка текста к публикации;
Якубовская М. Г. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ, интерпретация данных, редактирование.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Solenova L. G. – concept and design of the study, data collection, analysis, writing of the text;
Ryzhova N. I. – collection, analysis, interpretation of data;
Antonova I. A. – processing of the references list;
Belitsky G. A. – introduction of fundamental positions into the study concept, text revision;
Kirsanov K. I. – editing, preparation of the text for publication;
Yakubovskaya M. G. – concept and design of research, data collection, analysis, interpretation, editing.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Синовиальная саркома: молекулярно-биологические особенности, роль элементов тканевого микроокружения и их прогностическое значение

Д. В. Буланов¹✉, Г. А. Демяшкин², И. Д. Донцов¹, П. В. Шегай³, А. Д. Каприн^{3,4,5}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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

⁵ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ dbulanov81@gmail.com

Аннотация

Цель исследования. Анализ молекулярно-биологических особенностей синовиальной саркомы (СС), а также ее тканевого микроокружения по данным современных исследований.

Материалы и методы. Анализ литературных источников проводили преимущественно в базах «Истина» и «PubMed», ограничиваясь датой публикации с 2019 по 2023 гг. Ключевыми словами для поиска являлись: «синовиальная саркома», «хромосомные aberrации», «канцерогенез», «synovial sarcoma», «chromosomal aberrations», «carcinogenesis».

Результаты. Понимание молекулярных механизмов и сигнальных путей в развитии СС может привести к разработке более эффективных стратегий лечения. Важность дальнейших исследований в этой области невозможно переоценить, так как они могут предоставить новые данные для создания инновационных подходов, направленных на улучшение прогноза и качества жизни пациентов. Хромосомные aberrации, такие как транслокации и делеции, могут приводить к активации онкогенов или инактивации генов-супрессоров опухолей, что, в свою очередь, способствует злокачественной трансформации клеток. Эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, также играют важную роль в регуляции генов, связанных с ростом и выживанием опухолевых клеток. Нарушения в этих процессах могут способствовать опухолевому прогрессию, изменяя экспрессию ключевых генов, вовлеченных в клеточный цикл, апоптоз и ангиогенез. Дополнительно, часть обзора посвящена взаимодействию атипичных клеток на фоне хромосомных aberrаций и эпигенетических изменений с микроокружением СС. Эти факторы могут оказывать определенное влияние на рост и прогрессию синовиальной саркомы. Кроме того, в обзоре обсуждаются различные аспекты диагностики СС с использованием современных молекулярно-генетических методов. Приводятся примеры успешного применения таргетной терапии и иммунотерапии, которые открывают новые перспективы в лечении этого заболевания.

Заключение. Выявлена значимость молекулярно-биологического и молекулярно-генетического анализа СС для возможности междисциплинарного подхода в исследовании и лечении этой агрессивной злокачественной опухоли.

Ключевые слова:

синовиальная саркома, хромосомные aberrации, канцерогенез

Для цитирования: Буланов Д. В., Демяшкин Г. А., Донцов И. Д., Шегай П. В., Каприн А. Д. Синовиальная саркома: молекулярно-биологические особенности, роль элементов тканевого микроокружения и их прогностическое значение. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 103-110. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-8> EDN: LBZYQF

Для корреспонденции: Буланов Дмитрий Владимирович – к.м.н., врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 117513, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

E-mail: dbulanov81@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>, SPIN: 2641-6658, AuthorID: 1102049, Scopus Author ID: 5718942346, Web of Science ResearcherID: KVV-3412-2024

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: один из авторов, д.м.н., профессор, академик РАН А. Д. Каприн, является главным редактором журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 15.07.2024; одобрена после рецензирования 19.08.2024; принята к публикации 27.08.2024.

Synovial sarcoma: molecular and biological features, the role of tissue microenvironment elements and their prognostic significance

D. V. Bulanov^{1✉}, G. A. Demyashkin², I. D. Dontsov¹, P. V. Shegai³, A. D. Kaprin^{3,4,5}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

³ National Medical Research Radiological Centre, 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

⁵ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

✉ dbulanov81@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. Analysis of the molecular and biological features of synovial sarcoma (SS), as well as its tissue microenvironment according to modern research.

Materials and methods. The analysis of literature sources was carried out mainly in the databases «Istina» and «PubMed», publication date limitations were set up from 2019 to 2023. The following keywords for the search were used: «synovial sarcoma», «chromosomal aberrations», «carcinogenesis».

Results. Understanding the molecular mechanisms and signaling pathways in the development of SS may lead to the development of more effective treatment strategies. The importance of further research in this area cannot be overestimated, as it can provide new data to create innovative approaches aimed at improving the prognosis and quality of patients' lives. Chromosomal aberrations, such as translocations and deletions, can lead to the activation of oncogenes or inactivation of tumor suppressor genes, which, in turn, contributes to the malignant transformation of cells. Epigenetic changes such as DNA methylation and histone modifications also play an important role in the regulation of genes related to the growth and survival of tumor cells. Disorders in these processes can contribute to tumor progression by altering the expression of key genes involved in the cell cycle, apoptosis, and angiogenesis. Additionally, part of the review is devoted to the interaction of atypical cells against the background of chromosomal aberrations and epigenetic changes with the SS microenvironment. These factors may have a certain effect on the growth and progression of synovial sarcoma. In addition, the review discusses various aspects of the diagnosis of SS using modern molecular genetic methods. Examples of successful use of targeted therapy and immunotherapy are given, which open up new prospects in the treatment of this disease.

Conclusion. The importance of molecular biological and molecular genetic analysis of SS for the possibility of an interdisciplinary approach in the study and treatment of this aggressive malignant tumor has been revealed.

Keywords:

synovial sarcoma, chromosomal aberrations, carcinogenesis

For citation: Bulanov D. V., Demyashkin G. A., Dontsov I. D., Shegai P. V., Kaprin A. D. Synovial sarcoma: molecular and biological features, the role of tissue microenvironment elements and their prognostic significance. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2024; 11(3): 103-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-8> EDN: LBZYQF

For correspondence: Dmitriy V. Bulanov – Cand. Sci. (Medicine), MD, Pathologist, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, the Institute of Biology and Human Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
Address: 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation
E-mail: dbulanov81@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>, SPIN: 2641-6658, AuthorID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science ResearcherID: KVV-3412-2024

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Professor Andrey D. Kaprin, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, is the Editor-in-Chief of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 15.07.2024; approved after reviewing 19.08.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

За последние несколько лет достигнут значительный прогресс в гистологической, молекулярно-биологической и молекулярно-генетической характеристике синовиальной саркомы (СС). Комплексные исследования сфокусированы в основном на выявлении генетических и эпигенетических изменений, а также на изучение сигнальных путей, играющих ключевую роль в канцерогенезе СС [1, 2], морфологических и иммуногистохимических характеристик элементов микроокружения и внеклеточного матрикса, которые могут влиять на метастазирование.

Интегрированный подход к анализу гистологических, иммуногистохимических, и молекулярно-биологических аспектов СС не только улучшает понимание механизмов канцерогенеза, но и предоставляет новые возможности для разработки более эффективных стратегий диагностики и лечения [3].

Современная классификация опухолей мягких тканей, предложенная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), претерпевает постоянные изменения и дополнения в связи с новыми данными, полученными по результатам молекулярно-биологических исследований, что позволяет более точно классифицировать и диагностировать мягкотканые саркомы [4]. Появление новых характеристик опухолей мягких тканей расширяет понимание их гистологических типов, в том числе и с позиции морфологической диагностики, осуществляемой врачами-патологоанатомами. Молекулярное тестирование сарком в настоящее время считается стандартом при патоморфологическом исследовании злокачественных опухолей этой группы. Получение молекулярно-генетических данных позволяет выявлять определенные виды мутаций, хромосомных aberrаций, и биомаркеров, что способствует улучшению качества дифференциальной диагностики различных гистологических типов мягкотканых опухолей [5]. Анализ молекулярно-генетических особенностей злокачественных новообразований мягких тканей позволяет более эффективно выбирать схемы лечения, адаптированные к биологическим особенностям СС. Это особенно актуально, учитывая разнообразие гистологических подтипов сарком и их различных клинических характеристик. Персонализированный подход к выбору терапии способствует улучшению результатов лечения и снижению негативных эффектов противоопухолевой терапии.

Саркомы мягких тканей представляют собой разнообразную и гетерогенную группу злокачественных новообразований (ЗНО), формирующихся из тканей мезенхимального происхождения. В этой категории ЗНО СС выделяется как одна из самых часто встре-

чающихся и агрессивных, что отражается в ее способности инвазивного роста и высокой вероятности метастазирования. СС обычно локализуется в глубоких тканях нижних конечностей, реже может встречаться в мягких тканях различной локализации. СС составляет от 5 до 10 % всех мягкотканых опухолей. В свете последних исследований, включающих в себя секвенирование генома опухолей нового поколения (NGS), стало известно, что СС обладает уникальными генетическими признаками [6]. Эта особенность делает СС клинически значимой и требующей особого внимания при диагностике и лечении.

Цель исследования: анализ молекулярно-биологических особенностей СС, а также ее тканевого микроокружения по данным современных исследований.

Источники данных

Анализ литературных источников проводили в базах «Истина» и «PubMed», ограничиваясь датой публикации с 2019 по 2023 г. Ключевыми словами для поиска являлись: «синовиальная саркома», «хромосомные aberrации», «канцерогенез», «synovial sarcoma», «chromosomal aberrations», «carcinogenesis». Противоречивые и субъективные мнения авторов исключали из скрининга.

Анализ результатов исследования

Вариабельность локализаций СС подчеркивает сложности при диагностике и необходимость комплексного подхода к обследованию данной когорты пациентов. Следует также отметить, что СС встречается в разных возрастных группах, включая детей, подростков и взрослых. Это распределение по возрастам вызывает определенную настороженность при проведении клинического мониторинга и ранней диагностики, особенно у детей и подростков, у которых данное ЗНО может проявиться признаками, отличающимися от взрослых пациентов [7]. При гистологическом исследовании СС выделяют несколько ее подтипов.

Монофазный вариант СС: опухоль образована веретенновидными клетками с мезенхимальным типом дифференцировки без эпителиального компонента, что определяет ее морфологическое и биологическое поведение.

Бифазный вариант СС: опухоль характеризуется наличием как клеток с эпителиальной дифференцировкой, так и веретенновидных клеток мезенхимального гистогенеза. Этот подтип отражает гетерогенность клеточного состава СС.

Низкодифференцированный мелкоклеточный вариант СС: опухоль образована атипичными клетками с низкой степенью дифференцировки, мелких

размеров. Для СС данного подтипа характерен более агрессивный опухолевый рост.

Различные гистологические подтипы СС имеют важное значение для дифференциальной диагностики, в том числе для выбора оптимальной стратегии современного таргетного лечения и оценки прогноза [8].

Гистологическое исследование позволяет врачу-патологоанатому классифицировать СС и определить ее характеристики, а дополнительные результаты молекулярно-генетического анализа также становятся все более значимыми для точной характеристики СС, учитывающей особенности канцерогенеза.

Молекулярно-биологические аспекты СС также играют ключевую роль в понимании ее канцерогенеза и влияют на диагностику, выбор методов лечения и прогноз. Транслокация $t(X;18)(p11.2; q11.2)$, выявляемая методом *in situ*-гибридизации, представляет собой генетический дефект в СС, встречаемый у более чем 95 % пациентов. Эта транслокация приводит к формированию нескольких химерных генов слияния, таких как *SS18-SSX1*, *SS18-SSX2* и реже *SS18-SSX4* [6, 9]. Важно отметить взаимосвязь между типом слияния генов и морфологической картиной СС. Например, опухоли с химерным геном *SS18-SSX1* чаще встречаются в монофазных (60–70 %) и 30 % бифазных гистологических подтипах, в то время как химерный ген *SS18-SSX2*, как правило, преобладает преимущественно только в монофазном подтипе СС (около 97 %), и только до 3 % в бифазном подтипе. Следует отметить, что транслоцированный локус может иметь большее значение в канцерогенезе СС, чем кодирующая последовательность химерного гена. Несмотря на это, данные о прогностической роли гистологического варианта и типа химерного гена остаются противоречивыми [9, 10].

Гистологические, молекулярно-биологические и молекулярно-генетические особенности СС необходимо учитывать при оценке клинического прогноза заболевания. Анализ хромосомных aberrаций с использованием сравнительной геномной гибридации выявил более сложные изменения в монофазных СС по сравнению с их бифазным подтипом гистологического строения. Взаимосвязь между типами хромосомных aberrаций и эпигенетическими изменениями, такими как микросателлитная нестабильность и мутационная нагрузка, остается недостаточно изученной, особенно в контексте клинического течения СС и метастазирования у детей и взрослых. В нескольких исследованиях за рубежом, проведенных на репрезентативных группах пациентов разного возраста с диагнозом СС, была установлена взаимосвязь между уровнем геномных и хромосомных aberrаций, выявленных в опухоле-

вых клетках, и частотой возникновения рецидивов СС и/или появлением метастазов. Однако эта связь требует дополнительных исследований, особенно с учетом индивидуальных (возрастных) особенностей пациентов и клиническими характеристиками течения заболевания.

В группе детей, у которых не было обнаружено сложных хромосомных aberrаций и геномных перестроек в клетках опухолей, не отмечалось неблагоприятных клинических событий, таких как рецидив опухоли или метастазы, что подтверждается результатами исследований, представленных Европейской группой по изучению детских сарком мягких тканей, которые показали лучший результат безрецидивной выживаемости без развития метастазов в подгруппе детской СС, с 90-процентной 5-летней выживаемостью [11]. Установлена определенная разница в частоте обнаружения метастазов (от 5 до 10 %) впервые выявленных СС у детей в сравнении с аналогичной группой пациентов взрослого возраста, у которых частота обнаружения метастазов достигает 50 % и более [12, 13]. В группе пациентов взрослого возраста более 60 % случаев характеризовались наличием комплексных хромосомных и геномных перестроек в СС при проведении сравнительной геномной гибридации *in situ*. Более чем у 70 % пациентов взрослого возраста в этой группе отмечалось появление метастазов [14]. Эти результаты подчеркивают важность связи между характером хромосомных aberrаций и клиническим течением СС, особенно у взрослых пациентов. Дополнительные исследования в этой области могли бы способствовать лучшему пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе различий в прогнозе заболевания у детей и взрослых.

Большинство сарком мягких тканей связаны с мутациями, которые активируют факторы роста и внутриклеточные сигнальные пути, связанные с формированием метастазов. Среди таких факторов роста можно выделить тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), эпидермальный фактор роста (EGF), а также пути cKIT и c-MET. Эти факторы способствуют онкогенезу, запуская сигнальные пути Ras/Raf/MAPK и PI3K/PTEN/AKT/mTOR, что в свою очередь провоцирует канцерогенез СС [2, 7]. Особую важность представляет активация сигнального пути PI3K/AKT и протеинкиназы mTOR, которые играют ключевую роль в трансляции факторов клеточного цикла, роста атипичных клеток и их выживания [15–17]. Это обстоятельство подчеркивает их значимость как потенциальных «мишеней» для современных методов лечения и подчеркивает перспективы разработки «таргетированных» стратегий в лечении СС.

В настоящее время уделяется особое внимание характеристике опухолевого микроокружения, а также его влиянию на метастазирование [18–21]. В частности, активно исследуются структурно-функциональные единицы опухолевой клетки, такие как экстрацеллюлярные везикулы (ЭВ). Эти мембрано-связанные частицы содержат компоненты мембранного и цитоплазматического компартмента и высвобождаются из опухолевых клеток в процессе взаимодействия с внеклеточным матриксом. ЭВ представляют интерес как потенциальные медиаторы взаимодействия между опухолевыми клетками и их окружением. Исследования в этой области могут расширить наше понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе развития метастазов СС. Экзосомы характеризуются рядом антигенных эпитопов (белков), что обеспечивает их идентификацию и дополнительные сведения об их происхождении, представленные: тетраспанинами (CD63, CD81, CD82, CD9) и поверхностными белками, такими как Annexin A1, CD40L (CD154), Selectins (CD62), Integrins [22–25]. Отмечено, что взаимодействие ЭВ атипичных клеток с элементами неопухолевого микроокружения способствует изменению морфологических и функциональных признаков различных клеток, включая фибробласты, иммунные клетки (цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги, дендритные и NK-клетки), эндотелиальные клетки, перicytes и адипоциты.

Это взаимодействие создает условия для толерантности неопухолевых клеток к присутствию опухолевого клона. Имунокомпетентные клетки, играющие роль в местном иммунном ответе, также могут подвергаться изменениям в результате их взаимодействия с ЭВ атипичных клеток. Это может привести к модификации мембранных и субмембранных рецепторов CD-клеток. В результате такого взаимодействия осуществляется модификация функции Т-клеток, NK-клеток и антигенпрезентирующих клеток, способствуя созданию условий для местной иммуносупрессии. ЭВ также играют значительную роль в ангиогенезе опухолевой ткани и увеличении сосудистой проницаемости. В целом, эти данные подчеркивают важность понимания влияния экзосом на микроокружение опухоли и их роли в создании условий для выживания и роста опухолевых клеток.

Опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ) играют ключевую роль в опухолевом микроокружении и являются гетерогенной группой клеток, «рекрутированных» опухолевыми клетками [26, 27]. Взаимодействие клеток опухоли с ОАФ имеет двусторонний характер. ОАФ не только реагируют на сигналы опухолевых клеток, но и могут оказывать стимулирующее воздействие на клетки соединительной ткани [28].

Это взаимодействие между опухолевыми клетками и фибробластами подчеркивает важность понимания роли опухоль-ассоциированных клеток в формировании опухолевого микроокружения и их влияния на системные процессы в организме. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать улучшению оценки клинического прогноза и разработке новых подходов в лечении СС, с учетом комплексного характера взаимодействия клеток опухоли и их микроокружения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Литературный обзор посвящен комплексному анализу молекулярно-биологических характеристик СС, подчеркивая их ключевую значимость в диагностике, прогнозировании и междисциплинарном подходе к лечению этой агрессивной мягкотканной саркомы. Особое внимание уделяется не только классическим морфологическим аспектам строения опухоли, но и новым достижениям в области молекулярной биологии, которые все больше внедряются в клиническую практику.

Одним из ключевых направлений современной онкологии и онкоморфологии является всесторонняя и детализированная оценка гистологических и молекулярно-биологических особенностей СС, а также ее микроокружения, включающего в себя различные типы клеток и межклеточные взаимодействия. Внимание также уделяется биологическим аспектам «рекрутинга» опухолевого микроокружения, где изучаются механизмы привлечения и активации окружающих клеток, способствующих росту и распространению опухоли. Согласно современным данным, полученным из литературных источников, одним из наиболее актуальных направлений исследований является изучение влияния хромосомных aberrаций и эпигенетических изменений на процессы канцерогенеза СС. Эти изменения, включая нарушения в регуляции генов и эпигенетические модификации, могут существенно влиять на агрессивность и терапевтическую чувствительность опухоли, что открывает новые возможности для таргетной терапии и индивидуализированного подхода к лечению. Кроме того, полученные новые данные значительно расширяют понимание протеомики и протеогеномики СС. Эти области исследований позволяют выявить новые биомаркеры, которые могут быть использованы как для диагностики, так и для оценки степени агрессивности опухоли. Понимание этих процессов также способствует разработке новых терапевтических стратегий, направленных на снижение агрессивного биологического потенциала опухоли, что может повысить выживаемость и качество жизни пациентов.

Список источников / References

1. Hale R, Sandakly S, Shipley J, Walters Z. Epigenetic Targets in Synovial Sarcoma: A Mini-Review. *Front Oncol*. 2019 Oct 18;9:1078. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01078>
2. Blay JY, von Mehren M, Jones RL, Martin-Broto J, Stacchiotti S, Bauer S, et al. Synovial sarcoma: characteristics, challenges, and evolving therapeutic strategies. *ESMO Open*. 2023 Oct;8(5):101618. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101618>
3. Nagy A, Somers GR. Round Cell Sarcomas: Newcomers and Diagnostic Approaches. *Surg Pathol Clin*. 2020 Dec;13(4):763–782. <https://doi.org/10.1016/j.path.2020.08.004>
4. Gerarduzzi C, Hartmann U, Leask A, Drobetsky E. The Matrix Revolution: Matricellular Proteins and Restructuring of the Cancer Microenvironment. *Cancer Res*. 2020 Jul 1;80(13):2705–2717. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-2098>
5. Kling MJ, Chaturvedi NK, Keshewani V, Coulter DW, McGuire TR, Sharp JG, Joshi SS. Exosomes secreted under hypoxia enhance stemness in Ewing's sarcoma through miR-210 delivery. *Oncotarget*. 2020 Oct 6;11(40):3633–3645. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27702>
6. Ruscetti M, Morris JP 4th, Mezzadra R, Russell J, Leibold J, Romesser PB, et al. Senescence-Induced Vascular Remodeling Creates Therapeutic Vulnerabilities in Pancreas Cancer. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):424–441.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.008>. Erratum in: *Cell*. 2021 Sep 2;184(18):4838–4839. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.028>
7. Black JO, Al-Ibraheemi A, Arnold MA, Coffin CM, Davis JL, Parham DM, et al. The Pathologic Diagnosis of Pediatric Soft Tissue Tumors in the Era of Molecular Medicine: The Sarcoma Pediatric Pathology Research Interest Group Perspective. *Arch Pathol Lab Med*. 2024 Jan 1;148(1):107–116. <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0364-ra>
8. Scholl A, Chen J, Cardona D. Synovial Sarcoma Isn't Supposed to To This! *American Journal of Clinical Pathology*. 2022;158:35–36. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqac126.065>
9. Baranov E, McBride MJ, Bellizzi AM, Ligon AH, Fletcher CDM, Kadoch C, Hornick JL. A Novel SS18-SSX Fusion-specific Antibody for the Diagnosis of Synovial Sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2020 Jul;44(7):922–933.
10. Zaborowski M, Vargas AC, Pulvers J, Clarkson A, de Guzman D, Sioson L, et al. When used together SS18-SSX fusion-specific and SSX C-terminus immunohistochemistry are highly specific and sensitive for the diagnosis of synovial sarcoma and can replace FISH or molecular testing in most cases. *Histopathology*. 2020 Oct;77(4):588–600. <https://doi.org/10.1111/his.14190>
11. Ferrari A, De Salvo GL, Brennan B, van Noesel MM, De Paoli A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Ann Oncol*. 2015 Mar;26(3):567–572. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu562>
12. Gutiérrez-Jimeno M, Alba-Pavón P, Astigarraga I, Imízcoz T, Panizo-Morgado E, García-Obregón S, et al. Clinical Value of NGS Genomic Studies for Clinical Management of Pediatric and Young Adult Bone Sarcomas. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 29;13(21):5436. <https://doi.org/10.3390/cancers13215436>
13. Vyse S, Thway K, Huang PH, Jones RL. Next-generation sequencing for the management of sarcomas with no known driver mutations. *Curr Opin Oncol*. 2021 Jul 1;33(4):315–322. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000741>
14. Zhuyan J, Chen M, Zhu T, Bao X, Zhen T, Xing K, et al. Critical steps to tumor metastasis: alterations of tumor microenvironment and extracellular matrix in the formation of pre-metastatic and metastatic niche. *Cell Biosci*. 2020 Jul 28;10:89. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00453-9>
15. Seligson ND, Maradiaga RD, Stets CM, Katzenstein HM, Millis SZ, Rogers A, et al. Multiscale-omic assessment of EWSR1-NFATc2 fusion positive sarcomas identifies the mTOR pathway as a potential therapeutic target. *NPJ Precis Oncol*. 2021 May 21;5(1):43. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00177-0>
16. Huang Y, Li Q, Feng Z, Zheng L. STIM1 controls calcineurin/Akt/mTOR/NFATc2-mediated osteoclastogenesis induced by RANKL/M-CSF. *Exp Ther Med*. 2020 Aug;20(2):736–747. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8774>
17. Sigafos AN, Paradise BD, Fernandez-Zapico ME. Hedgehog/GLI Signaling Pathway: Transduction, Regulation, and Implications for Disease. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 7;13(14):3410. <https://doi.org/10.3390/cancers13143410>
18. Nikolopoulou PA, Koufaki MA, Kostourou V. The Adhesome Network: Key Components Shaping the Tumour Stroma. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 30;13(3):525. <https://doi.org/10.3390/cancers13030525>
19. Zhang DX, Vu LT, Ismail NN, Le MTN, Grimson A. Landscape of extracellular vesicles in the tumour microenvironment: Interactions with stromal cells and with non-cell components, and impacts on metabolic reprogramming, horizontal transfer of neoplastic traits, and the emergence of therapeutic resistance. *Semin Cancer Biol*. 2021 Sep;74:24–44. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.01.007>
20. Henke E, Nandigama R, Ergün S. Extracellular Matrix in the Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Therapy. *Front Mol Biosci*. 2020 Jan 31;6:160. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00160>
21. Gerarduzzi C, Hartmann U, Leask A, Drobetsky E. The Matrix Revolution: Matricellular Proteins and Restructuring of the Cancer Microenvironment. *Cancer Res*. 2020 Jul 1;80(13):2705–2717. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-2098>

22. Eble JA, Niland S. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2019 Jun;36(3):171-198. <https://doi.org/10.1007/s10585-019-09966-1>
23. Mazumdar A, Urdinez J, Boro A, Migliavacca J, Arlt MJE, Muff R, et al. Osteosarcoma-Derived Extracellular Vesicles Induce Lung Fibroblast Reprogramming. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 30;21(15):5451. <https://doi.org/10.3390/ijms21155451>
24. Samuel G, Crow J, Klein JB, Merchant ML, Nissen E, Koestler DC, et al. Ewing sarcoma family of tumors-derived small extracellular vesicle proteomics identify potential clinical biomarkers. *Oncotarget*. 2020 Aug 4;11(31):2995–3012. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27678>
25. Hsu YL, Huang MS, Hung JY, Chang WA, Tsai YM, Pan YC, et al. Bone-marrow-derived cell-released extracellular vesicle miR-92a regulates hepatic pre-metastatic niche in lung cancer. *Oncogene*. 2020 Jan;39(4):739–753. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1024-y>
26. Chen Y, McAndrews KM, Kalluri R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Dec;18(12):792–804. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00546-5>
27. Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, DeNardo DG, Egeblad M, Evans RM, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer*. 2020 Mar;20(3):174–186. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0238-1>
28. Ahn YH, Kim JS. Long Non-Coding RNAs as Regulators of Interactions between Cancer-Associated Fibroblasts and Cancer Cells in the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 11;21(20):7484. <https://doi.org/10.3390/ijms21207484>

Информация об авторах:

Буланов Дмитрий Владимирович ✉ – к.м.н., врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>, SPIN: 2641-6658, AuthorID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science ResearcherID: KVV-3412-2024

Демяшкин Григорий Александрович – д.м.н., врач-патологоанатом, гистолог, заведующий отделом патоморфологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

Донцов Иван Дмитриевич – студент лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4942-5207>

Шегай Пётр Викторович – к.м.н., онколог, заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по науке, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>, SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894, Scopus Author ID: 16025544200, Web of Science ResearcherID: E-9611-2014

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: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Information about authors:

Dmitriy V. Bulanov ✉ – Cand. Sci. (Medicine), MD, Pathologist, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Institute of Biology and Human Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>, SPIN: 2641-6658, AuthorID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science ResearcherID: KVV-3412-2024

Grigory A. Demyashkin – Dr. Sci. (Medicine), MD, pathologist, histologist, Head of the Department of Pathomorphology, 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: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

Ivan D. Dontsov – student, general medicine faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4942-5207>

Petr V. Shegai – Cand. Sci. (Medicine), MD, Oncologist, Deputy General Director, National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>, SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894, Scopus Author ID: 16025544200, Web of Science ResearcherID: E-9611-2014

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: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Участие авторов:

Буланов Д. В. – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование рукописи;

Демяшкин Г. А. – научное консультирование и правки при написании рукописи; Донцов И. Д. – сбор и анализ литературных данных, участие в написании рукописи;

Шегай П. В. – научное консультирование при подготовке и написании рукописи; Каприн А. Д. – научное консультирование при подготовке и написании рукописи.

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

Contribution of the authors:

Bulanov D. V. – study concept and design, writing and editing of the manuscript;

Demyashkin G. A. – scientific advice and editing when writing a manuscript;

Dontsov I. D. – collection and analysis of literature data, participation in the manuscript writing;

Shegai P. V. – scientific advice during manuscript preparation and writing;

Kaprin A. D. – scientific advice during manuscript preparation and writing.

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



Возможности лучевых методов исследования для первичной диагностики абсцессов селезенки

М. В. Гречихина^{1,2✉}, Н. А. Горбунов¹, С. В. Андреева², А. П. Дергилев¹



¹ Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Российская Федерация

² Городская клиническая больница № 1, г. Новосибирск, Российская Федерация

✉ mkotkova@ya.ru

Аннотация

Проблема дифференциальной диагностики образований гнойно-воспалительной этиологии и выбор метода лечения с учетом визуальной картины не теряют своей актуальности. Для первичной диагностики абсцессов селезенки ультразвуковое исследование (УЗИ) играет не менее важную роль, чем компьютерная томография (КТ). В данной статье представлены клинические наблюдения пациентов с подозрением на абсцессы селезенки, поступивших в приемное отделение Городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска по экстренным показаниям за 2017–2022 гг. Всем пациентам проводилось УЗИ на аппаратах Philips Affiniti 70G, Mindray M9, General Electric Logiq P6. При выполнении УЗИ в В-режиме обращали внимание на основные признаки: локализацию (в структуре паренхимы, подкапсульно), количество, контуры (толщина стенки), характер содержимого абсцесса, размеры (объем, рассчитанный по формуле для образований неправильной формы $A \times B \times C \times 0.52$), наличие или отсутствие выпота в карманах селезенки. Образования были классифицированы по объему на малые (до 50 мл), средние (50–100 мл) и большие (более 100 мл). Определены основные ультразвуковые признаки в серошкальном режиме. Представленные клинические наблюдения иллюстрируют возможности УЗИ для принятия решения о способе лечения: для первичной диагностики (в том числе для экстренной) удалось определить наличие образований гнойно-воспалительной этиологии, определить локализацию, основные признаки, при которых малоинвазивное лечение было эффективным (сформированный абсцесс «среднего» объема). При наличии множественных абсцессов (без сформированной капсулы) небольших размеров предпочтительнее было хирургическое полостное лечение.

Ключевые слова:

ультразвуковое исследование, абсцесс селезенки, диагностическая пункция, дренирование, клиническое наблюдение

Для цитирования: Гречихина М. В., Горбунов Н. А., Андреева С. В., Дергилев А. П. Возможности лучевых методов исследования для первичной диагностики абсцессов селезенки. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 111–123. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-9> EDN: COFLNQ

Для корреспонденции: Гречихина Марина Витальевна – ассистент кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Российская Федерация; врач ультразвуковой диагностики отделения лучевой диагностики ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск, Российская Федерация
Адрес: 630091, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52
E-mail: mkotkova@ya.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6237-5348>

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Получено этическое заключение (заседание Комитета по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, выписка из протокола №159 от 20 мая 2024 г.). 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 28.03.2024; одобрена после рецензирования 13.06.2024; принята к публикации 27.08.2024.

The possibilities of diagnostic radiology for the primary identification of spleen abscesses

M. V. Grechikhina^{1,2✉}, N. A. Gorbunov¹, S. V. Andreeva², A. P. Dergilev¹

¹ Novosibirsk State Medical University Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russian Federation

² City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russian Federation

✉ mkotkova@ya.ru

Abstract

The issue on the differential diagnosis of formations of purulent-inflammatory etiology and the choice of treatment method taking into account the visual picture does not lose its relevance. Ultrasound (US) is not less crucial than computed tomography (CT) for the primary diagnosis of spleen abscesses. This article presents clinical observations of patients with suspected spleen abscesses admitted to the emergency room of the Novosibirsk City Clinical Hospital No. 1 with emergency indications for 2017–2022. All patients underwent ultrasound with Philips Affiniti 70G, Mindray M9, and General Electric Logiq P6 devices. While performing ultrasound in In-mode, attention was paid to the main signs: localization (in the parenchyma, subcapsular), quantity, contours (wall thickness), the nature of the abscess contents, dimensions (volume calculated according to the formula for irregularly shaped formations, $A \times B \times C \times 0.52$), the presence or absence of effusion in pockets the spleen. The formations were classified by volume into small (up to 50 ml), medium (50–100 ml) and large (more than 100 ml). The main ultrasound signs in the seroscale mode have been determined. The presented clinical observations illustrate the possibilities of ultrasound for deciding on the method of treatment: for primary diagnosis (including emergency), it was possible to determine the presence of formations of purulent-inflammatory etiology, to determine the localization, the main signs in which minimally invasive treatment was effective (formed abscess of "medium" volume). Surgical abdominal treatment was preferable in the presence of multiple abscesses (without a formed capsule) of small size.

Keywords:

ultrasound, spleen abscess, diagnostic puncture, drainage, clinical case

For citation: Grechikhina M. V., Gorbunov N. A., Andreeva S. V., Dergilev A. P. The possibilities of diagnostic radiology for the primary identification of spleen abscesses. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(3): 111-123. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-9>
EDN: COFLNQ

For correspondence: Marina V. Grechikhina – assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Novosibirsk State Medical University Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russian Federation; ultrasound physician at the Department of Radiation Diagnostics, City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russian Federation
Address: 52 Krasny Prospekt str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation
E-mail: mkotkova@ya.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6237-5348>

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. A ethical conclusion was given (Novosibirsk State Medical University Ethics Committee meeting, the Russian Federation Ministry of Health, extract from Protocol No. 159 dated May 20, 2024). 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 28.03.2024; approved after reviewing 13.06.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наиболее часто из нетравматических изменений селезенки встречаются инфаркты и абсцессы [1]. Кисты, в том числе, паразитарные, обычно являются случайными находками. Опухолевое поражение встречается крайне редко [2, 3]. Абсцесс селезенки достаточно редкое заболевание, частота которого при аутопсии составляет 0,05–0,7 % и в последнее время возрастает, что, вероятно, связано с увеличением числа пациентов с ослабленным иммунитетом и онкологическими заболеваниями [2, 3]. Эффективность и целесообразность проведения ультразвукового исследования (УЗИ) при политравме и тупой травме живота уже давно не вызывает сомнений. Метод в большей части случаев заменяет проведение диагностической лапароскопии у гемодинамически стабильных пациентов. Диагностические показатели УЗИ в выявлении нетравматических заболеваний на первичном этапе не менее результативны. По данным ряда авторов, наиболее распространенными клиническими симптомами абсцесса селезенки являются лихорадка, боль в левом верхнем квадранте и диффузная боль в животе [1–3]. Клинико-лабораторное обследование часто выявляет спленомегалию, болезненность левого подреберья, генерализованную болезненность живота и лейкоцитоз [2, 3]. Абсцессы часто не диагностируются, потому что признаки и симптомы неспецифичны. Гематогенное распространение является самой частой причиной [3]. Абсцессы селезенки, как правило, развиваются на фоне септических состояний, к примеру, при наличии инфекционного эндокардита, либо возникают вторично на фоне существовавшей ранее гематомы, либо инфаркта. Другие группы риска включают лиц с иммуносупрессией (ВИЧ, злокачественные новообразования и сахарный диабет), травмы [4, 5]. Иммунодефицитные состояния, как правило, увеличивают риск инфицирования и приводят к прогрессированию заболевания [4, 5]. Гнойно-воспалительные заболевания селезенки имеют разнообразную эхографическую морфологию, которая зависит от этиологии, длительности их существования, морфологического состава [6, 7].

Абсцессы, являясь полостной патологической структурой, не имеют выраженной дифференцированности оболочки. В отличие от полостных образований не гнойно-деструктивного характера, капсула абсцессов при небольшой общей толщине стенки не дифференцируется на слои, и стенка выглядит эхографически однородной. Также визуализация капсулы зависит от величины абсцесса. При больших абсцессах стенка имеет значительную толщину и может представлять собой несколько не дифференцируемых

слоев. При абсцессах небольших размеров капсула может вообще не определяться, эхографически полость визуализируется как образование, ограниченное окружающими тканями и органами. Содержимое абсцесса эхографически может визуализироваться по-разному, в зависимости от его морфогистологического состава: по эхоструктуре чаще всего встречаются гипоехогенные неоднородной структуры абсцессы, реже – анэхогенные. При гнойно-деструктивном процессе, наличии свища в полый орган и, как следствие, наличии внутриполостных включений эхоструктура абсцесса неоднородная. В зависимости от стадии формирования акустическая картина абсцесса может изменяться. Помимо характерных признаков (эффект усиления задней стенки, эффект боковых акустических теней, эффект дистального псевдоусиления) наблюдаются особенные признаки:

- разделение полости абсцесса с образованием границы «жидкость-жидкость»;
- возможное появление пузырьков газа в полости абсцесса в виде гиперэхогенных структур, располагающихся у верхней стенки и дающих конусообразный эффект («хвост кометы»);
- перемещение всего внутреннего содержимого при изменении положения тела;
- формирование четкого отграничения полости абсцесса от окружающей паренхимы печени в виде неоднородного ободка повышенной эхогенности различной толщины.

Важно дифференцировать абсцессы брюшной полости от свободной внутрибрюшной жидкости, особенно в случаях, когда у небольших абсцессов не определяется капсула. Имея анэхогенное эхографическое изображение и отсутствие стенок полости, свободная внутрибрюшная жидкость отличается от абсцессов наличием легко перемещающейся эхогенной взвеси и легкой смещаемостью при перемене положения тела и надавливании датчиком. Как правило, абсцессы визуализируются в виде полостных образований, иногда могут напоминать кистозные структуры с перегородками [8]. Дифференцировать абсцесс от простой кисты не составляет труда (при УЗИ киста имеет тонкую, как правило, гиперэхогенную стенку, однородное, анэхогенное содержимое, боковые тени, дистальное псевдоусиление). Паразитарные кисты встречаются достаточно редко: многокамерные, со множественными перегородками, фиброзными тяжами, с толстой эхогенной капсулой. Геморрагическая киста меняет свою структуру в динамике, может нагнаиваться. Отличить инфаркт, если не диагностирован в первые часы, от абсцесса на ранней стадии формирования затруднительно (капсула не сформирована, контуры не четкие, структура чаще гипоехогенная) [8].

Ультразвуковая семиотика позволяет определить необходимые диагностические мероприятия, определить тактику лечения (в том числе малоинвазивного) [4, 9]. До последнего времени в этой области превалировала тактика хирургического лечения данной патологии – спленэктомия. Альтернативное эхоконтролируемое чрескожное лечение абсцессов является безопасным и эффективным методом, снижает количество осложнений и летальность пациентов с тяжелым состоянием. При оптимальном доступе к абсцессу игла должна проходить через как можно меньший объем нормальной паренхимы органа. Доступ может быть определен при рутинном УЗИ. При краевой локализации абсцесса и полном отсутствии паренхимы селезенки между местом прокола капсулы органа и полостью абсцесса существует высокий риск субкапсулярного кровотечения вследствие отсутствия тампонирующего эффекта нативной паренхимы [10]. Это осложнение можно предотвратить, оставив на длительное время дренирующий катетер при крупных абсцессах, чтобы избежать быстрой декомпрессии полости абсцесса, что также возможно осуществить в реальном времени в условиях ультразвукового окна. Для определения тактики лечения наибольшее значение имеет стадия формирования и объем патологического образования. Представляет интерес описание клинических наблюдений с различным клиническим течением и эффективным малоинвазивным лечением.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Д., 77 лет, поступила в тяжелом состоянии (тяжесть обусловлена интоксикационным синдромом с подъемом температуры до 40,0 °С, водно-электролитными нарушениями, соматической патологией) после лечения в инфекционном стационаре с диагнозом: пневмония, образования селезенки? При УЗИ в положении пациента на правом боку: селезенка расположена типично, форма обычная, визуализируется отчетливо. Размеры 110 × 44 мм (S – 39 см²), контуры четкие, ровные, капсула непрерывная. Структура диффузно неоднородная, в переднем полюсе определяется патологическое образование с четкими контурами (капсулой) гипозоногенной, неоднородной структуры размерами 61 × 39 × 43 мм (~53,2 мл – «среднего» объема) (рис. 1). У нижнего края визуализируется участок повышенной эхогенности размерами 21 × 19 × 18 мм (~4,0 мл) с размытым контуром. Селезеночная вена не расширена. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Заключение УЗИ: форма селезенки не изменена, серповидная. Наружный контур неровный, нечеткий. Капсула непрерывная. Структура неоднородная за счет участков пониженной эхогенности. По наружному контуру жидкостная прослойка толщиной 7,3 мм. Лоцируется патологическое образование гипозоногенной неоднородной структуры с гиперэхогенной капсулой размерами 38 × 20 × 23 мм (~9,1 мл) с ровными, четкими контурами. В переднем полюсе визуализируется аваскулярное образование гипозоногенной неоднородной структуры размерами 23 × 27 × 25 мм (~8,0 мл) с капсулой толщиной 2,2 мм (рис. 2).

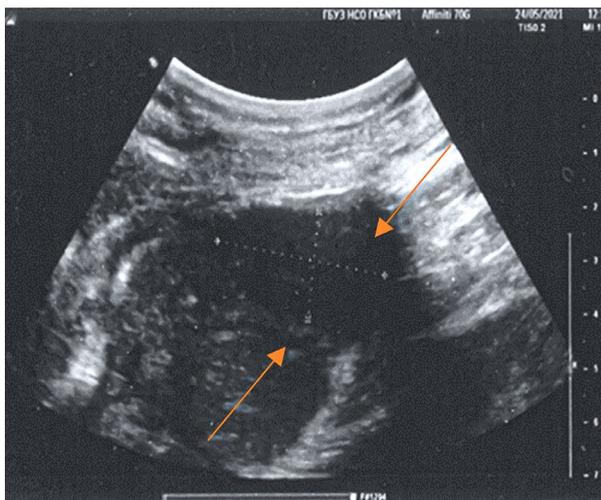


Рис. 1. Пациентка Д., 77 л. Ультразвуковое изображение абсцесса селезенки.

Fig.1. Patient D., female, 77 y.o. Ultrasound image of the spleen abscess formation.

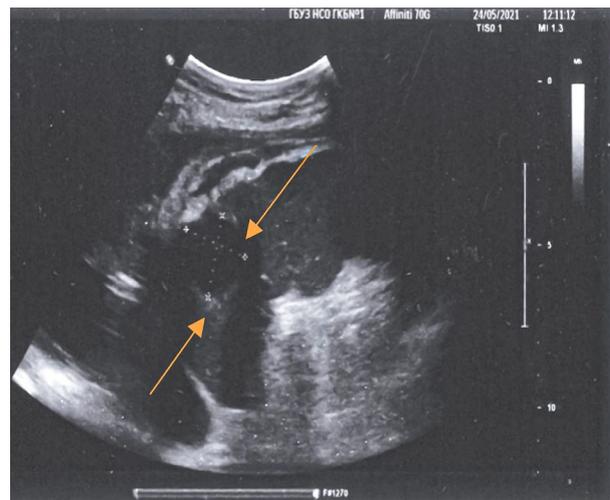


Рис. 2. Пациентка Д., 77 л. Ультразвуковое изображение абсцесса селезенки, состояние после диагностической пункции, дренирования.

Fig. 2. Patient D., female, 77 y.o. Ultrasound image of the spleen abscess formation after diagnostic puncture, drainage.

Результаты компьютерной томографии (КТ) с контрастированием при поступлении: селезенка увеличена, структура негетогенная за счет наличия двух гиподенсивных участков с ровными, недостаточно четкими контурами, размерами 72 × 89 × 41 мм, 23 × 34 × 30 мм соответственно, с накоплением контраста по периферии. Окружающая клетчатка вокруг переднего полюса с признаками инфильтрации (рис. 3 А, Б). Выполнена диагностическая пункция, дренирование абсцесса. Заключение КТ: селезенка не увеличена. В паренхиме сохраняются две гиподенсивные жидкостные полости размера-

ми 19 × 30 × 15 мм, 19 × 13 × 25 мм соответственно (рис. 4 А, Б). Проведено консервативное лечение с дальнейшим улучшением и выпиской.

Таким образом, при УЗИ удалось определить локализацию, объем образований, подтвержденный на КТ, стадию формирования, провести диагностическую пункцию под контролем УЗИ с последующим дренированием и санацией полости наиболее крупного с признаками сформированного абсцесса, что позволило избежать объемного открытого оперативного лечения, нежелательного после ранее перенесенного пациенткой ишемического инсульта.

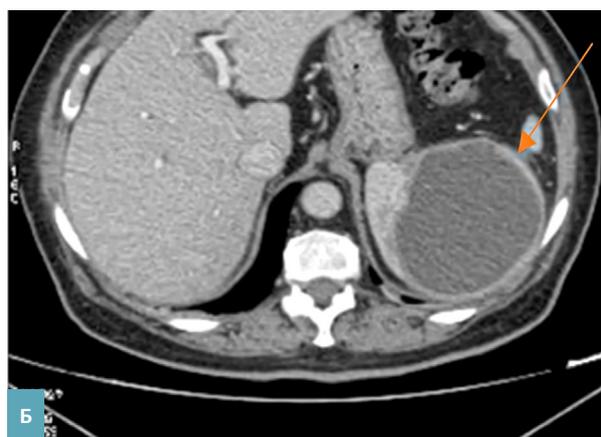


Рис. 3. (А, Б). Пациентка Д., 77 л. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с контрастированием. Артериальная, венозная фазы сканирования. Фронтальная, аксиальная плоскость. Селезенка увеличена, структура негетогенная за счет наличия гиподенсивных участков с ровными, недостаточно четкими контурами с накоплением контраста по периферии. Окружающая клетчатка вокруг переднего полюса с признаками инфильтрации.

Fig. 3. (A, B). Patient D., female, 77 y.o. Contrast enhancement abdominal computed tomography. Arterial, venous phases of scanning. Frontal, axial plane. The spleen is enlarged, the structure is inhomogeneous due to the presence of hypodense areas with even, insufficiently clear contours with accumulation of contrast along the periphery. Surrounding tissue around the anterior pole with signs of infiltration.

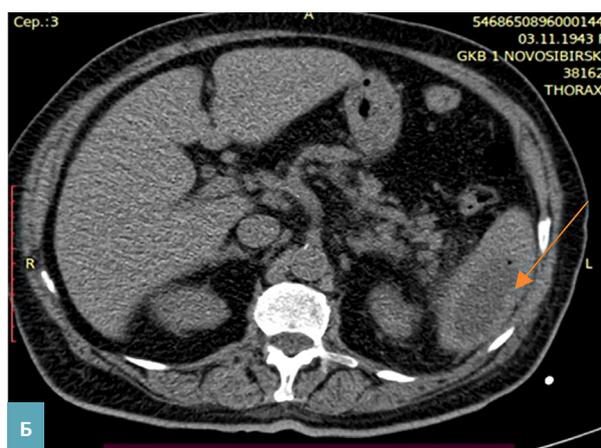
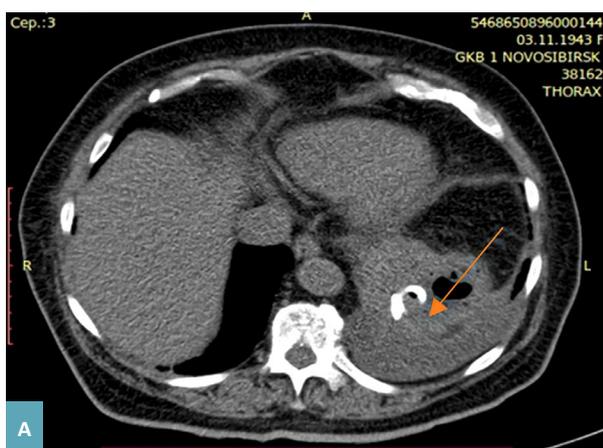


Рис. 4 (А, Б). Пациентка Д., 77 л. Компьютерная томограмма органов брюшной полости в условиях естественной контрастности. Аксиальная плоскость. Селезенка не увеличена. В полости абсцесса определяется дренажная трубка. В паренхиме сохраняются гиподенсивные жидкостные полости.

Fig. 4 (A, B). Patient D., female, 77 y.o. Native abdomen computed tomography. Axial plane. The spleen is not enlarged., A drainage tube is identified in the cavity of the abscess. The parenchyma retains hypodense fluid cavities.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка К., 40 лет, поступила с жалобами на боли в правом подреберье ноющего характера, в эпигастрии, тошноту, повышение температуры тела до 37,5 °С в течение 5 дней, рвоту однократно желчью. Состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Предварительный диагноз: острый холецистит? При УЗИ положение пациента вынужденное (сидя): селезенка расположена типично, размеры не увеличены, капсула четкая, ровная, прослеживается на всем протяжении. Структура неоднородная, в переднем полюсе определяется анэхогенное образование с четкими, неровным контурами с гиперэхогенной взвесью, размерами 49 × 45 × 49 мм (~53,8 мл) (рис. 5). По внешнему контуру висцеральной поверхности образование изоэхогенной структуры с нечеткими неровными контурами, размерами 30 × 20 × 24 мм (~8,0 мл) (рис. 6). Селезеночная вена не расширена, свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Пункция: определяется отделяемое гнойного характера, полость санирована. Заключение УЗИ: уменьшение размеров полости до 27 × 16 × 20 мм (~5,0 мл). Заключение КТ с болюсным контрастированием при поступлении: селезенка не увеличена, неоднородной плотности, в центральной части у нижнего края жидкостное образование округлой формы размерами 32 × 25 × 28 мм с нечеткими неровными контурами, после контрастирования выявляется гиподенсивный ободок в паренхиме до 4 мм шириной (необходимо дифференцировать абсцесс и инфаркт селезенки). Состояние с положительной динамикой, купирование болевого синдрома, нормализация температуры тела. Консультация клинического фармаколога

для решения вопроса о продолжительной антибиотикотерапии. Пункционное вмешательство под контролем УЗИ, дренирование и санация сформированного «среднего» объема образования купируют симптомы интоксикации и предполагают более короткие сроки реабилитации.

Клиническое наблюдение 3

Пациент К., 56 лет, поступил с жалобами на боли в левом подреберье, тошноту, увеличение температуры тела до 39,0 °С. Доставлен бригадой скорой помощи. Предварительный диагноз: абсцесс селезенки? При УЗИ в положении пациента на правом боку: размеры селезенки 100 × 42 мм ($S = 34 \text{ см}^2$). Контур четкие, ровные. Структура однородная. В переднем полюсе селезенки лоцируется патологическое образование с четкими контурами, неоднородной гипер- и гипоехогенной структуры размерами 69 × 57 × 55 мм (~112,0 мл). За капсулой селезенки по висцеральной поверхности патологическое образование анэхогенной однородной структуры (выпот) (рис. 7). В заднем полюсе лоцируются патологические образования неоднородной, преимущественно гипоехогенной структуры с четкими неровными контурами, размерами 29 × 31 × 30 мм (~14,0 мл), 22 × 20 × 21 мм (~5,0 мл) (рис. 8). Проведение КТ не потребовалось в связи с высокой информативностью выполненного УЗИ. Выполнена спленэктомия. Лечение малоинвазивным способом множественных абсцессов без сформированной капсулы, как правило, неудачное. УЗИ позволяет избежать заведомо безуспешных манипуляций.

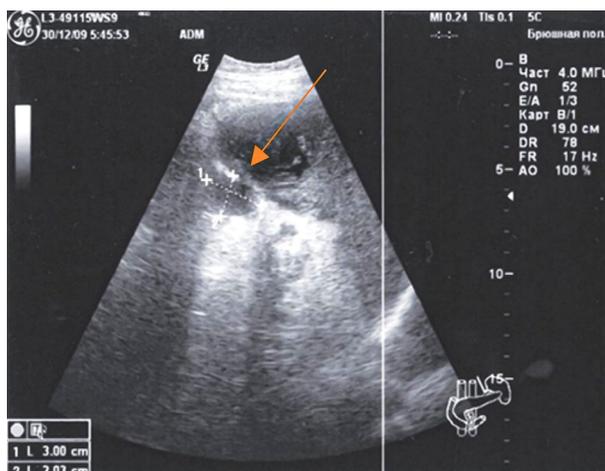


Рис. 5. Пациентка К., 40 л. Ультразвуковое изображение абсцесса селезенки с нечетким, неровным контуром с гиперэхогенной взвесью.

Fig. 5. Patient K., female, 40 y.o., Ultrasound image of spleen abscess with unclear, uneven contours with hyperechoic suspension.

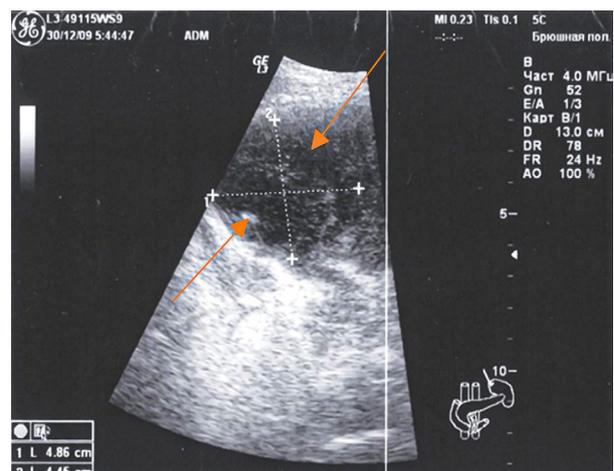


Рис. 6. Пациентка К., 40 л. Ультразвуковое изображение абсцесса селезенки гипоехогенной структуры с нечеткими контурами.

Fig. 6. Patient K., female, 40 y.o. Ultrasound image of the spleen abscess of hypoechoic structure with unclear, uneven contours.

Клиническое наблюдение 4

Пациент А., 67 лет, поступил с жалобами на умеренные боли в животе слева, повышение температуры до 39,0 °С, появившиеся предположительно после травмы. Давность травмы определить не удалось из-за тяжести состояния пациента. Предварительный диагноз: травма селезенки? Заключение УЗИ: положение пациента вынужденное (лежа на спине): селезенка смещена кверху, увеличена, раз-

меры 140 × 100 мм ($S = 113 \text{ см}^2$). Структура однородная. Капсула непрерывная, под капсулой лоцируется анэхогенной структуры образование с четкими, ровными контурами, размерами 113 × 60 × 70 мм (объем ~250,0 мл) с единичными гиперэхогенными включениями (рис. 9). Перемещение внутреннего содержимого при перемене положения тела определить не удалось. Заключение УЗИ через 12 ч: изменение структуры патологического образования – появле-

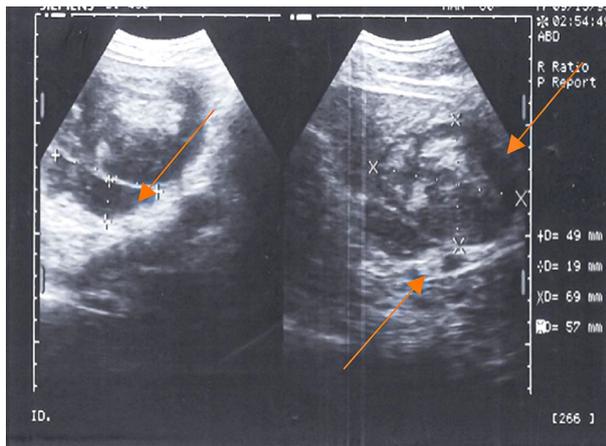


Рис. 7. Пациент К., 56 л. Ультразвуковое изображение патологического образования селезенки неоднородной гипер- и гипоэхогенной структуры. За капсулой селезенки выпот.

Fig. 7. Patient K., male, 56 y.o. Ultrasound image of inhomogeneous spleen paraplast of hyper- and hypoechoic structure. Ultrasound image of anechoic structure paraplast behind spleen capsule.

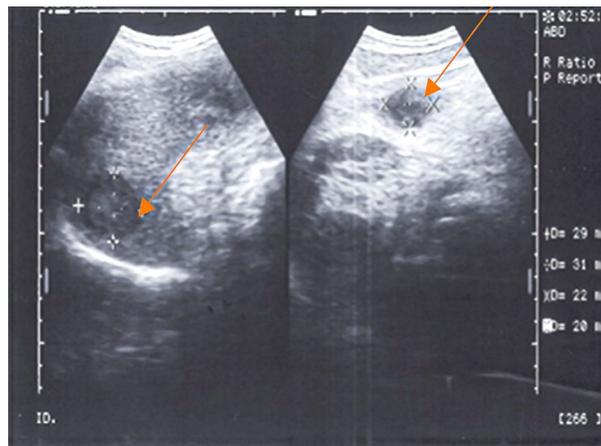


Рис. 8. Пациент К., 56 л. Ультразвуковое изображение абсцесса селезенки преимущественно гипоэхогенной структуры

Fig. 8. Patient K., male, 56 y.o. Ultrasound image of spleen abscesses mostly hypoechoic structure.

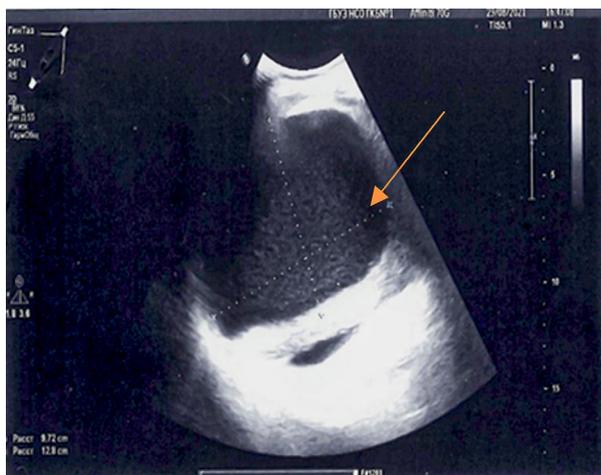


Рис. 9. Пациент А., 67 л. Ультразвуковое изображение анэхогенной структуры образования с гиперэхогенными включениями мягкотканым компонентом под капсулой селезенки.

Fig. 9. Patient A., male, 67 y.o. Ultrasound image of anechoic structure formation with hyperechoic inclusions and soft-tissue component beneath splenic capsule.

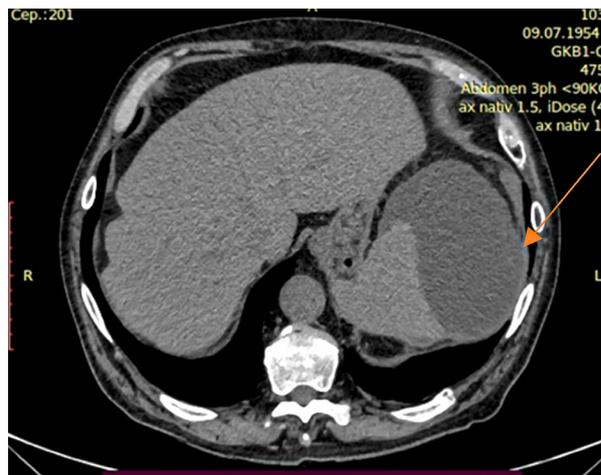


Рис. 10. Пациент А., 67 л. Компьютерная томограмма органов брюшной полости без контрастирования. Аксиальная плоскость. Увеличение размеров селезенки за счет гиподенсного образования с нечеткими контурами.

Fig. 10. Patient A., male, 67 y.o. Abdomen computed tomography without contrast enhancement. Axial plane. Enlargement of the spleen due to hypodense formation with fuzzy contours.

ние гиперэхогенной взвеси (рис. 11). Заключение УЗИ, выполненное через 24 ч: свободная жидкость в кармане селезенки (разрыв гематомы? гемоперитонеум?) (рис. 12). При КТ подтверждение диагноза, заключение: наличие гиподенсного образования с нечеткими контурами (рис. 10). Состояние пациента ухудшается, нарастает клиническая симптоматика. Оперативное лечение – спленэктомия. Послеоперационный диагноз: киста с абсцедированием, гемоперитонеум. Образование селезенки «большого» объема, дренирование не эффективно.

Таким образом, возможность повторения УЗИ с целью мониторингования и высокая информативность метода обеспечили своевременную диагностику и вовремя оказанную оперативную помощь.

Клиническое наблюдение 5

Пациент Л., 46 лет, поступил с жалобами на умеренную боль в левом подреберье, повышение температуры тела 37,3–37,5 °С. Предварительный диагноз: острый панкреатит? Протокол УЗИ при поступлении, визуализация снижена из-за повышенной пневматизации кишечника, положение пациента полипозиционное: селезенка расположена типично, форма серповидная, размеры увеличены до 71 см². Контур четкие, капсулы лоцируются не на всем протяжении, неотчетливо по диафрагмальной поверхности. Структура селезенки диффузно неоднородная. В заднем полюсе лоцируется образование с нечеткими неровными контурами 40 × 33 × 52 мм (~31,0 мл) преимущественно гипоэхогенной структуры (рис. 13). При КТ

с болюсным контрастированием: с неровными контурами образования, не накапливающие контраст, субкапсулярно в заднем полюсе селезенки размерами 36 × 38 × 100 мм, вдоль диафрагмальной поверхности субкапсулярно размерами 21 × 24 × 10 мм. Заключение: патологические инфильтраты селезенки гнойно-воспалительного характера.

Выполнены лапаротомия, спленэктомия. Макропрепарат селезенка размерами 20 × 10 × 6 мм, в области верхнего края абсцесс ~50,0 мл. Послеоперационный диагноз: абсцесс селезенки. Случай недостаточной визуализации селезенки. Стадия формирования абсцесса, отсутствие капсулы. Пункционно-аспирационная биопсия (ПАБ) не показана. Наличие патологического образования (предположительно абсцесса в стадии формирования), определенного при УЗИ, оправдывает назначение дополнительного исследования – КТ.

Клиническое наблюдение 6

Пациентка З., 43 года, диагноз при поступлении: множественные абсцессы селезенки, сопутствующий: ВИЧ-инфекция. Жалобы на слабую боль в левом подреберье, тошноту, рвоту, незначительное повышение температуры тела до 37,0 °С. При УЗИ положение пациента полипозиционное: селезенка расположена типично, серповидной формы, не увеличена, контуры четкие, ровные, структура однородная. У верхнего края селезенки лоцируются неправильной формы, преимущественно гипоэхогенные, образования без четких контуров в диаметре до 27 мм, 24 мм, 20 мм

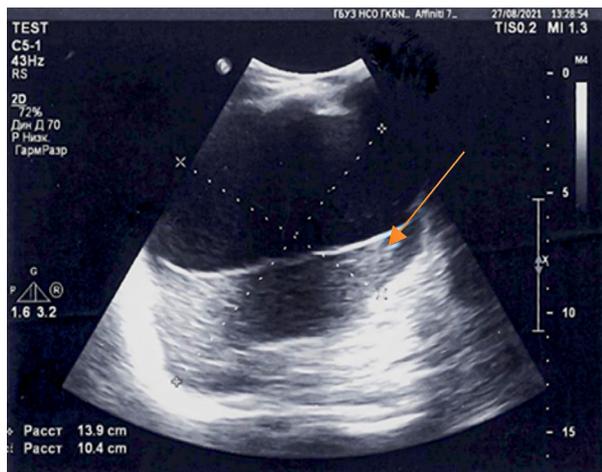


Рис. 11. Пациент А., 67 л. Ультразвуковое изображение патологического образования через 12 ч. Структура изменена, изоэхогенная с гиперэхогенным компонентом (взвесь?).

Fig. 11. Patient A., male, 67 y.o. Ultrasound image of pathologic formation after 12 hours. Structure is altered, and is isoechoic with hyperechoic component (presume: suspension).

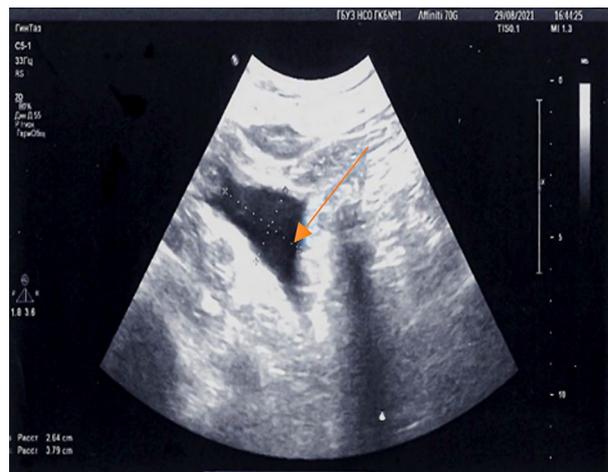


Рис. 12. Пациент А., 67 л. Ультразвуковое изображение через 24 ч. Свободная жидкость в кармане селезенки (разрыв гематомы? гемоперитонеум?).

Fig. 12. Patient A., male, 67 y.o. Ultrasound image after 24 hours. Free fluid in splenic pocket (presumes: hematoma breakage or hemoperitoneum).

(абсцессы?) (рис. 14 А, Б). Селезеночная вена не расширена, свободная жидкость в брюшной полости не определяется. КТ-диагностика: визуализируемая картина схожая (дифференциальный диагноз между абсцессами и множественными инфарктами). Оперативное лечение – спленэктомия. Послеоперационный диагноз: множественные абсцессы селезенки. Макропрепарат: селезенка плотная, на разрезе 2-го участка с инфарктом селезенки с формирующимися абсцессами.

В представленных клинических наблюдениях 5 и 6 определялись несформированные абсцессы (в одном из случаев множественные) без четких конту-

ров с неоднородным содержимым. При проведении КТ – подтверждение диагноза. Пациентам показано оперативное лечение без попытки дренирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 5 лет в нашем отделении было выявлено 13 случаев абсцессов селезенки у пациентов, поступивших по экстренным показаниям, из которых 6 случаев представлены в данной статье. Клиническая картина абсцессов селезенки, как правило, складывается из болевого синдрома с локализацией в области левого верхнего квадранта брюшной полости и гипертермии [2, 3]. Большинство пациентов при поступлении предъявляли жалобы на сильные боли в животе и повышение температуры тела. Пациенты с иммунодефицитным состоянием не имели специфических жалоб. Лечение абсцессов селезенки может быть запланировано на первичном этапе даже при наличии обширного дифференциального ряда на основании данных лучевых методов. В исследованиях, проведенных другими авторами, большая часть пациентов с абсцессами получали только антибактериальную терапию с последующим выздоровлением (44,5–68,7 %), спленэктомия была выполнена 1/3 случаев (26,2–33,3 %), чрескожное дренирование было выполнено в наименьшем количестве (22,2–25,0 %) [4]. При обнаружении гнойно-воспалительного образования эхоэмиотика может быть разнообразной и зависит прежде всего от этиологии и стадии формирования абсцесса [6, 7]. В нашем исследовании ультразвуковая диагностика в В-режиме включала в себя определение наличия

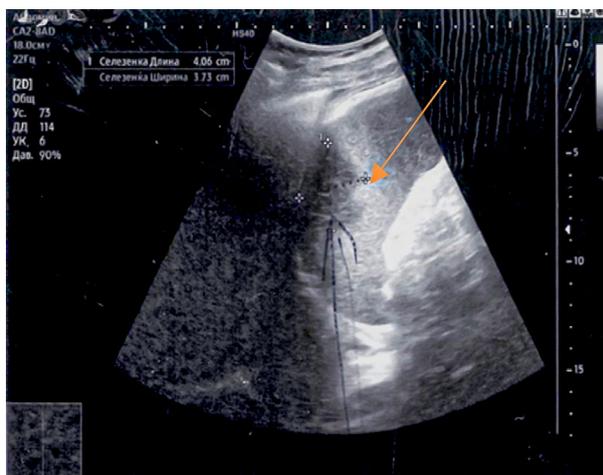


Рис. 13. Пациент Л., 46 л. Ультразвуковое изображение абсцесса селезенки с нечеткими неровными контурами.

Fig. 13. Patient L., male, 46 y.o. Ultrasound image of spleen abscess with fuzzy uneven contours.

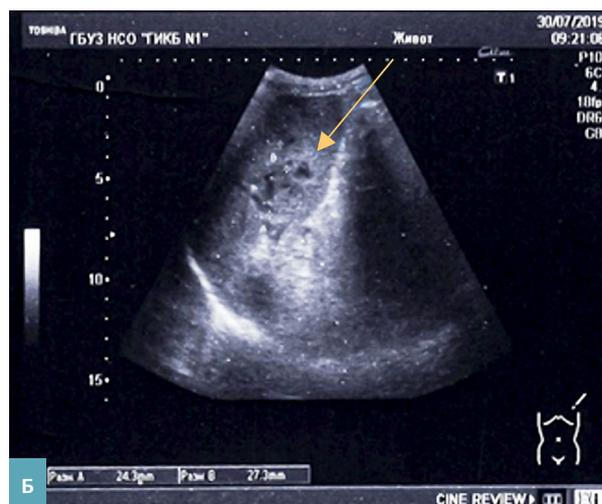
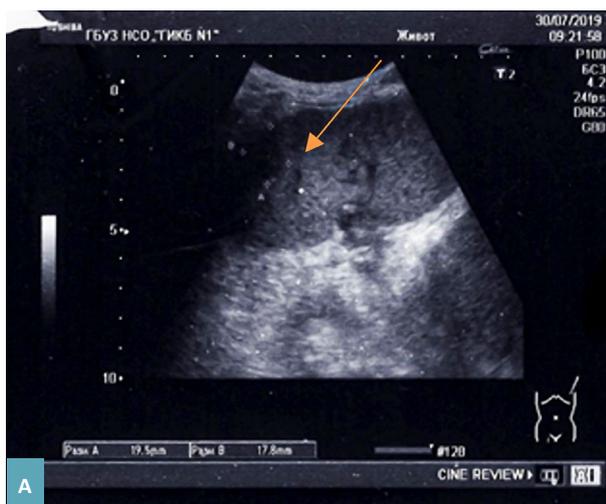


Рис. 14. (А, Б). Пациентка З., 43 г. Ультразвуковые изображения образований селезенки неправильной формы, неоднородной структуры без четких контуров.

Fig. 14. (A, B). Patient Z., female, 43 y.o. Ultrasound image of the of the irregular in shape splenic formation, inhomogeneous structure without clear contours.

патологического образования, локализацию (в структуре паренхимы, подкапсульно), количество, размеры (объем), визуализацию контуров (капсулы), характер содержимого абсцесса, наличие или отсутствие выпота в карманах селезенки. Образования были классифицированы по объему на малые (до 50 мл), средние (50–100 мл) и большие (более 100 мл). Объем рассчитывали по формуле для образований неправильной формы $A \times B \times C \times 0,52$. Методы чрескожного дренирования имеют ряд преимуществ, эффективность этого метода в сочетании с антибиотикотерапией достигает 90 % [11]. Спленэктомия считалась «золотым стандартом» лечения, в настоящее время наблюдается тенденция к более консервативному подходу. Чрескожное дренирование является альтернативой для пациентов в тяжелом состоянии [3, 4], а также для пациентов с множественными абсцессами, для больных с высоким хирургическим риском и для детей [12]. К эхоморфологическим противопоказаниям к проведению процедуры пункционной биопсии и дренирования относят отсутствие достаточной визуализации патологического очага-мишени, четкой его дифференциации, безопасной траектории пункционного канала, большие размеры образования [11]. В зарубежной литературе пункционная биопсия проводится преимущественно под КТ-контролем [10, 12, 13]. Приоритет при первичной постановке диагноза отдается ультразвуковому методу. В нашем исследовании во всех представленных клинических наблюдениях основные ультразвуковые показатели были определены при УЗИ, проведение пункции, дренирования также проводились под контролем УЗИ. Кроме того, диагностическая аспирация дает высокий результат в установлении микробиологического диагноза. В мировой практике у пациентов с ВИЧ-инфекцией применяются как стандартные хирургические методики – спленэктомия из лапаротомного доступа и открытое дренирование полости абсцесса, так и малоинвазивные методики лечения абсцессов селезенки – чрескожная пункция и чрескожное дренирование [14]. Лапароскопическая спленэктомия при абсцессах селезенки практически не применяется, т.к. на фоне гнойного процесса в ложе селезенки имеется выраженный спаечный процесс, что осложняет проведение оперативного вмешательства, удлиняет время операции, а также увеличивает риск прорыва гнойного очага в свободную брюшную полость во время хирургического вмешательства [14]. Кровотечение является наиболее распространенным серьезным осложнением вмешательства на селезенке, и при массивном кровотечении может потребоваться спленэктомия. Другие серьезные осложнения, включая пневмоторакс, эмпиему плевры, повреждение толстой кишки, почек,

образование фистулы и незначительные осложнения, включая местную боль и субкапсулярную гематому, также могут возникнуть при чрескожном дренировании [12]. Предпочтительно выбирать внеплевральный доступ пунктирования. В нашем исследовании осложнения не возникали ни в одном из случаев.

В работах, опубликованных ранее, рекомендуется проводить пункционное лечение абсцессов селезенки диаметром менее 5 см, при полости более 5 см и двухкамерных образованиях показан катетерный дренаж абсцесса [3, 10]. Множественные абсцессы селезенки и абсцессы меньшего диаметра не описываются. Чрескожная аспирация и дренирование проводилось при абсцессах селезенки с максимальным диаметром ≤ 10 см, в то время как чрескожное дренирование было успешным с большим абсцессом селезенки в единичных случаях [12]. Для лечения больших неразорвавшихся абсцессов селезенки возможно использование первичного чрескожного дренирования и антибактериальной терапии, а не спленэктомии [12]. По другим данным, малоинвазивные методики выполняются только при подкапсульных абсцессах в виде единой полости и наличии акустического доступа, т.к. при иных обстоятельствах (множественные полости, близость абсцесса к сосудистой ножке, глубокое расположение в паренхиме) данный вид лечения малоэффективен, либо имеет высокий риск осложнений [14]. В ранее опубликованных исследованиях нами не обнаружено обобщенных данных, необходимых для выбора метода лечения. Приведенные клинические наблюдения показывают, что ПАБ была эффективной только при наличии сформированного абсцесса «среднего» объема (клинические примеры 1, 2). При наличии множественных абсцессов (без сформированной капсулы) небольших размеров (клинические примеры 3, 5, 6), «больших» абсцессов (более 250 мл) со сформированной капсулой (клинический пример 4) было предпочтительней оперативное лечение.

Вопрос хирургических вмешательств при обнаружении образований селезенки гнойно-воспалительной этиологии не столь однозначный, как считалось ранее. В исследовании Gutama B. и соавт. был проведен систематический поиск литературы по 13 базам данных и онлайн-поисковым системам [15]. Двумерная обобщенная линейная смешанная модель использовалась для проведения отдельного метаанализа как смертности, так и осложнений. Обзор включал 46 ретроспективных исследований из 21 страны. Было выявлено, что из 589 пациентов 288 были пролечены после спленэктомии и 301 перенесли ПАБ. Смертность составила 12,0 % у пациентов, перенесших спленэктомию, по сравнению с 8,2 % при ПАБ. Частота осложнений со-

ставила 26,1 % в группе спленэктомии по сравнению с 10,0 % в группе ПАБ. Чрескожное дренирование ассоциировалось с тенденцией к снижению осложнений и смертности по сравнению со спленэктомией, однако эти результаты не были статистически значимыми. Из-за неоднородности данных необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы сделать окончательные выводы. На сегодняшний день это единственный обширный систематический обзор, где сравнивались результаты этих методов лечения, без оценки и интерпретации основных УЗ признаков гнойно-воспалительных образований. По данным клинических исследований других авторов, из 20 % пациентов, получавших консервативное лечение, в половине случаев в дальнейшем требуется выполнение открытой спленэктомии и около 40 % случаев после пункции и дренирования абсцессов также в дальнейшем требуют выполнения открытой спленэктомии [10]. Поэтому, несмотря на внедрение в современную практику малоинвазивных методик, по-прежнему не существует стандарта лечения данной патологии. Своевременная диагностика и, самое

главное, правильно выбранный метод лечения не имеют единого алгоритма. Системный подход при оказании неотложной помощи приводит к более ранней диагностике с улучшенными результатами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абсцессы селезенки, как правило, требуют экстренного хирургического вмешательства. Знание особенностей эхоэмиотики необходимо для избегания диагностических ошибок, получения хорошего клинического результата. В большинстве случаев УЗИ информативно для визуализации патологических образований селезенки, в том числе, с проведением диагностической пункции, при необходимости – с последующей аспирацией содержимого. В описанных клинических наблюдениях представлена диагностическая значимость УЗИ для экстренной диагностики, выполнен анализ протоколов УЗИ, выделены ультразвуковые признаки абсцессов селезенки, в том числе расчет общего объема патологических образований, при которых малоинвазивное лечение было эффективным.

Список источников

1. Румер В. Б., Араблинский А. В. КТ-семиотика травматических и нетравматических повреждений селезенки. Медицинская визуализация. 2021;25(2):50–62. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-946>
2. Hwang H, Baeg MK, Kim P, Kim YJ, Kang SH. Asymptomatic Splenic Cysts in an Immunocompromised Patient: Should They Be Investigated. Korean J Gastroenterol. 2018 Oct 25;72(4):209–212. <https://doi.org/10.4166/kjg.2018.72.4.209>
3. Lee MC, Lee CM. Splenic Abscess: An Uncommon Entity with Potentially Life-Threatening Evolution. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2018 Jan 31;2018:8610657. <https://doi.org/10.1155/2018/8610657>
4. Lotfollahzadeh S., Mathew G., Zemaitis M.R. Splenic Abscess. 2021 Dec 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30137831.
5. Schafer JM, Welwarth J, Novack V, Balk D, Beals T, Naraghi L, et al. Detection of splenic microabscesses with ultrasound as a marker for extrapulmonary tuberculosis in patients with HIV: A systematic review. S Afr Med J. 2019 Jul 26;109(8):570–576. <https://doi.org/10.7196/samj.2019.v109i8.13783>
6. Davido B, Dinh A, Rouveix E, Crenn P, Hanslik T, Salomon J. Abcès de la rate : du diagnostic au traitement [Splenic abscesses: From diagnosis to therapy]. Rev Med Interne. 2017 Sep;38(9):614–618. French. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.12.025>
7. Lotfollahzadeh S, Mathew G, Zemaitis MR. Splenic abscess. StatPearls. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519546/>. Дата обращения: 21.01.2021.
8. Митьков В. В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. 2-е изд. М.: Видар-М; 2008, 698 с.
9. Юрик И. Г., Григорюк А. А., Килин С. Д. Опыт малоинвазивного лечения абсцесса селезенки под контролем ультразвукового исследования у пациентки с высоким операционным риском. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;2(84):96–98.
10. Jaffe TA, Nelson RC. Image-guided percutaneous drainage: a review. Abdom Radiol (NY). 2016 Apr;41(4):629–636. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0649-3>
11. Aktas A, Kayaalp C, Gundogan E, Gunes O, Piskin T. Percutaneous Drainage of a Splenic Abscess via Laparoscopic Trocar in a Kidney Transplant Patient. Exp Clin Transplant. 2022 Jun;20(6):613–615. <https://doi.org/10.6002/ect.2018.0191>
12. Lee HW, Han SB. Large Splenic Abscess Caused by Non-Typhoidal Salmonella in a Healthy Child Treated with Percutaneous Drainage. Children (Basel). 2020 Aug 3;7(8):88. <https://doi.org/10.3390/children7080088>
13. Cho SY, Cho E, Park CH, Kim HJ, Koo JY. Septic shock due to *Granulicatella adiacens* after endoscopic ultrasound-guided biopsy of a splenic mass: A case report. World J Gastroenterol. 2021 Feb 28;27(8):751–759. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i8.751>

14. Пучков С. С., Фаллер А. П. Трудности диагностики абсцессов селезенки у ВИЧ-инфицированных пациентов. Вестник Медицинского института непрерывного образования. 2023;3(1):44–51. EDN GGITLB
15. Gutama B, Wothe JK, Xiao M, Hackman D, Chu H, Rickard J. Splenectomy versus Imaging-Guided Percutaneous Drainage for Splenic Abscess: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2022 Jun;23(5):417–429. <https://doi.org/10.1089/sur.2022.072>

References

1. Rumer VB, Arablinskiy AV. CT semiotics of traumatic and non-traumatic spleen injuries. *Medical Visualization*. 2021;25(2):50–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-946>
2. Hwang H, Baeg MK, Kim P, Kim YJ, Kang SH. Asymptomatic Splenic Cysts in an Immunocompromised Patient: Should They Be Investigated. *Korean J Gastroenterol*. 2018 Oct 25;72(4):209–212. <https://doi.org/10.4166/kjg.2018.72.4.209>
3. Lee MC, Lee CM. Splenic Abscess: An Uncommon Entity with Potentially Life-Threatening Evolution. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2018 Jan 31;2018:8610657. <https://doi.org/10.1155/2018/8610657>
4. Lotfollahzadeh S., Mathew G., Zemaitis M.R. Splenic Abscess. 2021 Dec 3. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30137831.
5. Schafer JM, Welwarth J, Novack V, Balk D, Beals T, Naraghi L, et al. Detection of splenic microabscesses with ultrasound as a marker for extrapulmonary tuberculosis in patients with HIV: A systematic review. *S Afr Med J*. 2019 Jul 26;109(8):570–576. <https://doi.org/10.7196/samj.2019.v109i8.13783>
6. Davido B, Dinh A, Rouveix E, Crenn P, Hanslik T, Salomon J. Abscess de la rate : du diagnostic au traitement [Splenic abscesses: From diagnosis to therapy]. *Rev Med Interne*. 2017 Sep;38(9):614–618. French. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.12.025>
7. Lotfollahzadeh S, Mathew G, Zemaitis MR. Splenic abscess. *StatPearls*. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519546/>. Дата обращения: 21.01.2021.
8. Mitkov VV. Practical guide to ultrasound diagnostics. 2nd ed. Moscow: "Vidar-M" Publ.; 2008, 698 p. (In Russ.).
9. Yurik IG, Grigoryuk AA, Kilin SD. Experience of minimally invasive treatment of spleen abscess under ultrasound control in a patient with a high operational risk. *Pacific Medical Journal*. 2021;2(84):96–98. (In Russ.).
10. Jaffe TA, Nelson RC. Image-guided percutaneous drainage: a review. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Apr;41(4):629–636. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0649-3>
11. Aktas A, Kayaalp C, Gundogan E, Gunes O, Piskin T. Percutaneous Drainage of a Splenic Abscess via Laparoscopic Trocar in a Kidney Transplant Patient. *Exp Clin Transplant*. 2022 Jun;20(6):613–615. <https://doi.org/10.6002/ect.2018.0191>
12. Lee HW, Han SB. Large Splenic Abscess Caused by Non-Typhoidal Salmonella in a Healthy Child Treated with Percutaneous Drainage. *Children (Basel)*. 2020 Aug 3;7(8):88. <https://doi.org/10.3390/children7080088>
13. Cho SY, Cho E, Park CH, Kim HJ, Koo JY. Septic shock due to *Granulicatella adiacens* after endoscopic ultrasound-guided biopsy of a splenic mass: A case report. *World J Gastroenterol*. 2021 Feb 28;27(8):751–759. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i8.751>
14. Puchkov SS, Faller AP. Challenges in diagnosing splenic abscesses in HIV-infected patients. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education*. 2023;3(1):44–51. (In Russ.). EDN GGITLB
15. Gutama B, Wothe JK, Xiao M, Hackman D, Chu H, Rickard J. Splenectomy versus Imaging-Guided Percutaneous Drainage for Splenic Abscess: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2022 Jun;23(5):417–429. <https://doi.org/10.1089/sur.2022.072>

Информация об авторах:

Гречихина Марина Витальевна ✉ – ассистент кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Российская Федерация; врач ультразвуковой диагностики отделения лучевой диагностики ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6237-5348>

Горбунов Николай Алексеевич – д.м.н., доцент, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4799-6338>, SPIN: 9995-1221, AuthorID: 300890

Андреева Светлана Васильевна – врач ультразвуковой диагностики, заведующая отделением лучевой диагностики ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3064-9073>

Дергилев Александр Петрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>, SPIN: 5768-5293, AuthorID: 791949, Scopus Author ID: 57191974332

Information about authors:

Marina V. Grechikhina ✉ – assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Novosibirsk State Medical University Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russian Federation; ultrasound physician at the Department of Radiation Diagnostics, City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6237-5348>

Nikolay A. Gorbunov – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor at the Department of Radiation Diagnostics Novosibirsk State Medical University Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4799-6338>, SPIN: 9995-1221, AuthorID: 300890

Svetlana V. Andreeva – ultrasound diagnostics doctor, Head of the Radiology Department City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3064-9073>

Alexandr P. Dergilev – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics Novosibirsk State Medical University Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>, SPIN: 5768-5293, AuthorID: 791949, Scopus Author ID: 57191974332

Участие авторов:

Гречихина М. В. – генерация идеи исследования, выполнение работы по систематизации материала, анализ результатов исследования, написание текста статьи;

Горбунов Н. А. – проверка первичного клинического материала, редактирование публикации;

Андреева С. В. – генерация идеи исследования, выполнение работы по систематизации материала, участие в написании текста статьи;

Дергилев А. П. – утверждение окончательного варианта публикации, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

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

Contribution of the authors:

Grechikhina M. V. – came up the research idea, carried out the the material systematization, the analysis of the research results, wrote the article text;

Gorbunov N. A. – performed verification of primary clinical material, and editing of the publication;

Andreeva S. V. – came up the research idea, performed the material systematization, took part in writing the article text;

Dergilev A. P. – performed approval of the final version of the publication, acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

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

