



ISSN 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 12

№ 1

2025

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:

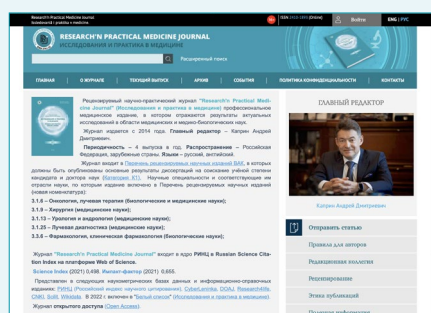
способствовать развитию медицины и внедрению достижений в диагностике и лечении заболеваний онкологического профиля в практику.

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.



www.rpmj.ru



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

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.9 – Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.13 – Урология и андрология (медицинские науки)
- 3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

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

Издатель: ООО «Квазар»

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 14.03.2025



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

Гудимович 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.

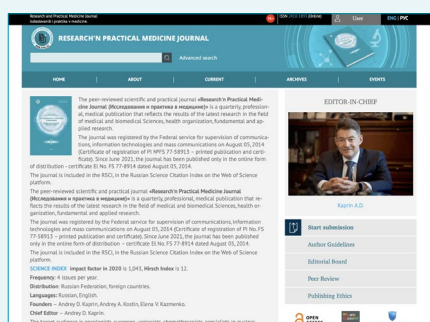
The Purpose of the Journal:

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.



www.rpmj.ru



Open Access Journal
Creative Commons Attribution 4.0 License.

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) 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.

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 14.03.2025



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

- Результаты таргетной лимфаденэктомии у больных раком молочной железы cT1–3N1M0 после неоадьювантной системной терапии
Ш. Ш. Абдуллоева, А. Д. Каприн, А. Д. Зикийходжаев, Э. К. Сарибекян, Е. А. Рассказова, И. М. Онофрийрук, Ю. И. Волкова, У. Х. Хомиди, Д. Б. Кодзоева, Л. П. Казарян..... 8
- Исследование факторов апоптоза в митохондриях ткани колоректального рака
О. И. Кит, Е. М. Франциянц, С. А. Ильченко, В. А. Бандовкина, И. В. Нескубина, А. И. Шихлярова, Ю. А. Петрова, А. А. Верескунова, Л. К. Трепитаки, Г. Г. Белошапкина, А. Ю. Аракелова, У. М. Газиев, С. В. Санамянц, О. В. Быкадорова, Е. В. Сердюкова..... 26
- Динамика содержания тиоредоксина 1, тиоредоксинредуктазы 1 и глутатион-S-трансферазы Рi в селезенке и печени крыс в латентный период роста и метастазирования саркомы C45
Е. И. Сурикова, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, И. В. Нескубина, Е. Г. Шакарян, А. В. Снежко, Е. Н. Колесников, В. А. Бандовкина, Л. К. Трепитаки, Ю. А. Петрова, Н. С. Лесовая, М. А. Енгибарян, В. Л. Волкова..... 40
- Изменение гистологической структуры карциномы Герена в модели развития опухоли на фоне сахарного диабета
Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова, В. А. Бандовкина, Ю. А. Петрова, И. В. Нескубина, Л. К. Трепитаки, Н. Д. Черярина, В. М. Котиева, А. А. Верескунова, А. А. Черкасова, О. Г. Селезнева, О. Е. Женило, О. Г. Ишонина, Е. И. Агаркова, М. Г. Ильченко..... 52
- Сравнительный анализ информативности КТ и МРТ в оценке перитонеального карциноматоза у больных раком яичников
Ю. А. Соловьёва, Н. А. Рубцова, Е. Г. Новикова, Д. О. Кабанов, С. А. Скугарев..... 65

Обмен опытом

- Возможные факторы риска развития рака щитовидной железы (на примере жителей Алтайского края)
И. М. Захарова, А. Ф. Лазарев, В. Д. Петрова, Д. И. Ганов, С. А. Терехова, Н. В. Трухачева, Ю. А. Антонова..... 86

Обзоры

- Морфологические и молекулярно-биологические особенности молочной железы: современный взгляд
Г. А. Демяшкин, Д. В. Белокопытов, А. А. Гузик, Е. В. Мимуни, В. И. Щекин, А. В. Попов, П. В. Шегай, Ю. В. Самсонов, Т. Г. Боровая..... 99
- Хирургическое лечение паховых грыж у детей: обзор методов и результатов
С. С. Хилько, М. Ю. Морозова..... 115

Original articles

- Results of targeted lymphadenectomy in patients with breast cancer
cT1–3N1M0 after neoadjuvant systemic therapy
*Sh. Sh. Abdulloeva, A. D. Kaprin, A. D. Zikiryakhodzhaev, E. K. Saribekian,
E. A. Rasskazova, I. M. Onofriychuk, Ju. I. Volkova, U. Kh. Khomidi,
D. B. Kodzoeva, L. P. Kazaryan* 8
- Mitochondrial apoptosis factors in colorectal cancer tissue
*O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, S. A. Ilchenko, V. A. Bandovkina,
I. V. Neskubina, A. I. Shikhlyarova, Yu. A. Petrova, A. A. Vereskunova,
L. K. Trepitaki, G. G. Beloshapkina, A. Yu. Arakelova, U. M. Gaziev,
S. V. Sanamyants, O. V. Bykadorova, E. V. Serdyukova* 26
- Dynamics of thioredoxin 1, thioredoxin reductase 1 and glutathione-S-
transferase Pi content in the spleen and liver of rats during the latent
period of growth and metastasis of sarcoma C45
*E. I. Surikova, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, I. V. Neskubina,
E. G. Shakaryan, A. V. Snezhko, E. N. Kolesnikov, V. A. Bandovkina,
L. K. Trepitaki, Yu. A. Petrova, N. S. Lesovaya, M. A. Engibaryan, V. L. Volkova*..... 40
- Changes in the histological structure of Guerin's carcinoma in the model
of tumor development on the background of diabetes mellitus
*E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova,
V. A. Bandovkina, Yu. A. Petrova, I. V. Neskubina, L. K. Trepitaki,
N. D. Cheryarina, V. M. Kotieva, A. A. Vereskunova, A. A. Cherkasova,
O. G. Selezneva, O. E. Zhenilo, O. G. Ishonina, E. I. Agarkova, M. G. Ilchenko*..... 52
- Comparative analysis of the diagnostic value of CT and MRI in the
assessment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer
*Yu. A. Soloveva, N. A. Rubtsova, E. G. Novikova,
D. O. Kabanov, S. A. Skugarev* 65

Experience Exchange

- Possible risk factors for thyroid cancer
(on the example of Altai Territory residents)
*I. M. Zakharova, A. F. Lazarev, V. D. Petrova, D. I. Ganov,
S. A. Terekhova, N. V. Trukhacheva, Yu. A. Antonova*..... 86

Reviews

- Morphological and molecular biological features of the mammary gland:
a modern view
*G. A. Demyashkin, D. V. Belokopytov, A. A. Guzik, E. V. Mimuni,
V. I. Shchekin, A. V. Popov, P. V. Shegai, Yu. V. Samsonov, T. G. Borovaya* 99
- Surgical treatment of inguinal hernias in children: review of methods
and outcomes
S. S. Khilko, M. Yu. Morozova..... 115



Результаты таргетной лимфаденэктомии у больных раком молочной железы cT1–3N1M0 после неоадъювантной системной терапии

Ш. Ш. Абдуллоева^{1✉}, А. Д. Каприн^{1,2,3}, А. Д. Зикийраходжаев^{1,3,4}, Э. К. Сарибекян¹,
Е. А. Рассказова¹, И. М. Онофрийрук¹, Ю. И. Волкова⁵, У. Х. Хомиди¹,
Д. Б. Кодзоева¹, Л. П. Казарян¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

⁵ Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина, г. Москва, Российская Федерация

✉ shahirizada_90@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценить результаты таргетной лимфаденэктомии (ТЛАЭ) у больных раком молочной железы (РМЖ) cT1–3N1M0 после неоадъювантной системной терапии (НАСТ).

Пациенты и методы. Исследование представляет собой проспективный анализ 83 пациентов с диагнозом РМЖ в стадии T1–3N1M0, проходивших лечение в отделении реконструктивной и пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена (г. Москва, Российская Федерация). Больные были разделены на две группы: в 1-й группе – основной ($n = 45$) – после окончания НАСТ произведена ТЛАЭ с использованием металлической метки (клипсы); во 2-й контрольной группе ($n = 38$) – выполнена классическая лимфаденэктомия (ЛАЭ). Оценивались следующие характеристики: размер первичной опухоли и ее локализация, степень злокачественности (G), биологический подтип опухоли, количество сигнальных лимфатических узлов (СЛУ), количество метастазов в СЛУ, поражение других лимфоузлов, количество больных, перешедших из cN1 в cN0. По этим характеристикам обе группы были сопоставимы и статистически значимых отличий не отмечалось. Эффективность НАСТ оценивалась по частоте полного патоморфологического регресса поражения исследуемой ткани. Оценивалась частота идентификации СЛУ с проведением срочного цитологического и планового патоморфологического исследований.

Результаты. В 1-й группе полный патоморфологический ответ в молочной железе составил 37,8 %, во 2-й группе – 31,6 %. Полный патоморфологический ответ в пораженном лимфатическом узле (ypN0) после НАСТ достигнут у 51,1 % пациентов 1-й группы и 52,6 % 2-й группы. Частота идентификации СЛУ при биопсии в обеих группах составила 100 %. Частота идентификации установленной метки составила 100 %. Частота совпадений клипированного лимфатического узла со СЛУ составила 65 %. В одном случае отмечена миграция установленной метки. Эффективность использования навигационного проводника составила 93 %.

Заключение. Полученные результаты подтверждают целесообразность, возможность выполнения и высокую эффективность деэскалации хирургического вмешательства в виде ТЛАЭ. Наше исследование также демонстрирует относительную простоту и точность применения металлической метки для достижения целей ТЛАЭ.

Ключевые слова:

рак молочной железы, таргетная лимфаденэктомия, неоадъювантная химиотерапия, биопсия сторожевого лимфатического узла

Для цитирования: Абдуллоева Ш. Ш., Каприн А. Д., Зикийраходжаев А. Д., Сарибекян Э. К., Рассказова Е. А., Онофрийрук И. М., Волкова Ю. И., Хомиди У. Х., Кодзоева Д. Б., Казарян Л. П. Результаты таргетной лимфаденэктомии у больных раком молочной железы cT1–3N1M0 после неоадъювантной системной терапии. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(1): 8–25. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-1> EDN: URZOFV

Для корреспонденции: Абдуллоева Шахноза Шералиевна – аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

E-mail: shahirizada_90@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3178-0877>, SPIN: 6064-5690, AuthorID: 1269508

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено независимым советом по этике при ФГБУ «НМИЦ радиологии» (выписка из протокола заседания №802 от 15.04.2022 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

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 23.01.2025; одобрена после рецензирования 24.02.2025; принята к публикации 04.03.2025.

© Абдуллоева Ш. Ш., Каприн А. Д., Зикийраходжаев А. Д., Сарибекян Э. К., Рассказова Е. А., Онофрийчук И. М., Волкова Ю. И., Хомиди У. Х., Кодзоева Д. Б., Казарян Л. П., 2025

Results of targeted lymphadenectomy in patients with breast cancer cT1–3N1M0 after neoadjuvant systemic therapy

Sh. Sh. Abdulloeva^{1✉}, A. D. Kaprin^{1,2,3}, A. D. Zikiryakhodzaev^{1,3,4}, E. K. Saribekian¹, E. A. Rasskazova¹, I. M. Onofriychuk¹, Ju. I. Volkova⁵, U. Kh. Khomidi¹, D. B. Kodzoeva¹, L. P. Kazaryan¹

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁵ S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Centre, Moscow, Russian Federation

✉ shahirizada_90@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the results of targeted lymphadenectomy (TLAE) in patients with breast cancer (BC) cT1–3N1M0 after neoadjuvant systemic therapy (NAST).

Patients and methods. The study represents a prospective analysis of 83 patients diagnosed with breast cancer in stage T1–3N1M0 who were treated in the Department of Reconstructive and Plastic Surgery of the breast and skin at the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (Moscow, Russian Federation). The patients were divided into two groups: in the main group 1 ($n = 45$), TLAE was performed using a metal tag (clip) after surgery; in the control group 2 ($n = 38$), classical lymphadenectomy (LAE) was performed. The following characteristics were evaluated: the size of the primary tumor and its localization, the degree of malignancy (G), the biological subtype of the tumor, the number of sentinel lymph nodes (SLN), the number of metastases in SLN, damage to other lymph nodes, the number of patients who moved from cN1 to cN0. According to these characteristics, the two groups were comparable and there were no statistically significant differences. The effectiveness of NAST was assessed by the frequency of complete pathomorphological regression of the lesion of the studied tissue. The frequency of identification of sentinel lymph nodes was assessed with urgent cytological and routine pathomorphological studies.

Results. In group 1, a complete pathomorphological response in the mammary gland was 37.8 %, in group 2 – 31.6 %. A complete pathomorphological response in the affected lymph node (N0) after neoadjuvant polychemotherapy (NAST) was achieved in 51.1 % of patients in group 1 and 52.6 % in group 2. The frequency of identification of sentinel lymph nodes during biopsy in both groups was 100 %. The frequency of identification of the installed tag was 100 %. The frequency of coincidences of the clipped lymph node with the sentinel lymph node was 65 %. In one case, migration of the installed label was noted. The efficiency of using the navigation explorer was 93 %.

Conclusion. The results obtained confirm the expediency, feasibility and high efficiency of de-escalation of surgical intervention in the form of TLAE. Our study also demonstrates the relative simplicity and accuracy of using a metal tag to achieve TLAE goals.

Keywords:

breast cancer, targeted lymphadenectomy, neoadjuvant systemic therapy, sentinel lymph node biopsy

For citation: Abdulloeva Sh. Sh., Kaprin A. D., Zikiryakhodzaev A. D., Saribekian E. K., Rasskazova E. A., Onofriychuk I. M., Volkova Ju. I., Khomidi U. Kh., Kodzoeva D. B., Kazaryan L. P. Results of targeted lymphadenectomy in patients with breast cancer cT1–3N1M0 after neoadjuvant systemic therapy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(1): 8-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-1> EDN: URZOFV

For correspondence: Shakhnoza Sh. Abdulloeva – PhD student of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Address: 125284, Russian Federation, Moscow, 2nd Botkinsky passage, 3

E-mail: shahirizada_90@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3178-0877>, SPIN: 6064-5690, AuthorID: 1269508

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 Independent Ethics Council at the NMRC of Radiology (extract from the minutes of the meeting No. 802 dated 15.04.2022). Informed consent was obtained from all participants of the study.

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 23.01.2025; approved after reviewing 24.02.2025; accepted for publication 04.03.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хирургическое лечение рака молочной железы (РМЖ) за последнее время претерпело значительные изменения, направленные на уменьшение объема вмешательств на молочной железе и в подмышечной области [1–4]. Приобретение более подробных знаний о характеристике биологических типов РМЖ и активное применение неоадьювантной системной терапии (НАСТ) на первом этапе лечения привели к большим дискуссиям относительно подходов лечения и в молочной железе, и в подмышечной области [5, 6].

Большим прорывом в области диагностики и лечения РМЖ стало применение биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) у пациентов с отсутствием поражения регионарных лимфатических узлов [7–11]. Идея деэскалации хирургического вмешательства не ограничивается применением методики БСЛУ только у пациентов без поражения лимфатических узлов. Опубликованы исследования о сокращении объема лимфаденэктомии при использовании БСЛУ при наличии исходно единичных метастазов в подмышечных лимфатических узлах, которые регрессировали после применения НАСТ (сN1 → ycN0) [12]. Известно, что применение НАСТ на первом этапе лечения у 40–75 % пациентов приводит к полной регрессии метастатически измененных лимфатических узлов в зависимости от биологического типа опухоли [13, 14].

Многочисленные зарубежные и отечественные проспективные и ретроспективные исследования подтвердили, что применение методики БСЛУ у больных с метастазами в подмышечную область показало высокие ложноотрицательные результаты – от 14,2 % до 24 % [15–20]. Выводы представленных исследований побудили ученых клиницистов по всему миру к поиску новых, более совершенных методов деэскалации в хирургии РМЖ. Этим методом на сегодняшний день является таргетная лимфаденэктомия (ТЛАЭ).

ТЛАЭ – метод хирургического вмешательства в подмышечной области, включающий маркировку клинически позитивного лимфатического узла до химиотерапии с последующим интраоперационным его удалением вместе с БСЛУ [21–24]. Для этого метода используют различные метки, такие как – углеродная татуировка, радиоактивный йод, металлические зажимы, сонографически видимые биорезорбируемые полимеры [25–27]. Маркировка метастатически измененного лимфатического узла выполняется с целью интраоперационного выявления меченного лимфатического узла с последующим его точечным удалением. Возможность выполнения ТЛАЭ после НАСТ у больных с клинически отрицательными лим-

фатическими узлами в разные годы оценивалась в зарубежных исследованиях, авторы которых пришли к выводу, что методика ТЛАЭ в значительной степени уменьшает частоту ложноотрицательных результатов и помогает избежать радикализации вмешательства [21–27]. Из отечественной литературы необходимо отметить исследования А. С. Емельянова и соавт. и А. В. Петровского и соавт., которые пришли к схожим с вышеизложенными работами выводам [28, 29].

Цель исследования – оценить результаты ТЛАЭ у больных РМЖ cT1–3N1M0 после НАСТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данная работа представляет собой проспективный анализ 83 пациентов с диагнозом РМЖ IIA, IIB, IIIA стадии, cT1–3N1M0, проходивших обследование и комплексное лечение с января 2021 по декабрь 2023 г. Общая когорта больных в зависимости от объема лимфаденэктомии была разделена на 2 группы: в 1-ю основную группу ($n = 45$) вошли пациенты, которым до проведения НАСТ в пораженный лимфатический узел установлена металлическая метка (клипса) и на втором этапе лечения выполнена ТЛАЭ с БСЛУ. Во 2-ю контрольную группу ($n = 38$) включены пациенты, которым после НАСТ выполнено БСЛУ с последующей стандартной лимфаденэктомией.

Распределение больных по биологическому подтипу в основной и контрольной группах представлено в табл. 1. В 1-й группе наиболее часто встречались опухоли с люминальным В Her2/neu негативным типом (в 66,7 % случаев), этот тип во 2-й группе наблюдался у 13 (34,2 %) пациенток. Тройной негативный, люминальный В Her2/neu позитивный и нелюминальный Her2/neu позитивный составили по 11,1 % каждый в 1-й группе, во 2-й группе они распределены в порядке 15,8, 23,6 и 26,3 % соответственно.

При сравнении обеих групп не отмечено значимого статистического расхождения относительно гистологического типа опухоли ($p > 0,05$). Таким образом, инвазивный протоковый рак встречался у 37 (82,2 %) пациентов 1-й группы и 35 (92,1 %) 2-й группы; инвазивный дольковый рак у 1 (2,2 %) и 3 (7,9 %) в 1-й и 2-й группах соответственно (табл. 2).

В 1-й и 2-й группах преобладали умеренно дифференцированные опухоли (G2). Более подробно данные приведены в табл. 3.

Средний возраст пациентов в общей когорте составил $46 \pm 9,6$ (24–69) лет, из которой в 1-й группе средний возраст – $44,5 \pm 8,8$ (31–69), а во 2-й группе – $47,8 \pm 10,3$ (24–65) лет. Статистически достоверной разницы между группами в возрасте не выявлено ($p > 0,05$).

Пациенты из основной и контрольной групп на первом этапе лечения получили НАСТ в полном объеме в зависимости от биологического типа. До начала лечения выполнялась тонкоигольная биопсия метастатически измененного лимфатического узла под контролем УЗИ.

На втором этапе, после окончания НАСТ, всем больным выполняли хирургическое вмешательство. Объем хирургического лечения определяли в зависимости от стадии заболевания и ответа опухоли на проведенную НАСТ. Преимущественно были выпол-

нены органосохраняющие операции. Объем подобных вмешательств включал в себя секторальную резекцию молочной железы. Для контроля чистоты краев одновременно дополнительно досекали все края резекции: верхний, нижний, медиальный, латеральный, фасциальный. Выполнены срочные цитологические исследования соскобов с краев резекции и срочное гистологическое исследование операционного материала для макроскопического определения ближайшего к краю резекции опухолевого узла. Отступ от краев резекции считался оптимальным при

Таблица 1. Распределение пациентов по биологическому подтипу РМЖ
Table 1. Distribution of patients by biological subtype of breast cancer

Биологический подтип / Biological subtype	1-я группа / Group 1, n = 45		2-я группа / Group 2, n = 38		p
	Число больных / Number of patients	%	Число больных / Number of patients	%	
Люминальный В Her2/neu негативный / Luminal B Her2/neu negative	30	66,7	13	34,2	< 0,05
Люминальный В Her2/neu позитивный / Luminal B Her2/neu positive	5	11,1	9	23,6	> 0,05
Нелюминальный Her2/neu позитивный / Non-luminal Her2/neu positive	5	11,1	10	26,3	> 0,05
Тройной негативный тип / Triple negative subtype	5	11,1	6	15,8	> 0,05

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от гистологической формы РМЖ
Table 2. Distribution of patients depending on the histological type of breast cancer

Гистологический тип опухоли / Histological type of cancer	1-я группа / Group 1, n = 45		2-я группа / Group 2, n = 38		p
	Число больных / Number of patients	%	Число больных / Number of patients	%	
Инвазивный протоковый рак / Invasive ductal cancer	37	82,2	35	92,1	> 0,05
Инвазивный дольковый рак / Invasive lobular cancer	1	2,2	3	7,9	> 0,05
Другие формы / Other types	7	15,6	0	0	> 0,05

Таблица 3. Распределение пациентов по степени злокачественности (G)
Table 3. Distribution of patients by grade of malignancy (G)

Степень злокачественности / Grade of malignancy	1-я группа / Group 1, n = 45		2-я группа / Group 2, n = 38		p
	Число больных / Number of patients	%	Число больных / Number of patients	%	
G1	0	0	1	2,6	> 0,05
G2	23	51,1	22	57,9	> 0,05
G3	22	48,9	15	39,4	> 0,05

расстоянии более 1 мм. Во 2-й группе хирургическая тактика в контексте онкопластических операций не отличалась от описанного выше. Однако стоит отметить, что доля органосохраняющих вмешательств в данной группе была ниже, чем доля мастэктомий. В 1-й группе мастэктомия выполнена у 2 (4,4 %) пациентов, подкожная мастэктомия у 16 (35,5 %) пациентов, а резекция молочной железы в 27 (60 %) случаях. Во 2-й группе эти вмешательства составили 15 (39,4 %), 5 (13,1 %) и 18 (47,3 %) соответственно.

В контрольной группе в дополнение к вмешательствам на молочной железе рутинно выполнялась классическая лимфаденэктомия, в основной группе она не производилась.

ТЛАЭ проводилась всем пациентам 1-й группы ($n = 45$). В качестве метки единственного метастатического лимфоузла в нашем исследовании использовали металлическую клипсу UltraCor Twirl (Bard Peripheral Vascular, Inc., Arizona 85281, USA).

В день операции, под контролем УЗ наведения в зону ранее маркированного лимфатического узла устанавливали металлический проводник (локализационный гарпун). Поиск сигнальных лимфатических узлов производился двумя способами – флюоресцентной лимфографии с использованием индоцианина зеленого и гамма-детектора с применением радиоизотопного препарата. Всем пациентам выполнялась БЛУ. Все СЛУ отправлялись на срочное цитологическое исследование, клипированные лимфатические узлы не подвергались срочному цитологическому исследованию. В случае совпадения клипированного и СЛУ срочное цитологическое исследование не проводилось. После выполнения БЛУ и удаления маркированного лимфатического узла дополнительно удалялись 2–3 близлежащих лимфатических узла. Все дополнительно подозрительные при пальпации лимфатические узлы также отправлялись на срочное цитологическое исследование.

Пациентам 2-й группы ($n = 38$) выполняли БЛУ с последующей ЛАЭ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность НАСТ оценивалась как в самой молочной железе, так и в пораженном лимфатическом узле. Полный патоморфологический ответ в молочной железе (ypT0) после НАСТ у пациентов обеих групп достигнут у 29 (35 %) больных. В 1-й группе этот показатель составил 37,8 % ($n = 17$), во 2-й группе 31,6 % ($n = 12$). Межгрупповые различия статистически не значимы ($p = 0,646$).

В зависимости от биологического типа опухоли в молочной железе полный патоморфологический ответ больше всего (в процентном соотношении)

достигнут у больных с Her2-позитивным типом – 100 % ($n = 5$) в 1-й группе и 50 % ($n = 6$) во 2-й группе ($p > 0,05$). Наименьшее количество ypT0 в 1-й группе достигнуто у больных с подтипом люминальный В Her2/neu негативный (20 %, $n = 6$), во 2-й группе наименьший результат получен у пациентов с подтипом люминальный В Her2/neu позитивный (14,3 %, $n = 1$). У пациентов с тройным негативным подтипом регресс до ypT0 составил 80 % ($n = 4$) и 50 % ($n = 3$) для 1-й и в 2-й групп соответственно. Межгрупповые различия оказались статистически незначимы (табл. 4).

Полный патоморфологический ответ в пораженном лимфатическом узле (ypN0) после НАСТ у пациентов обеих групп достигнут у 43 (51,8 %) больных. В 1-й группе этот показатель составил 51,1 % ($n = 23$), а во 2-й группе – 52,6 % ($n = 20$). Межгрупповые различия статистически не значимы ($p = 0,99$).

В зависимости от биологического типа опухоли полный патоморфологический ответ в пораженном лимфатическом узле больше всего (в процентном соотношении) достигнут у больных с Her2-позитивным типом – 100 % ($n = 5$) в 1-й группе и 66,7 % ($n = 8$) во 2-й группе ($p > 0,05$). Наименьшее количество ypN0 в обеих группах достигнуто у больных с подтипом Люминальный В Her2/neu негативный (36,7 % и 38,5 % в 1-й и 2-й группах соответственно). У пациентов с подтипом Люминальный В Her2/neu позитивный получен ответ в 60 % ($n = 3$) в 1-й группе и 42,9 % ($n = 3$) во 2-й группе. Пациенты с тройным негативным подтипом регресс до ypN0 составил 80 % ($n = 4$) и 67,7 % ($n = 4$) для 1-й и 2-й групп соответственно. Межгрупповые различия оказались статистически незначимы (табл. 5).

Основные характеристики удаленных СЛУ и дополнительно удаленных лимфатических узлов приведены в табл. 6.

В 36 (43,4 %) случаях выявляли 1 СЛУ, два СЛУ находили у 27 (32,5 %) больных, 3 и более СЛУ было выявлено у 19 (22,9 %).

Частота идентификации СЛУ в обеих группах составила 100 %. Эффективность выполнения БЛУ с произведением срочного цитологического исследования оценивалась в обеих группах.

В соответствии с предлагаемой методикой ТЛАЭ в процессе операции удаляли ранее меченный метастатический лимфоузел, дополнительно еще 2–3 лимфоузла, прилежащих к меченному СЛУ, и дополнительно макроскопически suspicious лимфоузлы на усмотрение оперирующего хирурга. Благодаря данной методике у 5 (11,1 %) больных выявлены метастазы в дополнительно удаленных лимфоузлах при плановом гистологическом исследовании. Диаметр пораженных лимфоузлов от 4 до 7 мм, лекарственные изменения в 2 случаях в виде остаточной

опухолевой нагрузки по системе RCB соответствовали RCB I, в 3 случаях – RCB II. В последующем послеоперационном эхографическом контроле аксиллярной области по истечении 1, 3 и 6 мес. – наличие метастатических лимфоузлов не выявлено. В контрольной группе при плановом гистологическом исследовании выявили 5 (13,2 %) метастатических лимфоузла, из них 1 – микрометастаз. Таким образом, не выявлено достоверной разницы в онкологической безопасности при применении методики ТЛАЭ по сравнению с полной аксиллярной лимфаденэктомией.

Анализ чувствительности, специфичности и прогностической ценности метода срочного цитологического исследования был проведен на основе оценки

истинно/ложно отрицательных и истинно/ложно положительных результатов срочного цитологического и планового гистологического исследований СЛУ (табл. 7).

Выполнен анализ частоты ложноотрицательных результатов в зависимости от количества удаленных СЛУ по группам и в общей когорте больных (табл. 8).

Из таблицы 8 видно, что частота возникновения ложноотрицательных результатов обратно пропорциональна количеству удаленных СЛУ.

Эти данные подтверждаются проведенным нами ROC-анализом (рис. 1). При оценке вероятности выявления ложноотрицательных заключений БСЛУ от числа удаленных СЛУ с помощью ROC-анализа была получена

Таблица 4. Патоморфологический ответ на НАСТ в молочной железе в зависимости от биологического типа
Table 4. Pathomorphological response to NAST in the breast depending on the biological type

Гистологический тип / Histological type	Число пациентов с pCR в молочной железе / Number of patients with pCR in the breast				p
	1-я группа / Group 1		2-я группа / Group 2		
	n = pCR (n = всего)	%	n = pCR (n = всего)	%	
Люминальный В Her2/neu негативный / Luminal B Her2/neu negative	6 (30)	20	2 (13)	15,4	0,999
Люминальный В Her2/neu позитивный / Luminal B Her2/neu positive	2 (5)	40	1 (7)	14,3	0,522
Тройной негативный подтип / Triple negative subtype	4 (5)	80	3 (6)	50	0,545
Her2-позитивный / Her2-positive	5 (5)	100	6 (12)	50	0,102
Всего / Overall	17 (45)	37,8	12 (38)	31,6	0,646

Таблица 5. Патоморфологический ответ на НАСТ в пораженном лимфатическом узле в зависимости от биологического типа
Table 5. Pathomorphological response to NAST in the clipped lymph node, depending on the biological type

Гистологический тип / Histological type	Число пациентов с pCR в пораженном лимфатическом узле / Number of patients with pCR in a clipped lymph node				p
	1-я группа / Group 1		2-я группа / Group 2		
	n = pCR (n = всего)	%	n = pCR (n = всего)	%	
Люминальный B Her2/neu негативный / Luminal B Her2/neu negative	11 (30)	36,7	5 (13)	38,5	0,999
Люминальный B Her2/neu позитивный / Luminal B Her2/neu positive	3 (5)	60	3 (7)	42,9	0,999
Тройной негативный подтип / Triple negative subtype	4 (5)	80	4 (6)	66,7	0,999
Тройной негативный подтип / Triple negative subtype	5 (5)	100	8 (12)	66,7	0,261
Всего / Overall	23 (45)	51,1	20 (38)	52,6	0,999

следующая кривая. Площадь под ROC-кривой составила $0,675 \pm 0,046$ с 95 % ДИ: 0,589–0,761. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,009$).

Пороговое значение числа удаленных СЛУ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2. При количестве удаленных СЛУ ниже данной величины прогнозировался ложноотрицательный результат.

После удаления меченного лимфатического узла, идентификация метки проводилась с помощью рентгенологического исследования препарата (рис. 2).

Частота идентификации ранее установленной метки составила 100 %. При этом в 29 (65 %) случаях клипированный лимфатический узел совпадал со СЛУ. В одном (2 %) случае отмечена миграция установленной метки (рис. 3).

Как было отмечено ранее, до начала операции устанавливался гарпун с целью навигации хирурга при поиске клипированного узла. Эффективность использования гарпуна в качестве навигационного инструмента для идентификации клипированного лимфатического узла составила 93 % (43 пациентки).

Таблица 6. Характеристики удаленных сигнальных и дополнительно удаленных лимфатических узлов
Table 6. Characteristics of removed sentinel and additionally removed lymph nodes

Характеристики / Characterisitcs	Группы больных / Patient groups	
	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2
Количество больных / Number of patients	45	38
Количество выделенных СЛУ / Number of removed sentinel lymph nodes	94	58
Количество выделенных СЛУ у одного больного / Number of removed sentinel lymph nodes in one patient		
1	10	26
2	22	5
3 и более / 3 and more	13	7
Количество метастатически измененных СЛУ, выявленных при плановом гистологическом исследовании / The number of mts-altered sentinel lymph nodes detected during routine histological examination	6	10
1	5	8
2	1	2
3 и более / 3 and more	0	0
Количество дополнительно удаленных лимфоузлов / The number of additionally removed lymph nodes	162	518
1	0	0
2	4	0
3 и более / 3 and more	41	38
Количество метастазов в дополнительно удаленных лимфоузлах, выявленных при плановом гистологическом исследовании / The number of metastases in additionally removed lymph nodes detected during routine histological examination	5	5
1	3	1
2	1	2
3 и более / 3 and more	1	2

Таблица 7. Сравнительная характеристика чувствительности, специфичности, точности исследования СЛУ пациентов
Table 7. Comparative characteristics of sensitivity, specificity, and accuracy of the study in patients

Показатель / Parameter	Группа / Groups		p
	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	
Чувствительность / Sensitivity	83,3 %	50,0 %	0,306
Специфичность / Specificity	100 %	100 %	1,000
AUC	0,917	0,750	0,235
Точность / Accuracy	97,7 %	86,8 %	0,564

Таблица 8. Количество удаленных СЛУ по группам и частота возникновения ложноотрицательных результатов
Table 8. The number of removed sentinel lymph nodes by group and the frequency of false negative results

Количество СЛУ / Number of sentinel lymph nodes	N общ (%) / N overall (%)	Число ложноотрицательных результатов / The number of false negative results	Частота ложноотрицательных результатов / The rate of false negative results, %
Группа 1 / Group 1			
1	10	1	
2 и более / 2 and more	35	0	
Всего / Overall	45	1	2,27
Группа 2 / Group 2			
1	26	3	
2	12	2	
Всего / Overall	38	5	13,1
Обе группы / Both groups			
1	36	4	
2 и более / 2 and more	46	2	
Всего / Overall	82	6	7,3

В качестве непосредственных результатов хирургического лечения в нашем исследовании рассматривалось время от момента окончания операции до выписки пациентов. В течение этого периода оценивались такие параметры, как структура хирургического вмешательства (длина кожного разреза в подмышечной области, длительность операции),

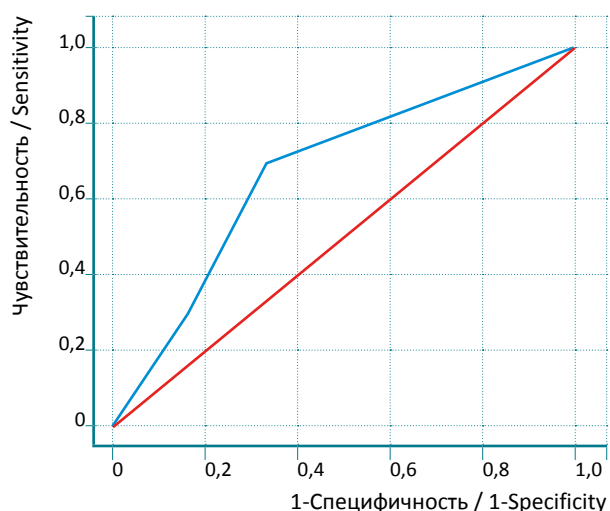


Рис. 1. Вероятность выявления ложноотрицательных заключений БЛУ в зависимости от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов (ROC-кривая)

Fig. 1. The probability of detecting false negative conclusions of SLNB (sentinel lymph node biopsy) depending on the number of removed sentinel lymph nodes (ROC curve).

возникшие послеоперационные осложнения и длительность пребывания в стационаре (табл. 9).

Длина кожного разреза в подмышечной области в 1-й группе в среднем составила 3 см, что вдвое меньше длины кожного разреза в аналогичной зоне 2-й группы ($p < 0,05$). Длительность операции (этапа работы в подмышечной области) также оказалась статистически значимо разной в обеих группах (11 и 21 мин соответственно, $p < 0,05$). Данные различия представлены на рис. 4.

Средний койко-день после операции у пациентов 1-й группы составил $2,4 \pm 1,6$, а 2-й группе – $5 \pm 1,3$, что составило близкую к статистической значимости разницу ($p = 0,06$).

В среднеотдаленном периоде оценивались такие параметры, как выживаемость, безрецидивный период и качество жизни пациенток. Средняя длительность наблюдения в общем составила $18,6 \pm 9$ (7–33) мес. Полнота наблюдений при этом составила 100 %. В период наблюдения безрецидивный период и общая выживаемость пациентов составила 100 % в обеих группах.

Произведен анализ качества жизни пациенток по результатам опросников QLQ-C30. Опрошены все пациентки, перенесшие операцию из обеих групп. Результаты анализа анкеты EORTC QLQ-C30 приведены в табл. 10–12.

Согласно табл. 10 функциональные параметры оценки качества жизни пациентов в наблюдаемый период имели статистически достоверную разницу во всех показателях, кроме показателя когнитив-

ного функционирования. Стоит также отметить, что по основным функциональным параметрам оценки качества жизни пациентов после операции, пациенты 1-й группы имели довольно высокие показате-

ли, значимо не отличающиеся от таковых для них в дооперационном периоде.

В табл. 11 приведены основные показатели глобального статуса здоровья и качества жизни,

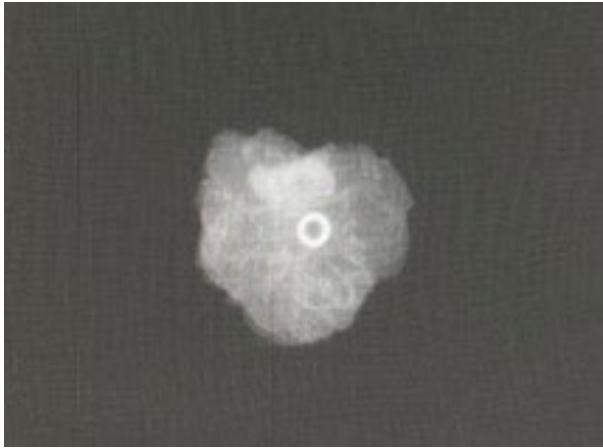


Рис. 2. Рентгенологическая идентификация установленной метки

Fig. 2. X-ray identification of the installed label

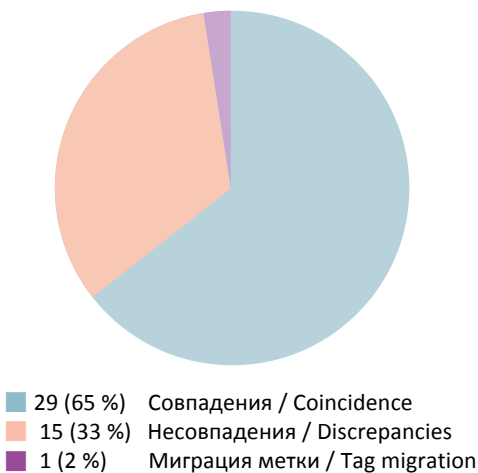


Рис. 3. Частота совпадения клипированного лимфатического узла со сторожевым лимфатическим узлом

Fig. 3. The frequency of coincidence of the clipped lymph node with the sentinel lymph node

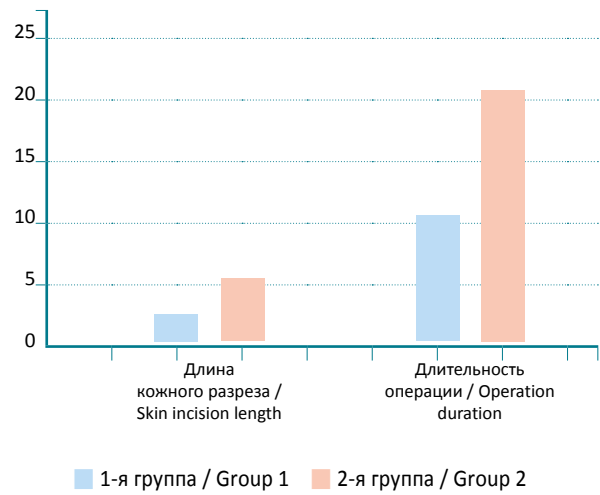


Рис. 4. Сравнительная характеристика оцениваемых параметров

Fig. 4. Comparative characteristics of the estimated parameters

Таблица 9. Сравнительный анализ структуры хирургического вмешательства			
Table 9. Comparative analysis of the surgical intervention structure			
Параметры / Parameters	1-я группа / Group 1 (n = 45)	2-я группа / Group 2 (n = 38)	p
Длина кожного разреза в подмышечной области, см, Среднее ± CO (min-max) / The length of the skin incision in the axillary region, cm, Average ± CO (min-max)	3 ± 0,5 (2,5-3,5)	6 ± 1 (5-7)	< 0,05
Длительность операции, мин, Среднее ± CO (min-max) / Operation duration, min, Average ± CO (min-max)	11 ± 2,6 (9-14)	21 ± 4,3 (17-26)	< 0,05

согласно используемому опроснику. Видно, что пациентки из 1-й группы сохраняют довольно высокие цифры в исследуемых параметрах. Данная разница между группами также оказалась статистически достоверной.

При оценке симптоматических показателей обеих групп после операции в указанный период наблюдения были выявлены более низкие показатели нагруз-

ки на состояние здоровья в 1-й группе, что по многим параметрам оказалась статистически значимо.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий время БСЛУ является «золотым стандартом» лечения и стадирования у больных ранним РМЖ [30, 31]. Однако результаты многих исследова-

Таблица 10. Распределение больных РМЖ в группах согласно функциональным шкалам QLQ-C30
Table 10. Distribution of breast cancer patients in groups according to the QLQ-C30 functional scales

Показатели / Parameters	1-я группа / Group 1		2-я группа / Group 2		p
	M	95 % CI	M	95 % CI	
PF	93	88–95	84	80–87	< 0,05
RF	92	86–94	84	80–88	< 0,05
EF	89	81–92	70	65–76	< 0,05
CF	95	89–97	92	85–95	> 0,05
SF	91	86–94	85	79–92	< 0,05

Примечание: PF – физическое функционирование, RF – ролевое функционирование; EF – эмоциональное функционирование, CF – когнитивное функционирование, SF – социальное функционирование.

Note: PF – physical functioning, RF – role-playing functioning; EF – emotional functioning, CF – cognitive functioning, SF – social functioning.

Таблица 11. Показатели глобального статуса здоровья и качества жизни исследуемых больных РМЖ после хирургического лечения (EORTC QLQ-C30)
Table 11. Indicators of the global health status and quality of life of the studied breast cancer patients after surgical treatment (EORTC QLQ-C30)

Показатели / Parameters	1-я группа / Group 1		2-я группа / Group 2		p
	M	95% CI	M	95 % CI	
Статус здоровья / Health status	92	87–94	72	67–77	< 0,05
Качество жизни / Life quality	91	85–93	76	72–80	< 0,05

Таблица 12. Симптоматические показатели исследуемых больных РМЖ после хирургического лечения (EORTC QLQ-C30)
Table 12. Symptomatic parameters of the studied breast cancer patients after surgical treatment (EORTC QLQ-C30)

Показатели / Parameters	1-я группа / Group 1		2-я группа / Group 2		p
	M	95% CI	M	95 % CI	
Одышка / Dyspnea	2	0–3	18	12–25	< 0,05
Боль / Pain	9	5–12	14	11–18	< 0,05
Усталость / Fatigue	15	10–18	35	31–40	< 0,05
Бессонница / Insomnia	18	11–26	30	21–39	< 0,05
Снижение аппетита / Decreased appetite	9	6–12	15	9–21	< 0,05
Тошнота / Nausea	4	2–8	9	5–12	< 0,05
Запор / Constipation	5	2–7	9	4–13	< 0,05
Диарея / Diarrhea	2	1–4	4	1–8	> 0,05

ний вызвали большие сомнения относительно применения БЛУ после НАСТ при наличии поражения регионарных лимфоузлов в виду высокой частоты ложноотрицательных результатов [23–25]. На основе результатов крупных проспективных исследований, таких как ACOSOG Z1071, SENTINA, SN FNAC, было установлено, что у пациентов с клинически положительными лимфатическими узлами в подмышечной области до неoadъювантной химиотерапии частота ложноотрицательных результатов напрямую коррелирует с методом БЛУ, количеством удаленных СЛУ и наличием метастазов после проведенного лечения [20, 32, 33]. В нашем исследовании с помощью ROC-анализа также доказана взаимосвязь между количеством удаленных лимфатических узлов и частотой ложноотрицательных результатов. Этот анализ показал пороговое количество удаленных СЛУ в количестве 2 и более, после которого частота ложноотрицательных результатов значительно снижается.

Также опубликованы исследования, в которых была показана низкая частота идентификации СЛУ после НАПХТ, достигающая 81,5 % [34–36]. Учитывая полученные результаты, авторы пришли к выводу, что метод изолированной БЛУ у пациентов с N1 является малоэффективным.

Именно эти факторы – высокая частота ложноотрицательных результатов и низкая частота идентификации явились – стали стимулом для формирования концепции таргетирования лимфоузлов путем их маркировки. В настоящее время данная концепция активно исследуется во всем мире, в том числе и в Российской Федерации [28, 37–39]. Маркировка лимфоузлов производится различными методами [38–42]. В нашем исследовании использован метод маркировки с использованием металлических зажимов, по которому в отечественной литературе наблюдается значительный дефицит актуальных работ.

В исследовании ACOSOG Z1071 частота идентификации клипированного лимфоузла составила 83 %, а в 75,9 % случаях клипированный лимфатический узел совпадал со СЛУ. Частота ложноотрицательных результатов в данном исследовании составила 6,8 %. Основным выводом исследования является то, что установка метки в пораженный лимфатический узел в значительной степени повышает частоту идентификации и снижает ложноотрицательные результаты. Также в этой работе отмечается перспективность удаления минимум 2 СЛУ [19].

Частота идентификации установленных нами меток составила 100 %. В одном случае отмечалась миграция метки, однако ее удалось идентифицировать в связи с совпадением со СЛУ. Одним из важнейших факторов такого высокого показателя идентификации является использование навигационного проводника

(гарпун) непосредственно перед вмешательством. Эффективность использования гарпуна оценивалась по частоте идентификации клипированного лимфоузла. Однако несмотря на то, что частота идентификации клипированного лимфатического узла составила 100 %, стоит отметить, что эффективность использования гарпуна составила 93 % (42 пациентки). В первом случае гарпун установлен в пораженный лимфатический узел однако метка в данном случае мигрировала. Во втором случае гарпун установлен не в лимфатическом узле, а в окружающей его жировой клетчатке. В третьем случае гарпун установлен не в клипированный лимфатический узел (однако патоморфологическое исследование показало метастатическое поражение этого лимфатического узла). В двух последних случаях клипированный лимфатический узел совпадал со СЛУ. Случаев осложнений и значимого дискомфорта при установке навигационного гарпуна не отмечено. Таким образом полученный результат показал высокую эффективность и выполняемость установки локализационного проводника.

Возможности установки и идентификации метки в виде клипсы определяются ее рентгенконтрастными свойствами. Учитывая это, логично было бы предположить, что все методы лучевой диагностики могли быть использованы для установки как самой клипсы, так и навигационного гарпуна. Однако громоздкость и дороговизна томографов, особенности конструкции рентген аппаратуры создают неудобства в контексте установки и идентификации используемых в нашей работе меток. Относительно более мобильные и удобные, менее дорогостоящие в обслуживании и использовании, но тем не менее информативные УЗ-аппараты дают нам возможность утверждать, что применение именно УЗ-установки является наиболее приемлемой методикой. Результаты, полученные в нашем исследовании, доказывают высокую эффективность использования данной технологии. Результаты нашей работы схожи с результатами, полученными D. Flores-Funes и соавт., которые показали высокую валидность метода ТЛАЭ с использованием клипс в качестве маркировки пораженного лимфатического узла. Также в этом исследовании демонстрируют высокую точность использования навигационного гарпуна и УЗ-визуализации [38].

С целью оценки эффективности ТЛАЭ нами производилась сравнительный анализ между группой с ТЛАЭ (1-я группа) и классической лимфаденэктомией (2-я контрольная группа). Это сравнение показало значительный клинический эффект в группе с ТЛАЭ относительно 2-й группы. В частности, привлекает внимание большой разрыв между группами в контексте послеоперационных осложнений. В 1-й группе не зафиксировано возникновение таких осложнений,

как боль, отек, ограничение подвижности конечности и лимфоррея, тогда как во 2-й группе эти осложнения возникли у более 70 % больных.

В период наблюдения после выписки из стационара, который составил $18,6 \pm 9$ (7–33) мес., бессобытийная выживаемость составила 100 %. Полнота наблюдения составила 100 %.

В этот же период оценивалось качество жизни пациенток – одного из главных показателей эффективности проведенного лечения. Несмотря на субъективную оценку пациентами, она отражает вполне объективные состояния и является крайне информативным параметром, в анализе эффективности лечения дополняя такие показатели, как распространенность и гистологическое строение опухоли, а также общая и безрецидивная выживаемость больных. Сравнительный анализ качества жизни по обеим группам показал значительно лучшие показатели как по функциональным шкалам, так и по показателям глобального статуса здоровья и качества жизни в группе с ТЛАЭ, что подтверждает высокую эффективность этого метода лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент во всем мире активно проводятся исследования относительно применения метода ТЛАЭ после НАСТ у больных с метастазами в подмышечные лимфатические узлы. Несмотря на эффективность НАСТ на первом этапе лечения у больных с местнораспространенным РМЖ, применение БСЛУ у этой категории больных показывает высокие ложноотрицательные результаты. Данное исследование позволяет применить новую стратегию для отбора пациентов с клинически позитивным лимфоузлом, которые могут безопасно избежать полной подмышечной лимфаденэктомии с низким риском послеоперационных осложнений и рецидива, тем самым повышая качество жизни пациентов. Исследование показало, что применение металлических меток в качестве маркировки метастатического лимфатического узла с последующим интраоперационным его удалением является выполнимым и важным дополнением к процедуре БСЛУ.

Список источников

1. Malygin SE. The role of mastectomy in treatment and prophylaxis of breast cancer: beginning, evolution and recent changes. *Malignant Tumours* 2015;4:3–13. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2015-4-3-13>
2. Lázár G. Az emlőrák sebészeti kezelése, az elvárható hazai és nemzetközi standardok [Surgical treatment of breast cancer, national and international standards of care]. 2023;76(1):2–6. (In Hungarian). <https://doi.org/10.1556/1046.2023.10008>
3. Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A. The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes (Basel)*. 2022 May 27;13(6):960. <https://doi.org/10.3390/genes13060960>
4. Atkins H, Hayward JL, Klugman DJ, Wayte AB. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of a clinical trial. *Br Med J*. 1972 May 20;2(5811):423–429. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5811.423>
5. Spautz CC, Schunemann Junior E, Budel LR, Cavalcanti TCS, Louveira MH, Junior PG, et al. Marking axillary nodes with 4% carbon microparticle suspension before neoadjuvant chemotherapy improves sentinel node identification rate and axillary staging. *J Surg Oncol*. 2020 Aug;122(2):164–169. <https://doi.org/10.1002/jso.25928>
6. Wang H, Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Jun 18;14:2423–2433. <https://doi.org/10.2147/dddt.s253961>
7. Cao S, Liu X, Cui J, Liu X, Zhong J, Yang Z, Sun D, Wei W. Feasibility and reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with positive axillary nodes at initial diagnosis: An up-to-date meta-analysis of 3,578 patients. *Breast*. 2021 Oct;59:256–269. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.07.015>
8. Charalampoudis P, Markopoulos C, Kovacs T. Controversies and recommendations regarding sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: A comprehensive review of current data. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jan;44(1):5–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.10.215>
9. Gui G. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer (Br J Surg 2006; 93: 539–546). *Br J Surg*. 2006 Aug;93(8):1025–1026; author reply 1026. <https://doi.org/10.1002/bjs.5557>
10. Семиглазов В. Ф., Криворотько П. В., Жильцова Е. К., Канаев С. В., Труфанова Е. С., Крживицкий П. И., и др. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020;16(1):12–20. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20>
11. Старкова М. В., Зикийраходжаев А. Д., Грушина Т. И., Суркова В. С., Славнова Е. Н., Леонтьев А. В. Диагностическая значимость биопсии ствого лимфатического узла у больных ранним раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(6):422–427. <https://doi.org/10.17116/onkolog20198061422>

12. Волкова Ю. И., Зикиряходжаев А. Д., Волченко Н. Н., Казарян Л. П., Старкова М. В., Джабраилова Д. Ш., Максимов К. В. Диагностика сторожевого лимфатического узла при проведении неoadъювантной химиотерапии. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021;10(6):100–105. <https://doi.org/10.17116/onkolog202110061100>
13. Волкова Ю. И., Старкова М. В., Зикиряходжаев А. Д. Биопсия сторожевого лимфатического узла или таргетная аксиллярная диссекция у больных раком молочной железы при проведении неoadъювантной полихимиотерапии. Новости клинической цитологии России. 2021;25(3):13–18.
14. Munck F, Jepsen P, Zeuthen P, Carstensen L, Hauerslev K, Paaskesen CK, et al. Comparing Methods for Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer Patients: A Nationwide, Retrospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2023 Oct;30(11):6361–6369. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13792-x>
15. Kouloura A, Lanitis S, Filopoulos E, Angelopoulos MP, Kosmidis SP, Arkadopoulos N. Ongoing clinical trials on axillary management. *Minerva Chir*. 2020 Dec;75(6):408–418. <https://doi.org/10.23736/s0026-4733.20.08490-4>
16. Montagna G, Corso G, Di Micco R, Van Den Rul N, Rocco N. Axillary management after neoadjuvant treatment. *Minerva Chir*. 2020 Dec;75(6):400–407. <https://doi.org/10.23736/s0026-4733.20.08600-9>
17. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol*. 2009 May;16(5):551–563. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2009.01.026>
18. Barrio AV, Montagna G, Mamtani A, Sevilimedu V, Edelweiss M, Capko D, et al. Nodal Recurrence in Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Sentinel Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy-A Rare Event. *JAMA Oncol*. 2021 Dec 1;7(12):1851–1855. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4394>
19. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al.; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1455–1461. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932>
20. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258–264. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.55.7827>
21. Natsopoulos I, Intzes S, Liappis T, Zarampoukas K, Zarampoukas T, Zacharopoulou V, Papazisis K. Axillary Lymph Node Tattooing and Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer Patients Who Presented as cN+ Before Neoadjuvant Chemotherapy and Became cN0 After Treatment. *Clin Breast Cancer*. 2019 Jun;19(3):208–215. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.01.013>
22. Patel R, MacKerricher W, Tsai J, Choy N, Lipson J, Ikeda D, et al. Pretreatment Tattoo Marking of Suspicious Axillary Lymph Nodes: Reliability and Correlation with Sentinel Lymph Node. *Ann Surg Oncol*. 2019 Aug;26(8):2452–2458. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07419-3>
23. Sun J, Henry DA, Carr MJ, Yazdankhahkenary A, Laronga C, Lee MC, et al. Feasibility of Axillary Lymph Node Localization and Excision Using Radar Reflector Localization. *Clin Breast Cancer*. 2021 Jun;21(3):e189–e193. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.08.001>
24. Lowes S, Bell A, Milligan R, Amonkar S, Leaver A. Use of Hologic LOCALizer radiofrequency identification (RFID) tags to localise impalpable breast lesions and axillary nodes: experience of the first 150 cases in a UK breast unit. *Clin Radiol*. 2020 Dec;75(12):942–949. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.08.014>
25. Sutton TL, Johnson N, Garreau JR. Adequate sentinel node harvest is associated with low false negative rate in breast cancer managed with neoadjuvant chemotherapy and targeted axillary dissection. *Am J Surg*. 2020 May;219(5):851–854. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.03.012>
26. van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, van der Pol CC, van Diest PJ, Jager A, et al. A Novel Less-invasive Approach for Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Axillary Node-positive Breast Cancer by Combining Radioactive Iodine Seed Localization in the Axilla With the Sentinel Node Procedure (RISAS): A Dutch Prospective MultiCentre Validation Study. *Clin Breast Cancer*. 2017 Aug;17(5):399–402. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.04.006>
27. Wazir U, Tayeh S, Perry N, Michell M, Malhotra A, Mokbel K. Wireless Breast Localization Using Radio-frequency Identification Tags: The First Reported European Experience in Breast Cancer. *In Vivo*. 2020 Jan-Feb;34(1):233–238. <https://doi.org/10.21873/invivo.11765>
28. Петровский А. В., Солощенко А. И., Герасимов А. Н., Литвинов Р. П., Карпова М. С., Понедельникова Н. В., и др. Выбор оптимального варианта разметки метастатических лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Злокачественные опухоли. 2023;13(1):11–16. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-1-11-16>
29. Емельянов А. С., Криворотыко П. В., Жильцова Е. К., Комяхов А. В., Бусько Е. А., Крживицкий П. И., и др. Хирургическое стадирование рака молочной железы с оценкой состояния аксиллярной области у пациенток категории cN+ перешедших в категорию ycN0 после неoadъювантной терапии. Вопросы онкологии. 2022;68(3):322–332. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332>
30. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927–933. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70207-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70207-2)

31. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):546–553. <https://doi.org/10.1056/nejmoa012782>
32. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting with node-positive Breast Cancer (T0–T4, N1–N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2016 Apr;263(4):802–807. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001375>
33. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):609–618. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70166-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70166-9)
34. Божок А. А., Царев О. Н., Майсурадзе С. А., Гиль А. И. Вопросы объема лимфодиссекции при раке молочной железы после неoadъювантного системного лечения. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2021;17(4):56–65. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-4-56-65>
35. Burstein HJ, Curigiano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al.; Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1541–1557. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235>
36. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(2):343–352. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5004-7>
37. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg*. 2015 Feb;261(2):378–382. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000558>
38. Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, Ibáñez-Ibáñez MJ, Carrasco-González L, Gil-Izquierdo JI, et al. Validation of the targeted axillary dissection technique in the axillary staging of breast cancer after neoadjuvant therapy: Preliminary results. *Surg Oncol*. 2019 Sep;30:52–57. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.05.019>
39. Gatek J, Petru V, Kosac P, Ratajsky M, Duben J, Dudesek B, et al. Targeted axillary dissection with preoperative tattooing of biopsied positive axillary lymph nodes in breast cancer. *Neoplasma*. 2020 Nov;67(6):1329–1334. https://doi.org/10.4149/neo_2020_191228n1344
40. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, et al. A Prospective, MultiCentre Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg*. 2022 Nov 1;276(5):e553–e562. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004572>
41. Mariscal Martínez A, Vives Roselló I, Salazar Gómez A, Catanese A, et al. Advantages of preoperative localization and surgical resection of metastatic axillary lymph nodes using magnetic seeds after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Surg Oncol*. 2021 Mar;36:28–33. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.11.013>
42. Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, Mokbel K. The Evolving Role of Marked Lymph Node Biopsy (MLNB) and Targeted Axillary Dissection (TAD) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 26;13(7):1539. <https://doi.org/10.3390/cancers13071539>

References

1. Malygin SE. The role of mastectomy in treatment and prophylaxis of breast cancer: beginning, evolution and recent changes. *Malignant Tumours* 2015;4:3–13. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2015-4-3-13>
2. Lázár G. Az emlőrák sebészeti kezelése, az elvárható hazai és nemzetközi standardok [Surgical treatment of breast cancer, national and international standards of care]. 2023;76(1):2–6. (In Hungarian). <https://doi.org/10.1556/1046.2023.10008>
3. Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A. The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes (Basel)*. 2022 May 27;13(6):960. <https://doi.org/10.3390/genes13060960>
4. Atkins H, Hayward JL, Klugman DJ, Wayte AB. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of a clinical trial. *Br Med J*. 1972 May 20;2(5811):423–429. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5811.423>
5. Spautz CC, Schunemann Junior E, Budel LR, Cavalcanti TCS, Louveira MH, Junior PG, et al. Marking axillary nodes with 4% carbon microparticle suspension before neoadjuvant chemotherapy improves sentinel node identification rate and axillary staging. *J Surg Oncol*. 2020 Aug;122(2):164–169. <https://doi.org/10.1002/jso.25928>
6. Wang H, Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Jun 18;14:2423–2433. <https://doi.org/10.2147/dddt.s253961>
7. Cao S, Liu X, Cui J, Liu X, Zhong J, Yang Z, Sun D, Wei W. Feasibility and reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with positive axillary nodes at initial diagnosis: An up-to-date meta-analysis of 3,578 patients. *Breast*. 2021 Oct;59:256–269. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.07.015>

8. Charalampoudis P, Markopoulos C, Kovacs T. Controversies and recommendations regarding sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: A comprehensive review of current data. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jan;44(1):5–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.10.215>
9. Gui G. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer (*Br J Surg* 2006; 93: 539–546). *Br J Surg*. 2006 Aug;93(8):1025–1026; author reply 1026. <https://doi.org/10.1002/bjs.5557>
10. Semiglazov VF, Krivorotko PV, Zhiltsova EK, Kanaev SV, Trufanova ES, Krzhivitskiy PI, et al. Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph nodes in breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2020;16(1):12–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20>
11. Starkova MV, Zikiryakhodzaev AD, Grushina TI, Surkova VS, Slavnova EN, Leontyev AV. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2019;8(6):422–427. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2019061422>
12. Volkova Yul, Zikiryakhodzaev AD, Volchenko NN, Kazaryan LP, Starkova MV, Dzhabrailova DSh, Maksimov KV. Diagnosis of the sentinel lymph node during neoadjuvant chemotherapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2021;10(6):100–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog202110061100>
13. Volkova Yul, Starkova MV, Zikiryakhodzaev AD. Sentinel lymph node biopsy or targeted axillary dissection in breast cancer patients undergoing neoadjuvant polychemotherapy. *Russian News of Clinical Cytology* 2021;25(3):13–18. (In Russ.).
14. Munck F, Jepsen P, Zeuthen P, Carstensen L, Hauerslev K, Paaskesen CK, et al. Comparing Methods for Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer Patients: A Nationwide, Retrospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2023 Oct;30(11):6361–6369. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13792-x>
15. Kouloura A, Lanitis S, Filopoulos E, Angelopoulos MP, Kosmidis SP, Arkadopoulos N. Ongoing clinical trials on axillary management. *Minerva Chir*. 2020 Dec;75(6):408–418. <https://doi.org/10.23736/s0026-4733.20.08490-4>
16. Montagna G, Corso G, Di Micco R, Van Den Rul N, Rocco N. Axillary management after neoadjuvant treatment. *Minerva Chir*. 2020 Dec;75(6):400–407. <https://doi.org/10.23736/s0026-4733.20.08600-9>
17. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol*. 2009 May;16(5):551–563. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2009.01.026>
18. Barrio AV, Montagna G, Mamtani A, Sevilimedu V, Edelweiss M, Capko D, et al. Nodal Recurrence in Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Sentinel Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy-A Rare Event. *JAMA Oncol*. 2021 Dec 1;7(12):1851–1855. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4394>
19. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al.; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1455–1461. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932>
20. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258–264. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.55.7827>
21. Natsiopoulos I, Intzes S, Liappis T, Zarampoukas K, Zarampoukas T, Zacharopoulou V, Papazisis K. Axillary Lymph Node Tattooing and Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer Patients Who Presented as cN+ Before Neoadjuvant Chemotherapy and Became cN0 After Treatment. *Clin Breast Cancer*. 2019 Jun;19(3):208–215. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.01.013>
22. Patel R, MacKerricher W, Tsai J, Choy N, Lipson J, Ikeda D, et al. Pretreatment Tattoo Marking of Suspicious Axillary Lymph Nodes: Reliability and Correlation with Sentinel Lymph Node. *Ann Surg Oncol*. 2019 Aug;26(8):2452–2458. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07419-3>
23. Sun J, Henry DA, Carr MJ, Yazdankhahkenary A, Laronga C, Lee MC, et al. Feasibility of Axillary Lymph Node Localization and Excision Using Radar Reflector Localization. *Clin Breast Cancer*. 2021 Jun;21(3):e189–e193. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.08.001>
24. Lowes S, Bell A, Milligan R, Amonkar S, Leaver A. Use of Hologic LOCALizer radiofrequency identification (RFID) tags to localise impalpable breast lesions and axillary nodes: experience of the first 150 cases in a UK breast unit. *Clin Radiol*. 2020 Dec;75(12):942–949. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.08.014>
25. Sutton TL, Johnson N, Garreau JR. Adequate sentinel node harvest is associated with low false negative rate in breast cancer managed with neoadjuvant chemotherapy and targeted axillary dissection. *Am J Surg*. 2020 May;219(5):851–854. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.03.012>
26. van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, van der Pol CC, van Diest PJ, Jager A, et al. A Novel Less-invasive Approach for Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Axillary Node-positive Breast Cancer by Combining Radioactive Iodine Seed Localization in the Axilla With the Sentinel Node Procedure (RISAS): A Dutch Prospective MultiCentre Validation Study. *Clin Breast Cancer*. 2017 Aug;17(5):399–402. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.04.006>
27. Wazir U, Tayeh S, Perry N, Michell M, Malhotra A, Mokbel K. Wireless Breast Localization Using Radio-frequency Identification Tags: The First Reported European Experience in Breast Cancer. *In Vivo*. 2020 Jan-Feb;34(1):233–238. <https://doi.org/10.21873/invivo.11765>

28. Petrovsky AV, Soloshchenko AI, Gerasimov AN, Litvinov RP, Karpova MS, Ponedelnikova NV, et al. Choice of the optimal metastatic lymph node marking in patients with breast cancer. *Malignant tumours*. 2023;13(1):11–16. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-1-11-16>
29. Emelyanov AS, Krivorotko PV, Zhiltsova EK, Komyakhov AV, Busko EA, Krzhivitsky PI, et al. Axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients downstaging from cN+ to ycN0. *Problems in Oncology*. 2022;68(3):322–332. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332>
30. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927–933. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70207-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70207-2)
31. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):546–553. <https://doi.org/10.1056/nejmoa012782>
32. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting with node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2016 Apr;263(4):802–807.
<https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001375>
33. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):609–618. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70166-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70166-9)
34. Bozhok AA, Tsarev ON, Maysuradze SA, Gil AI. Questions of axillary region surgery in breast cancer patients after systemic neoadjuvant therapy. *Tumors of female reproductive system*. 2021;17(4):56–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-4-56-65>
35. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al.; Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1541–1557. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235>
36. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(2):343–352. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5004-7>
37. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg*. 2015 Feb;261(2):378–382. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000558>
38. Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, Ibáñez-Ibáñez MJ, Carrasco-González L, Gil-Izquierdo JI, et al. Validation of the targeted axillary dissection technique in the axillary staging of breast cancer after neoadjuvant therapy: Preliminary results. *Surg Oncol*. 2019 Sep;30:52–57. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.05.019>
39. Gatek J, Petru V, Kosac P, Ratajsky M, Duben J, Dudesek B, et al. Targeted axillary dissection with preoperative tattooing of biopsied positive axillary lymph nodes in breast cancer. *Neoplasma*. 2020 Nov;67(6):1329–1334. https://doi.org/10.4149/neo_2020_191228n1344
40. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, et al. A Prospective, MultiCentre Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg*. 2022 Nov 1;276(5):e553–e562. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004572>
41. Mariscal Martínez A, Vives Roselló I, Salazar Gómez A, Catanese A, et al. Advantages of preoperative localization and surgical resection of metastatic axillary lymph nodes using magnetic seeds after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Surg Oncol*. 2021 Mar;36:28–33. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.11.013>
42. Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, Mokbel K. The Evolving Role of Marked Lymph Node Biopsy (MLNB) and Targeted Axillary Dissection (TAD) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 26;13(7):1539. <https://doi.org/10.3390/cancers13071539>

Информация об авторах:

Абдуллоева Шахноза Шералиевна ✉ – аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3178-0877>, SPIN: 6064-5690, AuthorID: 1269508

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

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович – д.м.н., заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, Scopus Author ID: 57188717273

Сарибекян Эрик Карлович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0827-7998>, SPIN: 3491-0586, AuthorID: 722452

Рассказова Елена Александровна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0307-8252>, SPIN: 5476-1500, AuthorID: 418978, Scopus Author ID: 55948579400

Онофрийчук Ирина Михайловна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1742-3205>, SPIN: 2577-4539, AuthorID: 885003, Scopus Author ID: 57828851200

Волкова Юлия Игоревна – к.м.н., врач-онколог отделения диагностики и лечения заболеваний молочной железы и женской репродуктивной системы Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8187-7450>, SPIN: 9309-4790, AuthorID: 1036364

Хомиди Умар ибн Хомиди – аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9011-9189>

Кодзоева Дали Багаудиновна – аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4257-3530>

Казарян Людмила Павловна – врач-онколог Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3860-450X>, SPIN: 7809-4178, AuthorID: 1036268

Information about authors:

Shakhnoza Sh. Abdulloeva ✉ – PhD student of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3178-0877>, SPIN: 6064-5690, AuthorID: 1269508

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

Aziz D. Zikiryakhodzaev – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation; Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Clinical Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, Scopus Author ID: 57188717273

Erik K. Saribekian – Dr. Sci. (Medicine), Leading Researcher of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0827-7998>, SPIN: 3491-0586, AuthorID: 722452

Elena A. Rasskazova – Cand. Sci. (Medicine), Research Associate of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0307-8252>, SPIN: 5476-1500, AuthorID: 418978, Scopus Author ID: 55948579400

Irina M. Onofriyчук – Cand. Sci. (Medicine), Research Associate of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1742-3205>, SPIN: 2577-4539, AuthorID: 885003, Scopus Author ID: 57828851200

Julia I. Volkova – Cand. Sci. (Medicine), MD, Oncologist at the Department of Diagnosis and Treatment of Diseases of the Breast and Female Reproductive System of the Outpatient Oncological Care Centre, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8187-7450>, SPIN: 9309-4790, AuthorID: 1036364

Umar Khomidi – PhD student of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9011-9189>

Dali B. Kodzoeva – PhD student of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4257-3530>

Ludmila P. Kazaryan – MD, oncologist, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3860-450X>, SPIN: 7809-4178, AuthorID: 1036268

Участие авторов:

Абдуллоева Ш. Ш. – написание статьи;
Каприн А. Д. – концепция и дизайн исследования;
Зирияходжаев А. Д. – руководство исследованием;
Сарибекян Э. К. – научное редактирование, руководство исследованием;
Рассказова Е. А. – сбор данных;
Онофрийчук И. М. – поиск и обработка зарубежной литературы;
Волкова Ю. И. – научное и техническое редактирование;
Хомиди У. Х. – сбор и обработка данных;
Кодзоева Д. Б. – сбор данных, оформление библиографии;
Казарян Л. П. – сбор данных и редактирование текста статьи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Abdulloeva Sh. Sh. – writing an article;
Kaprin A. D. – research concept and design;
Zikiryakhodzhaev A. D. – research management;
Saribekian E. K. – scientific editing, research management;
Rasskazova E. A. – data collection;
Onofriychuk I. M. – search and processing of foreign literature;
Volkova Ju. I. – scientific and technical editing;
Khomidi U. Kh. – data collection and processing;
Kodzoeva D. B. – data collection, bibliography design;
Kazaryan L. P. – data collection and editing of the article text.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Исследование факторов апоптоза в митохондриях ткани колоректального рака

О. И. Кит¹, Е. М. Франциянц¹, С. А. Ильченко¹, В. А. Бандовкина¹, И. В. Нескубина^{1✉},
А. И. Шихлярова¹, Ю. А. Петрова¹, А. А. Верескунова², Л. К. Трепитак¹,
Г. Г. Белошапкина¹, А. Ю. Аракелова¹, У. М. Газиев¹, С. В. Санамянц¹,
О. В. Быкадорова¹, Е. В. Сердюкова¹

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

² Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить некоторые факторы апоптоза в митохондриях клеток различных отделов толстой кишки у пациентов обоего пола больных колоректальным раком.

Пациенты и методы. В исследование включены результаты, полученные от 132 больных раком толстой кишки T2–3N0M0, из них 52 женщины и 80 мужчин. Митохондрии из клеток тканей кишки и опухоли человека выделяли с применением дифференциального центрифугирования. В митохондриях методом иммуноферментного анализа (ИФА) и спектрометрически определяли концентрацию цитохрома С (нг/мг белка), AIF (пг/мг белка), Bcl-2 (пг/мг белка) и кальция (мМ/мг белка).

Результаты. У мужчин в митохондриях клеток как ткани опухоли прямой кишки, так и ткани опухоли левой половины толстой кишки уровень кальция был снижен относительно показателя в соответствующей ткани по линии резекции, а уровни Bcl-2, цитохрома С и AIF напротив были повышены. При этом в митохондриях тканей опухоли правой половины толстой кишки уровни кальция и Bcl-2 не имели статистически значимых отличий от соответствующих показателей в ткани правой половины толстой кишки по линии резекции, в то же время уровни цитохрома С и AIF в 2,0 раза и 3,1 раза были повышены. У женщин в митохондриях клеток тканей опухоли прямой кишки уровень кальция был снижен относительно показателя в ткани прямой кишки по линии резекции в 1,5 раза ($p < 0,05$). Уровни Bcl-2, цитохрома С и AIF повышены в 1,5, 2,9 и 2,1 раза. В митохондриях тканей опухоли левой половины толстой кишки женщин уровень кальция был снижен относительно показателя в ткани левой половины толстой кишки по линии резекции в 1,6 раза ($p < 0,05$) и статистически значимо увеличен AIF в 2,7 раза. У женщин в митохондриях клеток тканей опухоли правой половины толстой кишки уровни цитохрома С и AIF в 2,0 и 1,7 раза ($p < 0,05$) превосходили показатели в ткани правой половины толстой кишки по линии резекции.

Заключение. Изучив совокупность исследованных показателей, можно сделать обоснованный вывод об угнетении апоптоза во всех отделах толстой кишки мужчин и женщин и, напротив, стимуляции в митохондриях процессов дыхания и энергетики.

Ключевые слова:

митохондрии, колоректальный рак, мужчины, женщины, Bcl-2, цитохром С, кальций, AIF, ткань опухоли, ткань кишки

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Петрова Ю. А., Верескунова А. А., Трепитак Л. К., Белошапкина Г. Г., Аракелова А. Ю., Газиев У. М., Санамянц С. В., Быкадорова О. В., Сердюкова Е. В. Исследование факторов апоптоза в митохондриях ткани колоректального рака. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(1): 26–39. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-2> EDN: UXUZQG

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, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От всех пациентов получено подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально-полезных целях. Протокол этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России утвержден 30.01.2023, №1.

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 26.11.2024; одобрена после рецензирования 24.02.2025; принята к публикации 04.03.2025.

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Петрова Ю. А., Верескунова А. А., Трепитак Л. К., Белошапкина Г. Г., Аракелова А. Ю., Газиев У. М., Санамянц С. В., Быкадорова О. В., Сердюкова Е. В., 2025

Mitochondrial apoptosis factors in colorectal cancer tissue

O. I. Kit¹, E. M. Frantsiyants¹, S. A. Ilchenko¹, V. A. Bandovkina¹, I. V. Neskubina^{1✉}, A. I. Shikhlyarova¹, Yu. A. Petrova¹, A. A. Vereskunova², L. K. Trepitaki¹, G. G. Beloshapkina¹, A. Yu. Arakelova¹, U. M. Gaziev¹, S. V. Sanamyants¹, O. V. Bykadorova¹, E. V. Serdyukova¹

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

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To examine the influence of specific factors on the apoptosis process in the mitochondria of cells located in various regions of the colon, with a focus on patients of both sexes.

Patients and methods. The study included results obtained from 132 patients with T2–3N0M0 colon cancer, comprising 52 women and 80 men. Mitochondria were isolated from human intestinal and tumor tissue cells using differential centrifugation. The concentration of cytochrome C (ng/mg protein), AIF (pg/mg protein), Bcl-2 (pg/mg protein), and calcium (mM/mg protein) were determined.

Results. In men, the calcium level in the mitochondria of both rectal tumor tissue and left colon tumor tissue was reduced relative to the corresponding tissue along the resection line, while the levels of Bcl-2, cytochrome C, and AIF were, on the contrary, increased. At the same time, the calcium and Bcl-2 levels in the mitochondria of the right colon tumor tissue did not differ statistically significantly from the corresponding values in the right colon tissue along the resection line, while the levels of cytochrome C and AIF were increased by 2.0 and 3.1 times. The calcium level was observed to be reduced by a factor of 1.5 in the mitochondria of rectal tumor tissue cells in women, in comparison to the indicator in the rectal tissue along the resection line ($p < 0.05$). The levels of Bcl-2, Cytochrome C, and AIF were increased by 1.5, 2.9, and 2.1 times, respectively. In the mitochondria of tumor tissue in the left half of the colon of women, the calcium level was reduced relative to the indicator in the tissue of the left half of the colon along the resection line by 1.6 times ($p < 0.05$), and AIF was statistically significantly increased by 2.7 times. In women, the levels of cytochrome C and AIF in the mitochondria of tumor tissue cells in the right half of the colon were 2.0 and 1.7 times higher, respectively, than the corresponding indicators in the tissue of the right half of the colon along the resection line ($p < 0.05$).

Conclusion. A comprehensive analysis of the studied indicators suggests that apoptosis is suppressed in all regions of the large intestine in both men and women. Conversely, the processes of respiration and mitochondrial energy production appear to be enhanced.

Keywords:

mitochondria, colorectal cancer, men, women, Bcl-2, cytochrome C, calcium, AIF, tumor tissue, intestinal tissue

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Ilchenko S. A., Bandovkina V. A., Neskubina I. V., Shikhlyarova A. I., Petrova Yu. A., Vereskunova A. A., Trepitaki L. K., Beloshapkina G. G., Arakelova A. Yu., Gaziev U. M., Sanamyants S. V., Bykadorova O. V., Serdyukova E. V. Mitochondrial apoptosis factors in colorectal cancer tissue. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(1): 26-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-2>
EDN: UXUZQG

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, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Signed informed consent was received from all patients for the removal and transfer of biological material in terms of scientific research and government assignments for socially and socially useful purposes. The Protocol of the Ethics Committee of the NMRC for Oncology, the Russian Federation Ministry of Health, was approved on 30.01.2023, No. 1.

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 26.11.2024; approved after reviewing 24.02.2025; accepted for publication 04.03.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место среди наиболее часто диагностируемых видов злокачественных новообразований, как у мужчин, так и у женщин [1, 2]. Заболеваемость КРР растет среди молодых людей, что делает его все более актуальной социальной проблемой. Несмотря на достижения в технологии лечения, он остается одним из самых смертоносных типов рака из-за проблем, связанных с метастазированием и лекарственной устойчивостью. Развитие КРР связывают с митохондриальной дисфункцией [3]. Митохондрии могут адаптироваться к высоким метаболическим потребностям злокачественных клеток благодаря своей пластичности и динамичной природе. Динамика слияния–деления митохондрий способствует метаболическому перепрограммированию клеток и играет решающую роль в передаче сигнала и метаболических функциях клеток КРР, что приводит к клеточной пролиферации, метастазированию и химиорезистентности. Избыточное деление также может вызвать митохондриально-опосредованный апоптоз [4].

Запрограммированная клеточная смерть – важный процесс, регулирующий гомеостаз тканей и реакцию на стресс у многих организмов. Одной из наиболее широко изученных и хорошо охарактеризованных форм запрограммированной клеточной смерти является апоптоз. В ответ на различные сигналы внешней и внутренней природы, апоптотические белки запускают каскад реакций, которые в конечном итоге определяют выбор между жизнью и смертью. Апоптоз – это ключевой механизм гибели клеток, который может препятствовать образованию и росту опухолей, и по этой причине он часто нарушается при различных видах рака [5, 6]. Повышенная пролиферация, вызванная онкогенными мутациями, усугубляется генетическими и эпигенетическими изменениями в апоптотических путях, которые в конечном итоге приводят к неконтролируемому росту опухоли. Гомеостаз в толстой кишке строго регулируется балансом между пролиферацией и апоптозом. Нарушение этого баланса является важным этапом развития и прогрессирования КРР. Кроме того, в опухолях КРР часто наблюдается повышенный порог апоптоза, что способствует устойчивости к терапии [7].

Роль митохондрий в клеточной смерти однозначна установлена в случае апоптоза, когда изменения проницаемости внешней мембраны митохондрий (МОМР), вызванные проапоптотическими эффекторными белками семейства В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), в частности, BAX и BAK; Bax1, инициирует сигнальный каскад. Это позволяет высвободить белки межмембранного пространства митохондрий,

которые активируют каспазы, в первую очередь цитохром С. Цитохром С связывается с фактором активации апоптотической пептидазы 1 (AIF1), образуя гептамерную структуру, называемую апоптосомой. Однако индукция МОМР не является синонимом апоптоза, и решение клетки о гибели не является окончательным после МОМР. Кроме того, МОМР имеет другие последствия, помимо осуществления клеточной гибели, включая индукцию провоспалительной сигнализации [8].

Цель исследования – изучить некоторые факторы апоптоза в митохондриях клеток различных отделов толстой кишки у пациентов обоего пола больных колоректальным раком.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 132 больных раком толстой кишки T2–3N0M0, из них 52 женщины и 80 мужчин. Средний возраст составил 66 (58–73) лет, 68 (51,5 %) человек находились в возрасте старше 65 лет, 64 (48,5 %) человека – в возрасте до 65 лет. Раком сигмовидной кишки страдали 46 (34,8 %) больных, из них 19 женщин, раком прямой кишки – 44 (33,7 %) больных, из них 18 женщин, и раком восходящего отдела ободочной кишки – 42 (31,5 %) больных, из них 15 женщин. Гистологический тип опухоли – аденокарцинома, степень дифференцировки опухоли у всех больных соответствовала G2. Никто из больных до операции не получал адъювантного лечения. Хороший статус показателей (ECOG 0 или 1) имелся у 98,5 % больных. Все больные были прооперированы.

Во время операции – после лапаротомии выполняли мобилизацию пораженного опухолью участка толстой кишки с перевязкой и пересечением питающих кровеносных сосудов, далее производили лимфодиссекцию и выполняли резекцию пораженного органа (в объеме правосторонней гемиколэктомии, левосторонней гемиколэктомии, резекции сигмовидной кишки, резекции прямой кишки) с удалением злокачественной опухоли у больного. Часть опухолевого материала и фрагмент ткани кишки по линии резекции сразу помещали в холодную стерильную среду выделения, содержащую 0,22 М маннитол, 0,3 М сахарозу, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4. Дальнейший ход операции завершался восстановительным этапом с наложением межкишечного анастомоза, дренированием брюшной полости и ушиванием лапаротомной раны.

После лапаротомии от пациентов был взят биоматериал – ткань опухоли и ткань кишки по линии резекции для дальнейшего выделения митохондрий и биохимических исследований. Митохондрии из кле-

ток тканей опухоли и кишки выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA по методу М. В. Егоровой и С. А. Афанасьева (2011); А. П. Гуреев, А. В. Кокина и соавт. (2015) [9, 10]. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера-Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл стерильной среды выделения (0,22 М маннитол, 0,3 М сахараза, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4). Ткани гомогенизировали и центрифугировали первый раз 10 мин при скорости 1000 g, температура 0–2 °С, второе и третье центрифугирование осуществляли при 20 000 g, 20 мин, температура 0–2 °С. Между центрифугированием проводили процедуру ресуспендирования осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, пероксисом, меланосом и т.п., центрифугируя в 23 % градиенте Перколла. Суспензию субклеточных структур наплаивали на градиент Перколла, центрифугировали 15 мин при 21 000 g, после этого наблюдали разделение на 3 фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали средой выделения. Следующую «промывку» митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 мин при 15 000 g, температура 0–2 °С. Полученные митохондриальные образцы до анализа хранили при - 80 °С. Перед проведением анализа образцы разводили до концентрации белка 6 г/л [9]. В митохондриальных образцах с помощью тест-систем на ИФА-анализаторе (Infinite F50 Tecan, Austria) определяли концентрации: цитохрома С (нг/мг белка) (Bioscience, Austria), AIF (пг/мг белка), Bcl-2 (пг/мг белка) (Cloud-CloneCorp., China) и кальция (мМ/мг белка) (Абрис, Россия), белка (г/л) – биуретовым методом (Ольвекс Диагностикум, Россия) на автоматическом анализаторе ChemWell (Awareness Technology INC, USA).

Статистический анализ

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Распределение нормальности оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием критериев Стьюдента и Манна – Уитни. Значение $p < 0,05$ было сохранено в качестве предела статистической значимости. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты изучения ряда показателей апоптоза в митохондриях клеток различных отделов толстой кишки мужчин представлены в таблице 1.

Установлено, что у мужчин в митохондриях клеток ткани опухоли прямой кишки уровень кальция был снижен относительно показателя в ткани прямой кишки по линии резекции в 1,4 раза ($p < 0,05$). При этом уровень Bcl-2, цитохрома С и AIF, напротив, был повышен в 1,4 ($p < 0,05$), 1,8 ($p < 0,05$) и 2,3 раза соответственно. В митохондриях клеток ткани опухоли левой половины толстой кишки у мужчин уровень кальция был снижен относительно показателя в ткани левой половины толстой кишки по линии резекции в 3,2 раза, а уровень Bcl-2, цитохрома С и AIF, напротив, был повышен в 1,4 ($p < 0,05$), 1,6 ($p < 0,05$) и 1,6 раза ($p < 0,05$) соответственно. В митохондриях клеток ткани опухоли правой половины толстой кишки уровень кальция и Bcl-2 не имел статистически значимых отличий от соответствующих показателей в ткани правой половины толстой кишки по линии резекции. Уровень цитохрома С и AIF в 2,0 и 3,1 раза соответственно превосходил показатели в ткани правой половины толстой кишки по линии резекции.

Результаты изучения уровня ряда показателей апоптоза в митохондриях различных отделов толстой кишки женщин представлены в таблице 2.

Обнаружено, что у женщин в митохондриях клеток ткани опухоли прямой кишки уровень кальция был снижен относительно показателя в ткани прямой кишки по линии резекции в 1,5 раза ($p < 0,05$). Уровень Bcl-2, цитохрома С и AIF, при этом, был повышен в 1,5 ($p < 0,05$), 2,9 и 2,1 раза соответственно. В митохондриях тканей опухоли левой половины толстой кишки уровень кальция был снижен относительно показателя в ткани левой половины толстой кишки по линии резекции в 1,6 раза ($p < 0,05$), уровни Bcl-2 и цитохрома С не имели статистически значимых отличий от показателя по линии резекции, а AIF был повышен в 2,7 раза. У женщин в митохондриях клеток ткани опухоли правой половины толстой кишки уровень кальция и Bcl-2 не имел статистически значимых отличий от показателя в ткани по линии резекции, а уровень цитохрома С и AIF в 2,0 и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно превосходил показатели в ткани правой половины толстой кишки по линии резекции.

При анализе приведенных результатов выявлена схожесть метаболического состояния митохондрий тканей опухоли различных отделов толстой кишки мужчин и женщин, заключающаяся в сниженном (прямая кишка и левая половина толстой кишки) или неизменном (правая половина толстой кишки) уровне кальция, повышенном (прямая кишка мужчин

Таблица 1. Некоторые показатели апоптоза в митохондриях клеток толстой кишки мужчин**Table 1. Some indicators of apoptosis in the mitochondria of colon cells in males**

Показатели / Parameters	Кальций, мМ/мг белка / Calcium, mM/mg of protein	Bcl-2, пг/мг белка / Bcl-2, pg/mg of protein	Цитохром С, пг/мг белка / Cytochrome C, pg/mg protein	AIF, пг/мг белка / AIF, pg/mg of protein
Прямая кишка / Rectum				
Ткань кишки / Intestinal tissue	0,284 ± 0,01	36,5 ± 2,83	3,9 ± 0,14	237,7 ± 14,07
Ткань опухоли / Cancer tissue	0,197 ± 0,01 <i>p</i> = 0,0000	52,4 ± 3,89 <i>p</i> = 0,0000	7,2 ± 0,35 <i>p</i> = 0,0000	539,3 ± 37,64 <i>p</i> = 0,0000
Левая половина / Left half				
Ткань кишки / Intestinal tissue	0,584 ± 0,03	46,1 ± 3,24	4,9 ± 0,2	451,5 ± 20,76
Ткань опухоли / Cancer tissue	0,184 ± 0,01 <i>p</i> = 0,0000	66,1 ± 3,15 <i>p</i> = 0,0000	7,7 ± 0,41 <i>p</i> = 0,0000	739,9 ± 54,44 <i>p</i> = 0,0000
Правая половина / Right half				
Ткань кишки / Intestinal tissue	0,195 ± 0,01	39,4 ± 3,43	5,1 ± 0,37	176,8 ± 8,88
Ткань опухоли / Cancer tissue	0,169 ± 0,009	39,6 ± 4,05	10,4 ± 0,72 <i>p</i> = 0,0000	541,4 ± 30,25 <i>p</i> = 0,0000

Примечание: *p* – статистически значимые различия по отношению к показателю в соответствующей ткани кишки.Note: *p* is a statistically significant difference in relation to the indicator in the corresponding intestinal tissue.**Таблица 2. Некоторые показатели апоптоза в митохондриях клеток толстой кишки женщин****Table 2. Some indicators of apoptosis in the mitochondria of colon cells in women**

Показатели / Parameters	Кальций, мМ/мг белка / Calcium, mM/mg of protein	Bcl-2, пг/мг белка / Bcl-2, pg/mg of protein	Цитохром С, пг/мг белка / Cytochrome C, pg/mg protein	AIF, пг/мг белка / AIF, pg/mg of protein
Прямая кишка / Rectum				
Ткань кишки / Intestinal tissue	0,166 ± 0,01	36,0 ± 1,98	2,4 ± 0,16	381,4 ± 30,91
Ткань опухоли / Cancer tissue	0,11 ± 0,007 <i>p</i> = 0,0007	52,5 ± 3,1 <i>p</i> = 0,0016	7,0 ± 0,65 <i>p</i> = 0,0000	817,7 ± 49,95 <i>p</i> = 0,0000
Левая половина / Left half				
Ткань кишки / Intestinal tissue	0,261 ± 0,015	45,5 ± 2,62	5,1 ± 0,31	403,7 ± 28,87
Ткань опухоли / Cancer tissue	0,167 ± 0,01 <i>p</i> = 0,0000	46,5 ± 3,91	4,7 ± 0,33	1086,9 ± 69,85 <i>p</i> = 0,0000
Правая половина / Right half				
Ткань кишки / Intestinal tissue	0,369 ± 0,03	45,3 ± 2,71	2,9 ± 0,25	426,4 ± 39,06
Ткань опухоли / Cancer tissue	0,343 ± 0,03	45,4 ± 2,34	5,8 ± 0,56 <i>p</i> = 0,0000	716,4 ± 85,29 <i>p</i> = 0,0044

Примечание: *p* – статистически значимые различия по отношению к показателю в соответствующей ткани кишки.Note: *p* is a statistically significant difference in relation to the indicator in the corresponding intestinal tissue.

и женщин и левая половина толстой кишки мужчин) или неизменном (правая половина мужчин и женщин и левая половина толстой кишки женщин) уровня Bcl-2, повышенном уровне цитохрома С и повышенном во всех образцах митохондрий ткани опухоли содержании AIF.

ОБСУЖДЕНИЕ

Злокачественные опухоли характеризуются высокой скоростью пролиферации и сопутствующим повышенным энергетическим метаболизмом. Хотя повышенный гликолиз является общепризнанным признаком выработки энергии при раке, считается, что важную роль играют митохондрии, влияющие на энергетический баланс злокачественных клеток. Действительно, возникновение дисфункции митохондрий, вызванной раком, было установлено во многих исследованиях. В частности, трансформации злокачественных клеток были связаны с мутациями митохондриальной ДНК, влияющими на активность «дыхательных» белков и антиапоптотических белков [11], изменениями в мембранном потенциале митохондрий и образованием активных форм кислорода [12–14]. Сообщалось также о других связанных с раком изменениях метаболических и сигнальных функций митохондрий [15]. Митохондрии и митохондриальные белки представляют собой важные маркеры рака и мишени для противораковых препаратов [16].

Кальций, важнейший вторичный мессенджер в клетках, контролирует множество клеточных функций, в том числе гибель клеток. Концентрация кальция варьируется в разных клеточных компартментах. Злокачественные клетки характеризуются изменениями в функциях кальциевых каналов, насосов и связывающих белков, что приводит к повышению концентрации кальция, превышающей пределы, наблюдаемые в здоровых клетках. Избыток кальция способствует росту клеток и злокачественному перерождению. Центральная роль кальция в апоптозе связана с его влиянием на ключевые молекулярные события и сигнальные пути, определяющие судьбу клетки [17]. Митохондрии, которые имеют важнейшее значение в управлении апоптозом, зависят от кальция в своих функциях, включая выработку энергии и метаболическую активность. В нормальных клетках, когда уровень кальция в митохондриях превышает норму, это может привести к сбоям в работе митохондрий и стрессу, что в свою очередь приводит к апоптозу [18]. Это происходит из-за высвобождения специфических белков, таких как цитохром С, которые запускают цепную реакцию, приводящую к гибели клетки. Раковые клетки часто адаптируют

свои физиологические процессы, чтобы избежать апоптоза. Один из способов для этого – регулирование уровня кальция в митохондриях. Злокачественные клетки достигают этого за счет сверхэкспрессии белков, которые выводят кальций из митохондрий, подавляя белки, которые способствуют проникновению кальция [19]. Подавляя избыток кальция в митохондриях, раковые клетки могут обойти механизм апоптоза, тем самым способствуя своему дальнейшему существованию и размножению. Блокируя избыток кальция в митохондриях и, тем самым, избегая митохондриальный стресс и дисфункцию, злокачественные клетки могут поддерживать нормальную работу своих митохондрий. Это включает в себя цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) – важнейший метаболический путь, протекающий в митохондриях [17].

Как показали наши результаты, только в образцах митохондрий ткани опухоли правой половины толстой кишки, как мужчин, так и женщин уровень кальция не имел статистически значимых отличий от показателей в соответствующей ткани по линии резекции, тогда как в остальных исследуемых образцах митохондрий ткани опухоли (прямой кишки и левой половины толстой кишки) уровень кальция был значимо снижен от 1,4 раза до 3,2 раза.

Известно, что Bcl-2 напрямую взаимодействует с рецептором инозитола 1,4,5-трифосфата (IP3R), приводя к колебаниям кальция, способствующим выживанию, предотвращая апоптоз и апоптотическое высвобождение кальция [20]. Bcl-2 точно регулирует поглощение кальция митохондриями, избегая чрезмерного уровня кальция в митохондриях, а также может «привлекать» дополнительные белки, которые оказывают косвенное влияние на IP3R [21]. Во многих случаях рака повышенная экспрессия Bcl-2 помогает раковым клеткам избежать клеточной гибели, что делает нацеливание на Bcl-2 привлекательной противоопухолевой стратегией [22].

Во внутреннем пути апоптоза семейство белков Bcl-2 играет ключевую роль в определении решения подвергнуться апоптозу или нет. Первым идентифицированным членом семейства Bcl-2 был ген В-клеточной лимфомы-2, способствующий выживанию (Bcl-2), который, как было обнаружено, часто амплифицируется при лимфомах в результате онкогенной транслокации. Вскоре было обнаружено, что этот белок способствует выживанию раковых клеток путем предотвращения апоптоза. Антиапоптотические белки Bcl-2 могут ингибировать апоптоз двумя способами: либо напрямую взаимодействуя с BAX/BAK и подавляя их активацию, либо связывая белки-активаторы BH3 домена, которые предотвращают олигомеризацию BAX и BAK. Согласно другой «косвенной» модели, белки миметики BH3

не взаимодействуют напрямую с BAX/BAK, а вместо этого связываются с антиапоптотическими белками и нейтрализуют их, высвобождая BAX/BAK и позволяя сформировать пору [22, 23].

Нами обнаружено повышение в 1,4–2,0 раза уровня Bcl-2 в образцах трех из шести изученных локализаций – митохондрий опухоли прямой кишки мужчин и женщин и левой половины толстой кишки мужчин. В остальных образцах трех локализаций уровень Bcl-2 соответствовал его содержанию в соответствующей ткани по линии резекции. Это снова касалось митохондрий правой половины толстой кишки мужчин и женщин и добавочно митохондрий опухоли левой половины толстой кишки женщин. Обращает внимание, что в митохондриях опухоли правой половины толстой кишки и мужчин, и женщин уровень как кальция, так и Bcl-2 одновременно не имел значимых отличий от показателя в митохондриях соответствующей ткани по линии резекции.

Повышенная экспрессия белков Bcl-2, способствующих выживанию, обнаружена при нескольких типах рака. Это увеличение может быть достигнуто несколькими механизмами, включая посттранскрипционные и посттрансляционные модификации [24, 25]. Учитывая частые изменения в семействе Bcl-2, которые происходят при КРР, в различных исследованиях оценивался потенциал разных членов этого семейства в качестве прогностических биомаркеров этого заболевания. Однако из-за сложных взаимодействий различных регуляторов этого пути ни один из белков сам по себе не может достоверно предсказать клиническую реакцию на терапию. По этой причине в исследовании использовалась вычислительная модель, которая отражает динамическую регуляцию МОР белками Bcl-2, чтобы успешно выявлять пациентов с КРР высокого риска [26]. Это подчеркивает важность различных взаимодействий между членами семейства Bcl-2, которые играют не последнюю роль в определении прогрессирования опухоли и реакции на терапию. L. Xu и соавт. показали, что сверхэкспрессия Bcl-2 блокирует апоптоз в раковых клетках яичников человека [27].

Проницаемость внешней мембраны митохондрий считается точкой невозврата в запуске внутреннего пути апоптоза [28]. Одним из его прямых последствий является отток цитохрома С из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму. Снижение уровня цитохрома С было обнаружено в раковых тканях, что свидетельствует об ингибировании апоптоза [29].

Цитохром С выполняет как жизнеобеспечивающие, так и связанные с клеточной смертью функции в зависимости от субклеточной локализации. В митохондриях он действует как переносчик одного

электрона в составе цепи переноса электронов. Попадая в цитозоль после повреждения клетки, цитохром С запускает сборку апоптосомы, приводящую к внутреннему апоптозу. Из-за этих двойственных функций цитохром С требует строгого контроля со стороны клетки, включая посттрансляционные модификации, такие как фосфорилирование и ацетилирование. Цитохром С действует в точке перехода на путь дыхания, способствующего выживанию клеток, и путь апоптоза, способствующего смерти, его эффект зависит от субклеточной локализации белка и, следовательно, является идеальной регуляторной мишенью [30]. Было показано, что цитохром С, имеющий решающее значение для физиологического функционирования митохондрий, обладает тканеспецифическими посттрансляционными модификациями, которые реагируют на ишемически-реперфузионное повреждение.

Однако определение уровня цитохрома С в ткани опухоли и митохондриях опухоли несопоставимы, так как в митохондриях этот многоплановый белок имеет прямое отношение к процессу дыхания и окислительному фосфорилированию.

В нашем исследовании уровень цитохрома С был повышен практически во всех образцах митохондрий ткани опухоли относительно показателя в митохондриях соответствующей ткани, за исключением левой половины толстой кишки у женщин.

В межмембранном пространстве митохондрий основная роль цитохрома С заключается в передаче одиночных электронов от комплекса III к комплексу IV (цитохром С оксидаза, циклооксигеназа) как части цепи переноса электронов [31]. Это запускает процесс окислительного фосфорилирования (OxPhos), приводящий к выработке АТФ. Цитохром С также выполняет другие функции поддержания жизни, включая поглощение активных форм кислорода (АФК) и импорт окислительно-восстановительных белков [30]. Во время гибели клеток высвобождение цитохрома С из митохондрий в цитозоль приводит клетку к внутреннему апоптозу, тем самым подчеркивая функцию цитохрома С либо как поддерживающего жизнь, либо как проапоптотического белка в зависимости от его субклеточной локализации. В цитозоле цитохром С связывает фактор-1, активирующий протеазу апоптоза (Araf-1), формируя апоптосому [32]. Однако сублетальное высвобождение цитохрома С может снизить чувствительность клетки к апоптозу [33]. Также было показано, что повреждение ДНК индуцирует транслокацию цитохрома С в ядро [34]. Учитывая эти важные процессы, цитохром С в значительной степени регулируется АТФ, экспрессией тканеспецифических изоформ и посттрансляционными модификациями [35].

Фактор, вызывающий апоптоз – AIF, который содержится в митохондриях нормальных здоровых клеток, является первым идентифицированным независимым от каспаз фактором клеточной гибели. Более того, AIF необходим для оптимального функционирования дыхательной цепи митохондрий. В дополнение к его хорошо известной, но все еще изучаемой проапоптотической функции, которая также связана с его недавно обнаруженной внутренней нуклеазной активностью [36].

AIF играет важную роль в эффективном окислительном фосфорилировании – OXPHOS [37], связанном с образованием высокостабильного комплекса с переносом заряда FADH – NAD⁺ (СТ). Образование комплекса СТ запускает конформационные перестройки, включая высвобождение С-петли (остатков 509–561 С-концевого домена) из ядра белка, приводящее к димеризации AIF, что предполагает возможную роль белка в качестве окислительно-восстановительного сенсора в межмембранном пространстве митохондрий [38–41].

Такая гипотеза подтверждается открытием взаимодействия между AIF и CHCHD4 (ортологом дрожжевого белка Mia40), важнейшим компонентом регулируемого окислительно-восстановительными процессами механизма MIA, отвечающего за импорт и сборку различных белков, включая субстраты, участвующие в биогенезе комплексов дыхательной цепи [42]. Таким образом, истощение AIF связано с дефектами дыхательной цепи в сочетании с пост-

трансляционной понижающей регуляцией комплексов дыхательной цепи I, III и VI. На сегодняшний день было обнаружено более 20 миссенс-мутаций в гене *AIFM1*, которые являются причиной нескольких заболеваний, девять из которых были зарегистрированы как митохондриальные нарушения [43, 44].

В нашем исследовании уровень AIF был повышен в 1,6–3,1 раза во всех исследуемых образцах митохондрий ткани опухоли толстой кишки вне зависимости от локализации и пола больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено исследование факторов апоптоза в митохондриях клеток различных отделов толстой кишки больных обоего пола, которое показало увеличение концентраций цитохрома С, белков AIF и Bcl-2, снижение кальция в образцах КРР как у мужчин, так и женщин, за некоторым исключением для право- и левостороннего КРР. Полученные результаты расширяют теоретические представления о митохондриальном сигнальном пути апоптоза, выявляют особенности митохондриального метаболизма злокачественных клеток аденокарциномы кишки с учетом многопрофильности апоптотических факторов, а именно влияния на процессы дыхания и энергетики, и открывают потенциальные возможности более точной клинической оценки критериев, вовлеченных в процесс прогрессии КРР, и новых подходов к лекарственной терапии этого заболевания.

Список источников

1. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(3):262–274. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(21\)00426-x](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00426-x)
2. Кит О. И., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Геворкян Ю. А., Сагакянц А. Б., Тимошкина Н. Н., и др. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(2):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>
3. Abancens M, Bustos V, Harvey H, McBryan J, Harvey BJ. Sexual Dimorphism in Colon Cancer. *Front Oncol*. 2020 Dec 9;10:607909. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.607909>
4. Wu Z, Xiao C, Long J, Huang W, You F, Li X. Mitochondrial dynamics and colorectal cancer biology: mechanisms and potential targets. *Cell Comm Sig*. 2024;22(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01490-4>
5. Zhang L, Yu J. Role of apoptosis in colon cancer biology, therapy, and prevention. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2013 Dec;9(4):10. <https://doi.org/10.1007/s11888-013-0188-z>
6. Кит О. И., Шихлярова А. И., Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Каплиева И. В., Гончарова А. С., и др. Процессы самоорганизации митохондрий при росте экспериментальных опухолей в условиях хронической нейрогенной боли. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2019;2(202):97–105. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-2-97-105>
7. Ramachandran A, Madesh M, Balasubramanian KA. Apoptosis in the intestinal epithelium: its relevance in normal and pathophysiological conditions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Feb;15(2):109–120. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02059.x>
8. Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(2):85–100. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0173-8>

9. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(1–1):22–28.
10. Гуреев А. П., Кокина А. В., Сыромятникова М. Ю., Попов В. Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мыши. *Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация*. 2015;4:61–65.
11. Carew JS, Huang P. Mitochondrial defects in cancer. *Mol Cancer*. 2002;1:9. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-1-9>
12. Lagadinou ED, Sach A, Callahan K, Rossi RM, Nearing SJ, Minhajuddin M, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively kills quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cells*. 2013;12(3):329–341. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.12.013>
13. Panov A, Orynbayeva Z. Bioenergetic and antiapoptotic properties of mitochondria from cultured human prostate cancer cell lines PC-3, DU145 and LNCaP. *PLoS One*. 2013;8(8):e72078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072078>
14. Zhang BB, Wang DG, Guo FF, Xuan C. Mitochondrial membrane potential and reactive oxygen species in cancer stem cells. *Fam Cancer*. 2015;14(1):19–23. <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9757-9>
15. Sullivan LB, Chandel NS. Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Metabol Cancer*. 2014;2:17. <https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-17>
16. Corbet C, Pinto A, Martherus R, Santiago de Jesus JP, Polet F, Feron O. Acidosis drives the reprogramming of fatty acid metabolism in cancer cells through changes in mitochondrial and histone acetylation. *Cell Metab*. 2016;24(2):311–323. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.003>
17. Moon DO. The role of calcium in orchestrating apoptosis in cancer: a mitochondrial perspective. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):8982. <https://doi.org/10.3390/ijms24108982>
18. Pinton P, Giorgi C, Siviero R, Zecchini E, Rizzuto R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca^{2+} transfer in the control of apoptosis. *Oncogene*. 2008 Oct 27;27(50):6407–6418. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.308>
19. Patergnani S, Danese A, Bouhamida E, Aguiari G, Previati M, Pinton P, Giorgi C. Various Aspects of Calcium Signaling in the Regulation of Apoptosis, Autophagy, Cell Proliferation, and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 6;21(21):8323. <https://doi.org/10.3390/ijms21218323>
20. Eckenrode EF, Yang J, Velmurugan GV, Foscett JK, White C. Apoptosis protection by Mcl-1 and Bcl-2 modulation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-dependent Ca^{2+} signaling. *J Biol Chem*. 2010 Apr 30;285(18):13678–13684. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.096040>
21. Chang MJ, Zhong F, Lavik AR, Parys JB, Berridge MJ, Distelhorst CW. Feedback regulation mediated by Bcl-2 and DARPP-32 regulates inositol 1,4,5-trisphosphate receptor phosphorylation and promotes cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jan 21;111(3):1186–1191. <https://doi.org/10.1073/pnas.1323098111>
22. Vervloessem T, Kerkhofs M, La Rovere RM, Sneyers F, Parys JB, Bultynck G. Bcl-2 inhibitors as anti-cancer therapeutics: The impact of and on calcium signaling. *Cell Calcium*. 2018 Mar;70:102–116. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.05.014>
23. Andreu-Fernandez V, Sancho M, Genoves A, Lucendo E, Todt F, Lauterwasser J, et al. The Bax transmembrane domain interacts with Bcl-2 pro-survival proteins in biological membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(2):310–315. <https://doi.org/10.1073/pnas.1612322114>
24. Ramesh P, Medema JP. BCL-2 family deregulation in colorectal cancer: potential for BH3 mimetics in therapy. *Apoptosis*. 2020;25(5-6):305–320. <https://doi.org/10.1007/s10495-020-01601-9>
25. Cui J, Placzek WJ. Post-Transcriptional regulation of anti-apoptotic BCL2 family members. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):308. <https://doi.org/10.3390/ijms19010308>
26. Lindner AU, Salvucci M, Morgan C, Monsefi N, Resler AJ, Cremona M, et al. BCL-2 system analysis identifies high-risk colorectal cancer patients. *Gut*. 2017;66(12):2141–2148. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312287>
27. Xu L, Xie Q, Qi L, Wang C, Xu N, Liu W, et al. Bcl-2 overexpression reduces cisplatin cytotoxicity by decreasing ER-mitochondrial Ca^{2+} signaling in SKOV3 cells. *Oncol Rep*. 2018;39(3):985–992. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6164>
28. Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing effect of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biology*. 2019;20(1):175–193. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8>
29. Rana R, Huire RS, Kant R, Chauhan K, Sharma S, Yashavardhan MH, et al. Cytochrome C as a potential clinical marker for diagnosis and treatment of glioma. *Front Oncol*. 2022;12:960787. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.960787>
30. Morse PT, Arroum T, Wan J, Pham L, Vaishnav A, Bell J, et al. Phosphorylations and Acetylations of Cytochrome c Control Mitochondrial Respiration, Mitochondrial Membrane Potential, Energy, ROS, and Apoptosis. *Cells*. 2024;13(6):493. <https://doi.org/10.3390/cells13060493>
31. Culpage HA, Wang J, Morse PT, Zurek MP, Turner AA, Khobeir A, et al. Cytochrome c phosphorylation: control of electron flow in the mitochondrial electron transport chain and apoptosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2020;121:105704. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105704>
32. Cheng TS, Hong K, Eiki YW, Yuan S, Eiki KW. Near-atomic structure of the active human apoptosome. *eLife*. 2016;5:e17755. <https://doi.org/10.7554/eLife.17755>

33. Kalkavan H, Chen MJ, Crawford JC, Quarato G, Fitzgerald P, Tait SWG, Goding CR, Green DR. Sublethal cytochrome c release generates drug-tolerant persister cells. *Cell*. 2022 Sep 1;185(18):3356–3374.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.025>
34. González-Arzola C, Díaz-Quintana A, Bernardo-García N, Martínez-Fábregas J, Rivero-Rodríguez F, Casado-Combreras MA, et al. Nuclear-translocated mitochondrial cytochrome c releases the nucleophosmin-sequestered tumor suppressor ARF by altering nucleolar fluid-phase partitioning. *Nat Struct Mol Biol*. 2022 Oct;29(10):1024–1036. <https://doi.org/10.1038/s41594-022-00842>
35. Kalpage HA, Bazylianska V, Recanatì MA, Fite A, Liu J, Wan J, et al. Tissue-specific regulation of cytochrome c by post-translational modifications: respiration, the mitochondrial membrane potential, ROS, and apoptosis. *FASEB J*. 2019;33(2):1540–1553. <https://doi.org/10.1096/fj.201801417R>
36. Novo N, Romero-Tamayo S, Marcuello C, Boneta S, Blasco-Machin I, Velazquez-Campoy A, et al. A platform protein for degradosome assembly: apoptosis-inducing factor as an efficient nuclease involved in chromatinolysis. *PNAS Nexus*. 2022;2(2):pgac312. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgac312>
37. Norberg E, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondrial regulation of cell death: processing of apoptosis-inducing factor (AIF). *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;396(1):95–100. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.163>
38. Sorrentino L, Calogero AM, Pandini V, Vanoni MA, Sevrioukova IF, Aliverti A. Key role of the adenylate moiety and integrity of the adenylate-binding site for the NAD(+)/H binding to mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Biochemistry*. 2015;54(47):6996–7009. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00898>
39. Sorrentino L, Cossu F, Milani M, Aliverti A, Mastrangelo E. Structural bases of the altered catalytic properties of a pathogenic variant of apoptosis inducing factor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;490(3):1011–1017. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.156>
40. Brosey CA, Ho C, Long WZ, Singh S, Burnett K, Hura GL, et al. Defining NADH-Driven allostery regulating apoptosis-inducing factor. *Structure*. 2016;24(12):2067–2079. <https://doi.org/10.1016/j.str.2016.09.012>
41. Novo N, Ferreira P, Medina M. The apoptosis-inducing factor family: Moonlighting proteins in the crosstalk between mitochondria and nuclei. *IUBMB Life*. 2021;73(3):568–581. <https://doi.org/10.1002/iub.2390>
42. Dixon-Murray E, Nedara K, Mojtahedi N, Tokatlidis K. The Mia40/CHCHD4 oxidative folding system: regulation of redox processes and signaling in the mitochondrial intermembrane space. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(4):592. <https://doi.org/10.3390/antiox10040592>
43. Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBio-Medicine*. 2018 Apr;30:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>
44. Wischhof L, Scifo E, Ehninger D, Bano D. AIFM1 beyond cell death: An overview of this OXPHOS-inducing factor in mitochondrial diseases. *EBioMedicine*. 2022 Sep;83:104231. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104231>

References

1. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(3):262–274. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(21\)00426-x](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00426-x)
2. Kit OI, Dzhenkova EA, Mirzoyan EA, Gevorgyan YuA, Sagakyants AB, Timoshkina NN, et al. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(2):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>
3. Abancens M, Bustos V, Harvey H, McBryan J, Harvey BJ. Sexual Dimorphism in Colon Cancer. *Front Oncol*. 2020 Dec 9;10:607909. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.607909>
4. Wu Z, Xiao C, Long J, Huang W, You F, Li X. Mitochondrial dynamics and colorectal cancer biology: mechanisms and potential targets. *Cell Comm Sig*. 2024;22(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01490-4>
5. Zhang L, Yu J. Role of apoptosis in colon cancer biology, therapy, and prevention. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2013 Dec;9(4):10. <https://doi.org/10.1007/s11888-013-0188-z>
6. Kit OI, Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Kaplieva IV, Goncharova AS, et al. Processes of mitochondrial self-organization in experimental tumor growth with chronic neurogenic pain. *Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences*. 2019;2(202):97–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-2-97-105>
7. Ramachandran A, Madesh M, Balasubramanian KA. Apoptosis in the intestinal epithelium: its relevance in normal and pathophysiological conditions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Feb;15(2):109–120. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02059.x>
8. Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(2):85–100. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0173-8>
9. Egorova MV, Afanasyev SA. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *Siberian Medical Journal*. 2011;26(1–1):22–28. (In Russ.).
10. Gureev AP, Kokina AV, Syromyatnikov MYu, Popov VN. Optimization of methods for the mitochondria isolation from different mice tissues. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2015;4:61–65. (In Russ.).

11. Carew JS, Huang P. Mitochondrial defects in cancer. *Mol Cancer*. 2002;1:9. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-1-9>
12. Lagadinou ED, Sach A, Callahan K, Rossi RM, Nearing SJ, Minhajuddin M, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively kills quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cells*. 2013;12(3):329–341. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.12.013>
13. Panov A, Orynbayeva Z. Bioenergetic and antiapoptotic properties of mitochondria from cultured human prostate cancer cell lines PC-3, DU145 and LNCaP. *PLoS One*. 2013;8(8):e72078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072078>
14. Zhang BB, Wang DG, Guo FF, Xuan C. Mitochondrial membrane potential and reactive oxygen species in cancer stem cells. *Fam Cancer*. 2015;14(1):19–23. <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9757-9>
15. Sullivan LB, Chandel NS. Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Metabol Cancer*. 2014;2:17. <https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-17>
16. Corbet C, Pinto A, Martherus R, Santiago de Jesus JP, Polet F, Feron O. Acidosis drives the reprogramming of fatty acid metabolism in cancer cells through changes in mitochondrial and histone acetylation. *Cell Metab*. 2016;24(2):311–323. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.003>
17. Moon DO. The role of calcium in orchestrating apoptosis in cancer: a mitochondrial perspective. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):8982. <https://doi.org/10.3390/ijms24108982>
18. Pinton P, Giorgi C, Siviero R, Zecchini E, Rizzuto R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca^{2+} transfer in the control of apoptosis. *Oncogene*. 2008 Oct 27;27(50):6407–6418. <https://doi.org/10.1038/ncr.2008.308>
19. Patergnani S, Danese A, Bouhamida E, Aguiari G, Previati M, Pinton P, Giorgi C. Various Aspects of Calcium Signaling in the Regulation of Apoptosis, Autophagy, Cell Proliferation, and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 6;21(21):8323. <https://doi.org/10.3390/ijms21218323>
20. Eckenrode EF, Yang J, Velmurugan GV, Foscett JK, White C. Apoptosis protection by Mcl-1 and Bcl-2 modulation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-dependent Ca^{2+} signaling. *J Biol Chem*. 2010 Apr 30;285(18):13678–13684. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.096040>
21. Chang MJ, Zhong F, Lavik AR, Parys JB, Berridge MJ, Distelhorst CW. Feedback regulation mediated by Bcl-2 and DARPP-32 regulates inositol 1,4,5-trisphosphate receptor phosphorylation and promotes cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jan 21;111(3):1186–1191. <https://doi.org/10.1073/pnas.1323098111>
22. Vervloessem T, Kerkhofs M, La Rovere RM, Sneyers F, Parys JB, Bultynck G. Bcl-2 inhibitors as anti-cancer therapeutics: The impact of and on calcium signaling. *Cell Calcium*. 2018 Mar;70:102–116. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.05.014>
23. Andreu-Fernandez V, Sancho M, Genoves A, Lucendo E, Todt F, Lauterwasser J, et al. The Bax transmembrane domain interacts with Bcl-2 pro-survival proteins in biological membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(2):310–315. <https://doi.org/10.1073/pnas.1612322114>
24. Ramesh P, Medema JP. BCL-2 family deregulation in colorectal cancer: potential for BH3 mimetics in therapy. *Apoptosis*. 2020;25(5-6):305–320. <https://doi.org/10.1007/s10495-020-01601-9>
25. Cui J, Placzek WJ. Post-Transcriptional regulation of anti-apoptotic BCL2 family members. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):308. <https://doi.org/10.3390/ijms19010308>
26. Lindner AU, Salvucci M, Morgan C, Monsefi N, Resler AJ, Cremona M, et al. BCL-2 system analysis identifies high-risk colorectal cancer patients. *Gut*. 2017;66(12):2141–2148. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312287>
27. Xu L, Xie Q, Qi L, Wang C, Xu N, Liu W, et al. Bcl-2 overexpression reduces cisplatin cytotoxicity by decreasing ER-mitochondrial Ca^{2+} signaling in SKOV3 cells. *Oncol Rep*. 2018;39(3):985–992. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6164>
28. Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing effect of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biology*. 2019;20(1):175–193. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8>
29. Rana R, Huire RS, Kant R, Chauhan K, Sharma S, Yashavardhan MH, et al. Cytochrome C as a potential clinical marker for diagnosis and treatment of glioma. *Front Oncol*. 2022;12:960787. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.960787>
30. Morse PT, Arroum T, Wan J, Pham L, Vaishnav A, Bell J, et al. Phosphorylations and Acetylations of Cytochrome c Control Mitochondrial Respiration, Mitochondrial Membrane Potential, Energy, ROS, and Apoptosis. *Cells*. 2024;13(6):493. <https://doi.org/10.3390/cells13060493>
31. Culpaga HA, Wang J, Morse PT, Zurek MP, Turner AA, Khobeir A, et al. Cytochrome c phosphorylation: control of electron flow in the mitochondrial electron transport chain and apoptosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2020;121:105704. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105704>
32. Cheng TS, Hong K, Eiki YW, Yuan S, Eiki KW. Near-atomic structure of the active human apoptosome. *eLife*. 2016;5:e17755. <https://doi.org/10.7554/eLife.17755>
33. Kalkavan H, Chen MJ, Crawford JC, Quarato G, Fitzgerald P, Tait SWG, Goding CR, Green DR. Sublethal cytochrome c release generates drug-tolerant persister cells. *Cell*. 2022 Sep 1;185(18):3356–3374.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.025>
34. González-Arzola C, Díaz-Quintana A, Bernardo-García N, Martínez-Fábregas J, Rivero-Rodríguez F, Casado-Combreras MA, et al. Nuclear-translocated mitochondrial cytochrome c releases the nucleophosmin-sequestered tumor suppressor ARF by altering nucleolar fluid-phase partitioning. *Nat Struct Mol Biol*. 2022 Oct;29(10):1024–1036. <https://doi.org/10.1038/s41594-022-00842>

35. Kalpage HA, Bazylianska V, Recanati MA, Fite A, Liu J, Wan J, et al. Tissue-specific regulation of cytochrome c by post-translational modifications: respiration, the mitochondrial membrane potential, ROS, and apoptosis. *FASEB J.* 2019;33(2):1540–1553. <https://doi.org/10.1096/fj.201801417R>
36. Novo N, Romero-Tamayo S, Marcuello C, Boneta S, Blasco-Machin I, Velazquez-Campoy A, et al. A platform protein for degradosome assembly: apoptosis-inducing factor as an efficient nuclease involved in chromatinolysis. *PNAS Nexus.* 2022;2(2):pgac312. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgac312>
37. Norberg E, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondrial regulation of cell death: processing of apoptosis-inducing factor (AIF). *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(1):95–100. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.163>
38. Sorrentino L, Calogero AM, Pandini V, Vanoni MA, Sevrioukova IF, Aliverti A. Key role of the adenylate moiety and integrity of the adenylate-binding site for the NAD(+)/H binding to mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Biochemistry.* 2015;54(47):6996–7009. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00898>
39. Sorrentino L, Cossu F, Milani M, Aliverti A, Mastrangelo E. Structural bases of the altered catalytic properties of a pathogenic variant of apoptosis inducing factor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;490(3):1011–1017. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.156>
40. Brosey CA, Ho C, Long WZ, Singh S, Burnett K, Hura GL, et al. Defining NADH-Driven allosteric regulating apoptosis-inducing factor. *Structure.* 2016;24(12):2067–2079. <https://doi.org/10.1016/j.str.2016.09.012>
41. Novo N, Ferreira P, Medina M. The apoptosis-inducing factor family: Moonlighting proteins in the crosstalk between mitochondria and nuclei. *IUBMB Life.* 2021;73(3):568–581. <https://doi.org/10.1002/iub.2390>
42. Dixon-Murray E, Nedara K, Mojtahedi N, Tokatlidis K. The Mia40/CHCHD4 oxidative folding system: regulation of redox processes and signaling in the mitochondrial intermembrane space. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(4):592. <https://doi.org/10.3390/antiox10040592>
43. Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBioMedicine.* 2018 Apr;30:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>
44. Wischhof L, Scifo E, Ehninger D, Bano D. AIFM1 beyond cell death: An overview of this OXPHOS-inducing factor in mitochondrial diseases. *EBioMedicine.* 2022 Sep;83:104231. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104231>

Информация об авторах:

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

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

Ильченко Сергей Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1, заместитель генерального директора по образовательной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>, SPIN: 2396-8795, AuthorID: 705986, Scopus Author ID: 57201300417

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, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

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, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

Петрова 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, Researcher ID WoS: AAE-4168-2022

Верескунова Александра Алексеевна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Трепитати 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, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

Белошапкина Галина Григорьевна – аспирант отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Аракелова Алина Юрьевна – аспирант отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2739-1307>, SPIN: 2942-3694, AuthorID: 1259008

Газиев Умар Мухмадович – врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6501-1147>, SPIN: 3483-9294, AuthorID: 960917

Санамьянц Сергей Владимирович – врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5687-6229>

Быкадорова Оксана Владимировна – врач функциональной диагностики 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 функциональной диагностики 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 – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of RAS, General Director, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, Researcher ID: U-2241-2017

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Centre 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, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Sergey A. Ilchenko – Cand. Sci. (Medicine), oncologist of the Abdominal Oncology Department № 1, Deputy Director General for Educational Activities, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>, SPIN: 2396-8795, AuthorID: 705986, Scopus Author ID: 57201300417

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

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, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

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, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

Yulia A. Petrova – 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, Researcher ID WoS: AAE-4168-2022

Aleksandra A. Vereskunova – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

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, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

Galina G. Beloshapkina – postgraduate student of the Department of Abdominal Oncology №1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Alina Yu. Arakelova – postgraduate student of the Department of Abdominal Oncology №1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2739-1307>, SPIN: 2942-3694, AuthorID: 1259008

Umar M. Gaziev – oncologist of the Department of Abdominal Oncology №1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6501-1147>, SPIN: 3483-9294, AuthorID: 960917

Sergey V. Sanamyants – oncologist of the Department of Abdominal Oncology №1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5687-6229>

Oksana V. Bykadorova – MD, doctor of functional diagnostics, 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, doctor of functional diagnostics, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9902-0487>

Участие авторов:

Кит О. И. – научное руководство;
 Франциянц Е. М. – научное руководство, написание текста, анализ и интерпретация данных;
 Ильченко С. А. – проверка критически важного интеллектуального содержания;
 Бандовкина В. А. – написание текста, анализ и интерпретация данных;
 Нескубина И. В. – итоговые выводы;
 Шихлярова А. И. – научное редактирование;
 Петрова Ю. А. – техническое редактирование;
 Верескунова А. А. – оформление библиографии;
 Трепитакки Л. К. – техническое редактирование;
 Белошапкина Г. Г. – оформление библиографии;
 Аракелова А. Ю. – доработка текста, анализ и интерпретация данных;
 Газиев У. М. – доработка текста, анализ и интерпретация данных;
 Санамянц С. В. – проверка критически важного интеллектуального содержания;
 Быкадорова О. В. – анализ и интерпретация данных;
 Сердюкова Е. В. – анализ и интерпретация данных.
 Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – scientific editing.
 Frantsiyants E. M. – scientific supervision, writing, data analysis and interpretation.
 Ilchenko S. A. – checking for critical intellectual content.
 Bandovkina V. A. – writing text, analyzing and interpreting data.
 Neskubina I. V. – final conclusions.
 Shikhlyarova A. I. – scientific editing.
 Petrova Yu. A. – technical editing.
 Trepitaki L. K. – technical editing.
 Vereskunova A. A. – bibliography design.
 Beloshapkina G. G. – bibliography design.
 Arakelova A. Yu. – text revision, analyzing and interpreting data;
 Gaziev U. M. – text revision, analyzing and interpreting data;
 Sanamyants S. V. – checking for critical intellectual content.
 Bykadorova O. V. – analyzing and interpreting data.
 Serdyukova E. V. – analyzing and interpreting data.
 All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Динамика содержания тиоредоксина 1, тиоредоксинредуктазы 1 и глутатион-S-трансферазы Pi в селезенке и печени крыс в латентный период роста и метастазирования саркомы C45

Е. И. Сурикова^{1✉}, Е. М. Франциянц¹, И. В. Каплиева¹, И. В. Нескубина¹, Е. Г. Шакарян²,
А. В. Снежко^{1,2}, Е. Н. Колесников¹, В. А. Бандовкина¹, Л. К. Трепитаки¹, Ю. А. Петрова¹,
Н. С. Лесовая¹, М. А. Енгибарян¹, В. Л. Волкова¹

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

² Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ sunsur2000@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить динамику содержания тиоредоксина 1 (Trx1), тиоредоксинредуктазы 1 (TR1), глутатион-S-трансферазы Pi (GST Pi) в селезенке и печени крыс в латентный период роста и метастазирования C45 (1–2 недели после перевивки опухоли).

Материалы и методы. Эксперимент проведен на белых нелинейных самцах крыс ($n = 28$). Создавали модель гематогенного метастазирования в печень, перевивая саркому 45 (C45) в селезенку, предварительно дислоцированную под кожу за 3 нед. до этого. Группы: 1-я – интактная ($n = 7$), 2-я – контрольная – селезенка дислоцирована под кожу ($n = 7$), 3-я – крысы через 1 нед. ($n = 7$) и 4-я – крысы через 2 нед. ($n = 7$) после перевивки C45 в селезенку, дислоцированную под кожу. В гомогенатах селезенки и печени методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли содержание Trx1, TR1, GST Pi.

Результаты. В 1-й группе уровень Trx1 и TR1 в печени выше в 8,3 и 3,4 раза ($p \leq 0,01$), чем в селезенке, а уровень GST Pi не различался. Во 2-й группе отмечен более высокий TR1 в селезенке и более низкие Trx1 и TR1 в печени, чем в 1-й группе. В селезенке в 3-й группе Trx1 и TR1 возросли и в 4-й группе были выше, чем в 1-й в 1,7 ($p \leq 0,05$) и 5,5 ($p \leq 0,001$) раза соответственно, а GST Pi была ниже в среднем в 2,3 раза ($p \leq 0,05$) в 3-й и 4-й группах, чем в 1-й. В печени в 3-й группе Trx1 и TR1 были ниже в 4,6 и 1,8 раза ($p \leq 0,001$), чем в 1-й, в 4-й группе Trx1 сохранялся более низким (в 2,9 раза, $p \leq 0,01$), а TR1 восстанавливалась до уровня в 1-й группе, как и GST Pi.

Заключение. Очевидна исходно большая значимость Trx-системы для гомеостаза печени, чем селезенки. В латентный период роста и метастазирования C45 в селезенке отмечалась активация антиоксидантной и редокс-регулирующей функций Trx-системы, а в печени – ее подавление, нарушающее антиоксидантный и редокс-гомеостаз органа. Активность процессов детоксикации и глутатионилирования, регулируемые GST Pi, в латентный период в селезенке снижалась, а в печени соответствовала уровню в интактном органе. Результаты отражают возможный механизм формирования дисбаланса в защитных метаболических системах печени в латентный период метастазирования, формируя почву для него.

Ключевые слова:

злокачественные опухоли, метастазирование, латентный период, экспериментальная модель, саркома 45, селезенка, печень, тиоредоксин 1, тиоредоксинредуктаза 1, глутатион-S-трансфераза Pi, редокс-регуляция

Для цитирования: Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Шакарян Е. Г., Снежко А. В., Колесников Е. Н., Бандовкина В. А., Трепитаки Л. К., Петрова Ю. А., Лесовая Н. С., Енгибарян М. А., Волкова В. Л. Динамика содержания тиоредоксина 1, тиоредоксинредуктазы 1 и глутатион-S-трансферазы Pi в селезенке и печени крыс в латентный период роста и метастазирования саркомы C45. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(1): 40-51. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-3> EDN: WHSPFS

Для корреспонденции: 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

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

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Соблюдение этических стандартов: при выполнении данного исследования все манипуляции с лабораторными животными проводились в соответствии с положениями Хельсинкской декларации об этических принципах медицинских исследований, директивой 2010/63/EU от 22.09.2010 г. по защите животных, используемых для научных целей. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 14/23 от 14.09.2023 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 23.10.2024; одобрена после рецензирования 21.02.2025; принята к публикации 04.03.2025.

© Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Шакарян Е. Г., Снежко А. В., Колесников Е. Н., Бандовкина В. А., Трепитаки Л. К., Петрова Ю. А., Лесовая Н. С., Енгибарян М. А., Волкова В. Л., 2025

Dynamics of thioredoxin 1, thioredoxin reductase 1 and glutathione-S-transferase Pi content in the spleen and liver of rats during the latent period of growth and metastasis of sarcoma C45

E. I. Surikova¹✉, E. M. Frantsiyants¹, I. V. Kaplieva¹, I. V. Neskubina¹, E. G. Shakaryan², A. V. Snezhko^{1,2}, E. N. Kolesnikov¹, V. A. Bandovkina¹, L. K. Trepitaki¹, Yu. A. Petrova¹, N. S. Lesovaya¹, M. A. Engibaryan¹, V. L. Volkova¹

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

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ sunsur2000@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To examine the dynamics of the content of thioredoxin 1 (Trx1), thioredoxin reductase 1 (TR1), and glutathione-S-transferase Pi (GST Pi) in the spleen and liver during the latent period of growth and metastasis of C45, which occurs approximately one to two weeks after tumor transplantation.

Materials and methods. The experiment was conducted on 28 male rats of a white, nonlinear strain. A model of hematogenous metastasis to the liver was created by transplanting sarcoma 45 (C45) into the spleen, which was previously dislocated under the skin three weeks prior to the commencement of the experiment. The experimental Groups were as follows: Group 1 ($n = 7$) comprised intact rats; Group 2 ($n = 7$) comprised rats in which the spleen was dislocated under the skin; Group 3 ($n = 7$) comprised rats one week later; and Group 4 ($n = 7$) comprised rats two weeks later. In each case, the rats had undergone transplantation of C45 into the spleen, which had been dislocated under the skin. The concentrations of Trx1, TR1, and GST Pi were quantified in spleen and liver homogenates through the use of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. Group 1 exhibited a significantly elevated ($p \leq 0.01$) Trx1 and TR1 level in the liver, at 8.3 and 3.4 times higher, respectively, in comparison to the spleen. Conversely, the GST Pi level did not demonstrate a notable discrepancy between the two organs. Group 2 exhibited elevated TR1 levels in the spleen and diminished TR1 and Trx1 levels in the liver relative to Group 1. In Group 3, spleen Trx1 and TR1 increased, while in Group 4, these levels were elevated by 1.7 ($p \leq 0.05$) and 5.5 ($p \leq 0.001$) times, respectively, compared to Group 1. Additionally, Group 4 exhibited lower GST Pi levels on average by 2. The results demonstrated a statistically significant increase in Trx1 and TR1 levels in Groups 3 and 4, with a threefold increase ($p \leq 0.05$) in Groups 3 and 4 compared to Group 1. In the liver, Trx1 and TR1 levels were found to be 4.6 and 1.8 times lower ($p \leq 0.001$) in Group 3 compared to Group 1. In Group 4, Trx1 remained lower (2.9 times, $p \leq 0.01$), while TR1 levels were restored to the level observed in Group 1, along with GST Pi.

Conclusion. The initially greater significance of the Trx system for liver homeostasis than that of the spleen is obvious. During the latent period of C45 growth and metastasis, the antioxidant and redox-regulating functions of the Trx system were activated in the spleen, while in the liver, it was inhibited, disrupting the antioxidant and redox homeostasis of the organ. The activity of detoxification and glutathionylation processes regulated by GST Pi decreased in the latent period in the spleen, while in the liver it corresponded to the level in the intact organ. The results reflect the possible mechanism of an imbalance in the protective metabolic systems of the liver during the latent period of metastasis, forming the basis for it.

Keywords:

malignant tumors, metastasis, latent period, experimental model, sarcoma 45, spleen, liver, thioredoxin 1, thioredoxin reductase 1, glutathione-S-transferase Pi, redox regulation

For citation: Surikova E. I., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Shakaryan E. G., Snezhko A. V., Kolesnikov E. N., Bandovkina V. A., Trepitaki L. K., Petrova Yu. A., Lesovaya N. S., Engibaryan M. A., Volkova V. L. Dynamics of thioredoxin 1, thioredoxin reductase 1 and glutathione-S-transferase Pi content in the spleen and liver of rats during the latent period of growth and metastasis of sarcoma C45. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(1): 40-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-3> EDN: WHSPFS

For correspondence: 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

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

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Compliance with ethical standards: during this study, all manipulations with laboratory animals were carried out in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration on Ethical Principles of Medical Research, Directive 2010/63/EC of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The study was approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health (Protocol No. 14/23 dated 14.09.2023).

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 23.10.2024; approved after reviewing 21.02.2025; accepted for publication 04.03.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Метастатическое поражение печени – наиболее частое опухолевое поражение этого органа, встречающееся до 30 раз чаще, чем гепатоцеллюлярная карцинома. До 70 % больных с злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта, поджелудочной, молочной, предстательной желез, легких, мочевого пузыря, меланомы при постановке диагноза имеют метастазы в печень (одиночные/множественные), а у значительного числа больных после противоопухолевого лечения развиваются метастазы в печень. Метастатическое поражение печени ухудшает прогноз, уменьшает эффективность противоопухолевого лечения и выживаемость больных [1, 2]. В связи с этим, сохраняется важность понимания механизмов метастазирования в печень – метаболически очень активный, полифункциональный орган, имеющий сложный клеточный состав, уникальную иммунную систему. Ключевой ее особенностью является иммунотолерантный/противовоспалительный иммунный статус при постоянно активированном состоянии иммунных клеток печени в связи с воздействием низких концентраций различных антигенов [3, 4]. Физиология здоровой печени характеризуется цикличностью иммуногенного и иммунотолерантного состояний, баланс которых биохимически поддерживается через жесткий контроль окислительных процессов и создание восстановительной среды, обеспечивающей чувствительность механизмов редокс-регуляции [5, 6]. Система редокс-контроля связана со всеми основными клеточными программами, модулируя сигналы выживания клеток, а дисбаланс в ней приводит к окислительно-восстановительному стрессу, вносящему значительный вклад в патогенез тяжелых заболеваний печени, в том числе первичное и вторичное опухолевое поражение. Воздействие на механизмы редокс-контроля в патологически измененной печени в настоящее время рассматривается как основа новых терапевтических стратегий, поэтому необходимо более глубокое понимание их функционирования в здоровом и патологически измененном органе [7].

В поддержании восстановительной среды участвует высокое молярное соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона, обеспечиваемое глутатионредуктазой (GR), при этом важную роль играет и множество других тиолсодержащих компонентов системы редокс-регуляции, например, пероксиредоксины, тиоредоксины (Trx), глутаредоксины [5, 8].

Trx является многофункциональным белком, тиоловые группы в активном центре которого участвуют в циклических реакциях окисления-восстановления, например, при детоксикации перекиси водорода H_2O_2

системой «пероксиредоксины – тиоредоксины – глутаредоксины – восстановленный глутатион» или при восстановлении тиоловых групп в белках в процессе редокс-сигналикации. Окисленная форма Trx восстанавливается специфическим НАДФН-зависимым ферментом тиоредоксинредуктазой (TR) или при его недостатке глутаредоксином, таким образом обеспечивая связь с системой «восстановленный глутатион/глутатионредуктаза». Система Trx/глутатион является центральной метаболической системой удаления или модификации эндогенных электрофильных соединений, в частности активных форм кислорода (АФК), и ключевым редокс-компонентом, участвующим в реакциях дитиол-дисульфидного обмена с множеством белков, контролируя основные сигнально-каталитические функции клетки в ответ на изменения редокс-состояния при различных физиологических условиях [9]. Trx является воспалительно-индуцируемым белком, действующим как внутриклеточно – в цитозоле (Trx1) и в митохондриях (Trx2), так и внеклеточно. Участвуя в поддержании редокс-гомеостаза, в модуляции факторов транскрипции, система Trx играет важную роль не только в антиоксидантной защите, но и в иммунном ответе, в регуляции программ гибели клеток, их пролиферации и синтезе ДНК. Модуляция экспрессии гена Trx или активности Trx различными механизмами может вызывать переход клеток и органов от физиологического состояния к патологическим, способствуя развитию злокачественных опухолей, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Важным посредником клеточной детоксикации и регуляции редокс-гомеостаза является глутатион-S-трансфераза Pi (GST Pi), осуществляющая соединение глутатиона с молекулами многочисленных субстратов (гидрофобными, электрофильными промежуточными продуктами метаболизма, продуктами окислительного стресса), тем самым снижая их токсичность и облегчая экспорт из клетки, а также модифицируя макромолекулы белков (S-глутатионилирование), таким образом защищая их активные тиоловые группы от воздействия окислительного стресса и участвуя в поддержании редокс-гомеостаза [10]. Кроме этих каталитических функций GST, в частности классы pi и mu, через прямое взаимодействие с c-Jun N-терминальной киназой 1 (JNK1) и киназой, регулирующей сигнал апоптоза (ASK1) участвует в регуляции стресс-индуцированных сигнальных путей, которые управляют пролиферацией и апоптозом клеток, связывая лиганды, активирующие эти клеточные программы в условиях стресса [11, 12]. Исследования показали, что GST Pi экспрессируется в многочисленных опухолях и тесно связана с канцерогенезом и резистентностью к химиотерапии [11].

Механизмы развития сложных патологических процессов, в том числе онкологического, исследуются с использованием экспериментального моделирования различных клинических ситуаций [13]. Ранее нами для изучения этапов метастазирования была создана экспериментальная модель метастазирования в печень саркомы 45 (C45), растущей в селезенке, дислоцированной под кожу, в которой опухоль появляется на 5-й, а метастазы в печени – на 7-й неделе после трансплантации опухолевых клеток [1]. На этой модели в латентный период роста и метастазирования опухоли (1–2 недели после трансплантации опухоли) была показана одновременная активация окислительных процессов в селезенке и печени и неполноценность антиоксидантной защиты в печени, что проявлялось противоположно направленными изменениями содержания антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и увеличением уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), в частности малонового диальдегида. Такие изменения могут способствовать формированию прооксидантных условий, подготавливая почву для метастазирования [14]. Все сказанное обуславливает важность оценки срока возникновения и выраженности нарушений механизмов редокс-контроля в патогенезе метаболических нарушений, приводящих к возникновению метастазов. Т.е. важно определить, является ли редокс-контроль патогномичным фактором развития метастазов в печень.

Цель исследования – изучить динамику содержания Trx1, TR1, GST Pi в селезенке и печени крыс в латентный период роста и метастазирования C45 (1–2 недели после перевивки опухоли).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводили с использованием нелинейных белых самцов крыс ($n = 28$) массой 180–220 г разведения собственного вивария. Использовали созданную ранее модель гематогенного метастазирования в печень опухоли, перевитой в селезенку, предварительно дислоцированную под кожу брюшной стенки. Через 3 нед. после операции по дислокации селезенки в нее инокулировали 0,1 мл суспензии клеток злокачественной опухоли C45 в концентрации 1 млн клеток в 1 мл физиологического раствора [15]. Исходный штамм C45 был получен из банка опухолевых штаммов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). Материал для перевивки получали на 12–16-е сутки подкожного роста C45 у крыс. Ранее было установлено, что в селезенке опухоль появляется через 5 нед., а метастатические узлы в печени – через 7 нед. после перевивки [1].

Экспериментальные группы: интактная ($n = 7$) – 1-я группа; контрольная – прооперированные животные через 3 нед. после дислокации селезенки под кожу ($n = 7$) – 2-я группа; основная – крысы с перевитой C45 в дислоцированную под кожу селезенку ($n = 14$) – 3 и 4-я группы. Животным контрольной группы эвтаназию проводили через 3 нед. после дислокации селезенки, животным основной группы – через 1 нед. (3-я группа, $n = 7$) и 2 нед. (4-я группа, $n = 7$) после перевивки C45 в селезенку, т.е. в латентный период роста и метастазирования опухоли. При некропсии извлекали селезенку и печень, из них готовили на льду 10 % гомогенаты с использованием 0,1 М калий-фосфатного буфера (pH 7,4), содержащего 0,1 % Твин-20 и 1 % бычьего сывороточного альбумина. В гомогенатах методом ИФА определяли содержание Trx1 (BioVendor, Чехия), TR1 (AbFrontier, Республика Корея), GST Pi (Immunodiagnostik, Германия), анализатор TECAN infinite F50 (Австрия).

Статистический анализ

С помощью пакета программ Statistica 6.0 проводили статистический анализ результатов. Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро – Уилка, значимость различий – t -критерий Стьюдента, критический уровень значимости $p \leq 0,05$. В таблице 1 данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика ряда изученных показателей редокс-состояния в органе-опухоленосителе (селезенке) и в органе-мишени (печени) в латентный период метастазирования опухоли представлены в таблице 1. Следует обратить внимание на то, что у интактных крыс уровень некоторых показателей различался в селезенке и печени: в печени было выше содержание Trx1 и TR1 в 8,3 и 3,4 раза ($p < 0,01$) соответственно, чем в селезенке, а содержание GST Pi статистически значимо не различалось. В контрольной группе, т.е. через 3 нед. после дислокации селезенки под кожу – перед перевивкой опухоли, в селезенке изменялся только уровень TR1 – возрастал в 2,1 раза по сравнению с уровнем в интактной группе, в то время как в печени отмечен более низкий уровень Trx1 и TR1 в среднем в 2,8 раза и GST Pi в 1,8 раза ($p = 0,0669$), чем в интактной группе.

В основной группе в селезенке через 1 нед. после перевивки опухоли содержание Trx1 было выше в 2,8 раза, чем у интактных животных, снижаясь через 2 нед. до уровня в контроле. При этом содержание TR1 возрастало в 1,6 раза через 1 нед. и в 5,5 раза через 2 нед. после перевивки. Динамика содержания

GST Pi была противоположной – отмечено его снижение в среднем в 1,5 и 2,5 раза соответственно через 1 и 2 нед. после перевивки по сравнению с уровнем в интактной и контрольной группах.

В основной группе в печени через 1 нед. после перевивки опухоли содержание Trx1 и TR1 было ниже в 4,6 и 1,8 раза соответственно, чем в интактной группе, а через 2 нед. сохранялся более низкий уровень Trx1 – в 2,9 раза, а уровень TR1 восстанавливался до значений в интактной группе. Содержание GST Pi увеличилось в среднем в 2,4 раза по сравнению с уровнем в контрольной группе, достигнув уровня у интактных крыс.

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что дислокация селезенки под кожу (контрольная группа) не вызывает статистически значимых изменений содержания Trx1 и GST Pi, но приводит к статистически значимому увеличению содержания TR1 в селезенке, одновременно с этим в печени происходит значимое снижение содержания всех изученных ферментов. Через 1 нед. после перевивки опухоли селезенка характеризовалась более высоким, чем у интактных крыс, содержанием Trx1 и TR1 (на уровне

не в контрольной группе), содержание GST Pi было ниже, чем в контроле, при этом в печени сохранялся более низкий, чем у интактных крыс, уровень Trx1 и TR1 (на уровне в контрольной группе), а уровень GST Pi значительно увеличивался по сравнению с контрольной группой. Через 2 нед. в селезенке содержание Trx1 было ниже, чем на предыдущем сроке, но выше, чем в интактной группе, уровень TR1 был максимально высоким за весь период наблюдения, а GST Pi, наоборот, максимально низким. Одновременно в печени сохранялось низкое содержание Trx1, высокое содержание GST Pi и возрастало содержание TR1 до уровня у интактных крыс.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует понимание центральной роли печени в адаптации организма к стрессу, что связано с изменением метаболизма и функциональности органа в ответ на меняющиеся входные (с током крови) сигналы. В связи с этим для поддержания гомеостаза в печени усиливаются метаболические процессы, направленные на ограничение

Таблица 1. Динамика ряда показателей редокс-состояния в селезенке и печени крыс в латентный период роста и метастазирования саркомы 45

Table 1. Dynamics of several indicators of the redox state in the spleen and liver of rats during the latent period of growth and sarcoma 45 metastasis

Показатели/ Группы	Интактная группа / Intact group, <i>n</i> = 7	Контрольная группа / Control group, <i>n</i> = 7	Основная группа – после перевивки опухоли / The main group – after tumor grafting	
			через 1 нед / in 1 week, <i>n</i> = 7	через 2 нед / in 2 weeks, <i>n</i> = 7
Селезенка / Spleen				
Trx 1, нг/г ткани / Trx 1, ng/g of tissue	1,15 ± 0,16	1,98 ± 0,53	3,24 ± 0,27 <i>p</i> ₁ = 0,0000 <i>p</i> ₂ = 0,0278	2,01 ± 0,34 <i>p</i> ₁ = 0,0205
TR1, нг/г ткани / TR1, ng/g of tissue	0,82 ± 0,05	1,76 ± 0,38 <i>p</i> ₁ = 0,0152	1,31 ± 0,22 <i>p</i> ₁ = 0,0253	4,52 ± 0,55 <i>p</i> ₁ = 0,0000 <i>p</i> ₂ = 0,0007
GST Pi, нг/г ткани / GST Pi, ng/g of tissue	9,10 ± 1,53	7,22 ± 0,97	5,44 ± 0,65 <i>p</i> ₂ = 0,0767	3,21 ± 0,24 <i>p</i> ₁ = 0,0013 <i>p</i> ₂ = 0,0009
Печень/ Liver				
Trx 1, нг/г ткани / Trx 1, ng/g of tissue	9,53 ± 1,84	3,29 ± 1,09 <i>p</i> ₁ = 0,0064	2,05 ± 0,46 <i>p</i> ₁ = 0,0010	3,32 ± 0,88 <i>p</i> ₁ = 0,0051
TR1, нг/г ткани / TR1, ng/g of tissue	2,76 ± 0,26	1,05 ± 0,20 <i>p</i> ₁ = 0,0001	1,53 ± 0,16 <i>p</i> ₁ = 0,0008	2,79 ± 0,81 <i>p</i> ₂ = 0,0295
GST Pi, нг/г ткани/ GST Pi, ng/g of tissue	6,35 ± 1,79	3,45 ± 0,22 <i>p</i> ₁ = 0,0669	8,78 ± 1,77 <i>p</i> ₂ = 0,0057	8,06 ± 2,36 <i>p</i> ₂ = 0,0378

Примечание: статистически значимые отличия от показателя: ¹ – в интактной группе, ² – в контрольной группе ($p < 0,05–0,001$).

Note: statistically significant differences from the indicator: ¹ – in the intact group, ² – in the control group ($p < 0,05–0,001$).

и ликвидацию патологических изменений в органе, связанных с нарушением баланса цитокинов и активацией локальной иммунной системы печени [4]. Длительное воздействие на печень и нарушения регуляции активированных иммунных механизмов приводят к хроническому воспалению, активации свободнорадикального окисления (СРО), связанному с нарушением процессов редокс-регуляции – патофизиологической основе хронических заболеваний печени различной этиологии, в том числе и канцерогенеза [4, 16]. Нарушения в других органах, например, пищеварительной системы, селезенки, почек, легких, часто сопровождаются метаболическими изменениями в печени, что обусловлено анатомическими и функциональными связями между этими органами. Являясь крупнейшим иммунным органом, селезенка производит множество цитокинов, которые транспортируются в печень кровью [4].

Ранее было показано, что даже спустя 3 нед. после изменения локализации селезенки – ее дислокации под кожу – в ткани печени отмечались изменения в содержании ряда гормонов, биогенных аминов, различных факторов роста, изменения в фибринолитической системе [1]. В тех же условиях в селезенке наблюдалась некоторая активация процессов СРО, а в печени при этом не было отмечено значимых изменений содержания продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы 1 и глутатионпероксидазы 1, за исключением значительного снижения содержания GR, что говорит о сохранении контроля над СРО в печени при вероятном дисбалансе в системе глутатиона, поддержание восстановленной формы которого обеспечивает GR [14]. Восстановленный глутатион обладает прямым антиоксидантным действием, а его высокий уровень играет ключевую роль в поддержании восстановительной среды и чувствительности путей редокс-сигналикации в печени. При этом установлено, что система глутатиона тесно взаимодействует с тиоредоксиновой системой в процессе восстановления тиоловых групп [17]. В целом эти результаты свидетельствуют об изменении метаболических процессов в печени на фоне длительных изменений в функционально связанном с ней органе.

В нашем исследовании показано, что дислокация селезенки под кожу сопровождается только более высоким содержанием TR1 в ткани селезенки, что обеспечивает регенерацию окисленной формы Trx1, который, как и глутатион, может оказывать прямое антиоксидантное действие. Эти результаты подтверждают предположение об усилении процессов СРО в ткани селезенки при изменении ее локализации [14]. Наши результаты показали, что одновременно с изменениями в селезенке в печени крыс отмечалось снижение содержания Trx1 и TR1. Эти из-

менения в совокупности со снижением уровня GR в печени, показанные нами в работе [14], вероятно, можно расценить как уменьшение активности второй линии антиоксидантной защиты органа, что может обусловить усиление восприимчивости к процессам СРО и изменение редокс-состояния печени [8, 18].

Установлена роль системы Trx в регуляции редокс-чувствительных сигнальных путей и защите клетки от воздействия окислительного стресса, приводящего в итоге к апоптозу, а изменение экспрессии гена Trx или модуляция активности белка может вызвать переход клеток и органов от физиологического состояния к патологии. Однако до сих пор степень вклада системы Trx в сигнальные каскады клетки мало изучена [9, 19]. Обнаружено, что у мышиных эмбрионов с конститутивным нокаутом гена Trx1 наблюдалась ранняя эмбриональная летальность, что связано со значительной потерей пролиферативной способности [19]. Аналогичное снижение пролиферации (без признаков активации апоптоза) всех типов клеток было обнаружено и у эмбрионов с дефицитом TR1, но при этом развитие продолжалось, сопровождаясь уменьшением размера эмбриона и резким дисморфогенезом большинства органов [19]. Однако, как было установлено в работе Prigge J. R. и соавт., органоспецифичный тройной нокаут генов Trx1, TR1 и GR в печени вызывал гиперпролиферацию гепатоцитов, что объяснялось возможностью компенсаторной активации синтеза глутатиона, обеспечивающего необходимый синтез дезоксирибонуклеотидов [20].

Гомеостаз клеток обеспечивается реакциями восстановления дисульфидов (окисленных тиолов) белков в цитозоле. При дефиците цитозольных дисульфидредуктаз (TR1 и GR) в печени активируется неканонический (альтернативный) механизм восстанавливающей способности и стратегия выживания, основанная на гиперпролиферации и быстром обороте клеток, т.е. раковый фенотип, как предположили авторы [20].

В свете этих данных интересно показанное в нашем исследовании более низкое, чем у здоровых крыс, содержание в ткани печени Trx1 и TR1 и показанное ранее снижение GR [14] у крыс с дислокацией селезенки, а также на протяжении 2 нед. после перевивки в нее опухоли, что, вероятно, может в течение длительного периода создавать условия, благоприятствующие пролиферации.

Однако дефицит системы Trx1/TR1 может противоположным образом сказываться на состоянии иммунной системы: модели со специфичным для Т-клеток нокаутом TR1 показали недостаточность их пролиферации, связанной с нарушением целого ряда механизмов и путей, имеющих ключевое значение для активации и выживания Т-клеток [19], а также важность TR1 как регулятора воспаления печени и ак-

тивации макрофагов [21]. На модели специфичного для печени дефицита TR1 исследователи Iverson S. V. и соавт. отмечали подавление липогенных генов и накопление гликогена в печени, что свидетельствовало об изменении энергетического метаболизма. Кроме этого наблюдалась активация механизмов синтеза глутатиона, вероятно, обуславливающая усиление способности к детоксикации, которая обеспечивает защиту в условиях активации окислительных процессов. Такие метаболические изменения являются адаптивными и могут способствовать повышению устойчивости печени в определенных патологических состояниях [22].

Детоксикация и удаление окисленных биомолекул связаны с третьей линией антиоксидантной защиты, представленной, в частности, пулом ферментов GST [8]. Важной функцией этого фермента является ковалентная конъюгация глутатиона с токсичными электрофильными соединениями, которые затем выводятся из организма, и с остатками цистеина белков, обеспечивая их защиту в окислительной среде через обратимое образование смешанных дисульфидов (S-глутатионилирование) [23, 24].

В нашем исследовании обнаружено, что после дислокации селезенки в ее ткани не происходило значимых изменений содержания фермента детоксикации GST Pi, однако в печени оно статистически значимо снижалось уже на этом этапе.

Помимо защитной роли S-глутатионилирование обеспечивает регуляцию функционирования различных белков: например, модифицированная форма белка теплового шока 70 (Hsp70) имитирует состояние связывания субстрата, а модифицированный фермент глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH) теряет свою активность [24]. Приведенные примеры демонстрируют значимость снижения активности процесса S-глутатионилирования в печени, т.к. GAPDH является одним из ключевых ферментов гликолиза (процесс производства энергии), а также выполняет множество клеточных функций, не связанных с гликолизом [25], а Hsp70 – стресс-белок, один из основных компонентов системы цитопroteкции, оказывает стимулирующее воздействие на ряд компонентов врожденного иммунитета, действуя как «сигнал опасности» для организма, участвуя в регуляции активности локальной иммунной системы [26]. Таким образом, можно предположить, что выявленное в нашем исследовании уменьшение содержания GST Pi в печени при дислокации селезенки под кожу может способствовать ослаблению активности S-глутатионилирования ряда белков, изменяя их функциональность и создавая условия для активации защитных программ и изменения метаболического состояния печени.

Известно, что TR1 является единственным восстанавливающим Trx1 ферментом, поэтому сохранение баланса в содержании этих двух белков необходимо для поддержания функциональности Trx1 [19]. При этом TR1 обладает широкой субстратной специфичностью в отношении, например, ряда тиол-содержащих белков и небелковых субстратов (дегидроаскорбат, липоевая кислота, убихинон, цитохром C и пр.), в связи с чем увеличение содержания TR1 способствует усилению антиоксидантной защиты клеток вследствие активации CPO [27].

Среди наших результатов обращает на себя внимание, что в селезенке через 1 и 2 нед. после инокуляции в нее C45 наблюдалось более высокое содержание Trx1 и одновременно длительное увеличение содержания TR1 как в контрольной группе, так и через 1 нед. и максимально выраженное через 2 нед. после инокуляции C45 по сравнению с уровнем у здоровых (интактных) крыс. Зная об иерархической природе редокс-цепи от TR1 к Trx1 и Trx-зависимым восстановительным ферментам (пероксиредуктазам, рибонуклеотидредуктазе, метионинсульфоксидредуктазе) [28, 29], можно предположить, что в срок через 1 и 2 нед. после инокуляции C45 в селезенке происходит активация восстановления пероксидов (детоксикация АФК), рибонуклеотидов (синтез нуклеиновых кислот), редокс-чувствительных факторов транскрипции (AP-1, NF-κB, p21, p53, HIF-1 альфа и пр.) и ключевых сигнальных белков-регуляторов апоптоза (ASK1, PTEN). В связи с вышесказанным, выявленные нами изменения содержания TR1 и Trx1 в селезенке подтверждают предположение об активации воспаления и CPO в ней в результате внесения чужеродного материала (опухолевых клеток), высказанное нами в работе [14]. При этом в печени, анатомически и функционально связанной с селезенкой, после инокуляции C45 уже с 1-й недели отмечается рост содержания GST Pi, и через 2 нед. – восстановление содержания TR1 и GST Pi до уровня у здоровых крыс, что можно расценить как восстановление детоксикационной и антиоксидантной активности в печени. Однако высокое содержание продуктов ПОЛ, низкое содержание GR [14] и Trx1 в печени на этих сроках может свидетельствовать о сохранении дисбаланса в тиолзависимой системе, возможно, истощении ряда звеньев антиоксидантной защиты в результате активации CPO и усилении воспалительного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют об исходно большей значимости Trx-системы для гомеостаза печени, чем селезенки, что обусловлено сложной функциональ-

ностью печени и ее локальной иммунной системы, а также значительной метаболической активностью органа. Дислокация селезенки под кожу не вызывает значительных изменений изученных показателей редокс-состояния в селезенке, за исключением роста содержания TR1, но одновременно с этим приводит к значительному снижению содержания всех изученных ферментов в печени, функционально с ней связанной. Вероятно, это может повлечь за собой изменение редокс-состояния и метаболического состояния печени еще до внесения в организм опухолевых клеток и способствовать дисбалансу в про- и противовоспалительных механизмах, ослабляя иммунную защиту органа. В латентный период роста и метастазирования C45 в селезенке нарастают изменения в содержании редокс-регулирующих факторов, видимо, отражая

процессы активации восстановления пероксидов (детоксикация АФК), рибонуклеотидов (синтез нуклеиновых кислот), редокс-чувствительных факторов транскрипции, а также ослабления активности процессов тиолдисульфидной регуляции. В эти же сроки в печени (мишень метастазирования) сохраняется низкое содержание Trx1 и TR1 и высокое GST P1, вероятно свидетельствуя о длительном подавлении антиоксидантной и редокс-регулирующей функций Trx-системы и активации защитно-регуляторного S-глутатионилирования. В целом, результаты подтверждают и дополняют полученные ранее данные об активации СРО и неполноценности антиоксидантной защиты в селезенке (органе-опухоленосителе) и печени (мишени метастазирования), о формировании метаболического состояния, благоприятствующего развитию опухоли и метастазов.

Список источников

- Каплиева И. В., Франциянц Е. М., Кит О. И. Патогенетические аспекты метастатического поражения печени (экспериментальное исследование). М.: Общество с ограниченной ответственностью «Кредо»; 2022, 356 с. EDN: <https://elibrary.ru/CCLUYR>
- Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Бондаренко О. К., Дашков А. В. Современные хирургические стратегии лечения метастатического колоректального рака (обзор литературы). Южно-Российский онкологический журнал. 2024;5(3):102–110. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-3-9>
- Ahmed O, Robinson MW, O'Farrelly C. Inflammatory processes in the liver: divergent roles in homeostasis and pathology. *Cell Mol Immunol*. 2021 Jun;18(6):1375–1386. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00639-2>
- Zhang S, Lu S, Li Z. Extrahepatic factors in hepatic immune regulation. *Front Immunol*. 2022 Aug 16;13:941721. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941721>
- Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Ferrigno A, Berardo C. Changes in Glutathione Content in Liver Diseases: An Update. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Feb 28;10(3):364. <https://doi.org/10.3390/antiox10030364>
- Parlar YE, Ayar SN, Cagdas D, Balaban YH. Liver immunity, autoimmunity, and inborn errors of immunity. *World J Hepatol*. 2023 Jan 27;15(1):52–67. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i1.52>
- Lee J, Kim J, Lee R, Lee E, Choi TG, Lee AS, et al. Therapeutic strategies for liver diseases based on redox control systems. *Biomed Pharmacother*. 2022 Dec;156:113764. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113764>
- Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2499–2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
- Oberacker T, Kraft L, Schanz M, Latus J, Schricker S. The Importance of Thioredoxin-1 in Health and Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2023 May 11;12(5):1078. <https://doi.org/10.3390/antiox12051078>
- Mazari AMA, Zhang L, Ye ZW, Zhang J, Tew KD, Townsend DM. The Multifaceted Role of Glutathione S-Transferases in Health and Disease. *Biomolecules*. 2023 Apr 18;13(4):688. <https://doi.org/10.3390/biom13040688>
- Dong SC, Sha HH, Xu XY, Hu TM, Lou R, Li H. et al. Glutathione S-transferase π: a potential role in antitumor therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Oct 23;12:3535–3547. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169833>
- Zhang J, Ye Z-W, Singh S, Townsend DM, Tew KD. An evolving understanding of the S-glutathionylation cycle in pathways of redox regulation. *Free. Radic. Biol. Med*. 2018;120:204–216. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.038>
- Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Трепитакки Л. К., и др. Моделирование первично-множественных злокачественных опухолей в эксперименте. Южно-Российский онкологический журнал. 2022;3(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>
- Франциянц Е. М., Сурикова Е. И., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Шакарян Э. Г., Снежко А. В., и др. Динамика свободно-радикальных окислительных процессов в латентный период экспериментального метастазирования в печень. Уральский медицинский журнал. 2024;23(5):89–103. <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.89>
- Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Evstratova OF. A method for reproduction of metastases in the liver. *Bull Exp Biol Med*. 2014 Oct;157(6):773–775. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2664-0>

16. Seen S. Chronic liver disease and oxidative stress - a narrative review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;15(9):1021–1035. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1949289>
17. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*. 2016 Jun;95:27–42. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028>
18. Santacroce G, Gentile A, Soriano S, Novelli A, Lenti MV, Di Sabatino A. Glutathione: Pharmacological aspects and implications for clinical use in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Mar 22;10:1124275. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1124275>
19. Shcholak T, Eftekharpour E. Insights into the Multifaceted Roles of Thioredoxin-1 System: Exploring Knockout Murine Models. *Biology (Basel)*. 2024 Mar 12;13(3):180. <https://doi.org/10.3390/biology13030180>
20. Prigge JR, Coppo L, Martin SS, Ogata F, Miller CG, Bruschwein MD, et al. Hepatocyte Hyperproliferation upon Liver-Specific Co-disruption of Thioredoxin-1, Thioredoxin Reductase-1, and Glutathione Reductase. *Cell Rep*. 2017 Jun 27;19(13):2771–2781. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.019>
21. Shearn CT, Anderson AL, Miller CG, Noyd RC, Devereaux MW, Balasubramaniyan N, et al. Thioredoxin reductase 1 regulates hepatic inflammation and macrophage activation during acute cholestatic liver injury. *Hepatol Commun*. 2023 Jan 10;7(1):e0020. <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000020>
22. Iverson SV, Eriksson S, Xu J, Prigge JR, Talago EA, Meade TA, et al. A Txnrd1-dependent metabolic switch alters hepatic lipogenesis, glycogen storage, and detoxification. *Free Radic Biol Med*. 2013 Oct;63:369–380. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.028>
23. Singh RR, Reindl KM. Glutathione S-Transferases in Cancer. *Antioxidants*. 2021;10(5):701. <https://doi.org/10.3390/antiox10050701>
24. Georgiou-Siafis SK, Tsiftoglou AS. The Key Role of GSH in Keeping the Redox Balance in Mammalian Cells: Mechanisms and Significance of GSH in Detoxification via Formation of Conjugates. *Antioxidants*. 2023;12(11):1953. <https://doi.org/10.3390/antiox12111953>
25. Косова А. А., Ходырева С. Н., Лаврик О. И. Роль глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH) в репарации ДНК. *Биохимия*. 2017;82(6):859–872.
26. Гарбуз Д. Г., Зацепина О. Г, Евгеньев М. Б. Основной стрессовый белок человека (HSP70) как фактор белкового гомеостаза и цитокин-подобный регулятор. *Молекулярная биология*. 2019;53(2):200–217. <https://doi.org/10.1134/S0026898419020058>
27. Lee S, Kim SM, Lee RT. Thioredoxin and thioredoxin target proteins: from molecular mechanisms to functional significance. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Apr 1;18(10):1165–1207. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4322>
28. Chakraborty S, Sircar E, Bhattacharyya C, Choudhuri A, Mishra A, Dutta S. et al. S-Denitrosylation: A Crosstalk between Glutathione and Redoxin Systems. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Sep 28;11(10):1921. <https://doi.org/10.3390/antiox11101921>
29. Zhang J, Li X, Zhao Z, Cai W, Fang J. Thioredoxin Signaling Pathways in Cancer. *Antioxid Redox Signal*. 2023 Feb;38(4-6):403–424. <https://doi.org/10.1089/ars.2022.0074>

References

1. Kaplieva IV, Frantsiyants EM, Kit OI. Pathogenetic aspects of metastatic liver damage (experimental study). Moscow: "Kredo" Publ., 2022, 356 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/CCLUYR>
2. Kit OI, Gevorkyan YuA, Soldatkina NV, Kolesnikov VE, Bondarenko OK, Dashkov AV. Modern strategy of metastatic colorectal cancer treatment (literature review). *South Russian Journal of Cancer*. 2024;5(3):102–110. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-3-9>
3. Ahmed O, Robinson MW, O'Farrelly C. Inflammatory processes in the liver: divergent roles in homeostasis and pathology. *Cell Mol Immunol*. 2021 Jun;18(6):1375–1386. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00639-2>
4. Zhang S, Lu S, Li Z. Extrahepatic factors in hepatic immune regulation. *Front Immunol*. 2022 Aug 16;13:941721. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941721>
5. Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Ferrigno A, Berardo C. Changes in Glutathione Content in Liver Diseases: An Update. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Feb 28;10(3):364. <https://doi.org/10.3390/antiox10030364>
6. Parlar YE, Ayar SN, Cagdas D, Balaban YH. Liver immunity, autoimmunity, and inborn errors of immunity. *World J Hepatol*. 2023 Jan 27;15(1):52–67. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i1.52>
7. Lee J, Kim J, Lee R, Lee E, Choi TG, Lee AS, et al. Therapeutic strategies for liver diseases based on redox control systems. *Biomed Pharmacother*. 2022 Dec;156:113764. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113764>
8. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2499–2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
9. Oberacker T, Kraft L, Schanz M, Latus J, Schricker S. The Importance of Thioredoxin-1 in Health and Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2023 May 11;12(5):1078. <https://doi.org/10.3390/antiox12051078>
10. Mazari AMA, Zhang L, Ye ZW, Zhang J, Tew KD, Townsend DM. The Multifaceted Role of Glutathione S-Transferases in Health and Disease. *Biomolecules*. 2023 Apr 18;13(4):688. <https://doi.org/10.3390/biom13040688>

11. Dong SC, Sha HH, Xu XY, Hu TM, Lou R, Li H. et al. Glutathione S-transferase π : a potential role in antitumor therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Oct 23;12:3535–3547. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169833>
12. Zhang J, Ye Z-W, Singh S, Townsend DM, Tew KD. An evolving understanding of the S-glutathionylation cycle in pathways of redox regulation. *Free. Radic. Biol. Med.* 2018;120:204–216. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.038>
13. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bandoikina VA, Surikova EI, Neskubina IV, Treptaki LK, et al. Modeling of multiple primary malignant tumors in experiment. *South Russian Journal of Cancer.* 2022;3(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>
14. Frantsiyants EM, Surikova EI, Kaplieva IV, Neskubina IV, Shakaryan EG, Snezhko AV, et al. Dynamics of Free Radical Oxidative Processes During the Latent Period of Experimental Metastasizing to the Liver. *Ural Medical Journal.* 2024;23(5):89–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.89>
15. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Treptaki LK, Evstratova OF. A method for reproduction of metastases in the liver. *Bull Exp Biol Med.* 2014 Oct;157(6):773–775. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2664-0>
16. Seen S. Chronic liver disease and oxidative stress - a narrative review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Sep;15(9):1021–1035. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1949289>
17. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med.* 2016 Jun;95:27–42. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028>
18. Santacroce G, Gentile A, Soriano S, Novelli A, Lenti MV, Di Sabatino A. Glutathione: Pharmacological aspects and implications for clinical use in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne).* 2023 Mar 22;10:1124275. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1124275>
19. Shcholak T, Eftekharpour E. Insights into the Multifaceted Roles of Thioredoxin-1 System: Exploring Knockout Murine Models. *Biology (Basel).* 2024 Mar 12;13(3):180. <https://doi.org/10.3390/biology13030180>
20. Prigge JR, Coppo L, Martin SS, Ogata F, Miller CG, Bruschwein MD, et al. Hepatocyte Hyperproliferation upon Liver-Specific Co-disruption of Thioredoxin-1, Thioredoxin Reductase-1, and Glutathione Reductase. *Cell Rep.* 2017 Jun 27;19(13):2771–2781. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.019>
21. Shearn CT, Anderson AL, Miller CG, Noyd RC, Devereaux MW, Balasubramanian N, et al. Thioredoxin reductase 1 regulates hepatic inflammation and macrophage activation during acute cholestatic liver injury. *Hepatol Commun.* 2023 Jan 10;7(1):e0020. <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000020>
22. Iverson SV, Eriksson S, Xu J, Prigge JR, Talago EA, Meade TA, et al. A Txnrd1-dependent metabolic switch alters hepatic lipogenesis, glycogen storage, and detoxification. *Free Radic Biol Med.* 2013 Oct;63:369–380. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.028>
23. Singh RR, Reindl KM. Glutathione S-Transferases in Cancer. *Antioxidants.* 2021;10(5):701. <https://doi.org/10.3390/antiox10050701>
24. Georgiou-Siafis SK, Tsiftoglou AS. The Key Role of GSH in Keeping the Redox Balance in Mammalian Cells: Mechanisms and Significance of GSH in Detoxification via Formation of Conjugates. *Antioxidants.* 2023;12(11):1953. <https://doi.org/10.3390/antiox12111953>
25. Kosova AA, Khodyreva SN, Lavrik OI. Role of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) in DNA repair. *Biochemistry (Moscow).* 2017;82(6):643–654.
26. Garbuz DG, Zatsepina OG, Evgenev MB. The major human stress protein HSP70 as a factor of protein homeostasis and a cytokine-like regulator. *Molecular Biology.* 2019;53(2):176–191. <https://doi.org/10.1134/s0026898419020058>
27. Lee S, Kim SM, Lee RT. Thioredoxin and thioredoxin target proteins: from molecular mechanisms to functional significance. *Antioxid Redox Signal.* 2013 Apr 1;18(10):1165–1207. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4322>
28. Chakraborty S, Sircar E, Bhattacharyya C, Choudhuri A, Mishra A, Dutta S. et al. S-Denitrosylation: A Crosstalk between Glutathione and Redoxin Systems. *Antioxidants (Basel).* 2022 Sep 28;11(10):1921. <https://doi.org/10.3390/antiox11101921>
29. Zhang J, Li X, Zhao Z, Cai W, Fang J. Thioredoxin Signaling Pathways in Cancer. *Antioxid Redox Signal.* 2023 Feb;38(4-6):403–424. <https://doi.org/10.1089/ars.2022.0074>

Информация об авторах:

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, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: 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: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: 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, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Surikova E. I.[✉], Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Shakaryan E. G., Snezhko A. V., Kolesnikov E. N., Bandovkina V. A., Trepitaki L. K., Petrova Yu. A., Lesovaya N. S., Engibaryan M. A., Volkova V. L. Dynamics of thiorodoxin 1, thiorodoxin reductase 1 and glutathione-S-transferase Pi content in the spleen and liver of rats during the latent period of growth and metastasis of sarcoma C45

Шакарян Элионора Григорьевна – аспирант кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3589-2115>

Снежко Александр Владимирович – д.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135

Колесников Евгений Николаевич – д.м.н., доцент, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457, Scopus Author ID: 57190297598

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, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

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, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

Петрова 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, Researcher ID WoS: AAE-4168-2022

Лесовая Наталья Сергеевна – младший 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/0000-0001-5686-8659>, SPIN: 6995-9917, Author ID: 706102, Scopus Author ID: 57218210795, Researcher ID WoS: AAS-2717-2020

Енгибарян Марина Александровна – д.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>, SPIN: 1764-0276, Author ID: 318503, Scopus Author ID: 57046075800

Волкова Виктория Львовна – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5793-968X>, SPIN: 8289-6300, AuthorID: 290072

Information about authors:

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, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

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

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre 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, Researcher ID WoS: 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, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Elionora G. Shakaryan – PhD student, Oncology department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3589-2115>

Aleksandr V. Snezhko – Dr. Sci. (Medicine), Surgeon at the Abdominal Oncology Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; assistant of the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135

Evgeniy N. Kolesnikov – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457, Scopus Author ID: 57190297598

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

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, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

Сурикова Е. И.[✉], Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Шакарян Е. Г., Снежко А. В., Колесников Е. Н., Бандовкина В. А., Трепитики Л. К., Петрова Ю. А., Лесовая Н. С., Енгибарян М. А., Волкова В. Л. Динамика содержания тиоредоксина 1, тиоредоксинредуктазы 1 и глутатион-S-трансферазы Р1 в селезенке и печени крыс в латентный период роста и метастазирования саркомы С45

Yulia A. Petrova – 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, Researcher ID WoS: AAE-4168-2022

Nataliya S. Lesovaya – Junior Research at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>, SPIN: 6995-9917, Author ID: 706102, Scopus Author ID: 57218210795, Researcher ID WoS: AAS-2717-2020

Marina A. Engibaryan – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Head and Neck Tumors Department National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>, SPIN: 1764-0276, Author ID: 318503, Scopus Author ID: 57046075800

Viktoriya L. Volkova – Cand. Sci. (Medicine), MD, Oncologist at the Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5793-968X>, SPIN: 8289-6300, AuthorID: 290072

Участие авторов:

Сурикова Е. И. – анализ и интерпретация результатов, написание текста;
Франциянц Е. М. – научное руководство и концепция исследования, разработка методологии, научное редактирование;
Каплиева И. В. – разработка методологии, дизайн эксперимента, научное редактирование;
Нескубина И. В. – анализ и интерпретация результатов, доработка текста;
Шакарян Э. Г. – подбор литературы, оформление библиографии;
Снежко А. В. – концепция исследования, научное редактирование;
Колесников Е. Н. – концепция исследования, научное редактирование;
Бандовкина В. А. – анализ и интерпретация результатов, научное редактирование;
Трепитики Л. К. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных;
Петрова Ю. А. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных;
Лесовая Н. С. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных;
Енгибарян М. А. – концепция исследования, научное редактирование;
Волкова В. Л. – концепция исследования, научное редактирование.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Surikova E. I. – analysis and interpretation of results, text writing;
Frantsiyants E. M. – scientific guidance and research concept, methodology development, scientific editing;
Kaplieva I. V. – methodology development, experiment design, scientific editing;
Neskubina I. V. – analysis and interpretation of the results, revision of the text;
E. G. Shakaryan – selection of literature, bibliography design;
Snezhko A. V. – research concept, scientific editing;
Kolesnikov E. N. – research concept, scientific editing;
Bandovkina V. A. – analysis and interpretation of results, scientific editing;
Trepitaki L. K. – conducting an experiment, collecting and processing data;
Petrova Yu. A. – conducting an experiment, collecting and processing data;
Lesovaya N. S. – conducting an experiment, collecting and processing data;
Engibaryan M. A. – research concept, scientific editing;
Volkova V. L. – research concept, scientific editing.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Изменение гистологической структуры карциномы Герена в модели развития опухоли на фоне сахарного диабета

Е. М. Франциянц¹, А. И. Шихлярова¹, И. В. Каплиева¹, Е. И. Сурикова¹, В. А. Бандовкина¹, Ю. А. Петрова¹, И. В. Нескубина¹✉, Л. К. Трепитаки¹, Н. Д. Черярина¹, В. М. Котиева², А. А. Верескунова², А. А. Черкасова¹, О. Г. Селезнева¹, О. Е. Женило¹, О. Г. Ишонина^{1,2}, Е. И. Агаркова¹, М. Г. Ильченко¹

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

² Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Создание модели роста опухоли в матке, развивающейся на фоне сахарного диабета (СД), и изучение ее морфологических особенностей.

Материалы и методы. Модель создавали, используя самок нелинейных белых крыс массой 180–220 г ($n = 15$). Предварительно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг массы внутривенно однократно (создание СД). Через 24 ч после инъекции крысам при ксиллазин-золетиловом наркозе трансплантировали суспензию клеток карциномы Герена в рог матки. В течение 2 нед. измеряли уровень глюкозы в крови, массу тела, окружность туловища. Через 14 сут после трансплантации производили эвтаназию (ингаляция CO_2), иссекали пораженные опухолью органы брюшной полости, матку, из которых изготавливали гистологические срезы (5–7 мкм), окраска гематоксилин-эозином, осуществляли микроскопию.

Результаты. На момент трансплантации опухоли средний уровень глюкозы составил $4,6 \pm 0,4$ ммоль/л, через 24 ч – $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л, оставаясь на этом уровне до эвтаназии. В брюшной полости макроскопически определялось массивное многоузловое ослизненное опухолевое поражение матки, брыжейки и внутренних органов. Микроскопически отмечено множество плотно расположенных клеток с полиморфными гиперхромными ядрами с фигурами патологического митоза, нехарактерная для карциномы Герена значительная вакуолизация клеток, окаймление по границам узлов массой слизистых элементов. В овидукте, спаянном с опухолевыми узлами, отмечены избыточная секреция слизи, разрушение эпителия, расширение межклеточного пространства.

Заключение. На созданной модели ортотопического роста карциномы Герена в матке крыс после индукции СД аллоксаном показано, что в гипергликемической среде происходят морфологические изменения как в опухоли, отражая ее переход к более агрессивной муцинозной низкодифференцированной форме, так и в матке с глубоким повреждением овидукта. Эти изменения могут усугублять агрессивность опухолевого процесса в матке, усиливая злокачественный потенциал рака эндометрия, протекающего в условиях СД.

Ключевые слова:

рак эндометрия, сахарный диабет, экспериментальная модель, карцинома Герена, гистологические исследования, изменение дифференцировки, муцинозная форма

Для цитирования: Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Петрова Ю. А., Нескубина И. В., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Котиева В. М., Верескунова А. А., Черкасова А. А., Селезнева О. Г., Женило О. Е., Ишонина О. Г., Агаркова Е. И., Ильченко М. Г. Изменение гистологической структуры карциномы Герена в модели развития опухоли на фоне сахарного диабета. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(1): 52–64. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-4> EDN: ICGIFS

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 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, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Соблюдение этических стандартов: работа с животными проводилась в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 27.01.2023 был одобрен протокол исследования № 1/211 и от 06.02.2024 протокол № 1/219.

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 02.09.2024; одобрена после рецензирования 13.02.2025; принята к публикации 04.03.2025.

© Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Петрова Ю. А., Нескубина И. В., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Котиева В. М., Верескунова А. А., Черкасова А. А., Селезнева О. Г., Женило О. Е., Ишонина О. Г., Агаркова Е. И., Ильченко М. Г., 2025

Changes in the histological structure of Guerin's carcinoma in the model of tumor development on the background of diabetes mellitus

E. M. Frantsiyants¹, A. I. Shikhlyarova¹, I. V. Kaplieva¹, E. I. Surikova¹, V. A. Bandovkina¹, Yu. A. Petrova¹, I. V. Neskubina¹✉, L. K. Trepitaki¹, N. D. Cheryarina¹, V. M. Kotieva², A. A. Vereskunova², A. A. Cherkasova¹, O. G. Selezneva¹, O. E. Zhenilo¹, O. G. Ishonina^{1,2}, E. I. Agarkova¹, M. G. Ilchenko¹

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

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To create a model of tumor growth in the uterus in the context of diabetes mellitus (DM) and to study its morphological features.

Materials and methods. The model was created using female non-linear white rats weighing 180–220 g ($n = 15$). Alloxan was preliminarily injected at a dose of 150 mg/kg of weight intraperitoneally once (inducing DM). Twenty-four hours after injection, rats were anesthetized with xylazine-zolazepam, and a suspension of Guerin's carcinoma cells was transplanted into the uterine horn. Blood glucose levels, body weight, and trunk circumference were measured for two weeks. Fourteen days after transplantation, the rats were euthanized via CO₂ inhalation. The tumor-affected abdominal cavity organs and uterus were then dissected, and histological sections (5–7 μm) were prepared and stained with hematoxylin and eosin staining, with a following microscopic examination.

Results. At the time of tumor transplantation, the mean glucose level was 4.6 ± 0.4 mMol/L, 24 hours later it had increased to 25.4 ± 1.2 mMol/L, and it remained at this level until euthanasia. In the abdominal cavity, macroscopically, massive multinodular osseous tumor lesions of the uterus, mesentery, and internal organs were observed. Microscopically, numerous densely located cells with polymorphic hyperchromic nuclei and figures of pathological mitosis were observed, accompanied by significant vacuolization of cells that deviated from the typical characteristics of Guerin's carcinoma. Additionally, a mass of mucous elements was observed along the borders of nodules, suggestive of fringing. In the uterine tubes fused with tumor nodules, excessive mucus secretion, destruction of epithelium, and expansion of the interclavicular space were noted.

Conclusion. The constructed model of orthotopic growth of Guerin's carcinoma in the rat uterus following the induction of DM by alloxan demonstrated that in a hyperglycemic environment, morphological alterations occur in both the tumor, reflecting its transition to a more aggressive mucinous low-differentiated form, and in the uterus with substantial damage to the uterine tube. Such alterations may intensify the proclivity of tumorigenesis in the uterus in the context of DM.

Keywords:

endometrial cancer, diabetes mellitus, experimental model, Guerin's carcinoma, histologic testing, change in differentiation, mucinous form

For citation: Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Bandovkina V. A., Petrova Yu. A., Neskubina I. V., Trepitaki L. K., Cheryarina N. D., Kotieva V. M., Vereskunova A. A., Cherkasova A. A., Selezneva O. G., Zhenilo O. E., Ishonina O. G., Agarkova E. I., Ilchenko M. G. Changes in the histological structure of Guerin's carcinoma in the model of tumor development on the background of diabetes mellitus. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(1): 52–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-4> EDN: ICGIFS

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, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Compliance with ethical standards: the experiment involving laboratory animals was carried out in accordance with the rules of the The European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Directive 86/609/EEC) and the Helsinki Declaration, as well as in compliance with International Recommendations for Conducting Biomedical Research using Animals and Order No. 267 of the Russian Federation Ministry of Health dated by June 19, 2003 «On Approval of Laboratory Practice Rules». The Bioethics Commission of the National Medical Research Centre for Oncology, the Russian Federation Ministry of Health, approved study Protocol No. 1/211 dated 27.01.2023 and Protocol No. 1/219 dated 06.02.2024.

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 02.09.2024; approved after reviewing 13.02.2025; accepted for publication 04.03.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак эндометрия является одним из наиболее распространенных гинекологических злокачественных новообразований и шестым по распространенности видом рака у женщин во всем мире. Его заболеваемость заметно возросла за последние два десятилетия, демонстрируя самые высокие показатели в Северной Америке и Европе [1]. В России ежегодно регистрируется более 20–25 тыс. новых случаев рака эндометрия, и заболеваемость повторяет общемировую тенденцию к росту [2]. Большинство больных раком эндометрия имеют характерный клинический профиль, включающий высокий индекс массы тела и метаболический синдром, сопровождающийся нарушением обмена липидов и углеводов. Наличие у женщины сахарного диабета (СД) повышает риск развития рака эндометрия [3–5], причем как показано в исследовании Zabulienė L. и соавт. (2021), риск возрастал с увеличением длительности диабета и был самым высоким через более чем 10 лет после постановки диагноза СД [6]. Ряд эпидемиологических данных предполагает даже корреляционную зависимость между распространенностью СД и увеличением случаев рака эндометрия [7], а гипергликемия, по-видимому, связана с более высокой вероятностью развития рака эндометрия независимо от ожирения и может быть модификатором роста опухоли [5]. В ранее проведенных исследованиях была показана более высокая смертность больных раком эндометрия с СД по сравнению с больными без диабета [8, 9]. Зачастую плохой контроль уровня глюкозы в крови может быть важным фактором, способствующим росту опухоли у женщин с раком эндометрия [3]. Тем не менее, в современной клинической практике не существует стандартов специального лечения для больных раком эндометрия с СД, хотя контроль уровня глюкозы в крови, а также воздействие на молекулярные сигнальные пути, участвующие в метаболизме глюкозы, могут быть новой перспективой для лечения больных раком эндометрия с СД [8].

Экспериментальные модели онкологических заболеваний позволяют изучать многие патогенетические аспекты опухолевого роста и его модификацию, в частности, коморбидными заболеваниями, что невозможно исследовать в клинике [10]. Для изучения рака эндометрия доступны пять основных классов экспериментальных моделей *in vivo*, *in vitro*, которые возможно комбинировать для оценки большинства аспектов, связанных с воздействием эстрогенных и гестагенных веществ [11]. Однако нет моделей рака эндометрия, развивающегося на фоне СД. При создании экспериментальной моде-

ли онкологического заболевания человека перевиваемые опухоли могут обеспечить постановку массового эксперимента, при этом важная их особенность – относительное постоянство строения и биологических свойств штаммов перевиваемых опухолей. Востребованной в экспериментальной онкологии опухолью, поддерживаемой на крысах, является карцинома Герена, выделенная из матки беспородной белой крысы, впоследствии используемая в моделях подкожного роста. Гистологически это малодифференцированный рак, редко образующий железистоподобные структуры. Прививаемость опухоли до 90 %, в среднем 75 %. Средняя продолжительность жизни крыс-опухоленосителей – 30–40 дней. Спонтанного рассасывания опухоли не наблюдается. Карцинома Герена по своей морфологии и биологическим свойствам в значительной мере сохранила эпителиальный характер [12]. Известно, что ортотопические модели лучше моделируют клинический рак, особенно в отношении микроокружения опухоли, по сравнению с гетеротопическими подкожными моделями [13].

Цель исследования – создание модели роста опухоли в матке крыс, развивающейся на фоне сахарного диабета (СД), и изучение ее морфологических особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для создания экспериментальной модели использовали самок нелинейных белых крыс массой 180–220 г ($n = 15$), полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Работа с животными проводилась в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 2010/63/EU), с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Животных содержали в конвенциональной зоне вивария в стандартных клетках по 5 особей при температуре воздуха 22–26 °С, естественном освещении, со свободным доступом к воде и пище. Ежедневно животные получали стандартный кормовой рацион и воду. Для моделирования роста карциномы Герена в условиях СД сначала самкам крыс вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг массы внутрибрюшинно однократно (создание СД). Через 24 ч после инъекции крысам проводили операцию по трансплантации суспензии опухолевых клеток карциномы Герена в рог матки.

Процедура ортотопической трансплантации карциномы Герена в матку самок крыс

Сначала непосредственно перед операцией подготавливали суспензию опухолевых клеток: после эвтаназии самок крыс с растущей подкожно карциномой Герена в асептических условиях выделяли подкожный опухолевый узел, промывали его стерильным физиологическим раствором, иссекали кусочки жизнеспособной опухолевой ткани, имеющей серовато-розовый цвет, очищали их от оставшихся мелких участков некроза, прослойки соединительной ткани, сгустков крови. Затем полученные мелкие кусочки опухоли измельчали механическим гомогенизатором и разводили стерильным физиологическим раствором, получая суспензию клеток с концентрацией 2,5–3,5 млн клеток в 0,5 мл раствора. Подсчет опухолевых клеток производили на клеточном анализаторе ADAM II LS (Nano Entek, Korea).

После получения материала для трансплантации самкам крыс проводили оперативное вмешательство с использованием ксилазин-зоветилового наркоза – вводили внутримышечно ксиланит (ЗАО «НИТА-ФАРМ, Россия) в дозе 0,1 мл/100 г массы крысы, далее через 10–15 мин вводили золетил («Virbac», Франция) в дозе 5 мг/100 г массы крысы [14]. Через 5–7 мин после инъекции золетила, когда достигался максимальный эффект наркотизации, самкам крыс в асептических условиях проводили срединную лапаротомию – длина разреза 2 см. Операцию проводили в соответствии со способом, описанным в работе Ю. И. Бородин и соавт. [15]. Мочевой пузырь, как правило, наполненный, выводили в рану и отклоняли кпереди. Далее в рану выводили рога матки, осторожно потягивая за дольки сальника. Для предотвращения излития взвеси в брюшную полость рог матки перевязывали кетгутом. Мягким пинцетом фиксировали правый маточный рог, и в его просвет с помощью внутривенного катетера с инъекционным портом 22G (0,9 × 25 мм) вводили 0,5 мл предварительно подготовленной опухолевой взвеси.

После этого рану три раза промывали антисептическим раствором (фурациллин 1: 5000). Матку с ее рогами, мочевой пузырь, доли сальника возвращали в брюшную полость, ушивали дефект брюшины кетгутом 4/0 на атравматической игле тремя одиночными узловыми швами, таким же способом ушивали кожу. Операционный шов обрабатывали 2 % раствором H₂O₂. Повязку на рану не накладывали в связи со сложностью ее фиксации и низким риском нагноения раны в результате строгого соблюдения всех условий асептики и антисептики.

Далее в течение 2 нед. у животных измеряли содержание глюкозы в сыворотке крови. Ее высокий уровень в пределах 15–30 нМоль/л у 100 % животных свидетельствовал о развитии СД. Наблюдение за животными – измерение уровня глюкозы в крови, массы крыс, окружности туловища в области нижнего края ребер, объем потребленной пищи и воды – осуществляли в течение 14 сут после перевивки опухоли, после чего проводили эвтаназию (ингаляция CO₂). Данные по массе животных и окружности туловища представлены в таблице 1.

Производили некропсию, иссекали пораженные опухолевым ростом внутренние органы. По стандартной методике из выделенного опухолевого узла были изготовлены срединные продольные гистологические срезы толщиной 5–7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином. Микроскопию полученных гистологических препаратов осуществляли на микроскопе Leica DM LS2 (Германия), микрофотографии делали камерой Olimpus (Япония) с использованием компьютерной программы Морфотест.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 24 ч после инъекции аллоксана, т.е. на момент перевивки карциномы Герена в рог матки, у самок крыс средняя концентрация глюкозы в крови была 4,6 ± 0,4 мМоль/л, через 48 ч – 25,4 ± 1,2 мМоль/л и оставалась на этом уровне на

Таблица 1. Некоторые антропометрические показатели крыс-самок на этапах внутриматочного роста карциномы Герена
Table 1. Some anthropometric parameters of female rats at the stages of intrauterine growth of Guerin's carcinoma

Параметры / Parameters	Исходные параметры / Initial parameters	7-е сутки после внутриматочной трансплантации карциномы Герена / 7 th day after intrauterine transplantation of Guerin's carcinoma	14-е сутки после внутриматочной трансплантации карциномы Герена / 14 th day after intrauterine transplantation of Guerin's carcinoma
Масса животного, г / The animal body mass, g	224,33 ± 1,764	215,333 ± 3,712	216,5 ± 1,332
Окружность туловища, см / Trunk circumference, cm	13,5 ± 0,033	14,66 ± 0,405 <i>p</i> = 0,0420	18,1 ± 0,674 <i>p</i> = 0,0020

Примечание: *p* – статистически значимые различия по сравнению со значениями на предыдущем сроке исследования.
 Note: *p* is a statistically significant difference compared to the values at the previous study period.

протяжении всего срока наблюдения, что свидетельствует о развитии у крыс СД, на фоне которого развивалась трансплантированная в матку опухоль. В течение 14 сут после операции у самок крыс отме-

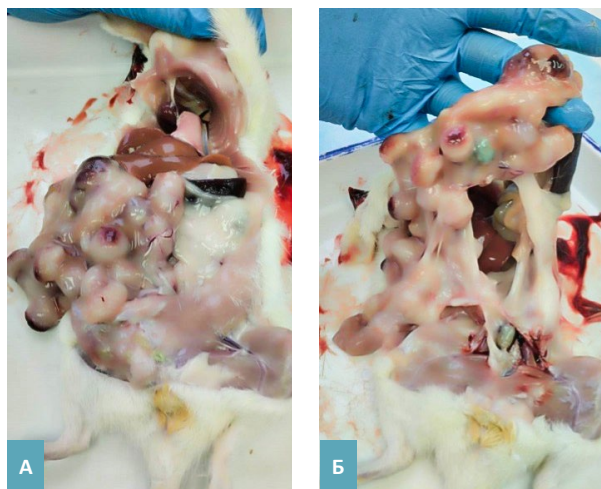


Рис. 1. Вид многоузловое опухолевое поражение с озлизиением брюшной полости крысы

Fig. 1. A type of multi-nodular tumor lesion with mucus in the abdominal cavity of the rodent

чалось увеличение окружности туловища. У крыс с перевитой после инъекции аллоксана опухолью при вскрытии брюшной полости макроскопически определялось массивное многоузловое опухолевое поражение матки, брыжейки и внутренних органов с обильным слизистым компонентом. Формирование в брюшной полости множества тесно прилегающих друг к другу узлов, исходящих из матки, представляло нетипичный локус для подкожно перевиваемой карциномы Герена (рис. 1) и свидетельствовало об агрессивном росте опухоли.

Микроскопическое исследование гистологических препаратов опухоли

Цитогистологическое исследование микропрепаратов выявило некоторые специфические особенности роста карциномы Герена в матке на фоне СД, индуцированного введением аллоксана. На микрофотографиях (рис. 2) отражена бурная злокачественная прогрессия, охватившая не только всю полость матки, но и распространившаяся на параовариальную клетчатку, органы брюшной полости, лимфоузлы.

Было отмечено значительное накопление в брюшной полости слизистого компонента, исходящего из внутриматочной конгломерации опухолевых узлов.

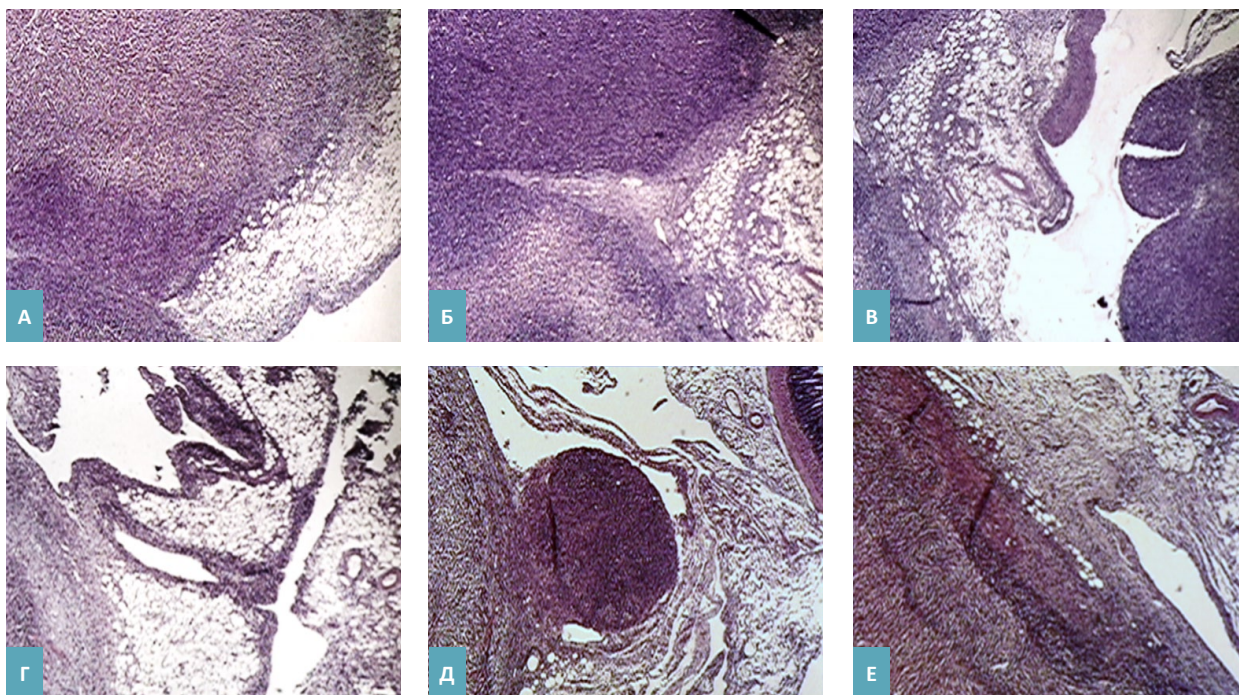


Рис. 2. Морфологическая картина опухолевых узлов карциномы Герена: А, Б – множественные тесно прилегающие узлы опухоли; В, Г – параовариальная клетчатка, окаймленная слоями злокачественных клеток; Д, Е – наполнение муцинозным содержимым соединительной ткани вокруг опухолевых узлов. Ув. ×100.

Fig. 2. Morphological picture of the tumor nodes of Guerin's carcinoma: A, Б – multiple closely adjacent tumor nodes; В, Г – periovarian tissue bordered by layers of malignant cells; Д, Е – filling of connective tissue with mucinous contents around the tumor nodes. Magnification ×100.

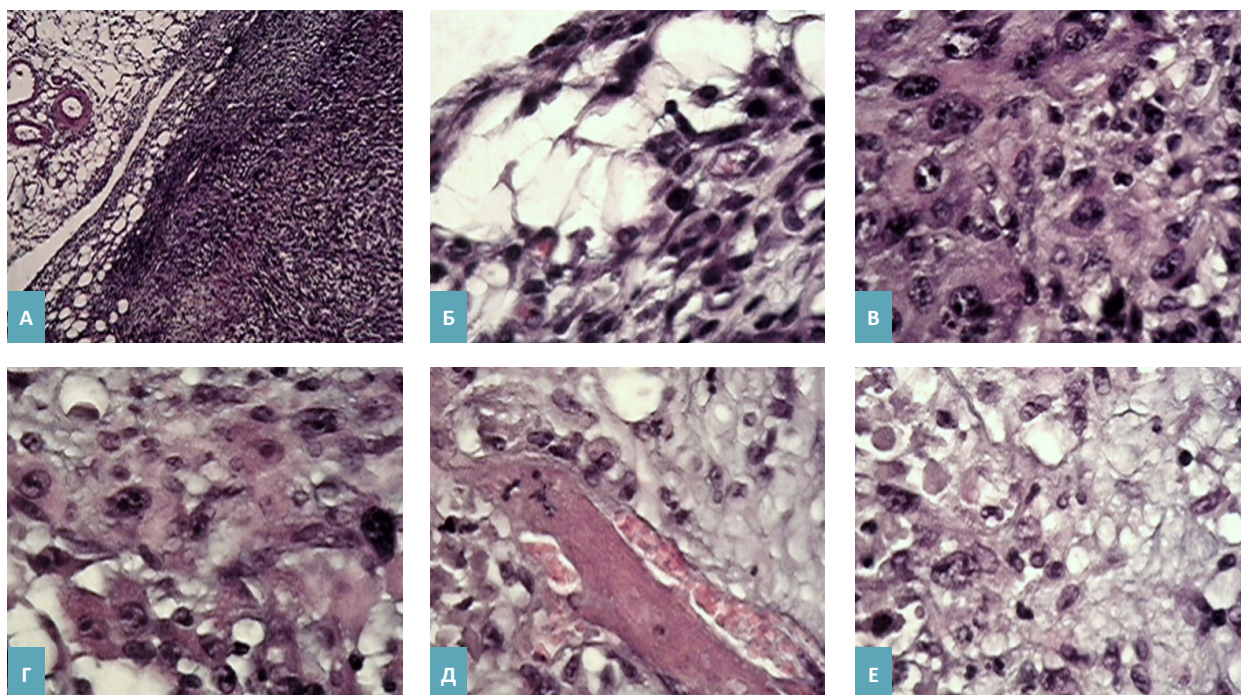


Рис. 3. Слизиобразование в узлах карциномы Герена: А – слизистое содержимое в параовариальной клетчатке; Б – краевая зона опухолевого узла с множеством слизистых клеток; В, Г – плотный рост клеток карциномы Герена с набуханием и вакуолизацией цитоплазмы, полиморфные гиперхромные ядра с фигурами патологического митоза; Д – кровеносные сосуды и кровоизлияния в паренхиме опухоли; Е – участки карциномы с доминированием слизистых клеток. Ув. $\times 1000$.

Fig. 3. Mucus formation in the nodes of Guerin's carcinoma: A – mucous contents in the paraovarian tissue; Б – marginal zone of the tumor node with many mucous cells; В, Г – плотный рост клеток карциномы Герена с набуханием и вакуолизацией цитоплазмы, полиморфные гиперхромные ядра с фигурами патологического митоза; Д – кровеносные сосуды и кровоизлияния в паренхиме опухоли; Е – участки карциномы с доминированием слизистых клеток. Magnification $\times 1000$.

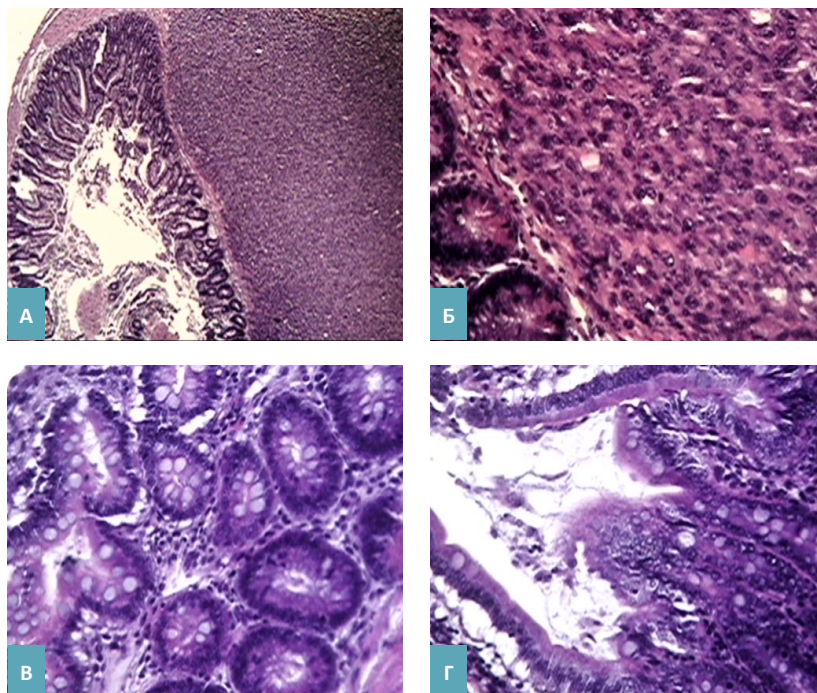


Рис. 4. Овидукт, пораженный опухолью: А, Б – овидукт, плотно спаянный с опухолевым узлом; В – образование в эпителии овидукта крупных округлых капсул с секретом; Г – освобождение слизистого компонента в просвет складок овидукта с разрушением эпителия. Ув. $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$.

Fig. 4. Uterine tube affected by a tumor: A, Б – uterine tube tightly fused to the tumor node; В – formation of large rounded capsules with secretions in the oviduct epithelium; Г – release of the mucous component into the lumen of the folds of the oviduct with destruction of the epithelium. Magnification $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$.

На препаратах четко просматривалось окаймление опухолевых узлов широким слоем слизистых элементов в виде аморфной массы, контурированной слоями опухолевых клеток в параовариальной клетчатке (рис. 2 В–Е). По периферии самих опухолевых узлов была отмечена структурно не характерная для карциномы Герена краевая зона, сформированная бледными вакуолизированными слизистыми клетками с ядрами, прижатыми к основанию мембран секреторных единиц (рис. 3 А, Б).

В центральной зоне опухолевого узла были видны скопления плотно расположенных клеток карциномы Герена, напоминающих железистые структуры (рис. 3 В, Г). Эти клетки имели разный размер с неправильной округлой или овоидной формой ядра с крупными глыбками хроматина и многочисленными фигурами патологического митоза, отмеченного в 7–8 из 10 полей зрения. Обращало на себя внимание набухание цитоплазмы из-за избытка вакуолей с более светлым, чем цитоплазма, содержимым (рис. 3). Усилению секреторной активности карциномы Герена, растущей в матке после введения аллоксана, способствовала и развитая сеть кровеносных сосудов с участками застоя крови, внутри которых просматривались фрагменты ядер опухолевых клеток и вакуолизированные участки цитоплазмы (рис. 3 Е). Множество секретирующих слизистых клеток имели характерные выводящие полости с базально расположенными ядрами (рис. 3 Е). Все эти признаки (особенно формирование клеток с муцинозным содержимым) характерны для более низкодифференцированного типа опухоли и указывают на изменение гистоструктуры карциномы Герена, растущей в матке на фоне СД.

Кроме морфологических преобразований самой опухоли, растущей в матке на фоне СД, были выявлены патологические изменения в овидукте. Как видно на рис. 4, овидукт (яйцевод, фаллопиева труба), плотно спаянный с опухолевым узлом (рис. 4 А, Б), отличался расширением внутреннего пространства и признаками избыточной секреции в эпителии складок собственной пластинки слизистой оболочки. Об этом свидетельствовало образование в эпителии крупных округлых капсул с обильным содержанием секрета и его выделением в расширенное межскладочное пространство (рис. 4 В, Г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показывают многочисленные эпидемиологические исследования, СД, особенно СД 2-го типа, является фактором риска развития рака эндометрия. Это связано с повышенным уровнем глюкозы (гипергликемия), инсулина (гиперинсулинемия), что

является ведущим звеном в патогенезе рака эндометрия наряду с гиперэстрогенемией. Результаты длительного изучения рака эндометрия, представленные в ряде обзорных статей, показали, что в его клетках существенно повышена экспрессия различных переносчиков глюкозы, а рецепторы взаимодействуют с высокой аффинностью с инсулином [4, 16, 17]. В результате многочисленных исследований клеточных линий рака эндометрия и экспериментов на животных обнаружена связь между гипергликемической средой и прогрессированием опухоли: опухолевые клетки изменяют метаболизм глюкозы по сравнению с нормальными клетками эндометрия, усиливая гликолитико-липогенный метаболизм, и это способствует пролиферации и инвазии, т.к. полученный из глюкозы углерод используется раковыми клетками преимущественно для синтеза макромолекул, участвующих в клеточной пролиферации [18]. До 93 % опухолей эндометриоидного типа не имеют гомолога фосфатазы и тензина (PTEN) или имеют мутации в путях PI3K/Akt/mTOR, которые он регулирует, а эти пути поддерживают поглощение глюкозы и метаболизм, обеспечивая необходимый углерод для пролиферации клеток [5, 19].

Представленные данные сопоставимы с макроскопической картиной массивного многоузлового опухолевого поражения матки и органов брюшной полости крыс. Об этом же и свидетельствует микрокартина множества плотно располагающихся аномальных клеток с полиморфными гиперхромными ядрами с фигурами патологического митоза на созданной нами модели роста опухоли в матке на фоне гипергликемии. Усиление пролиферативной активности опухолевых клеток сопровождалось развитием сети кровеносных сосудов с участками застоя крови, внутри которых просматривались фрагменты ядер опухолевых клеток и вакуолизированные участки цитоплазмы.

Этот факт подтверждается и клиническими наблюдениями, когда при исследовании тканей рака эндометрия пациенток с СД отмечена значительная экспрессия белков, связанных с неблагоприятным прогнозом – обнаружены изменения белков, сопряженные не только с пролиферацией, но и с ангиогенезом, инвазивностью, метастазированием [20].

Неожиданной находкой, полученной на нашей экспериментальной модели, оказались морфологические признаки усиленной продукции опухолевыми клетками слизи, особенно в краевой и центральной зонах опухолевых узлов. Такая особенность не характерна для длительно перевиваемой подкожно карциномы Герена, которая в значительной мере сохранила свой исходно эпителиальный характер и крайне редко образует железистоподобные структуры.

На модели традиционного подкожного роста карциномы Герена на фоне индуцированного СД ранее нами был показан мощный проонкогенный эффект коморбидной патологии, проявившийся в ускорении прогрессирования опухолевого процесса, усилении метастазирования, изменениях гистологической структуры ряда внутренних органов (почек, яичников, брюшины), но при этом не было отмечено усиления слизееобразования [21]. Однако в ортотопической модели развития карциномы Герена в матке в условиях гипергликемии на микропрепаратах опухоли наблюдалось формирование множества клеток с муцинозным содержимым, окаймление слизистыми элементами границ узлов, что проявлялось макроскопически ослизнением пораженных органов. Клинические данные подтверждают возможность муцинозной дифференцировки карциномы эндометрия [22–24]. Некоторые исследователи этих редких форм неоплазии предполагают, что муцинозная карцинома эндометрия имеет хорошие прогностические факторы [22] и исходы муцинозного и эндометриоидного РЭ схожи [25], но признают необходимость дальнейшего изучения течения и лечения муцинозного рака эндометрия. Однако результаты других исследований доказывают, что процессы слизееобразования характеризуют снижение дифференцировки опухоли [26]. В связи с этим, вакуолизация клеток опухоли и секреция муцина, обнаруженные нами, указывают на изменение гистологической структуры карциномы Герена, растущей в матке на фоне СД, в сторону сниже-

ния дифференцировки опухоли. Интересно отметить, что изменения микроструктуры отмечались не только в опухоли, но и в овидукте, спаянном с опухолевым узлом. Вероятно, в совокупности эти изменения гистологического строения обусловили такое массивное опухолевое поражение в брюшной полости самок крыс, которое мы наблюдали макроскопически.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на созданной модели ортотопического роста карциномы Герена в матке крыс после применения индуктора сахарного диабета – аллоксана – удалось показать, что в условиях гипергликемической биохимической среды происходят морфологические изменения не только в самой опухоли, отражая ее переход к более агрессивной муцинозной низкодифференцированной форме, но и в органе-опухоленосителе – стирание макро и микроструктуры матки и придатков с глубоким повреждением овидукта. Выявленные изменения могут значительно усугублять агрессивность злокачественного опухолевого процесса в матке, усиливая злокачественный потенциал рака эндометрия, протекающего в условиях гипергликемии и СД. Представленная модель дает возможность изучать патогенез злокачественного опухолевого процесса и влияния на него коморбидной патологии, а также проводить поиск мишеней для таргетной терапии.

Список источников

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024, 262 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Дата обращения: 13.02.2025.
3. Zhang ZH, Su PY, Hao JH, Sun YH. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Feb;23(2):294–303. <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e31827b8430>
4. Lai Y, Sun C. Association of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical and typical endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2018 Feb;15(2):2173–2178. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7590>
5. Byrne FL, Martin AR, Kosasih M, Caruana BT, Farrell R. The Role of Hyperglycemia in Endometrial Cancer Pathogenesis. *Cancers (Basel)*. 2020 May 8;12(5):1191. <https://doi.org/10.3390/cancers12051191>
6. Zabulienė L, Kacienienė A, Steponavičienė L, Linkeviciute-Ulinskiene D, Stukas R, Arlauskas R, et al. Risk of Endometrial Cancer in Women with Diabetes: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2021 Aug 4;10(16):3453. <https://doi.org/10.3390/jcm10163453>
7. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Feb;28(2):237–243. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.6956>
8. Wu D, Hu D, Chen H, Shi G, Fetahu IS, Wu F, et al. Glucose-regulated phosphorylation of TET2 by AMPK reveals a pathway linking diabetes to cancer. *Nature*. 2018 Jul;559(7715):637–641. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0350-5>

9. McVicker L, Cardwell CR, Edge L, McCluggage WG, Quinn D, Wylie J, McMenamin ÚC. Survival outcomes in endometrial cancer patients according to diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022 Apr 20;22(1):427. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09510-7>
10. 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-гипофизарно-тиреоидной оси у крыс обоего пола с карциномой Герена на фоне гипотиреоза. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(4):26–39. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>
11. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Mar;10(1):23–42. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100023>
12. Черкашина Д. В., Лебединский А. С., Петренко Ю. А., Штеменко Н. И., Петренко А. Ю. Торможение роста карциномы Герена у крыс после ведения мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека и биорегуляторов стволовых и прогениторных клеток. *Журнал АМН України*. 2010;16(3):492–506.
13. Zhang W, Fan W, Rachagani S, Zhou Z, Lele SM, Batra SK, Garrison JC. Comparative Study of Subcutaneous and Orthotopic Mouse Models of Prostate Cancer: Vascular Perfusion, Vascularity Density, Hypoxic Burden and BB2r-Targeting Efficacy. *Sci Rep*. 2019 Jul 31;9(1):11117. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47308-z>
14. Кадомцев Д. В., Пасечникова Е. А., Голубев В. Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;5-1:56–57.
15. Бородин Ю. И., Малыгин М. В., Асташов В. В., Маринкин И. О., Ларионов П. М., Мичурин И. Е. и др. Способ моделирования опухоли тела матки для исследования ее регионарного лимфатического русла. Патент Российской Федерации RU 2220459C1, 27.12.2003.
16. Sidorkiewicz I, Jóźwik M, Niemira M, Krętowski A. Insulin Resistance and Endometrial Cancer: Emerging Role for microRNA. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 8;12(9):2559. <https://doi.org/10.3390/cancers12092559>
17. Ma J, Yao Z, Ma L, Zhu Q, Zhang J, Li L, Liu C. Glucose metabolism reprogramming in gynecologic malignant tumors. *J Cancer*. 2024 Mar 17;15(9):2627–2645. <https://doi.org/10.7150/jca.91131>
18. Byrne FL, Poon IK, Modesitt SC, Tomsig JL, Chow JD, Healy ME, et al. Metabolic vulnerabilities in endometrial cancer. *Cancer Res*. 2014 Oct 15;74(20):5832–5845. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-0254>
19. Levin DA, The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>
20. Mujammami M, Rafiullah M, Alfadda AA, Akkour K, Alanazi IO, Masood A, et al. Proteomic Analysis of Endometrial Cancer Tissues from Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Life (Basel)*. 2022 Mar 28;12(4):491. <https://doi.org/10.3390/life12040491>
21. Shikhlyarova AI, Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Zhukova GV, Neskubina IV, et al. Relationship between comorbid pathology and tumor progression. Morphological portrayal of internal organs in modeling the growth of Guerin's carcinoma under diabetic conditions. *Cardiometry*. 2022;21:18–26. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.21.1826>
22. Duzguner S, Turkmen O, Kimyon G, Duzguner IN, Karalak A, Basaran D, et al. Mucinous endometrial cancer: Clinical study of the eleven cases. *North Clin Istanbul*. 2019 Jul 3;7(1):60–64. <https://doi.org/10.14744/nci.2019.17048>
23. Ohira S, Tachibana R, Yasaki S, Tsunemi K, Uchiyama N, Ikeda E, Sano K. Mucinous carcinoma originating from uterine adenomyosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2023 Feb 6;17(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13256-023-03772-w>
24. Bragantini E, Angelico G, Disanto MG, Magri E, Maccio L, Barbareschi M. Gastric (gastrointestinal)-type endometrial adenocarcinoma presenting as a solitary endometrial polyp: a case report and literature review on a novel and potentially aggressive endometrial cancer histotype. *Pathologica*. 2023 Aug;115(4):227–231. <https://doi.org/10.32074/1591-951x-870>
25. Galic V, Schiavone MB, Herzog TJ, Holcomb K, Lewin SN, Lu YS, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. Prognostic significance of mucinous differentiation of endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Invest*. 2013 Aug;31(7):500–504. <https://doi.org/10.3109/07357907.2013.820321>
26. Wong RW, Ralte A, Grondin K, Talia KL, McCluggage WG. Endometrial Gastric (Gastrointestinal)-type Mucinous Lesions: Report of a Series Illustrating the Spectrum of Benign and Malignant Lesions. *Am J Surg Pathol*. 2020 Mar;44(3):406–419. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001381>

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. The state of oncological care for the Russian population in 2023. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health

- of the Russian Federation; 2024, 262 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Accessed: 13.02.2025.
3. Zhang ZH, Su PY, Hao JH, Sun YH. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Feb;23(2):294–303. <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e31827b8430>
 4. Lai Y, Sun C. Association of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical and typical endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2018 Feb;15(2):2173–2178. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7590>
 5. Byrne FL, Martin AR, Kosasih M, Caruana BT, Farrell R. The Role of Hyperglycemia in Endometrial Cancer Pathogenesis. *Cancers (Basel)*. 2020 May 8;12(5):1191. <https://doi.org/10.3390/cancers12051191>
 6. Zabulienė L, Kaceniene A, Steponaviciene L, Linkeviciute-Ulinskiene D, Stukas R, Arlauskas R, et al. Risk of Endometrial Cancer in Women with Diabetes: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2021 Aug 4;10(16):3453. <https://doi.org/10.3390/jcm10163453>
 7. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Feb;28(2):237–243. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.6956>
 8. Wu D, Hu D, Chen H, Shi G, Fetahu IS, Wu F, et al. Glucose-regulated phosphorylation of TET2 by AMPK reveals a pathway linking diabetes to cancer. *Nature*. 2018 Jul;559(7715):637–641. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0350-5>
 9. McVicker L, Cardwell CR, Edge L, McCluggage WG, Quinn D, Wylie J, McMenamin ÚC. Survival outcomes in endometrial cancer patients according to diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022 Apr 20;22(1):427. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09510-7>
 10. Frantsiyants EM, Bandoikina 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. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>
 11. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Mar;10(1):23–42. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100023>
 12. Cherkashina DV, Lebedinskij AS, Petrenko JuA, Shtemenko NI, Petrenko AYU. Inhibition of the growth of Guerin's carcinoma in rats after management of human adipose tissue mesenchymal stromal cells and bioregulators of stem and progenitor cells. *Journal Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2010;16(3):492–506. (In Russ.).
 13. Zhang W, Fan W, Rachagani S, Zhou Z, Lele SM, Batra SK, Garrison JC. Comparative Study of Subcutaneous and Orthotopic Mouse Models of Prostate Cancer: Vascular Perfusion, Vasculature Density, Hypoxic Burden and BB2r-Targeting Efficacy. *Sci Rep*. 2019 Jul 31;9(1):11117. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47308-z>
 14. Kadomcev DV, Pasechnikova EA, Golubev VG. Zoletyl-xylazine anesthesia in experiments in rats. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;5-1:56–57. (In Russ.).
 15. Borodin Yul, Malygin MV, Astashov VV, Marinkin IO, Larionov PM, Michurin IE, et al. A method for modeling a tumor of the uterine body to study its regional lymphatic bed. *Russian Federation Patent RU 2220459C1*. 2003 Dec 27. (In Russ.).
 16. Sidorkiewicz I, Jóźwik M, Niemira M, Krętowski A. Insulin Resistance and Endometrial Cancer: Emerging Role for microRNA. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 8;12(9):2559. <https://doi.org/10.3390/cancers12092559>
 17. Ma J, Yao Z, Ma L, Zhu Q, Zhang J, Li L, Liu C. Glucose metabolism reprogramming in gynecologic malignant tumors. *J Cancer*. 2024 Mar 17;15(9):2627–2645. <https://doi.org/10.7150/jca.91131>
 18. Byrne FL, Poon IK, Modesitt SC, Tomsig JL, Chow JD, Healy ME, et al. Metabolic vulnerabilities in endometrial cancer. *Cancer Res*. 2014 Oct 15;74(20):5832–5845. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-0254>
 19. Levin DA, The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>
 20. Mujammami M, Rafiullah M, Alfadda AA, Akkour K, Alanazi IO, Masood A, et al. Proteomic Analysis of Endometrial Cancer Tissues from Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Life (Basel)*. 2022 Mar 28;12(4):491. <https://doi.org/10.3390/life12040491>
 21. Shikhlyarova AI, Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Zhukova GV, Neskubina IV, et al. Relationship between comorbid pathology and tumor progression. Morphological portrayal of internal organs in modeling the growth of Guerin's carcinoma under diabetic conditions. *Cardiometry*. 2022;21:18–26. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.21.1826>
 22. Duzguner S, Turkmen O, Kimyon G, Duzguner IN, Karalok A, Basaran D, et al. Mucinous endometrial cancer: Clinical study of the eleven cases. *North Clin Istanbul*. 2019 Jul 3;7(1):60–64. <https://doi.org/10.14744/nci.2019.17048>
 23. Ohira S, Tachibana R, Yasaki S, Tsunemi K, Uchiyama N, Ikeda E, Sano K. Mucinous carcinoma originating from uterine adenomyosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2023 Feb 6;17(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13256-023-03772-w>
 24. Bragantini E, Angelico G, Disanto MG, Magri E, Maccio L, Barbareschi M. Gastric (gastrointestinal)-type endometrial adenocarcinoma presenting as a solitary endometrial polyp: a case report and literature review on a novel and potentially aggressive endometrial cancer histotype. *Pathologica*. 2023 Aug;115(4):227–231. <https://doi.org/10.32074/1591-951x-870>

25. Galic V, Schiavone MB, Herzog TJ, Holcomb K, Lewin SN, Lu YS, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. Prognostic significance of mucinous differentiation of endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Invest.* 2013 Aug;31(7):500–504.
<https://doi.org/10.3109/07357907.2013.820321>
26. Wong RW, Ralte A, Grondin K, Talia KL, McCluggage WG. Endometrial Gastric (Gastrointestinal)-type Mucinous Lesions: Report of a Series Illustrating the Spectrum of Benign and Malignant Lesions. *Am J Surg Pathol.* 2020 Mar;44(3):406–419.
<https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001381>

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, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

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, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

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, Researcher ID WoS: 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, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Петрова 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, Researcher ID WoS: 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, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Трепитакки 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, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

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

Котиева Виолетта Михайловна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1783-1073>, SPIN: 8516-7156, AuthorID: 1153072

Верескунова Александра Алексеевна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Черкасова Анна Анатольевна – к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9175-9172>, SPIN: 6038-4815, Author ID: 960839

Селезнева Ольга Григорьевна – к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-0257>, SPIN: 3855-8046, AuthorID: 432125

Женило Оксана Евгеньевна – к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9833-8530>, SPIN: 4078-7080, AuthorID: 732220

Ишонина Оксана Георгиевна – к.б.н., заведующий отделом подготовки и переподготовки специалистов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; доцент кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5300-1213>, SPIN: 4051-5165, Author ID: 612417, Scopus Author ID: 37115461900

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

Ильченко Мария Геннадьевна – 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: <https://orcid.org/0000-0002-9126-0646>, SPIN: 2856-7946, AuthorID: 734046

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Centre 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, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

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

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre 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, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

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, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

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

Yulia A. Petrova – 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, Researcher ID WoS: 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, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

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, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

Nataliya D. Cheryarina – MD, laboratory assistant at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, 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

Violetta M. Kotieva – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1783-1073>, SPIN: 8516-7156, AuthorID: 1153072

Aleksandra A. Vereskunova – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Anna A. Cherkasova – Cand. Sci. (Medicine), MD, oncologist at the Oncogynecology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9175-9172>, SPIN: 6038-4815, Author ID: 960839

Olga G. Selezneva – Cand. Sci. (Medicine), MD, oncologist at the Oncogynecology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-0257>, SPIN: 3855-8046, AuthorID: 432125

Oksana E. Zhenilo – Cand. Sci. (Medicine), MD, oncologist at the Oncogynecology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9833-8530>, SPIN: 4078-7080, AuthorID: 732220

Oksana G. Ishonina – Cand. Sci. (Biology), Head of the Department of Training and Retraining of Specialists, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5300-1213>, SPIN: 4051-5165, Author ID: 612417, Scopus Author ID: 37115461900

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

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

Участие авторов:

Франциянц Е. М. – научная идея исследования, написание текста, концепция и дизайн эксперимента;
Шихлярова А. И. – проведение морфологических исследований, научная идея исследования, концепция и дизайн эксперимента;
Каплиева И. В. – проверка критически важного интеллектуального содержания;
Сурикова Е. И. – написание текста, подготовка и техническое редактирование, анализ данных литературы;
Бандовкина В. А. – написание текста, подготовка и техническое редактирование, анализ данных литературы;
Петрова Ю. А. – проведение морфологических исследований, анализ и интерпретация результатов;
Нескубина И. В. – техническое редактирование, оформление библиографии;
Трепитакки Л. К. – получение экспериментальных данных, подготовка гистологических препаратов;
Черярина Н. Д. – получение экспериментальных данных, подготовка гистологических препаратов;
Котиева В. М. – получение экспериментальных данных, подготовка гистологических препаратов;
Верескунова А. А. – получение экспериментальных данных, подготовка гистологических препаратов;
Черкасова А. А. – идея исследования, анализ данных литературы;
Селезнева О. Г. – идея исследования, анализ данных литературы;
Женило О. Е. – идея исследования, анализ данных литературы;
Ишониной О. Г. – идея исследования, анализ данных литературы;
Агаркова Е. И. – составление черновика рукописи;
Ильченко М. Г. – составление черновика рукописи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – scientific idea of research, writing of text, concept and design of experiment;
Shikhlyarova A. I. – conducting morphological research, development of the scientific idea of the study, concept and design of the experiment;
Kaplieva I. V. – verification of critical intellectual content;
Surikova E. I. – text writing, preparation and technical editing, analysis of literature data;
Bandovkina V. A. – text writing, preparation and technical editing, analysis of literature data;
Petrova Yu. A. – conducting morphological studies, analyzing and interpreting the results;
Neskubina I. V. – technical editing, bibliography design;
Trepitaki L. K. – obtaining experimental data, preparation of histological preparations;
Cheryarina N. D. – obtaining experimental data, preparation of histological specimens;
Kotieva V. M. – obtaining experimental data, preparation of histological specimens;
Vereskunova A. A. – obtaining experimental data, preparation of histological specimens;
Cherkasova A. A. – the idea of research, analysis of literature data;
Selezneva O. G. – the idea of research, analysis of literature data;
Zhenilo O. E. – the idea of research, analysis of literature data;
Ishonina O. G. – the idea of research, analysis of literature data;
Agarkova E. I. – drafting the manuscript;
Ilchenko M. G. – drafting the manuscript.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Сравнительный анализ информативности КТ и МРТ в оценке перитонеального карциноматоза у больных раком яичников

Ю. А. Соловьёва^{1✉}, Н. А. Рубцова², Е. Г. Новикова², Д. О. Кабанов², С. А. Скугарев¹

¹ Калужский областной клинический онкологический диспансер, г. Калуга, 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

✉ albussik@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить диагностическую эффективность компьютерной томографии (КТ) и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) при предоперационной оценке распространенности опухолевого поражения брюшины с расчетом индекса перитонеального карциноматоза (ИПК) у больных распространенным раком яичников (РЯ), в сопоставлении с результатами хирургической ревизии и послеоперационного гистологического исследования.

Пациенты и методы. В исследование включены 75 больных РЯ, проходившие обследование и лечение в ГБУЗ «Калужский областной клинический онкологический диспансер», в период с 2019 по 2023 гг. Всем пациенткам в рамках предоперационной оценки перитонеального карциноматоза были выполнены КТ, мпМРТ и диагностическая лапароскопия (ДЛ), результаты которых сопоставлены с данными послеоперационного гистологического исследования. У 75 (100 %) пациенток мпМРТ проводилась с использованием стандартного протокола, в 39 (52 %) случаях стандартный протокол мпМРТ был модифицирован и дополнен сбором данных диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в коронарной плоскости, с общей зоной покрытия всех этажей брюшной полости, включая малый таз. В зависимости от примененного протокола мпМРТ пациентки были разделены в две группы: 1-ю группу составили 36 (48 %) больных РЯ (стандартный протокол), во 2-ю группу включены 39 (52 %) пациенток (модифицированный протокол).

Результаты. Использование на дооперационном этапе мпМРТ позволило получить более высокую диагностическую эффективность в оценке распространенности перитонеального карциноматоза, по сравнению с данными КТ, особенно при размерах очагов 5 мм и менее, локализующихся на уровне правого купола диафрагмы, по брюшине в области тонкой кишки и ее брыжейки. Включение в протокол МРТ ДВИ с высоким b-фактором в коронарной проекции, с полем обзора, покрывающим все этажи брюшной полости, позволило добиться информативности, сопоставимой с данными ДЛ. При оценке вероятности выявления очагов перитонеального карциноматоза при мпМРТ у больных раком яичников (РЯ) во 2-й группе, в сравнении с данными ДЛ, площадь под ROC-кривой составила $0,940 \pm 0,010$ с 95 % ДИ: $0,921-0,959$ ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность мпМРТ составили 96,4 % и 93,5 % соответственно, положительная прогностическая ценность (PPV) – 97,9 %, отрицательная прогностическая ценность (NPV) – 89,1 %.

Заключение. Значимость диагностической информации о распространенности перитонеального карциноматоза на этапе планирования лечебной тактики у больных распространенным РЯ требует совершенствования алгоритмов обследования и унификации методологических подходов при проведении КТ и МРТ. С целью повышения диагностической эффективности необходимо внедрение в клиническую практику мпМРТ с включением в протокол ДВИ с высоким b-фактором, выполненных в двух проекциях: аксиальной и коронарной. Поле обзора, одновременно охватывающее все этажи брюшной полости, улучшает информативность диагностики поражения брюшины и лимфатических узлов в рамках предоперационного обследования пациенток с РЯ. Такой подход позволяет выполнить полноценное картирование брюшной полости с подсчетом ИПК, потенциально избегая «немых зон», возникающих вследствие технических зазоров, которые могут наблюдаться при выполнении МРТ двумя отдельными блоками, согласно номенклатуре исследований по анатомическим областям (МРТ органов брюшной полости и малого таза).

Ключевые слова:

распространенный рак яичников, серозная карцинома яичника, перитонеальный карциноматоз, КТ, МРТ, циторедуктивная операция

Для цитирования: Соловьёва Ю. А., Рубцова Н. А., Новикова Е. Г., Кабанов Д. О., Скугарев С. А. Сравнительный анализ информативности КТ и МРТ в оценке перитонеального карциноматоза у больных раком яичников. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(1): 65-85. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-5> EDN: GIOCEU

Для корреспонденции: Соловьёва Юлия Алексеевна – заведующая отделением рентгенодиагностики ГБУЗ «Калужский областной клинический онкологический диспансер», г. Калуга, Российская Федерация

Адрес: 248007, Российская Федерация, г. Калуга, ул. Вишневого, д. 2

E-mail: albussik@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1855-3429>

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по этике при ГБУЗ «Калужский областной клинический онкологический диспансер» (выписка из протокола заседания №14 от 14.08.2019 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: один из авторов, д.м.н. Н.А. Рубцова, является членом редколлегии 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 25.12.2024; одобрена после рецензирования 19.02.2025; принята к публикации 04.03.2025.

Comparative analysis of the diagnostic value of CT and MRI in the assessment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer

Yu. A. Soloveva¹✉, N. A. Rubtsova², E. G. Novikova², D. O. Kabanov², S. A. Skugarev¹

¹ Kaluga Regional Clinical Oncology Hospital, Kaluga, 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

✉ albussik@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To study the diagnostic effectiveness of computed tomography (CT) and multiparametric magnetic resonance imaging (mmMRI) in preoperative assessment of the prevalence of peritoneal tumor lesions with the calculation of the peritoneal carcinomatosis index in patients with advanced ovarian cancer (AOC), in comparison with the results of surgical revision and postoperative histological examination.

Patients and methods. The study included 75 patients with acute respiratory viral infections who underwent examination and treatment at the Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary in the period from 2019 to 2023. All patients underwent CT, mmMRI and diagnostic laparoscopy (DL) as part of the preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis, the results of which were compared with the data of the postoperative histological examination. In 75 (100 %) patients, mmMRI was performed using a standard protocol; in 39 (52 %) cases, the standard mmMRI protocol was modified and supplemented with the collection of diffusion-weighted imaging (DWI) data in the coronary plane, with a common coverage area of all floors of the abdominal cavity, including the pelvis. Depending on the mpMRI protocol used, the patients were divided into two groups: 1st group consisted of 36 (48 %) patients with acute respiratory viral infections (standard protocol), 2nd group included 39 (52 %) patients (modified protocol).

Results. The use of mmMRI at the preoperative stage made it possible to obtain a higher diagnostic efficiency in assessment of the peritoneal carcinomatosis prevalence, compared with CT data, especially with foci of 5 mm or less localized at the level of the right dome of the diaphragm, along the peritoneum in the small intestine and its mesentery. The inclusion in the MRI protocol of DWIs with a high b-factor in the coronary projection, with a field of view covering all floors of the abdominal cavity, made it possible to achieve information content comparable to the data of the DL. When assessing the probability of detecting foci of peritoneal carcinomatosis during mmMRI in patients with ovarian cancer (OC) in group 2, in comparison with the DL data, the area under the ROC curve was 0.940 ± 0.010 with 95 % CI: 0.921–0.959 ($p < 0.001$). The sensitivity and specificity of mpMRI were 96.4 % and 93.5 %, respectively, PPV – 97.9 %, NPV – 89.1 %.

Conclusion. The importance of diagnostic information on the prevalence of peritoneal carcinomatosis at the stage of planning treatment tactics in patients with AOC requires improvement of examination algorithms and unification of methodological approaches during CT and MRI. In order to increase diagnostic effectiveness, it is necessary to introduce into clinical practice mmMRI with the inclusion of high-b-factor DWI in the protocol, performed in two projections: axial and coronary. The field of view, which simultaneously covers all floors of the abdominal cavity, improves the information content of the diagnosis of peritoneal and lymph node lesions during the preoperative examination of patients with AOC. This approach makes it possible to perform a full-fledged mapping of the abdominal cavity with the calculation of the peritoneal carcinomatosis index (PCI), potentially avoiding "mute zones" resulting from technical gaps that can be observed when performing MRI in two separate blocks, according to the nomenclature of studies on anatomical areas (MRI of the abdominal cavity and pelvis).

Keywords:

advanced ovarian cancer, serous ovarian carcinoma, peritoneal carcinosis, CT, MRI, cytoreductive surgery

For citation: Soloveva Yu. A., Rubtsova N. A., Novikova E. G., Kabanov D. O., Skugarev S. A. Comparative analysis of the diagnostic value of CT and MRI in the assessment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(1): 65-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-5> EDN: GIOCEU

For correspondence: Yuliya A. Soloveva – Head of the Department of X-ray Diagnostics, Kaluga Regional Clinical Oncology Hospital, Kaluga, Russian Federation
Address: 2 Vishnevsky St., Kaluga, 248007, Russian Federation
E-mail: albussik@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1855-3429>

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 Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary (protocol No. 14 dated 14.08.2019). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: N. A. Rubtsova is a member of the Editorial Board of the Journal "Research'n Practical Medicine Journal" and one of the authors of the article. The article has passed the peer review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 25.12.2024; approved after reviewing 19.02.2025; accepted for publication 04.03.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Заболеваемость раком яичников (РЯ) в Российской Федерации в 2022 г. составила 4,1 %, что соответствует восьмому ранговому месту в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) женского населения. При этом данная нозология занимает шестое место в структуре смертности от ЗНО у женщин [1]. Высокие показатели смертности женщин с таким диагнозом связаны с поздним выявлением заболевания. По данным литературы более половины случаев (56,3 %) диагностируется на поздних стадиях (III–IV) [2, 3].

Одним из важных факторов прогноза, влияющих на выживаемость больных распространенным РЯ (РРЯ), является выполнение циторедуктивной операции в полном или оптимальном объеме [4]. Рекомендации российских и международных сообществ предполагают необходимость выполнения хирургического лечения без визуально определяемой остаточной опухоли или с остаточной опухолью, размер которой не превышает 1 см, за исключением случаев, когда это невозможно [5–8].

Тактика лечения больных РРЯ в рамках одной стадии может существенно варьировать. Пациенткам может быть предложено первичное хирургическое лечение с последующим проведением химиотерапии, неоадьювантная химиотерапия с последующим выполнением интервальной циторедуктивной операции или системное лекарственное противоопухолевое лечение без хирургического этапа [5, 9]. Критерием, определяющим лечебную стратегию, зачастую является степень поражения брюшины опухолью, которая может ограничивать возможности проведения полной циторедуктивной операции. В многочисленных исследованиях для определения исхода циторедуктивной хирургии у больных РРЯ были разработаны прогностические модели и внедрены критерии отбора пациентов для выполнения оптимальных циторедуктивных операций. Наиболее известными и применяемыми прогностическими моделями являются оценка индекса перитонеального карциноматоза (ИПК), предложенная Р. Н. Sugarbaker с соавт. [10], оценка прогностического индекса (А. Fagotti и соавт.) [11, 12], интраоперационная оценка индекса (S. M. Eisenkop и соавт.) [13], оценка хирургической сложности (G. D. Aletti и соавт.) [14, 15], а также комбинированная модель, представленная в исследовании R. S. Suidan и соавт., учитывающая помимо критериев резектабельности еще и клинические критерии, описывающие соматический статус пациентов и их способность перенести анестезиологическое пособие и агрессивную хирургию [16].

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению РРЯ, методом выбора для стадирования является компьютерная томография (КТ). Однако, по данным систематизированного обзора, выполненного в рамках изучения информативности КТ для прогнозирования результатов циторедуктивной хирургии у больных РРЯ III и IV стадии, инициированного Международной федерацией акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)), установлено, что данный метод не обладает достаточной прогностической эффективностью в отношении остаточной опухоли [17].

В исследованиях, посвященных возможностям КТ в оценке распространенности перитонеального карциноматоза у больных РРЯ, установлено, что метод обладает недостаточной информативностью в диагностике поражения тонкой кишки – являющейся основной причиной неоптимальных циторедуктивных операций [9, 18]. Схожие данные были получены в двух проспективных исследованиях, изучавших результаты циторедуктивных операций, проведенных на основании данных КТ, чувствительность которой в диагностике поражения брыжейки и стенки тонкой кишки не превышала 35 % [19, 20]. Чувствительность и специфичность КТ в оценке распространенности РЯ по данным K. Vaqui и соавт. составили 68,3 % и 89 % соответственно. Авторами установлено, что наиболее часто невозможность выполнения оптимальной циторедукции коррелировала с КТ-признаками поражения брыжейки тонкой кишки и/либо метастатического поражения большого сальника с врастанием в селезенку, желудок, поперечно-ободочную кишку [21]. Н. J. Kim и соавт. продемонстрировали корреляцию между невозможностью проведения оптимальной циторедукции с выявлением при КТ сочетания любых двух поражений: узлы в брыжейке тонкой кишки более 2 см, инвазия очагов карциноматоза в желудок или селезенку, увеличенные паховые или тазовые лимфоузлы до 2 см и более. При этом любой из этих факторов в отдельности не имел негативного прогностического значения [22].

Большинством авторов установлено, что КТ в оценке распространенности перитонеального карциноматоза имеет ряд недостатков, обусловленных как ионизирующим излучением, так и низкой чувствительностью в выявлении очагов размерами менее 1 см локализации в области брыжейки тонкой кишки. Для выявления перитонеальных метастазов более 1 см чувствительность КТ достигает 85–93 %, тогда как для очагов менее 1 см – всего лишь 25–50 % [23–25]. В поиске решений по повышению эффективности диагностики перитонеального карциноматоза были проанализированы воз-

возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) для оценки распространенности метастатического поражения брюшины. Возрастание роли МРТ в диагностике карциноматоза брюшины связано, в первую очередь, с увеличением доступности метода и совершенствованием протоколов сканирования. По данным литературы, чувствительность МРТ в выявлении перитонеальных диссеминатов размерами более 1 см сопоставима с КТ, но в визуализации диссеминатов менее 5 мм превосходит КТ – 69,4 % против 11–48 % соответственно [26]. Чувствительность и специфичность МРТ в диагностике перитонеального карциноматоза у больных РРЯ достигает 79 % и 84 % против 75 % и 78 % при КТ [25]. Чувствительность и специфичность МРТ в оценке ИПК составляют 95 % и 70 %, что превосходит данные показатели при КТ – 56 % и 63 % соответственно [27, 28].

Использование диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в протоколе МРТ улучшает выявление перитонеальных диссеминатов. В исследованиях ряда авторов показана более высокая чувствительность ДВИ по сравнению с анатомическими последовательностями (87 % против 58 %) при одинаковой специфичности – 88 % [29]. По данным S. Fujii и соавт. МРТ с включением в протокол ДВИ позволила адекватно спланировать объем циторедукции у 94 % пациенток с РРЯ, тогда как диагностическая эффективность КТ не превышала 49 % [30]. M. Espada и соавт. установили, что МРТ с ДВИ обладает высокими показателями информативности и способствует адекватной оценке перитонеального карциноматоза у больных РРЯ, избегая выполнения неоправданных эксплоративных лапаротомий [31].

В настоящее время для оценки распространенности перитонеального карциноматоза не существует унифицированного подхода в выборе метода лучевой диагностики и протокола сканирования, это приводит к разрозненным результатам и неудовлетворительной информативности диагностического алгоритма. В современных условиях, соблюдая клинические рекомендации, пациенткам с РРЯ, при достаточной оснащенности медицинской организации, для стадирования опухолевого процесса назначаются: КТ органов грудной полости, КТ органов брюшной полости с контрастным усилением и МРТ таза [32]. Такой подход может быть недостаточным и требует коррекции. Во-первых, при выполнении КТ органов брюшной полости нижняя граница зоны сканирования может находиться на уровне крыльев подвздошных костей [33]. Выполняя КТ брюшной полости, важно учитывать тот факт, что полость малого таза является нижним этажом брюшной полости и не включение ее в зону сканирования может привести к недооценке распространенности опу-

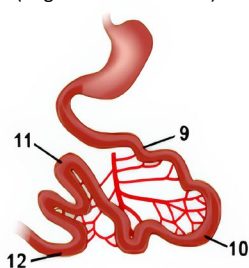
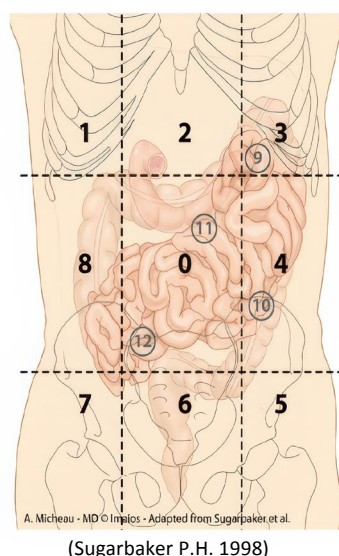
холевого процесса. Большинство онкогинекологов считает достаточным назначить КТ органов брюшной полости в комбинации с МРТ малого таза, рассчитывая на то, что если нижняя граница КТ исследования была на уровне крыльев подвздошных костей, МРТ покрывает недостающую зону интереса. В результате такого подхода при выполнении КТ и МРТ разными специалистами, а возможно и проведения исследований в разных лечебных учреждениях, условно допущенный «зазор» может оказаться значимым и привести к неудовлетворительным результатам лечения и неоптимальной циторедукции или к выбору неоправданной хирургической стратегии.

Цель исследования – изучить диагностическую эффективность КТ и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) при предоперационной оценке распространенности опухолевого поражения брюшины с расчетом ИПК у больных РРЯ, в сопоставлении с результатами хирургической ревизии и послеоперационного гистологического исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения, характеристика групп, дизайн исследования

Данное двунаправленное исследование построено на основе ретроспективного и проспективного анализа результатов предоперационной оценки распространенности перитонеального карциноматоза у больных РРЯ. В исследование были включены 75 пациенток с верифицированным РЯ с метастатическим поражением брюшины, проходившие обследование и лечение в ГБУЗ «Калужский областной клинический онкологический диспансер», в период с 2019 по 2023 гг. В группу ретроспективного наблюдения (1-я группа) включены 36 (48 %) больных РРЯ, проспективную выборку (2-я группа) составили 39 (52 %) пациенток. Среднее значение возраста пациенток со стандартным отклонением в 1-й группе составило $61,1 \pm 9,9$ год, во 2-й группе – $58,1 \pm 14,01$ лет. Всем пациенткам в рамках предоперационного стадирования была выполнена КТ органов грудной и брюшной полостей, малого таза с внутривенным болюсным контрастным усилением, а также МРТ органов брюшной полости и малого таза с динамическим контрастным усилением. Отличительной особенностью двух групп наблюдения было использование во 2-й группе модифицированного протокола МРТ с дополнительным сбором данных ДВИ в коронарной плоскости, с общей зоной покрытия всех этажей брюшной полости, включая малый таз. По результатам каждого метода предоперационной оценки опухолевого процесса выполнялся расчет ИПК.



Регион / Region	Баллы / Score
0 Центр / Centre	0
1 Правый купол диафрагмы / The right dome of the diaphragm	1
2 Эпигастрий / Epigastrium	2
3 Левый купол диафрагмы / The left dome of the diaphragm	3
4 Левый латеральный канал / The left lateral canal	4
5 Левая подвздошная область / Left iliac region	5
6 Малый таз / Small pelvis	6
7 Правая подвздошная область / Right iliac region	7
8 Правый латеральный канал / Right lateral canal	8
9 Проксимальная часть тощей кишки / The proximal part of the jejunum	9
10 Дистальная часть тощей кишки / The distal part of jejunum	10
11 Проксимальная часть подвздошной кишки / The proximal part of the ileum	11
12 Дистальная часть подвздошной кишки / Distal part of the ileum	12
Максимальный ИПК = 39 / Maximum PCI = 39	

Шкала оценки / Rating scale	
0 баллов / points	опухолевый узел не определяется / the tumor node is not detected
1 балл / points	опухолевый узел менее 5 мм / a tumor node less than 5 mm
2 балла / points	опухолевый узел от 5 мм до 5 см / tumor node from 5 mm to 5 cm
3 балла / points	опухолевый узел более 5 см / или опухолевый инфильтрат / a tumor node bigger than 5 cm / or a tumor infiltrate

Рис. 1. Схема расчета индекса перитонеального карциноматоза (ИПК): 2 поперечные линии и 2 продольные линии делят область живота на 9 регионов. Верхняя поперечная линия расположена по нижнему краю реберной дуги, нижняя поперечная линия проходит на уровне передних верхних остей подвздошных костей. Продольные линии делят живот на 3 равнозначных региона, из которых 9–12 относятся к тонкой кишке.

Fig. 1. Calculation scheme of the peritoneal carcinomatosis index (PCI): 2 transverse lines and 2 longitudinal lines divide the abdominal region into 9 regions. The upper transverse line is located along the lower edge of the costal arch, the lower transverse line runs at the level of the anterior upper iliac bones. The longitudinal lines divide the abdomen into 3 equivalent regions, of which 9–12 belong to the small intestine.

Расчет ИПК для каждого пациента производился согласно схеме и шкале, предложенной Р. Sugarbaker в 1998 г. [10]. Для вычисления ИПК брюшная полость подразделяется на 13 условных областей (рис. 1), каждая из которых оценивается по 4-балльной шкале от 0 до 3 в зависимости от размеров выявленных узлов: 0 баллов – опухолевый узел не определяется; 1 балл – опухолевый узел менее 5 мм в максимальном диаметре; 2 балла – опухолевый узел от 5 мм до 5 см в максимальном диаметре; 3 балла – опухолевый узел более 5 см в максимальном диаметре (или опухолевая инфильтрация).

Измерения опухолевых узлов проводилось по наибольшему диаметру. Первичные опухоли или местные рецидивы в зоне первичной локализации исключались из оценки. При наличии инфильтрата автоматически выставлялось 3 балла, несмотря на его размеры. Максимальное значение ИПК составило 39 баллов (13 × 3), когда размеры узлов во всех

13 выделяемых областях превышали 5 см в диаметре, либо сливались в инфильтраты.

Клинические проявления перитонеальных диссеминатов различных категорий, в зависимости от размеров представлены на рис. 2–5.

Для каждой пациентки формировался оценочный лист с указанием размера и локализации выявленных очагов, с заполнением таблицы, включавшей информацию по результатам КТ и МРТ в отдельности.

Распределение пациенток по размеру перитонеальных имплантатов представлено в табл. 1. Дизайн исследования представлен на рис. 6.

Критерии исключения

Критериями исключения являлись: временной интервал между предоперационным стадированием и хирургическим вмешательством превышающий 21 день; наличие в анамнезе полихимиотерапии (ПХТ) по поводу ЗНО любой локализации; отсутствие вну-

тривенного контрастного усиления при выполнении КТ; бипараметрическая МРТ либо мпМРТ с неудовлетворительным качеством ДВИ. При анализе КТ и МР-изображений особое внимание уделяли выявлению предикторов нецелесообразности проведения циторедуктивной операции, предложенных ESMO-ESGO 2023 г. [34], отдельно вынося их в заключение.

Учитывая, что в представленном исследовании анализировались регионы брюшной полости и малого таза в соответствии с классической шкалой P. Sugarbaker, основное внимание было уделено следующим критериям, которые ограничивают возможность проведения циторедуктивной хирургии:

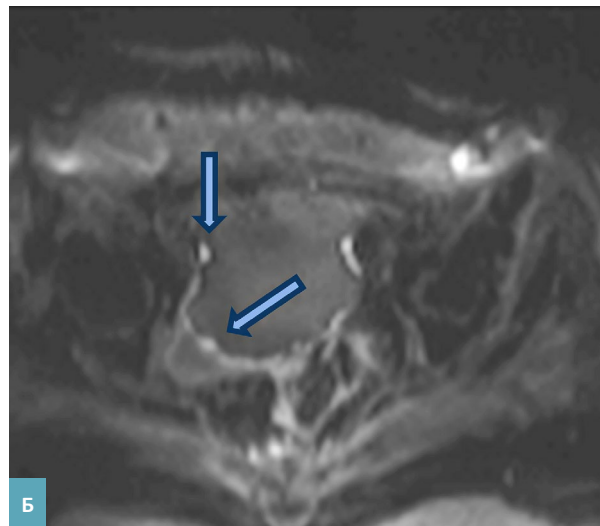
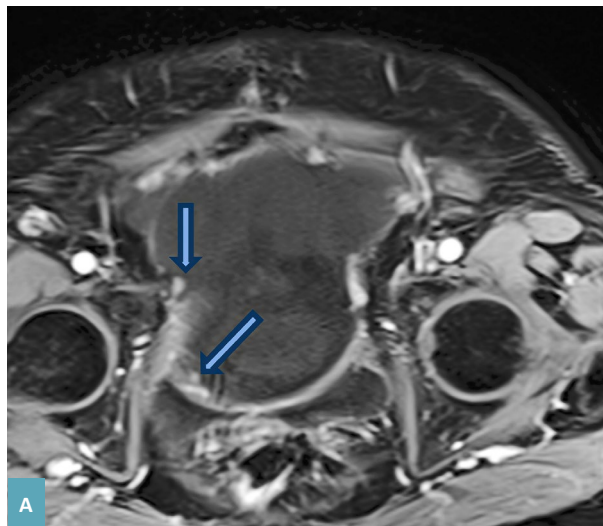


Рис. 2. МР-томограммы таза у пациентки с РРЯ. А – Т1 ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции с внутривенным динамическим контрастным усилением; Б – ДВИ в аксиальной проекции, $b = 1500 \text{ с/мм}^2$. Стрелками указаны диссемины по тазовой брюшине малого таза размерами до 5 мм (1 балл по шкале Sugarbaker).

Fig. 2. MR images of the pelvis in a patient with advanced ovarian cancer. A – T1 VI with suppression of the signal from adipose tissue in the axial projection with intravenous dynamic contrast enhancement; Б – DWI in the axial projection, $b = 1500 \text{ s/mm}^2$. The arrows indicate the disseminated pelvic peritoneum up to 5 mm in size (1 point according to the Sugarbaker scale).

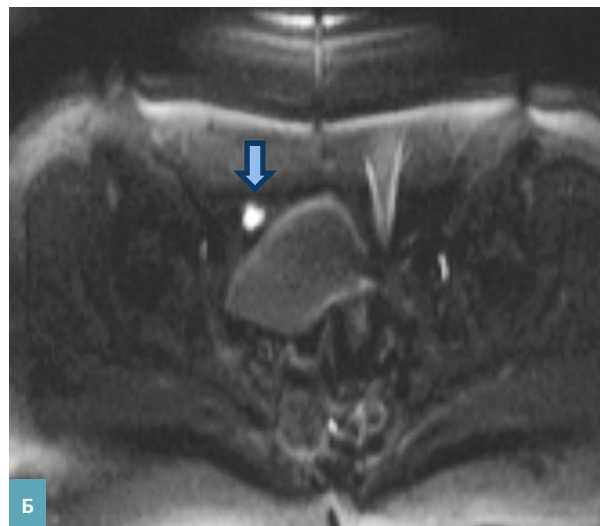


Рис. 3. КТ и МР-томограммы в аксиальной проекции у пациентки с серозной аденокарциномой яичника. Перитонеальный очаговый диссеминат (стрелка), расположенный по брюшине правой подвздошной области, размерами 10 × 12 мм (2 балла согласно шкале Sugarbaker). А – КТ-изображение в аксиальной плоскости, венозная фаза болюсного контрастирования; Б – ДВИ в аксиальной проекции, $b = 1500 \text{ с/мм}^2$.

Fig. 3. CT and MR images in axial projection in a patient with ovarian serous adenocarcinoma. Peritoneal focal dissemination (arrow), located along the peritoneum of the right iliac region, measuring 10 × 12 mm (2 points according to the Sugarbaker scale). A – shows the CT image in the axial plane, the venous phase of bolus contrast; Б – shows the DWI in the axial projection, $b = 1500 \text{ s/mm}^2$.

- продолжительная диффузная карциноматозная пораженность тонкой кишки, приводящая к синдрому «короткой кишки» после резекции;
- глубокая диффузная инфильтрация корня брыжейки;
- инвазия желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы (головки и тела);
- наличие множества метастазов в печени или метастазов с вовлечением воротной вены, серповидной и круглой связок печени;
- вовлечение чревного ствола, печеночной и левой желудочной артерий;
- поражения лимфоузлов парааортальной или паракавальной группы выше уровня почечных сосудов,

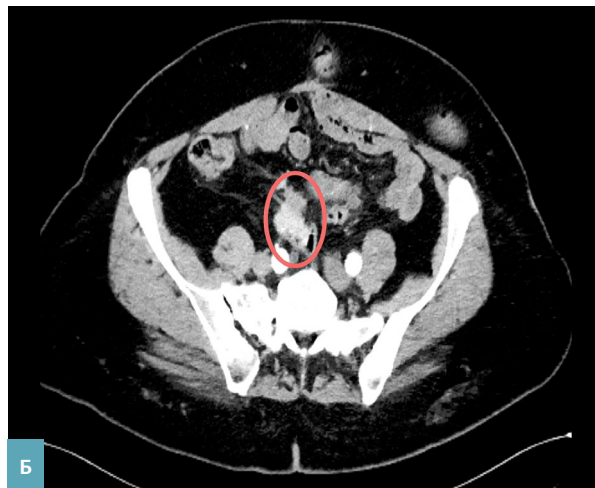
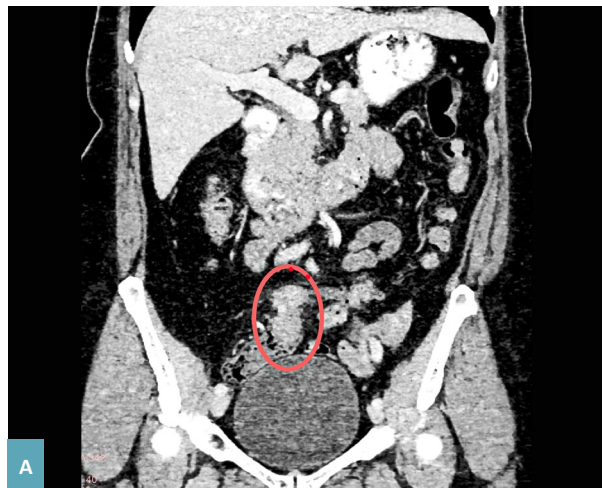


Рис. 4. Пациентка С., 55 лет у которой по КТ было пропущено перитонеальное наложение на стенке дистальной части тощей кишки размерами $26 \times 24 \times 35$ мм (2 балла согласно шкале Sugarbaker). А – изображение корональной проекции КТ в венозную фазу; Б – КТ изображение в аксиальной проекции в артериальную фазу сканирования.

Fig. 4. Patient S., 55 years old, whose CT scan showed a peritoneal layer on the wall of the distal jejunum measuring $26 \times 24 \times 35$ mm (2 points according to the Sugarbaker scale). А – shows the image of the coronal CT projection in the venous phase; Б – is the CT image in the axial projection during the arterial scanning phase.

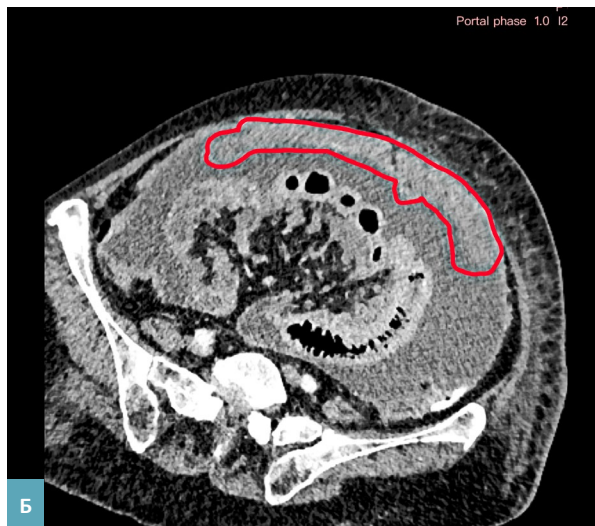
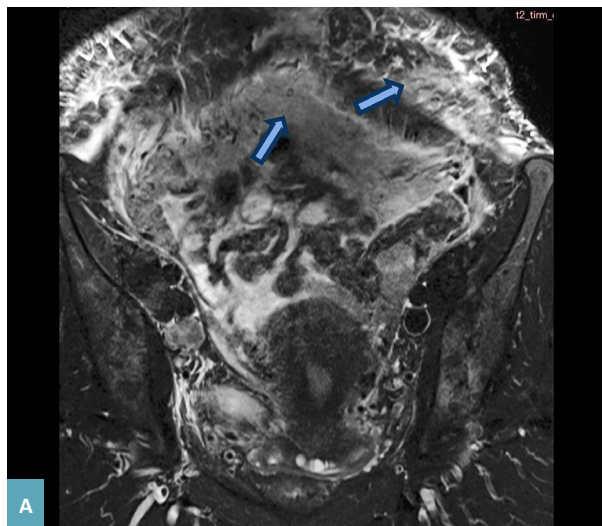


Рис. 5. МР-томограмма в корональной проекции и КТ-томограмма в аксиальной проекции пациентки с РРЯ. А – асцит и диффузная инфильтрация большого сальника (обозначено стрелками) – симптом «сальникового пирога» соответствует 3 баллам по шкале Sugarbaker. МР-изображение в корональной проекции, режим T2VI с жироподавлением; Б – КТ-изображение в аксиальной проекции, венозная фаза в/в контрастирования. На фоне асцита – диффузная опухолевая инфильтрация большого сальника за счет множественных образований сливающихся в крупные опухолевые массы (оконтурено).

Fig. 5. MRI scan in coronal projection and CT scan in axial projection in a patient with AOC. А – ascites and diffuse infiltration of the large omentum (indicated by arrows) – the symptom of "omentum caking" corresponds to 3 points on the Sugarbaker scale. MR image in coronal projection, T2VI mode with fat suppression; Б – CT image in axial projection, venous phase of intravenous contrast. On the background of ascites, diffuse tumor infiltration of the large omentum due to multiple formations merging into large tumor masses (contoured).

Таблица 1. Распределение пациенток по размеру перитонеальных имплантов**Table 1. Distribution of patients by peritoneal implant size**

Размер опухоли (по регионам Sugarbaker, данные лапароскопии/лапаротомии) / Tumor size (by Sugarbaker region, laparoscopy/laparotomy data)	1-я группа / 1 st group, n = 468*	2-я группа / 2 nd group, n = 507*
Опухоль отсутствует / No tumor	106	123
Опухоль до 5 мм / Tumor up to 5 mm	27	31
Опухоль до 50 мм / Tumor up to 50 mm	245	256
Опухоль более 50 мм / Tumor is bigger than 50 mm	90	97
Межгрупповые различия (Критерий χ^2 Пирсона) / Intergroup differences (Pearson's Criterion χ^2)	0,9227	

*n – количество зон для расчета ИПК по Sugarbaker / is the number of zones for calculating the PCI according to Sugarbaker.

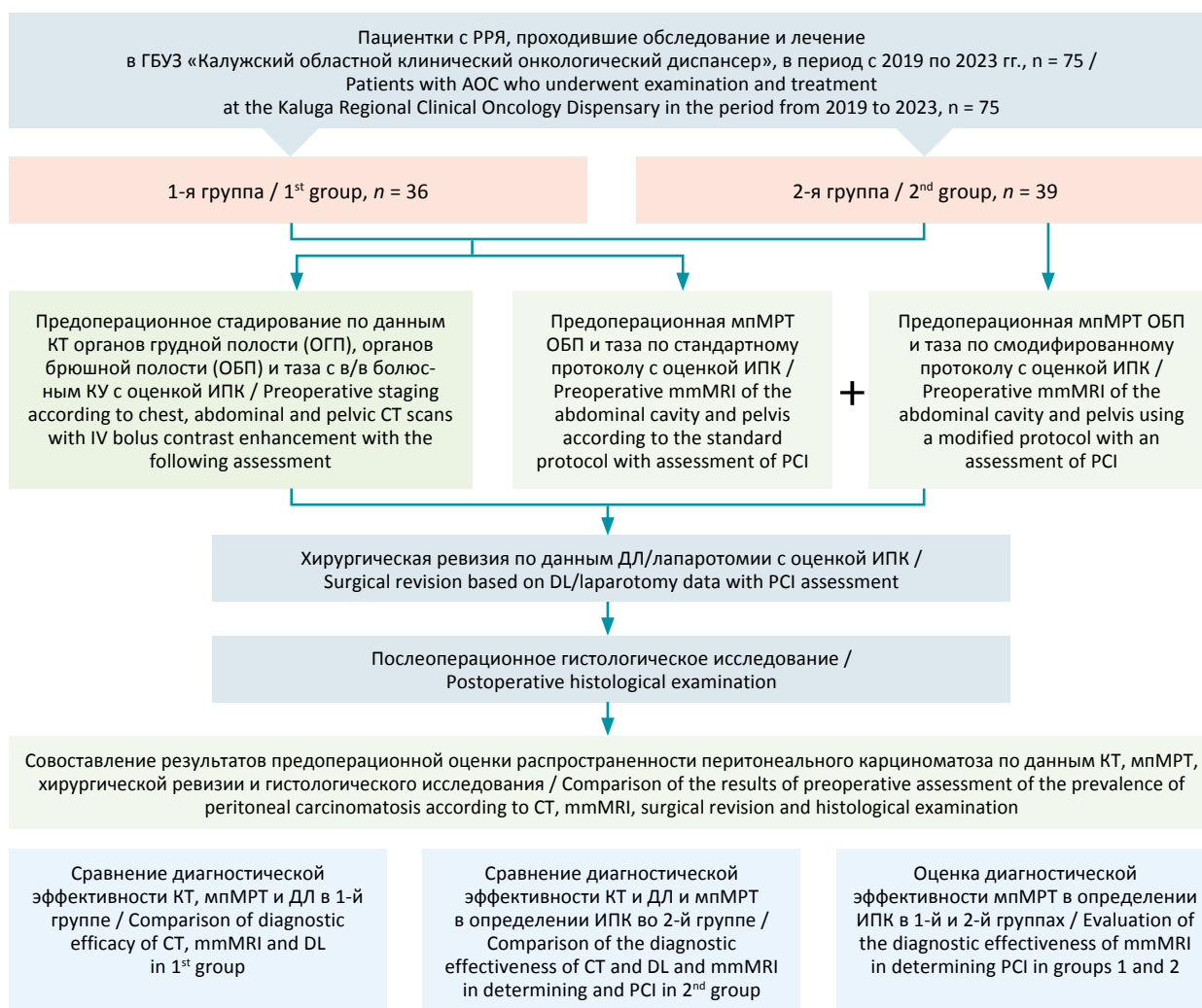


Рис. 6. Дизайн исследования

Fig. 6. The study design

или с близким расположением к нижней полой вене и аорте, либо размером более 2 см.

Предикторы, ограничивающие целесообразность хирургической циторедукции, не включенные в анализ настоящего исследования:

- метастазы в легких;
- инфильтрация диафрагмы;
- метастазы в лимфоузлы над диафрагмой.

Компьютерная томография

КТ выполнялась на 64-срезовом компьютерном томографе Magnetom Definition (Siemens) с определенными параметрами: сила тока на рентгеновской трубке – 35 mAs напряжение 120 кВ толщина среза 0,625 мм и интервал между срезами < 0,5 мм и непрерывным алгоритмом реконструкции. Для внутривенного контрастирования использовалось неионное низкоосмолярное йодсодержащее рентгенконтрастное средство (РКС), с содержанием йода 350 мг/мл и 370 мг/мл, из расчета вводимой дозы 1 мл на 1 кг массы тела со скоростью введения 3–3,5 мл/с. Постпроцессинговая обработка и анализ изображений выполнялся с использованием рабочей станции SyngoVia (VB60A_HF07).

Всем 75 (100 %) пациенткам сканирование выполнялось в непрерывном режиме «все тело» (грудная, брюшная полость и малый таз) в положении пациента «лежа на спине», с задержкой дыхания после внутривенного болюсного введения РКС путем непрерывного сканирования на всем протяжении указанных анатомических областей. Оценка перитонеального карциноматоза выполнялась на серии изображений, полученных в венозную фазу контрастирования, при величине задержки 60–80 с от начала введения РКС. Применение других фаз контрастирования (бесконтрастная, артериальная, портальная, отсроченная) использовалось для уточнения характера выявляемых изменений в печени и оценки состояния мочевыделительной системы при первичном стадировании опухолевого процесса. Для улучшения визуализации стенок тонкой и ободочной кишки, их просвет расправляли путем дробного перорального контрастирования водой в объеме 1000 мл за 30–40 мин до исследования.

Магнитно-резонансная томография

МРТ с внутривенным контрастированием была выполнена на томографе Scyra (Siemens) с индукцией магнитного поля 3Т со встроенной 32-х канальной катушкой. Для исследования брюшной полости и малого таза использовались две поверхностные 18-канальные абдоминально-тазовые катушки Body 18 (размером 60 × 40 см) 3Т Tim Coil (Siemens) с фазированной решеткой для увеличения соотноше-

ния SNR, позволяющие выполнить исследование в режиме непрерывного сканирования с полным единовременным покрытием от купола диафрагмы до тазового дна. В ряде случаев, при астеническом конституциональном морфотипе пациенток и росте не более 160 см достаточным было использование одной катушки Body 18. Для болюсного введения РКС использовалась двухколбовая система для автоматических инъекций Dual shot alpha 7 (Nemoto). Внутривенное контрастирование выполнялось с применением гадолиний содержащего РКС (гадопентетовой кислоты в концентрации 0,5 ммоль/л в количестве 15–20 мл, гадобускана или гадобутрола в концентрации 1 ммоль/л в количестве 7,5–10 мл) со скоростью введения 1,5–2 мл/с. МРТ органов брюшной полости и малого таза проводилась по мультипараметрическому протоколу с обязательным включением ДВИ и серий постконтрастных T1ВИ. Сканирование выполнялось в положении пациенток «лежа на спине». В 1-й группе пациенток с РРЯ – 36 человек (48 %) – применялся стандартный протокол сканирования МРТ брюшной полости и малого таза, при котором исследование каждой анатомической области выполнялись отдельно, иногда с перерывом до 3–5 дней.

В стандартный протокол МРТ таза для местного стадирования были включены следующие виды изображений:

- 2D T2ВИ в трех ортогональных плоскостях (сагитальная, аксиальная и корональная) с распространенным полем обзора (FOV) и толщиной среза не более 4 мм, расстояние между срезами 0,4 мм;
- T2ВИ высокого разрешения (FOV 160 мм, матрица 256 × 256), толщина среза не более 3 мм, ориентированные перпендикулярно и параллельно длинной оси опухоли;
- ДВИ с большим полем обзора и минимум тремя значениями b-фактора 400 с/мм², 800 с/мм², 1000 с/мм² (до 1500 с/мм²) в аксиальной проекции с построением карт измеряемого коэффициента диффузии. Применение ДВИ в мультипараметрическом протоколе сканирования помогает выявить небольшие перитонельные диссеминаты (до 1 см), улучшает визуализацию лимфатических узлов;
- Опционально T2ВИ высокого разрешения в двух ортогональных плоскостях при подозрении на инвазию стенки мочевого пузыря, мочеточника, кишки, матки.
- T1ВИ без РКС для улучшения визуализации муцинозных новообразований и выявления метастазов в кости (по рекомендациям SAR).
- Опционально: если в структуре образования определяются участки повышенного сигнала в режиме T1ВИ – выполнялось сканирование T1 ВИ FSE с подавлением сигнала от жира (FS), что позволяло

Таблица 2. Распределение больных РРЯ в зависимости от объема хирургического лечения и полноты циторедукции
Table 2. Distribution of AOC patients depending on the volume of surgical treatment and completeness of cytoreduction

Группа / Group	1-я группа / 1 st group, n = 36					2-я группа / 2 nd group, n = 39				
	Тип операции по полноте циторедукции / Type of cytoreduction completeness operation					Тип операции по полноте циторедукции / Type of cytoreduction completeness operation				
Объем операции / Surgical volume	R0	R1	R2	Всего / Overall		R0	R1	R2	Всего / Overall	
ЭМ с П, ОЭ, парааортальная и тазовая ЛАЭ / UE with A, OE, paraaortic and pelvic LAE	2 (5,56 %)	2 (5,56 %)	–	4 (11,11 %)	–	3 (7,69 %)	3 (7,69 %)	–	6 (15,38 %)	–
ЭМ с П, ОЭ, тазовая ЛАЭ, ПЭ / UE with A, OE, pelvic LAE, PE	3 (8,33 %)	1 (2,78 %)	1 (2,78 %)	5 (13,89 %)	–	2 (5,13 %)	1 (2,56 %)	–	3 (7,69 %)	–
ЭМ с П, ОЭ, тазовая ЛАЭ, ПЭ, резекция мочевого пузыря и мочеоточника / UE with A, OE, pelvic LAE, PE, resection of the bladder and ureter	–	–	1 (2,78 %)	1 (2,78 %)	–	–	–	1 (2,56 %)	1 (2,56 %)	–
ЭМ с П, ОЭ, тазовая ЛАЭ, ПЭ, передняя резекция прямой кишки / UE with A, OE, pelvic LAE, PE, anterior rectal resection	–	1 (2,78 %)	1 (2,78 %)	2 (5,56 %)	–	–	2 (5,13 %)	–	2 (5,13 %)	–
ЭМ с П, ОЭ, тазовая ЛАЭ, ПЭ, гемиколэктомия / UE with A, OE, pelvic LAE, PE, hemicolectomy	–	3 (8,33 %)	3 (8,33 %)	6 (16,67 %)	–	1 (2,56 %)	3 (7,69 %)	1 (2,56 %)	5 (12,82 %)	–
ЭМ с П, ОЭ, тазовая ЛАЭ, ПЭ, аппендэктомия / UE with A, OE, pelvic LAE, PE, appendectomy	–	1 (2,78 %)	–	1 (2,78 %)	–	2 (5,13 %)	2 (5,13 %)	1 (2,56 %)	5 (12,82 %)	–
ЭМ с П, ОЭ, тазовая ЛАЭ, ПЭ, резекция печени, холецистэктомия, резекция диафрагмы, резекция поджелудочной железы / UE with A, OE, pelvic LAE, PE, liver resection, cholecystectomy, diaphragm resection, pancreatic resection	–	–	4 (11,11 %)	4 (11,11 %)	–	–	5 (12,82 %)	2 (5,13 %)	7 (17,95 %)	–
Диагностическая лапароскопия без последующего хирургического лечения* / Diagnostic laparoscopy without subsequent surgical treatment*	8 (22,22 %)	–	–	8 (22,22 %)	–	6 (15,38 %)	–	–	6 (15,38 %)	–
Эксплоративная лапаротомия / Exploratory laparotomy	5 (13,89 %)	–	–	5 (13,89 %)	–	4 (10,26 %)	–	–	4 (10,26 %)	–

ЭМ с П – экстирпация матки с придатками, ОЭ – оментэктомия, ЛАЭ – лимфаденэктомия, ПЭ – перитонэктомия.
*Хирургический этап был ограничен диагностической лапароскопией вследствие нецелесообразности циторедукции из-за распространенности перитонеального карциноматоза.
UE with A – extirpation of the uterus with appendages, OE – omentectomy, LAE – lymphadenectomy, PE – peritonectomy.
*The surgical stage was limited by diagnostic laparoscopy due to the inexpediency of cytoreduction due to the prevalence of peritoneal carcinomatosis.

дифференцировать геморрагические включения и включения жировой ткани.

- T1ВИ GRE 3D FS с контрастным усилением большим FOV позволяют повысить точность характеристик опухолевых образований и степень распространённости перитонеальных диссеминатов, согласно рекомендациям ACR.

Стандартный протокол МРТ брюшной полости в рамках стадирования РРЯ включал следующие параметры визуализации:

- 2D T2 ВИ изображения в трех ортогональных плоскостях (сагиттальная, аксиальная и корональная) с большим FOV, с толщиной среза не более 4 мм.
- ДВИ с большим полем обзора и минимум тремя значениями b-фактора 400 с/мм², 800 с/мм², 1000 с/мм² (до 1500 с/мм²) в аксиальной проекции с построением карт измеряемого коэффициента диффузии.
- T1ВИ с химическим сдвигом по Диксону без РКС с большим полем обзора и толщиной среза не более 3 мм.

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей среднего балла ИПК (суммарно по всем регионам полости) по данным лапароскопии/лапаротомии, КТ и МРТ в 1-й и 2-й группах
Table 3. Comparative analysis of the average PCI score (total for all regions of the cavity) according to laparoscopy/laparotomy, CT and MRI in groups 1 and 2

Группа / Group	Метод / Method	Среднее / Mean	Медиана / Median	Минимум / Minimal value	Максимум / Maximal value	25 % процентиль / 25% percentile	75 % процентиль / 75% percentile	Стандартное отклонение / Standard deviation
1-я группа / 1 st group, (n = 468)	Хирургическая ревизия / Surgical revision	1,68	2	0	3	1	2	1,03
	КТ / CT	1,37	2	0	3	0	2	1,11
	МРТ / MRI	1,62	2	0	3	1	2	1,03
2-я группа / 2 nd group, (n = 507)	Хирургическая ревизия / Surgical revision	1,64	2	0	3	1	2	1,05
	КТ / CT	1,35	2	0	3	0	2	1,11
	МРТ / MRI	1,62	2	0	3	0	2	1,06

*n – количество регионов брюшной полости, рассмотренных каждым методом.

*n – the number of abdominal regions examined by each method.

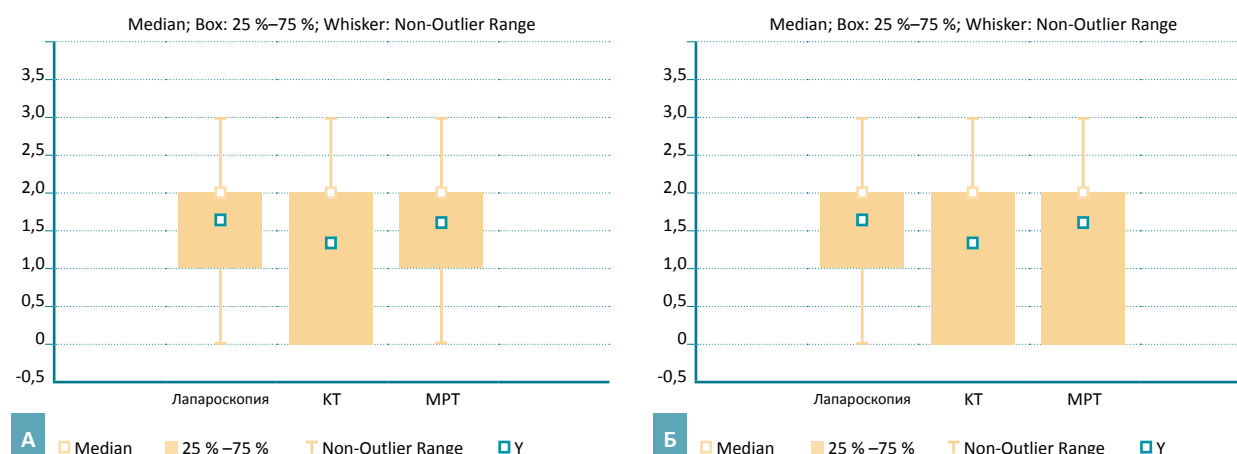


Рис. 7. Средние показатели ИПК в 1-й группе (А) и 2-й группе (Б) больных РРЯ, установленные при лапароскопии/лапаротомии, КТ и МРТ

Fig. 7. Mean values of PCI in group 1 (A) and group 2 (Б) of patients with AOC, established by laparoscopy/laparotomy, CT and MRI

- Т1ВИ с химическим сдвигом по Диксону с болюсным мультифазным контрастированием.

Модифицированный протокол МРТ, применяемый во 2-й группе пациенток дополнительно включал в себя следующие изображения:

- ДВИ в корональной проекции с непрерывным сканированием от уровня диафрагмы до тазового дна с расширенным FOV 475 × 375 мм, с толщиной среза не менее 4 мм, что позволяло выявить мелкие перитонеальные диссемины (до 10 мм), расположенные во всех 13 регионах брюшной полости и малого таза.
- После получения преконтрастных Т1ВИ при первоначальном сканировании таза выполнялись Т1 ВИ GRE 3D с динамическим контрастным усилением с FOV, включающим в себя и брюшную полость и малый таз (475 × 375 мм) для уточнения тканевых характеристик перитонеальных диссеминатов. Толщина среза не более 2 мм.

Сканирование брюшной полости и малого таза при использовании модифицированного протокола выполнялось одномоментно и сопровождалось однократным введением РКС.

Для уменьшения двигательных артефактов от перистальтирующих петель кишки, пациенткам рекомендовалось приходить с ограничением приема пищи за 2 ч до выполнения сканирования. С учетом отсутствия индивидуальных противопоказаний (например миастения гравис, мегаколон или глаукома) за 30 мин до исследования выполнялось нутримышечное введение спазмолитического препарата – 2,0 мл дротаверина (20 мг/мл).

Диагностическая лапароскопия и другие этапы хирургического лечения

В рамках оценки распространенности опухолевого процесса всем 75 (100 %) пациенткам была назначена диагностическая лапароскопия (ДЛ). Однако у 9 (13,3 %) пациенток выполнение ДЛ было технически невозможным и хирургами было принято решение о проведении эксплоративной лапаротомии. В 12 (16 %) случаях хирургии выполняли одно-

моментную конверсию в циторедуктивную операцию лапаротомным доступом, если значения суммарного ИПК не превышали 7–10 баллов, а сложность предстоящей операции не была высокой. В остальных случаях первичная циторедуктивная операция производилась через 2–3 сут после ДЛ. Лапароскопия исключительно с диагностической целью была выполнена 14 пациенткам (18,6 %), после которой они были направлены на неоадьювантную ПХТ или паллиативное лечение. При ДЛ оценка распространенности перитонеального карциноматоза выполнялась согласно шкале ИПК по P. Sugarbaker. Последующее выполнение первичной циторедуктивной операции считалось нецелесообразным в случаях когда ИПК превышал 14 баллов; при обширной инвазии серозной оболочки кишечника, требующая множественных резекций или резекции более 1,5 м кишки для достижения полной циторедукции; при обширном перитонеальном карциноматозе на уровне диафрагмы; при обширном агглютинирующем метастатическом поражении брюшины. В таких случаях пациентки направлялись консилиумом на интервальную операцию после проведения трех курсов неоадьювантной химиотерапии. Распределение больных РРЯ в зависимости от объема хирургического лечения и полноты циторедукции представлено в табл. 2.

Полная циторедукция (R0) была достигнута у 5 (6,7 %) больных РРЯ на стадиях IIB–IIIB в 1-й группе и у 8 (13,3 %) больных на стадии IIB–IIIC во 2-й группе; оптимальная циторедукция (R1) у 8 (10,66 %) больных РРЯ на стадиях IIB–IVB в 1-й группе и у 16 (21,33 %) больных во 2-й группе. В результате проведенного хирургического вмешательства неполная циторедукция (R2) была достигнута у 10 (13,33 %) больных РРЯ на IVA и IVB стадии в 1-й группе и у 5 (6,66 %) во 2-й группе.

Статистический анализ

Сравнение непрерывных переменных данных выполнялось на основании критерия Манна – Уитни, полученного с использованием программного продукта Tibco Statistica (США). Расчет и построение

Таблица 4. Анализ различий расчета ИПК среди диагностических методов в 1-й и 2-й группе больных РРЯ
Table 4. Analysis of differences in PCI calculation among diagnostic methods in the 1st and 2nd group of AOC patients

Методы / Methods		Критерий χ^2 Пирсона, p-value / Pearson's criterion χ^2 , p-value	
		1-я группа / 1 st group	2-я группа / 2 nd group
Хирургическая ревизия / Surgical revision	КТ / CT	0,0002	0,0003
Хирургическая ревизия / Surgical revision	МРТ / MRI	0,6636	0,9538
МРТ / MRI	КТ / CT	0,0022	0,0016

Таблица 5. Анализ межгрупповых различий между результатами КТ, МРТ и лапароскопии при расчете ИПК в зависимости от локализации и размеров поражений
Table 5. Analysis of intergroup differences between CT, MRI, and laparoscopy results in PCI calculations depending on the location and size of the lesions

Зона / Zone	Метод / Method	1-я группа / 1 st group				Критерий χ^2 Пирсона* / Pearson's criterion χ^2 *	2-я группа / 2 nd group				Критерий χ^2 Пирсона* / Pearson's criterion χ^2 *
		Индекс перитонеального канцероматоза / Peritoneal Carcinomatosis Index					Индекс перитонеального канцероматоза / Peritoneal Carcinomatosis Index				
		0	1	2	3		0	1	2	3	
0 центр / centre	Лапароскопия / Laparoscopy	11	0	6	19	-	17	0	5	17	-
	КТ / CT	12	1	7	16	0,7108	18	0	9	12	0,3618
	MPT / MRI	12	0	8	16	0,7459	16	0	7	16	0,8212
1 правый купол диафрагмы / right diaphragm dome	Лапароскопия / Laparoscopy	14	5	14	3	-	20	3	14	2	-
	КТ / CT	21	5	10	0	0,167	28	0	9	2	0,1434
	MPT / MRI	13	8	15	0	0,2881	22	3	14	0	0,5529
2 эпигастрий / epigastrium	Лапароскопия / Laparoscopy	10	4	18	4	-	13	3	19	4	-
	КТ / CT	17	2	14	3	0,3728	21	0	14	4	0,1305
	MPT / MRI	12	5	17	2	0,8041	18	2	15	4	0,6876
3 левый купол диафрагмы / left diaphragm dome	Лапароскопия / Laparoscopy	11	5	19	1	-	17	5	15	2	-
	КТ / CT	15	4	15	2	0,6753	20	4	12	3	0,8284
	MPT / MRI	9	6	19	2	0,8909	15	6	15	3	0,9369
4 левый латеральный канал / left lateral canal	Лапароскопия / Laparoscopy	8	1	26	1	-	9	4	25	1	-
	КТ / CT	5	4	27	0	0,3193	10	4	25	0	0,7885
	MPT / MRI	8	5	23	0	0,2781	9	4	26	0	0,7965
5 левая подвздошная область / left iliac region	Лапароскопия / Laparoscopy	7	0	26	3	-	9	0	29	1	-
	КТ / CT	11	1	22	2	0,4895	9	4	24	2	0,1866
	MPT / MRI	9	0	22	5	0,5817	10	2	23	4	0,2083
6 малый таз / pelvis	Лапароскопия / Laparoscopy	3	0	3	30	-	0	0	2	37	-
	КТ / CT	3	0	6	27	0,5605	1	0	7	31	0,1161
	MPT / MRI	3	0	2	31	0,8975	0	0	2	37	1
7 правая подвздошная область / right iliac region	Лапароскопия / Laparoscopy	7	1	12	16	-	6	1	16	16	-
	КТ / CT	10	2	14	10	0,4934	9	3	17	10	0,3893
	MPT / MRI	7	1	14	14	0,9624	6	1	16	16	1

Таблица 5 (окончание). Анализ межгрупповых различий между результатами КТ, МРТ и лапароскопии при расчете ИПК в зависимости от локализации и размеров поражений
Table 5 (the end). Analysis of intergroup differences between CT, MRI, and laparoscopy results in PCI calculations depending on the location and size of the lesions

Зона / Zone	Метод / Method	1-я группа / 1 st group				Критерий χ^2 Пирсона* / Pearson's criterion χ^2 *	2-я группа / 2 nd group				Критерий χ^2 Пирсона* / Pearson's criterion χ^2 *
		Индекс перитонеального канцероматоза / Peritoneal Carcinomatosis Index					Индекс перитонеального канцероматоза / Peritoneal Carcinomatosis Index				
		0	1	2	3		0	1	2	3	
8 правый латеральный канал / right lateral canal	Лапароскопия / Laparoscopy	8	0	26	2	-	11	1	25	2	-
	КТ / CT	10	1	24	1	0,6515	11	1	26	1	0,9498
	MPT / MRI	8	0	27	1	0,8385	11	1	26	1	0,9498
9 проксимальная часть тощей кишки / proximal jejunum	Лапароскопия / Laparoscopy	6	4	23	3	-	7	3	23	6	-
	КТ / CT	17	4	15	0	0,019	18	2	16	3	0,063
	MPT / MRI	9	3	22	2	0,8097	7	3	24	5	0,9903
10 дистальная часть тощей кишки / distal jejunum	Лапароскопия / Laparoscopy	7	3	22	4	-	3	5	25	6	-
	КТ / CT	15	3	16	2	0,2102	10	7	22	0	0,0162
	MPT / MRI	8	3	20	5	0,965	4	5	24	6	0,9833
11 проксимальная часть подвздошной кишки / proximal part of the ileum	Лапароскопия / Laparoscopy	6	1	28	1	-	6	1	31	1	-
	КТ / CT	16	0	19	1	0,0638	16	1	21	1	0,0909
	MPT / MRI	6	1	27	2	0,95	6	1	29	3	0,7851
12 дистальная часть подвздошной кишки / distal part of the ileum	Лапароскопия / Laparoscopy	8	3	22	3	-	5	5	27	2	-
	КТ / CT	13	3	18	2	0,617	12	6	20	1	0,2261
	MPT / MRI	8	3	22	3	1	5	5	27	2	1

ROC-кривых осуществлялись при помощи программы Stattech (Россия). При построении графиков и диаграмм использовались программы Tibco Statistica и Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании была проведена оценка показателей ИПК, полученных при КТ и лапароскопии/лапаротомии (суммарно по всем регионам брюшной полости и малого таза) в общей группе РРЯ.

На основании выполненного анализа было установлено, что максимально эффективной оценкой поражения брюшины обладала ДЛ. В то же время, средние баллы ИПК, полученные по данным МРТ,

оказываются выше, чем у КТ, хотя медианные значения для всех методов остаются одинаковыми, что указывает на их схожесть (табл. 3, табл. 4, рис. 7).

При оценке вероятности выявления очагов перитонеального канцероматоза при КТ в сравнении с данными, полученными во время лапароскопии с помощью ROC-анализа площадь под ROC-кривой составила $0,813 \pm 0,014$ с 95 % ДИ: 0,785–0,840 (рис. 8).

При оценке чувствительности и специфичности КТ в определении опухолевого поражения в ретроспективной и проспективной группе были получены сходные результаты: чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 77,8 % и 87,4 % в 1-й группе и 76,6 % и 89,4 %

во 2-й группе соответственно. Используемый метод в обеих группах был статистически значимым с высоким, параметры модели в 1-й группе составили $AUC = 0,840$; 95 % ДИ: 0,805–0,876 при $p < 0,001$, во 2-й группе: $AUC = 0,829$; 95 % ДИ: 0,793–0,865 при $p < 0,001$.

При оценке чувствительности и специфичности МРТ в определении опухолевого поражения в ретроспективной и проспективной группе были получены следующие результаты: чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 96,1 % и 92,5 % в 1-й группе и 96,4 % и 93,5 % во 2-й группе соответственно. Используемый метод в обеих группах был статистически значимым с высоким, параметры модели в 1-й группе составили $AUC = 0,943$; 95 % ДИ: 0,924–0,963, при $p < 0,001$, во 2-й группе: $AUC = 0,940$; 95 % ДИ: 0,921–0,959, при $p < 0,001$ (рис. 9).

Отмечены статистически значимые отличия в применении различных методов визуализации. Так как лапароскопия является эталонным методом, можно утверждать, что КТ существенно уступает как лапароскопии, так и МРТ. При этом в данной группе МРТ наиболее близка к лапароскопии. Анализ результатов позволил выявить «регионы» брюшной полости и малого таза, в которых КТ наиболее часто имеет ложно-отрицательные результаты у пациенток с РРЯ (табл. 5).

Согласно схеме расчета ИПК, предложенной P. Sugarbaker, в общей группе больных РРЯ КТ наиболее часто имела ложно-отрицательные результаты по регионам 0, 1, 9, 10, 11, что соответствует локали-

зации имплантатов в малом сальнике, по правому куполу диафрагмы, серозной оболочке проксимальной и дистальной части тощей кишки, и проксимальной части подвздошной кишки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение возможностей предоперационной КТ и мпМРТ необходимо для формирования модели прогнозирования оптимальной циторедукции при РРЯ, которая будет удовлетворять всем современным требованиям онкогинекологии и иметь преимущества в виде отсутствия инвазивного вмешательства, в сравнении с ДЛ, остающейся в настоящее время «золотым стандартом» при оценке степени распространенности перитонеального карциноматоза. Предложенные ранее модели прогнозирования, с использованием подсчета ИПК на основании данных предоперационной КТ у больных РРЯ не получили широкого распространения в клинических условиях из-за неудачного перекрестного подтверждения, причиной которого в большинстве случаев явилось непринятие во внимание стратегического мышления хирургов при оценке возможностей проведения циторедуктивных операций, связанных с анатомическими особенностями расположения очагов ПК [35]. Наиболее значимым недостатком КТ является ее низкая информативность в выявлении диссеминатов по брюшине на уровне правого купола диафрагмы, на серозной оболочке и в брыжейке тонкой кишки, размер которых не превышает < 5 мм [36]. Учитывая общую точность ДЛ в оценке распространенности метастатического поражения брюшины, дости-

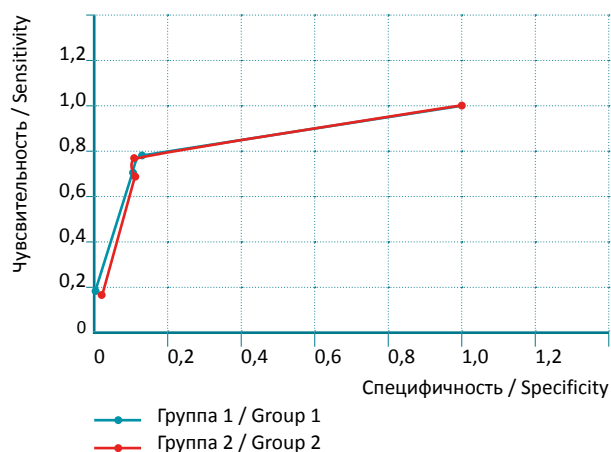


Рис. 8. ROC-кривые, графики зависимости чувствительности от специфичности в 1-й и 2-й группе больных РРЯ, сопоставление результатов КТ с данными лапароскопии/лапаротомии

Fig. 8. ROC curves, graphs of sensitivity versus specificity in the 1st and 2nd groups of AOC patients, comparison of CT results with laparoscopy/laparotomy data

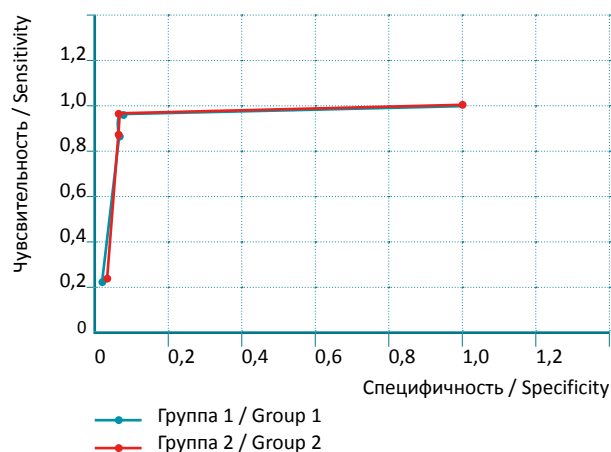


Рис. 9. ROC-кривые, графики зависимости чувствительности от специфичности в 1-й и 2-й группе больных РРЯ, сопоставление результатов МРТ с данными лапароскопии/лапаротомии

Fig. 9. ROC curves, graphs of sensitivity versus specificity in groups 1 and 2 of AOC patients, comparison of MRI results with laparoscopy/laparotomy data

гающую 75 %, онкогинекологам в рутинной практике привычнее и надежнее использовать данный метод для прогнозирования объема и рисков циторедуктивной хирургии у больных РРЯ. Однако публикации последних лет и результаты данного исследования демонстрируют сопоставимость мпМРТ и ДЛ в качестве метода, позволяющего определить предикторы неполной циторедукции [37–40]. Внедрение в клиническую практику мпМРТ с включением в протокол ДВИ с высоким b-фактором в двух проекциях: аксиальной и коронарной с полем обзора, охватывающим все этажи брюшной полости, значительно улучшает диагностику поражения брюшины и лимфатических узлов в рамках предоперационного обследования пациенток с РРЯ. Такой подход позволяет выполнить полноценное картирование брюшной полости с подсчетом ИПК, потенциально избежав «немых зон», возникающих вследствие технических зазоров, которые могут наблюдаться при выполнении МРТ не единым блоком, а в виде двух анатомических областей (исследование органов брюшной полости и малого таза). Следует отметить, что мпМРТ имеет преимущества

перед КТ при оценке распространенности очагов перитонеального карциноматоза особенно в тех случаях, когда их размер не превышает 5 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение на дооперационном этапе мпМРТ повышает точность диагностики при определении степени распространения перитонеального карциноматоза в сравнении с результатами КТ. Это особенно заметно при выявлении очагов размером до 5 мм, расположенных в области правого купола диафрагмы, по брюшине тонкой кишки и в области ее брыжейки.

Включение в протокол МРТ ДВИ с высоким значением b-фактора в корональной плоскости, охватывающим всю брюшную полость, обеспечило информативность, сравнимую с данными дифференциальной диагностики. Данный подход оказался более чувствительным в идентификации мелких поражений, зачастую упускаемых при стандартных методах визуализации.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024, 276 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Дата обращения: 19.02.2025.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024, 262 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Дата обращения: 19.02.2025
3. Meyer LA, Cronin AM, Sun CC, Bixel K, Bookman MA, Cristea MC, et al. Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 10;34(32):3854–3863. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.68.1239>
4. Bryant A, Grayling M, Elattar A, Gajjar K, Craig D, Vale L, Naik R. Residual Disease After Primary Surgical Treatment for Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Part 2: Network Meta-analysis Incorporating Expert Elicitation to Adjust for Publication Bias. *Am J Ther*. 2023 Jan-Feb 01;30(1):e56–e71. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000001548>
5. Рак яичников, рак маточной трубы, первичный рак брюшины. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. Доступно по: <http://www.rishchuk.ru/pdf/Rak%20yaichnikov.KR.2024.pdf> Дата обращения: 19.02.2025
6. Тюляндина А. С., Коломиец Л. А., Морхов К. Ю., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли. 2021;11(3S2-1):158–171.
7. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Feb 2;19(2):191–226. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0007>
8. Fotopoulou C, Planchamp F, Aytulu T, Chiva L, Cina A, Ergönül Ö, et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the peri-operative management of advanced ovarian cancer patients undergoing debulking surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Sep;31(9):1199–1206. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002951>
9. Яковлева М. Г. Предикторы выполнения оптимальной циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичников. Дисс. СПб.: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрав РФ; 2023, 142 с.
10. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 1996;82:359–374. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1247-5_23

11. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol*. 2006 Aug;13(8):1156–1161. <https://doi.org/10.1245/aso.2006.08.021>
12. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, Surico D, Buda A, Mandato VD, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Nov;209(5):462.e1–462.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.07.016>
13. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Perticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2003 Aug;90(2):390–396. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(03\)00278-6](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00278-6)
14. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1):99–106. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.05.032>
15. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 2011 Jan;120(1):23–28. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.09.010>
16. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Mironov S, Iyer RB, et al. A multiCentre prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Sep;134(3):455–461. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.07.002>
17. Rutten MJ, van de Vrie R, Bruining A, Spijkerboer AM, Mol BW, Kenter GG, Buist MR. Predicting surgical outcome in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Mar;25(3):407–415. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000368>
18. Feng Z, Wen H, Jiang Z, Liu S, Ju X, Chen X, et al. A triage strategy in advanced ovarian cancer management based on multiple predictive models for R0 resection: a prospective cohort study. *J Gynecol Oncol*. 2018 Sep;29(5):e65. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e65>
19. Chandrashekhara SH, Thulkar S, Srivastava DN, Kumar L, Hariprasad R, Kumar S, Sharma MC. Pre-operative evaluation of peritoneal deposits using multidetector computed tomography in ovarian cancer. *Br J Radiol*. 2011 Jan;84(997):38–43. <https://doi.org/10.1259/bjr/87415692>
20. Ferrandina G, Sallustio G, Fagotti A, Vizzielli G, Paglia A, Cucci E, et al. Role of CT scan-based and clinical evaluation in the preoperative prediction of optimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a prospective trial. *Br J Cancer*. 2009 Oct 6;101(7):1066–1073. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605292>
21. Bagul K, Vijaykumar DK, Rajanbabu A, Antony MA, Ranganathan V. Advanced Primary Epithelial Ovarian and Peritoneal Carcinoma-Does Diagnostic Accuracy of Preoperative CT Scan for Detection of Peritoneal Metastatic Sites Reflect into Prediction of Suboptimal Debulking? A Prospective Study. *Indian J Surg Oncol*. 2017 Jun;8(2):98–104. <https://doi.org/10.1007/s13193-016-0601-6>
22. Kim HW, Won KS, Zeon SK, Ahn BC, Gayed IW. Peritoneal carcinomatosis in patients with ovarian cancer: enhanced CT versus 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2013 Feb;38(2):93–97. <https://doi.org/10.1097/rlu.0b013e31826390ec>
23. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Jun;206(6):1351–1360. <https://doi.org/10.2214/ajr.15.15199>
24. Kyriazi S, Kaye SB, deSouza NM. Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases--current and emerging techniques. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Jul;7(7):381–393. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.47>
25. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 1993 Jan;11(1):166–172. <https://doi.org/10.1200/jco.1993.11.1.166>
26. van 't Sant I, Engbersen MP, Bhairosing PA, Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH, van Driel WJ, Aalbers AGJ, Kok NFM, Lahaye MJ. Diagnostic performance of imaging for the detection of peritoneal metastases: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020 Jun;30(6):3101–3112. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06524-x>
27. Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1708–1715. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4041-7>
28. Gadelhak B, Tawfik AM, Saleh GA, Batouty NM, Sobh DM, Hamdy O, Refky B. Extended abdominopelvic MRI versus CT at the time of adnexal mass characterization for assessing radiologic peritoneal cancer index (PCI) prior to cytoreductive surgery. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Jun;44(6):2254–2261. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01939-y>
29. Bozkurt M, Doganay S, Kantarci M, Yalcin A, Eren S, Atamanalp SS, et al. Comparison of peritoneal tumor imaging using conventional MR imaging and diffusion-weighted MR imaging with different b values. *Eur J Radiol*. 2011 Nov;80(2):224–228. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.06.004>

30. Fujii S, Matsusue E, Kanasaki Y, Kanamori Y, Nakanishi J, Sugihara S, et al. Detection of peritoneal dissemination in gynecological malignancy: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2008 Jan;18(1):18–23. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0732-9>
31. Espada M, Garcia-Flores JR, Jimenez M, Alvarez-Moreno E, De Haro M, Gonzalez-Cortijo L, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. *Eur Radiol*. 2013 Sep;23(9):2636–2642. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2837-7>
32. Хофер М. Компьютерная томография. 2-е изд. М.: Медицинская литература; 2008, 224 с.
33. Kim NY, Jung DC, Lee JY, Han KH, Oh YT. CT-Based Fagotti Scoring System for Non-Invasive Prediction of Cytoreduction Surgery Outcome in Patients with Advanced Ovarian Cancer. *Korean J Radiol*. 2021 Sep;22(9):1481–1489. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.1477>
34. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCuggage WG, McNeish I, et al.; ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):672–705. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>
35. El-Agwany AS. Laparoscopy and Computed Tomography Imaging in Advanced Ovarian Tumors: A Roadmap for Prediction of Optimal Cytoreductive Surgery. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2018 Apr-Jun;7(2):66–69. https://doi.org/10.4103/gmit.gmit_1_17
36. van 't Sant I, van Eden WJ, Engbersen MP, Kok NFM, Woensdregt K, Lambregts DMJ, et al. Diffusion-weighted MRI assessment of the peritoneal cancer index before cytoreductive surgery. *Br J Surg*. 2019 Mar;106(4):491–498. <https://doi.org/10.1002/bjs.10989>
37. Rizzo S, De Piano F, Buscarino V, Pagan E, Bagnardi V, Zanagnolo V, et al. Pre-operative evaluation of epithelial ovarian cancer patients: Role of whole body diffusion weighted imaging MR and CT scans in the selection of patients suitable for primary debulking surgery. A single-centre study. *Eur J Radiol*. 2020 Feb;123:108786. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108786>
38. Fischerova D, Pinto P, Burgetova A, Masek M, Slama J, Kocian R, et al. Preoperative staging of ovarian cancer: comparison between ultrasound, CT and whole-body diffusion-weighted MRI (ISAAC study). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 Feb;59(2):248–262. <https://doi.org/10.1002/uog.23654>
39. Garcia Prado J, González Hernando C, Varillas Delgado D, Saiz Martínez R, Bhosale P, Blazquez Sanchez J, Chiva L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in peritoneal carcinomatosis from suspected ovarian cancer: Diagnostic performance in correlation with surgical findings. *Eur J Radiol*. 2019 Dec;121:108696. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108696>
40. Engbersen MP, Van 't Sant I, Lok C, Lambregts DMJ, Sonke GS, Beets-Tan RGH, van Driel WJ, Lahaye MJ. MRI with diffusion-weighted imaging to predict feasibility of complete cytoreduction with the peritoneal cancer index (PCI) in advanced stage ovarian cancer patients. *Eur J Radiol*. 2019 May;114:146–151. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.03.007>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024, 252 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Accessed: 19.02.2025.
2. The state of oncological care for the Russian population in 2023. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024, 262 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Accessed: 19.02.2025
3. Meyer LA, Cronin AM, Sun CC, Bixel K, Bookman MA, Cristea MC, et al. Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 10;34(32):3854–3863. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.68.1239>
4. Bryant A, Grayling M, Elattar A, Gajjar K, Craig D, Vale L, Naik R. Residual Disease After Primary Surgical Treatment for Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Part 2: Network Meta-analysis Incorporating Expert Elicitation to Adjust for Publication Bias. *Am J Ther*. 2023 Jan-Feb 01;30(1):e56–e71. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000001548>
5. Ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer. Clinical recommendations. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.). Available at: <http://www.rishchuk.ru/pdf/Rak%20yaichnikov.KR.2024.pdf> Accessed: 19.02.2025
6. Tyulyandina AS, Kolomiets LA, Morkhov KYu, et al. Practical recommendations for the drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. *Malignant Tumours*. 2021;11(352-1):158–171. (In Russ.).
7. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Feb 2;19(2):191–226. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0007>
8. Fotopoulou C, Planchamp F, Aytulu T, Chiva L, Cina A, Ergönül Ö, et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the peri-operative management of advanced ovarian cancer patients undergoing debulking surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Sep;31(9):1199–1206. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002951>

9. Yakovleva M. G. Predictors of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer. Diss. St. Petersburg: Petrov National Medical Research Centre of Oncology, 2023, 142 p. (In Russ.).
10. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 1996;82:359–374. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1247-5_23
11. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol*. 2006 Aug;13(8):1156–1161. <https://doi.org/10.1245/aso.2006.08.021>
12. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, Surico D, Buda A, Mandato VD, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Nov;209(5):462.e1–462.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.07.016>
13. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Perticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2003 Aug;90(2):390–396. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(03\)00278-6](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00278-6)
14. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1):99–106. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.05.032>
15. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 2011 Jan;120(1):23–28. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.09.010>
16. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Mironov S, Iyer RB, et al. A multiCentre prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Sep;134(3):455–461. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.07.002>
17. Rutten MJ, van de Vrie R, Bruining A, Spijkerboer AM, Mol BW, Kenter GG, Buist MR. Predicting surgical outcome in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Mar;25(3):407–415. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000368>
18. Feng Z, Wen H, Jiang Z, Liu S, Ju X, Chen X, et al. A triage strategy in advanced ovarian cancer management based on multiple predictive models for R0 resection: a prospective cohort study. *J Gynecol Oncol*. 2018 Sep;29(5):e65. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e65>
19. Chandrashekhara SH, Thulker S, Srivastava DN, Kumar L, Hariprasad R, Kumar S, Sharma MC. Pre-operative evaluation of peritoneal deposits using multidetector computed tomography in ovarian cancer. *Br J Radiol*. 2011 Jan;84(997):38–43. <https://doi.org/10.1259/bjr/87415692>
20. Ferrandina G, Sallustio G, Fagotti A, Vizzielli G, Paglia A, Cucci E, et al. Role of CT scan-based and clinical evaluation in the preoperative prediction of optimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a prospective trial. *Br J Cancer*. 2009 Oct 6;101(7):1066–1073. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605292>
21. Bagul K, Vijaykumar DK, Rajanbabu A, Antony MA, Ranganathan V. Advanced Primary Epithelial Ovarian and Peritoneal Carcinoma-Does Diagnostic Accuracy of Preoperative CT Scan for Detection of Peritoneal Metastatic Sites Reflect into Prediction of Suboptimal Debulking? A Prospective Study. *Indian J Surg Oncol*. 2017 Jun;8(2):98–104. <https://doi.org/10.1007/s13193-016-0601-6>
22. Kim HW, Won KS, Zeon SK, Ahn BC, Gayed IW. Peritoneal carcinomatosis in patients with ovarian cancer: enhanced CT versus 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2013 Feb;38(2):93–97. <https://doi.org/10.1097/rlu.0b013e31826390ec>
23. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Jun;206(6):1351–1360. <https://doi.org/10.2214/ajr.15.15199>
24. Kyriazi S, Kaye SB, deSouza NM. Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases--current and emerging techniques. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Jul;7(7):381–393. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.47>
25. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 1993 Jan;11(1):166–172. <https://doi.org/10.1200/jco.1993.11.1.166>
26. van 't Sant I, Engbersen MP, Bhairosing PA, Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH, van Driel WJ, Aalbers AGJ, Kok NFM, Lahaye MJ. Diagnostic performance of imaging for the detection of peritoneal metastases: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020 Jun;30(6):3101–3112. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06524-x>
27. Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1708–1715. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4041-7>
28. Gadelhak B, Tawfik AM, Saleh GA, Batouty NM, Sobh DM, Hamdy O, Refky B. Extended abdominopelvic MRI versus CT at the time of adnexal mass characterization for assessing radiologic peritoneal cancer index (PCI) prior to cytoreductive surgery. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Jun;44(6):2254–2261. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01939-y>

29. Bozkurt M, Doganay S, Kantarci M, Yalcin A, Eren S, Atamanalp SS, et al. Comparison of peritoneal tumor imaging using conventional MR imaging and diffusion-weighted MR imaging with different b values. *Eur J Radiol.* 2011 Nov;80(2):224–228. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.06.004>
30. Fujii S, Matsusue E, Kanasaki Y, Kanamori Y, Nakanishi J, Sugihara S, et al. Detection of peritoneal dissemination in gynecological malignancy: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol.* 2008 Jan;18(1):18–23. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0732-9>
31. Espada M, Garcia-Flores JR, Jimenez M, Alvarez-Moreno E, De Haro M, Gonzalez-Cortijo L, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. *Eur Radiol.* 2013 Sep;23(9):2636–2642. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2837-7>
32. Hofer M. Computed tomography. 2nd ed. Moscow, 2008, 224 p. (In Russ.).
33. Kim NY, Jung DC, Lee JY, Han KH, Oh YT. CT-Based Fagotti Scoring System for Non-Invasive Prediction of Cytoreduction Surgery Outcome in Patients with Advanced Ovarian Cancer. *Korean J Radiol.* 2021 Sep;22(9):1481–1489. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.1477>
34. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al.; ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):672–705. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>
35. El-Agwany AS. Laparoscopy and Computed Tomography Imaging in Advanced Ovarian Tumors: A Roadmap for Prediction of Optimal Cytoreductive Surgery. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2018 Apr-Jun;7(2):66–69. https://doi.org/10.4103/gmit.gmit_1_17
36. van 't Sant I, van Eden WJ, Engbersen MP, Kok NFM, Woensdregt K, Lambregts DMJ, et al. Diffusion-weighted MRI assessment of the peritoneal cancer index before cytoreductive surgery. *Br J Surg.* 2019 Mar;106(4):491–498. <https://doi.org/10.1002/bjs.10989>
37. Rizzo S, De Piano F, Buscarino V, Pagan E, Bagnardi V, Zanagnolo V, et al. Pre-operative evaluation of epithelial ovarian cancer patients: Role of whole body diffusion weighted imaging MR and CT scans in the selection of patients suitable for primary debulking surgery. A single-centre study. *Eur J Radiol.* 2020 Feb;123:108786. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108786>
38. Fischerova D, Pinto P, Burgetova A, Masek M, Slama J, Kocian R, et al. Preoperative staging of ovarian cancer: comparison between ultrasound, CT and whole-body diffusion-weighted MRI (ISAAC study). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Feb;59(2):248–262. <https://doi.org/10.1002/uog.23654>
39. Garcia Prado J, González Hernando C, Varillas Delgado D, Saiz Martínez R, Bhosale P, Blazquez Sanchez J, Chiva L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in peritoneal carcinomatosis from suspected ovarian cancer: Diagnostic performance in correlation with surgical findings. *Eur J Radiol.* 2019 Dec;121:108696. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108696>
40. Engbersen MP, Van 't Sant I, Lok C, Lambregts DMJ, Sonke GS, Beets-Tan RGH, van Driel WJ, Lahaye MJ. MRI with diffusion-weighted imaging to predict feasibility of complete cytoreduction with the peritoneal cancer index (PCI) in advanced stage ovarian cancer patients. *Eur J Radiol.* 2019 May;114:146–151. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.03.007>

Информация об авторах:

Соловьёва Юлия Алексеевна [✉] – заведующая отделением рентгенодиагностики ГБУЗ «Калужский областной клинический онкологический диспансер», г. Калуга, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1855-3429>

Рубцова Наталья Алефтиновна – д.м.н., заведующая отделом лучевой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>, SPIN: 9712-9091, AuthorID: 700892, Scopus Author ID: 15844343600

Новикова Елена Григорьевна – д.м.н., заместитель начальника отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2768-5698>, SPIN: 2143-9975, AuthorID: 103741, Scopus Author ID: 7102446296

Кабанов Дмитрий Олегович – врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3550-0139>, SPIN: 3464-9701, AuthorID: 1065860, Scopus Author ID: 57204831153

Скугарев Сергей Анатольевич – заведующий отделением онкогинекологии и опухолей молочной железы ГБУЗ «Калужский областной клинический онкологический диспансер», г. Калуга, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0521-8207>, SPIN: 5682-7051, AuthorID: 989184

Information about authors:

Yuliya A. Soloveva [✉] – Head of the Department of X-ray Diagnostics, Kaluga Regional Clinical Oncology Hospital, Kaluga, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1855-3429>

Natalia A. Rubtsova – Dr. Sci. (Medicine), Head of the X-ray Diagnostics division, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>, SPIN: 9712-9091, AuthorID: 700892, Scopus Author ID: 15844343600

Elena G. Novikova – Dr. Sci. (Medicine), Deputy Head of the Department of Tumors of the Reproductive and Urinary Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2768-5698>, SPIN: 2143-9975, AuthorID: 103741, Scopus Author ID: 7102446296

Dmitry O. Kabanov – MD, Radiologist at the Department of Radiation Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3550-0139>, SPIN: 3464-9701, AuthorID: 1065860, Scopus Author ID: 57204831153

Sergey A. Skugarev – Head of the Department of Oncogynecology and Breast Tumors, Kaluga Regional Clinical Oncology Hospital, Kaluga, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0521-8207>, SPIN: 5682-7051, AuthorID: 989184

Участие авторов:

Соловьёва Ю. А. – написание исходного текста, итоговые выводы;
Рубцова Н. А. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии;
Новикова Е. Г. – научная консультация, редактирование текста;
Кабанов Д. О. – произведение статистической обработки данных;
Скугарев С. А. – предоставление фактических данных по результатам хирургических вмешательств.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Soloveva Yu. A. – writing the draft, making final conclusions;
Rubtsova N. A. – scientific guidance, research concept, methodology development;
Novikova E. G. – scientific consultation, text editing;
Kabanov D. O. – statistical data processing;
Skugarev S. A. – providing the actual data on the results of surgical interventions.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Возможные факторы риска развития рака щитовидной железы (на примере жителей Алтайского края)

И. М. Захарова^{1,2✉}, А. Ф. Лазарев¹, В. Д. Петрова¹, Д. И. Ганов¹, С. А. Терехова¹,
Н. В. Трухачева¹, Ю. А. Антонова¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Российская Федерация

² Алтайский краевой онкологический диспансер, г. Барнаул, Российская Федерация

✉ zaharova270494@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить прогностическую значимость различных экзо- и эндогенных факторов риска развития рака щитовидной железы (РЩЖ).

Пациенты и методы. Исследовано воздействие различных экзо- и эндогенных факторов, а также анамнестических данных как косвенных предикторов развития РЩЖ. В исследование были включены 1463 пациента: основную группу составили 505 человек с подтвержденным диагнозом РЩЖ, контрольная группа была сформирована методом сплошной выборки и включала 958 человек, не имеющих злокачественных новообразований. Статистическая обработка данных проведена с использованием ПО Orange Data Mining (3–3.37.0) и RStudio (версия 4.3.1). Оценка характера распределения количественных переменных проводилась с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При использовании критерия Колмогорова – Смирнова гипотеза о нормальности распределения отклоняется при $p < 0,20$, при использовании критерия Шапиро – Уилка – при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнительный анализ показал статистически значимую связь ряда факторов с развитием РЩЖ: женский пол и возраст старше 51 года, отягощенный наследственный анамнез, наличие профессиональных вредностей, умственный труд, наличие операций и хронических заболеваний щитовидной железы, нарушение показателей гомеостаза и другие, всего – 28 факторов ($p < 0,001$). Были выявлены факторы, препятствующие развитию РЩЖ: мужской пол и возраст 45 лет и моложе, физический труд, меланхолический темперамент, продолжительность сна более 7 часов ($p < 0,001$). Такие факторы, как курение, прием алкоголя и йодированной соли статистически значимого влияния при сравнении изучаемых групп в Алтайском крае не оказали.

Заключение. Проведенное исследование позволило выделить значимые факторы, способствующие и препятствующие развитию РЩЖ. Установило, что ни один из факторов риска не имеет самостоятельного решающего значения, в связи с чем необходимо проводить расчет суммарного риска по оригинальной формуле, которая позволит определить персонализированный риск развития РЩЖ и меры целевой профилактики.

Ключевые слова:

рак щитовидной железы, факторы риска, профилактика рака щитовидной железы

Для цитирования: Захарова И. М., Лазарев А. Ф., Петрова В. Д., Ганов Д. И., Терехова С. А., Трухачева Н. В., Антонова Ю. А. Возможные факторы риска развития рака щитовидной железы (на примере жителей Алтайского края). Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(1): 86-98. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-6> EDN: FLJSGY

Для корреспонденции: Захарова Ирина Михайловна – ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Российская Федерация; врач-онколог отделения опухолей головы и шеи КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Российская Федерация

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

E-mail: zaharova270494@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2225-619X>, SPIN: 2550-6903, AuthorID: 1084743

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 этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания №10 от 26.10.2020).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

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

Статья поступила в редакцию 20.12.2024; одобрена после рецензирования 26.02.2025; принята к публикации 04.03.2025.

© Захарова И. М., Лазарев А. Ф., Петрова В. Д., Ганов Д. И., Терехова С. А., Трухачева Н. В., Антонова Ю. А., 2025

Possible risk factors for thyroid cancer (on the example of Altai Territory residents)

I. M. Zakharova^{1,2✉}, A. F. Lazarev¹, V. D. Petrova¹, D. I. Ganov¹, S. A. Terekhova¹, N. V. Trukhacheva¹, Yu. A. Antonova¹

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

² Altai Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russian Federation

✉ zaxarova270494@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To study the prognostic significance of various exogenous and endogenous risk factors for thyroid cancer (TC).

Materials and methods. The influence of various exogenous and endogenous factors, as well as anamnestic data, as indirect predictors of the development of TC, was studied in 1463 patients: in the main group, which included 505 patients with a verified diagnosis of TC and a control group formed by a continuous method, 958 people were free from MNs. Statistical data processing was performed using Orange Data Mining software (3–3.37.0) and RStudio (version 4.3.1). The character of the distribution of quantitative variables was assessed using the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk criteria. When using the Kolmogorov–Smirnov criterion, the hypothesis of the normality of the distribution is rejected at $p < 0.20$, when using the Shapiro–Wilk criterion – at $p < 0.05$.

Results. A comparative analysis showed a statistically significant association of a number of factors with the development of TC: female sex and age over 51 years, an overwhelming hereditary history, occupational hazards, mental work, surgery and chronic thyroid diseases, impaired homeostasis, and others, a total of 28 factors ($p < 0.001$). Factors preventing the development of TC were identified: male gender and age 45 years and younger, physical labor, melancholic temperament, sleep duration of more than 7 hours ($p < 0.001$). Factors such as smoking, alcohol intake, and iodized salt did not have a statistically significant effect when comparing the studied groups in the Altai Territory.

Conclusion. The conducted research allowed us to identify significant factors contributing to and hindering the development of TC. It has been established that none of the risk factors has an independent decisive significance, and therefore it is necessary to calculate the total risk according to the original formula, which will determine the personalized risk of developing TC and targeted prevention measures.

Keywords:

thyroid cancer, risk factors, prevention of thyroid cancer

For citation: Zakharova I. M., Lazarev A. F., Petrova V. D., Ganov D. I., Terekhova S. A., Trukhacheva N. V., Antonova Yu. A. Possible risk factors for thyroid cancer (on the example of Altai Territory residents). Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(1): 86–98. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-6> EDN: FLJSGY

For correspondence: Irina M. Zakharova – MD, Assistant of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a course of additional professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; Oncologist at the Department of Head and Neck Tumors, Altai Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russian Federation

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

E-mail: zaxarova270494@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2225-619X>, SPIN: 2550-6903, AuthorID: 1084743

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 Altai State Medical University (extract from the minutes of the meeting No. 10 dated October 26, 2020).

Funding: this work was not funded.

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

The article was submitted 20.12.2024; approved after reviewing 26.02.2025; accepted for publication 04.03.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой частой опухолью эндокринной системы в мире и составляет 1,0–1,5 % от всех впервые выявленных случаев злокачественных новообразований (ЗНО). В течение последних трех десятилетий наблюдается устойчивый рост заболеваемости РЩЖ в различных регионах. В 2023 г. в Российской Федерации удельный вес данной патологии среди впервые заболевших ЗНО составил – 3,8 %; у женщин в возрасте до 30 лет среди всех заболевших – 12,6 %. Прирост стандартизованных показателей заболеваемости РЩЖ у мужского населения России в 2013–2023 гг. составил 71,94 %, у женщин за тот же период – 47,86 % при среднегодовом темпе прироста 5,15 % и 3,79 % соответственно. В Алтайском крае в 2023 г. показатели заболеваемости РЩЖ превысили показатели Российской Федерации и являются самыми высокими в Сибирском федеральном округе (17,99 и 13,26 на 100 тыс. населения, «грубый» и стандартизованный показатели соответственно). Аналогичная ситуация сложилась и с показателями смертности от РЩЖ, которые являются самыми высокими в регионе (0,80 и 0,44 на 100 тыс. населения) [1].

В связи с увеличением заболеваемости РЩЖ в последние десятилетия продолжаются дискуссии о том, является ли рост показателей истинным или это результат улучшения ранней диагностики [1, 2]. Исследователи считают, что улучшение выявляемости – не единственная причина высоких уровней заболеваемости РЩЖ [3–5]. В настоящее время продолжают исследования факторов, влияющих на рост заболеваемости и смертности от РЩЖ.

Специальное лечение РЩЖ может включать, в зависимости от распространения процесса, широкий спектр медицинских вмешательств (различные виды хирургического лечения, терапию радиоактивным йодом, таргетную терапию) [6], что часто сопряжено со значительными финансовыми затратами.

В эпидемиологических исследованиях важную роль играют сведения о факторах риска ЗНО. РЩЖ является многофакторным и мультифакториальным заболеванием, развитие которого зависит от сочетания гено- и фенотипических факторов, экологических и поведенческих влияний. Знание факторов риска позволяет определять персонализированный риск развития РЩЖ, проводить целевые меры профилактики и, тем самым, создавать условия для снижения смертности от данной патологии.

На сегодняшний день, помимо основных факторов риска – ионизирующего излучения и дисбаланса йода в окружающей среде, выявлены и другие, влияющие на развитие РЩЖ. Так, рост уровня ожирения и, как

следствие, инсулинорезистентности во всем мире рассматривается как одна из существенных причин возникновения риска развития дифференцированного РЩЖ [7–9]. Такие факторы окружающей среды, как эндокринные разрушители – экзогенные химические вещества (смеси), ксенобиотики и даже вирусы, могут способствовать развитию РЩЖ через генетические или эпигенетические механизмы [10–12]. В исследовании van Gerwen и соавт. была выявлена связь между воздействием перфторалкильных и полифторалкильных соединений (ПФАС) – группы, включающей множество химических веществ, широко используемых для изготовления пищевых упаковок, косметики, игрушек и др.), и повышенной частотой (папиллярного) рака щитовидной железы (OR 1,56, 95 % CI: 1.17–2.15, $p = 0,004$) [13].

В ряде исследований показана неоднозначность влияния на развитие РЩЖ ионизирующего излучения и дисбаланса йода в окружающей среде. Так, в 2014 г. анализ ретроспективных данных по патологическим образцам РЩЖ выявил снижение частоты молекулярных перегруппировок RET/PTC, что уменьшает значимость радиационного воздействия в развитии РЩЖ [14]. Однако в регионах с йододефицитом восприимчивость щитовидной железы к радиационному воздействию может повышаться [15]. Исследования подтверждают значимость йодного статуса как фактора риска РЩЖ. В Удмуртской Республике йододефицит сопровождается ростом заболеваемости, особенно среди женщин среднего возраста [16]. В Пермской области недостаток йода повышает риск РЩЖ в сельских районах, особенно при низком его содержании в пище [17]. В то же время избыток йода может способствовать развитию гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита и узлового токсического зоба, что требует соблюдения баланса потребления этого микроэлемента [18–20].

Повышенный интерес вызывают исследования, направленные на поиск молекулярно-генетических маркеров, которые смогут предсказать развитие РЩЖ и выявить процесс в доклинической стадии и, тем самым, стать скринингом для РЩЖ. Например, использование глубоких сверточных нейронных сетей для анализа сцинтиграфических изображений щитовидной железы показало высокую точность в дифференциации различных типов заболеваний щитовидной железы, включая рак, что значительно улучшает раннюю диагностику и прогнозирование. Вместе с тем, использование любого молекулярно-генетического исследования в качестве скрининга в настоящее время не представляется возможным в силу ряда причин. Это крайне редкая частота встречаемости известных молекулярно-генетических мутаций и повреждений, трудности выполнения тестов

и высокая стоимость выполнения анализов [21]. И, кроме того, существующих данных недостаточно для осуществления мероприятий по профилактике.

В исследовании O'Dowd E.L. и соавт., посвященном объемам научных разработок в направлении скринингов, методов ранней диагностики и профилактики ЗНО в различных регионах мира, было показано, что исследований по данному направлению (в том числе, изучению факторов риска) для РЩЖ проводится чрезвычайно мало [22].

Факторы риска условно делят на немодифицируемые и модифицируемые (управляемые), оказывая влияние на которые можно получить снижение заболеваемости и, соответственно, уменьшение финансовых затрат [23]. Однако до сих пор не удалось получить всеобъемлющую информацию о факторах риска, которые могли бы действительно способствовать снижению заболеваемости и смертности от РЩЖ.

Цель исследования – изучить прогностическую значимость различных экзо- и эндогенных факторов риска развития РЩЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период 2020–2023 гг. в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (КГБУЗ «АКОД», г. Барнаул, Российская Федерация) проведено ретроспективное исследование методом «случай–контроль» по изучению факторов риска развития РЩЖ. В исследовании участвовали 1463 пациента – 860 (58,8 %) женщин и 603 (41,2 %) мужчин. Средний возраст – 47,0 (37,0–57,0) лет. В основную группу вошли 505 больных с верифицированным диагнозом РЩЖ: 440 (87,1 %) пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом РЩЖ (T1-4N0-1M0-1) и 65 – с рецидивом заболевания. Контрольная группа была сформирована методом сплошной выборки и включала 958 человек, не имеющих ЗНО, среди которых 245 пациентов были оперированы по поводу подозрения на ЗНО, однако последующий морфологический анализ не подтвердил наличие опухоли, остальные 713 человек были отобраны в ходе профилактических осмотров.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет, морфологически подтвержденный диагноз РЩЖ – для основной группы и отсутствие ЗНО на момент исследования в контрольной группе информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания, беременность, отказ от участия в исследовании, проживание за территорией Алтайского Края.

Анализ патоморфологического строения опухолей в основной группе показал, что средний размер опухолевого узла составлял 12,0 мм (8,0–16,0 мм). Высо-

кодифференцированные формы РЩЖ преобладали в 96,8 % (486) случаев, в том числе папиллярный рак – 88,7 % (446). Объем хирургического вмешательства варьировал в зависимости от распространенности опухолевого процесса и включал гемитиреоидэктомию с перешейком – 21,7 % (110), тиреоидэктомию без лимфаденэктомии (ЛАЭ) 67,2 % (339), тиреоидэктомию с боковой и центральной ЛАЭ – 8,5 % (43), центральная или боковая ЛАЭ – 1,6 % (8), биопсия щитовидной железы – 1,0 % (5).

У пациентов основной и контрольной групп был проведен сравнительный анализ гено- и фенотипических, клинко-anamnestических и лабораторных данных. Анамnestические данные у пациентов основной группы собирались на предоперационном этапе, охватывая 10-летний период жизни, предшествующий заболеванию. У первичных пациентов информация фиксировалась перед установлением диагноза РЩЖ, а у больных с рецидивом – с учетом анамнеза первичного заболевания и периода после проведенного лечения. У пациентов контрольной группы, проходивших оперативное лечение ($n = 245$), данные также собирались на предоперационном этапе. У остальных информация фиксировалась ретроспективно, охватывая аналогичный период их жизни.

У пациентов основной группы, имеющих в анамнезе ЗНО, методом ПЦР проводилось определение мутации BRAFV600 ($n = 33$), в контрольной группе данное обследование выполнялось после оперативного лечения у пациентов с отягощенной наследственностью по аналогичным заболеваниям ($n = 27$).

Информация об онкомаркерах (ТТГ, кальцитонин, тиреоглобулин) и показателях гомеостаза была проанализирована на основе медицинской документации. Дефицит йода оценивался на основании анализа йода в моче и пищевых пристрастий, в частности приема йодированной соли.

Интервальные оценки вышеуказанных показателей были переведены в категориальную шкалу для повышения их интерпретируемости и адаптации к применяемым методам статистического анализа.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с использованием современных методов и программных средств, включая Orange Data Mining (3–3.37.0) и RStudio (версия 4.3.1). Оценка характера распределения количественных переменных проводилась с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка.

Для параметров, статистически значимо отличающихся при сравнительном анализе, был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ. На последующем этапе исследования мы про-

вели корреляционный анализ между переменными, для которых была выявлена взаимосвязь с наличием РЩЖ в ходе однофакторного регрессионного анализа. Эти параметры были включены в многофакторную логистическую регрессионную модель с последовательным исключением незначимых переменных методом по Вальду.

На основании модели была получена конечная формула (Формула 1) для расчета вероятности наличия РЩЖ, с учетом коэффициентов логистической регрессии В – данная методика была запатентована [24]. Для практического применения модель представлена в виде номограммы, позволяющей автоматически рассчитывать вероятность наличия РЩЖ (рис. 1).

Формула 1 – Формула для расчета вероятности наличия РЩЖ:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $z = -2,885 - (0,036 \times \text{возраст}) + (0,062 \times \text{ИМТ}) + (0,393 \times X1) + (0,450 \times X2) + (1,332 \times X3) - (0,449 \times X4) - (0,478 \times X5) - (1,163 \times X6) - (0,982 \times X7) + (0,719 \times X8) + (0,512 \times X9) + (0,633 \times X10) + (0,061 \times X11) + (1,332 \times X12) + (0,517 \times X13) - (1,880 \times X14) - (1,984 \times X15) + (3,087 \times X16) + (4,574 \times X17) - (1,992 \times X18) - (2,626 \times X19) + (1,275 \times X20) + (1,318 \times X21) + (1,489 \times X22) + (0,698 \times X23) - (1,317 \times X24) + (1,568 \times X25) + (0,543 \times X26)$

X1 – сангвиник (0 – нет, 1 – да), X2 – холерик (0 – нет, 1 – да), X3 – меланхолик (0 – нет, 1 – да), X4 – II группа крови (0 – нет, 1 – да), X5 – III группа крови (0 – нет, 1 – да), X6 – IV группа крови (0 – нет, 1 – да), X7 – резус-фактор (0 – нет, 1 – да), X8 – смешанный характер труда (0 – нет, 1 – да), X9 – физический характер труда (0 – нет, 1 – да), X10 – вредных факторы окружающей среды (0 – нет, 1 – да), X11 – до 10 авиаперелетов (0 – нет, 1 – да), X12 – 10 и более авиаперелетов (0 – нет, 1 – да), X13 – длительные стрессы (0 – нет, 1 – да), X14 – 3 приема пищи в день (0 – нет, 1 – да), X15 – 4 и более приемов пищи в день (0 – нет, 1 – да), X16 – растительный характер пищи (0 – нет, 1 – да), X17 – животный характер пищи (0 – нет, 1 – да), X18 – количество выпитой воды от 1 до 2 литров в сутки (0 – нет, 1 – да), X19 – количество выпитой воды более 2-х литров в сутки (0 – нет, 1 – да), X20 – травмы/операции на ЩЖ (0 – нет, 1 – да), X21 – сопутствующие заболевания (0 – нет, 1 – да), X22 – хронические инфекции (0 – нет, 1 – да), X23 – нарушение гомеостаза (0 – нет, 1 – да), X24 – жалобы (0 – нет, 1 – да), X – 25 и более рентгеновских исследований (0 – нет, 1 – да), X26 – длительное медикаментозное лечение (0 – нет, 1 – да).

В случае получения вероятности выше 23,5 % шанс наличия РЩЖ расценивался как высокий, в то время как ниже 23,5 % – низкий с чувствительностью и специфичностью 94,3 % и 90,0 % соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Графическое представление статистически значимо отличающихся категориальных переменных представлено на рис. 2–4.

В результате исследования получены данные, свидетельствующие о том, что женщины чаще страдают РЩЖ, чем мужчины: 84,2 % и 15,8 % соответственно ($p < 0,001$).

Возраст пациентов основной группы статистически значимо превышал возраст лиц из контрольной: медиана возраста составила 51,0 – у пациентов с ЗНО щитовидной железы и 45,0 лет – в группе здоровых лиц ($p < 0,01$) (рис. 2А). При этом возраст рассматривался как независимый прогностический фактор риска, а не как критерий стратификации групп, что учитывалось при статистическом анализе для минимизации возможного смещения при оценке «возраст»-ассоциированные онкориски.

Показатель ИМТ у пациентов основной группы был также выше, чем в контрольной группе: 28,6 и 26,3 кг/м² ($p < 0,001$) (рис. 2Б).

В группе пациентов, имеющих РЩЖ, статистически значимо больше было гиперстеников, чем в контрольной группе (27,3 % и 18,3 %) и меньше пациентов с нормостеническим телосложением (65,2 % и 74,5 %) ($p < 0,001$).

При изучении темперамента было отмечено, что удельный вес холериков и меланхоликов был выше в основной группе, чем в контрольной (23,2 % против 17,1 % и 14,9 % против 6,4 % соответственно), а флегматиков – в контрольной (40,2 % и 25,2 %). Сангвиники в обеих группах встречались с одинаковой частотой (36,8 % и 36,3 %) ($p < 0,001$).

В основной и контрольной группе частота встречаемости группы крови по системе АВО (генетически обусловленный иммунологический признак) статистически значимо различалась: О (I) αβ группа крови чаще встречалась у 42,2 % пациентов с РЩЖ по сравнению с лицами из контрольной группы – 30,8 %. Все остальные группы: А (II) β; В (III) α и АВ (IV) о – чаще встречались у лиц из контрольной группы ($p < 0,001$). Доля пациентов с положительным резус-фактором (Rh+) была выше в основной группе, с отрицательным (Rh-) – в контрольной группе (77 % и 85,6 % соответственно) ($p < 0,001$).

Отягощенный наследственный анамнез чаще имели пациенты, страдающие РЩЖ. Так, 1 родственник с наличием одного ЗНО встречался почти у трети (27,9 %) пациентов основной группы и у 22,1 % – в контрольной. 2 и более родственников с семейной историей рака имели 23,6 % пациентов основной группы и 14,5 % лиц из контрольной ($p < 0,001$).

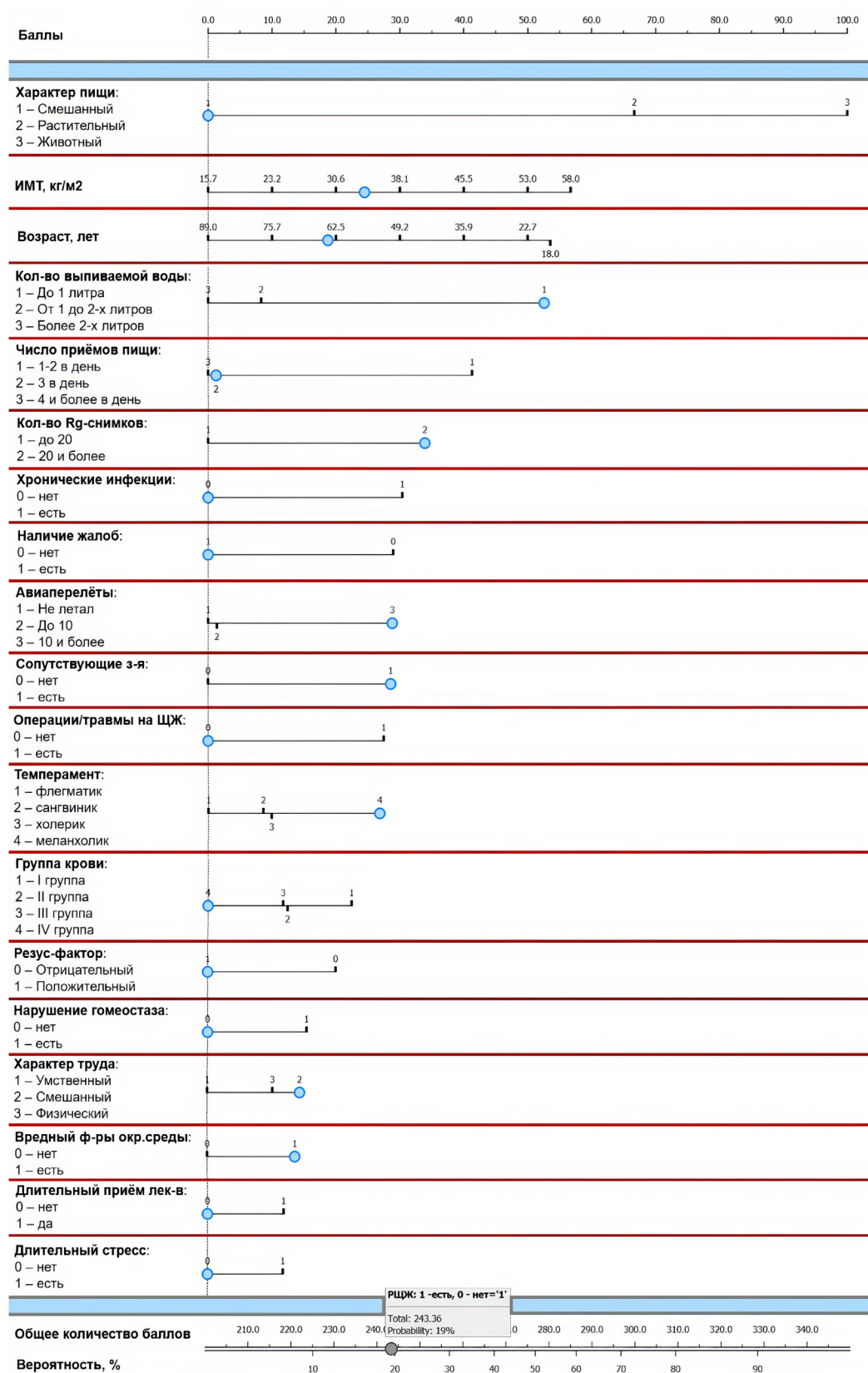


Рис. 1. Пациентка X, 63 года. Номограмма для оценки вероятности наличия РЦЖ

Fig. 1. Patient X, 63 years old. Nomogram for assessing the likelihood of thyroid cancer

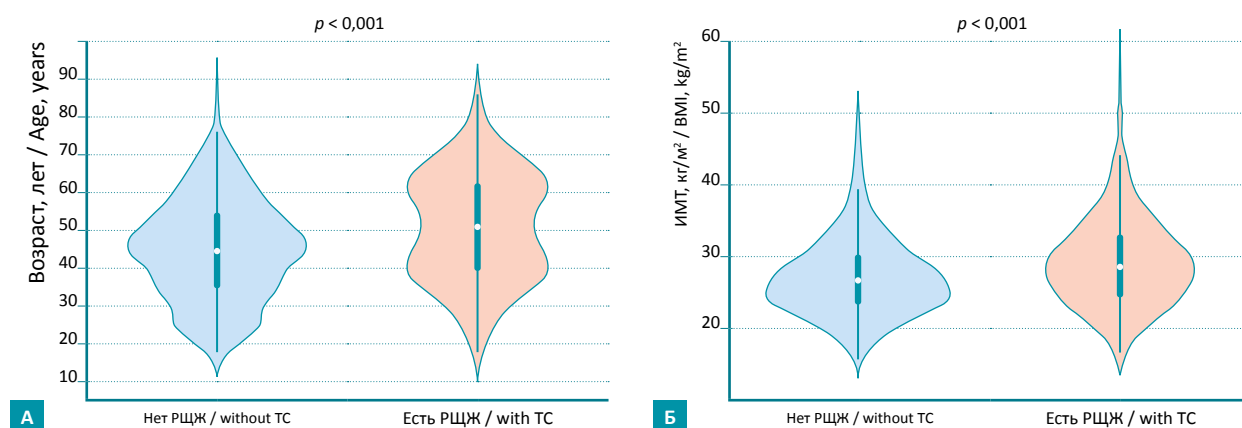


Рис. 2. Возраст (А) и индекс массы тела (Б) в контрольной и основной группе

Fig. 2. Age (A) and body mass index (Б)

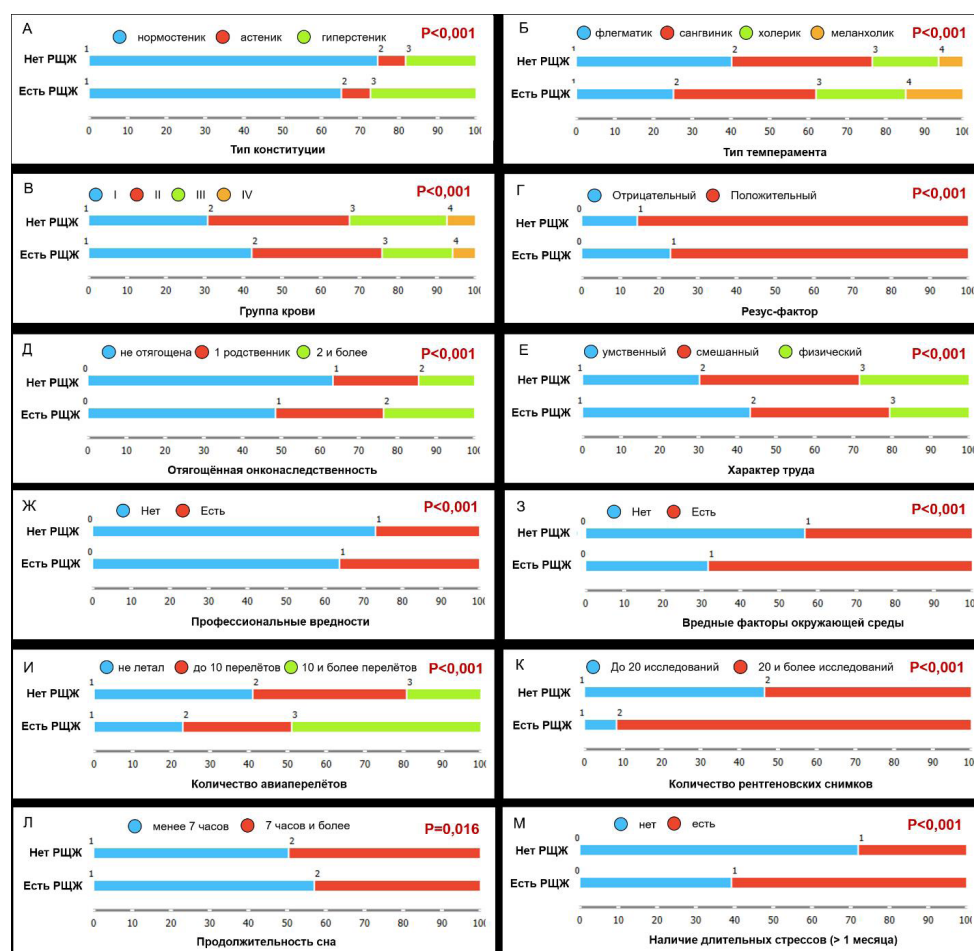


Рис. 3. Распределение категориальных переменных контрольной и основной групп: тип конституции (А), тип темперамента (Б), группа крови (В), резус-фактор (Г), отягощённая онкологическая наследственность (Д), характер труда (Е), профессиональные вредности (Ж), вредные факторы окружающей среды (З), количество авиаперелётов (И), количество рентгеновских снимков (К), продолжительность сна (Л), наличие длительных стрессов (М)

Fig. 3. Distribution of categorical variables in the control (without thyroid cancer) and the main (with thyroid cancer) groups: type of constitution (A), type of temperament (Б), blood group (В), Rh factor (Г), family history of cancer (Д), type of work (Е), occupational hazards (Ж), harmful environmental factors (З), number of airplane flights (И), number of X-ray examinations (К), duration of sleep (Л), continuous stress (М)

Умственный труд более характерен для пациентов, имеющих РЩЖ (43,4 %), чем для контрольной группы (30,3 %), в то время как смешанным и физическим трудом чаще занимались лица из контрольной группы (41,3 % против 36,0 % и 28,4 % против 20,6 % соответственно) ($p < 0,001$).

У пациентов основной группы также чаще регистрировали наличие профессиональных вредностей (36,2 % и 26,9 % соответственно, $p < 0,001$) и выраженное воздействие вредных факторов окружающей среды (68,3 % и 43,3 %, $p < 0,001$).

Большое количество авиаперелетов в анамнезе (10 и более полетов за последние 10 лет) чаще регистрировали у пациентов основной группы по сравне-

нию с контрольной – 48,9 % и 19,2 % соответственно ($p < 0,001$). В контрольной группе 41,0 % не совершали авиаперелеты вовсе, в то время как в основной группе доля таких пациентов составила 23,0 % ($p < 0,001$). Подавляющее большинство пациентов основной группы в анамнезе имели 20 и более рентгеновских исследований (91,7 %), в то время как среди лиц контрольной группы данный показатель составил 53,4 % ($p < 0,001$).

У большинства пациентов основной группы продолжительность ночного сна была менее 7 часов. Однако статистически значимое различие частоты встречаемости такой низкой продолжительности сна между группами подтверждено не было (57,0 % в основной и 50,4 % в контрольной, $p = 0,16$).

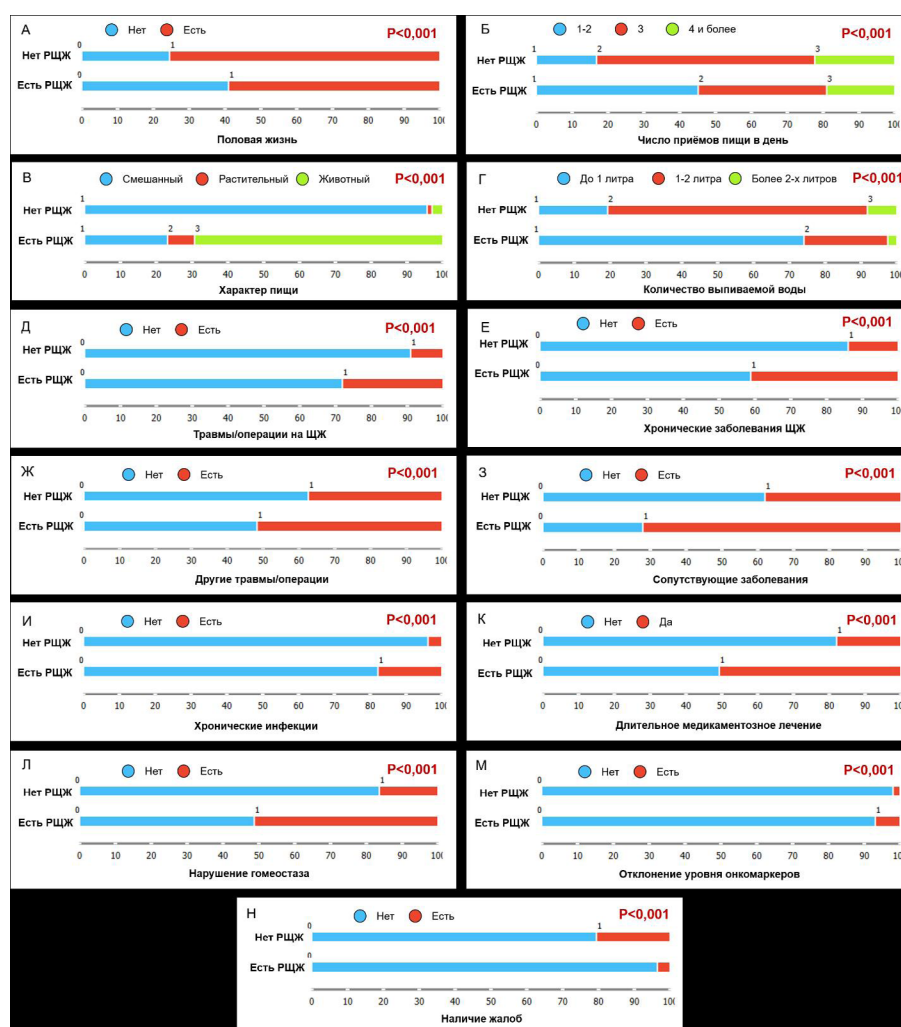


Рис. 4. Распределение категориальных переменных контрольной и основной групп: наличие половой жизни (А), количество приемов пищи в день (Б), характер пищи (В), количество выпиваемой воды (Г), травмы/операции на щитовидной железе (Д), хронические заболевания щитовидной железы (Е), другие травмы/операции (Ж), сопутствующие заболевания (З), хронические инфекции (И), длительное медикаментозное лечение (К), нарушения гомеостаза (Л), отклонение уровня онкомаркеров (М), наличие жалоб (Н).

Fig. 4. Distribution of categorical variables in the control (without thyroid cancer) and the main (with thyroid cancer) groups: sexual activity (А), number of meals per day (Б), type of food (В), amount of water intake per day (Г), thyroid injuries/surgeries (Д), chronic thyroid diseases (Е), other injuries / surgeries (Ж), comorbidities (З), chronic infections (И), long-term medication (К), abnormalities of homeostasis (Л), abnormal oncomarker levels (М), complaints (Н).

Были отмечены статистически значимые различия пищевых привычек ($p < 0,001$): пациенты основной группы чаще принимали пищу преимущественно животного происхождения (69,3 %), 1–2 раза в день (45,2 %), в то время как среди лиц контрольной группы было больше тех, кто употреблял пищу преимущественно смешанного характера (95,6 %), 3 раза в сутки (60,9 %). Среди пациентов основной группы было больше тех, кто за сутки употреблял меньшее количество воды – до 1 л (74,1 %), в то время как среди лиц контрольной группы было больше употреблявших 1–2 л в день (72,4 %) ($p < 0,001$).

Кроме того, у пациентов основной группы по сравнению с лицами из контрольной в анамнезе чаще были травмы/операции на щитовидной железе (28,1 % и 9,1 %, $p < 0,001$), хронические заболевания щитовидной железы (28,1 % и 9,1 %, $p < 0,001$), другие травмы/операции (51,7 % и 37,4 %, $p < 0,001$), сопутствующие заболевания (72,1 % и 38,0 %, $p < 0,001$), хронические инфекции (17,8 % и 3,9 %, $p < 0,001$).

Показатели, характеризующие нарушения гомеостаза, в основной группе встречались чаще по сравнению с контрольной (51,3 % и 16,4 %, $p < 0,001$), как и отклонения уровня опухолевых маркеров (6,9 % и 2,0 %, $p < 0,001$). Также пациенты основной группы по сравнению с лицами из контрольной чаще длительно принимали медикаментозную терапию (50,7 % и 17,9 %, $p < 0,001$), и, как оказалось, реже имели жалобы (3,6 % и 20,6 %, $p < 0,001$) (рис. 3).

Статистически значимых различий по частоте встречаемости таких факторов, как курение, прием алкоголя и йодированной соли при сравнении в изучаемых группах в Алтайском крае не обнаружено. Финальная модель включала 19 независимых предикторов: возраст, ИМТ, тип темперамента, группу

крови, резус-фактор, характер труда, вредные факторы окружающей среды, количество авиаперелетов, количество рентгеновских снимков, длительные стрессы, число приемов пищи, характер питания, объем потребляемой воды, операции/травмы ЩЖ, сопутствующие заболевания, хронические инфекции, длительное медикаментозное лечение, нарушение гомеостаза и наличие жалоб.

Для наглядного представления использования разработанной модели приводится клинический пример.

Пациентка Х., 63 года, ИМТ 34 кг/м². Меланхолик по темпераменту. IV группа крови Rh+. Имеет смешанный характер труда, вредные факторы окружающей среды есть, летала 10 и более раз и выполняла 20 и более рентгеновских исследований. Длительных стрессов не испытывает. В день принимает пищу смешанного характера 3 раза и выпивает до 1 л воды в сутки. Не имеет хронических инфекций, травм/операций на щитовидной железе, нарушений гомеостаза. У пациентки есть сопутствующие заболевания и жалобы, однако постоянной медикаментозной терапии она не принимает.

Формула 2 – Расчет значения z для конкретного клинического примера:

$$z = -2,885 - (0,036 \times 63) + (0,062 \times 34) + (0,393 \times 0) + (0,450 \times 0) + (1,332 \times 1) - (0,449 \times 0) - (0,478 \times 0) - (1,163 \times 1) - (0,982 \times 1) + (0,719 \times 1) + (0,512 \times 0) + (0,633 \times 1) + (0,061 \times 0) + (1,332 \times 1) + (0,517 \times 0) - (1,880 \times 1) - (1,984 \times 0) + (3,087 \times 0) + (4,574 \times 0) - (1,992 \times 0) - (2,626 \times 0) + (1,275 \times 0) + (1,318 \times 1) + (1,489 \times 0) + (0,698 \times 0) - (1,317 \times 1) + (1,568 \times 1) + (0,543 \times 0) = -0,968$$

Вероятность наличия РЩЖ определяется по формуле 3:

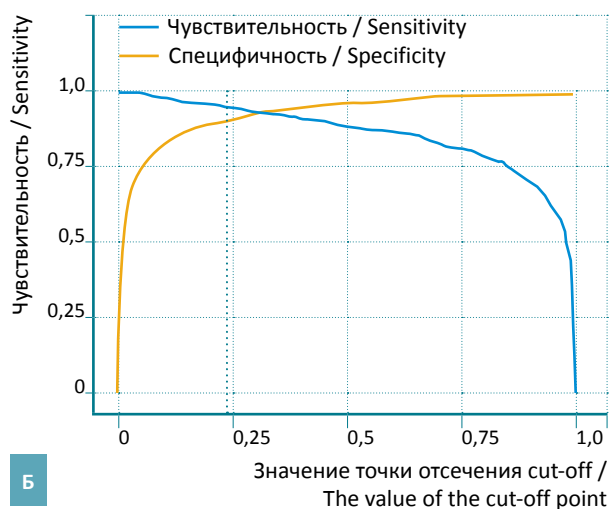
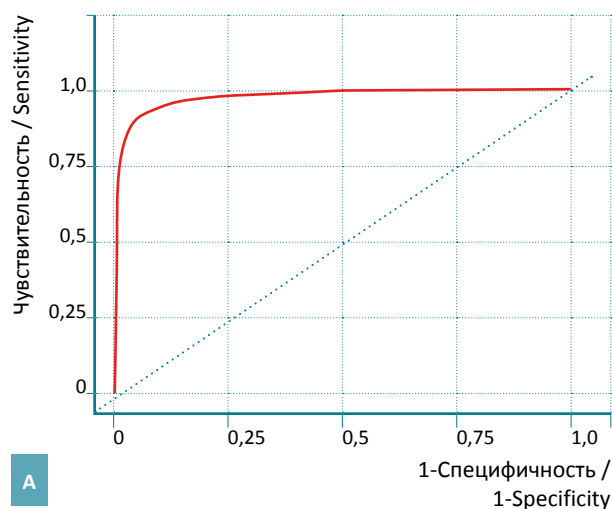


Рис. 5. ROC-кривая прогностической эффективности модели оценки вероятности наличия рака щитовидной железы, AUC = 0,979

Fig. 5. ROC curve of the prognostic effectiveness of the model for assessment of the thyroid cancer likelihood, AUC = 0.979

Формула 3 – Вероятность наличия РЩЖ на конкретном примере:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-0,968}} = \frac{1}{1 + 4,415} = \frac{1}{5,415} = 0,185 = 18,5 \%$$

Тем самым, на основании данного расчета у пациентки прогнозируется низкий риск РЩЖ. Номограмма, отражающая автоматический расчет данной вероятности, представлена на рис. 1.

На заключительном этапе был проведен ROC-анализ, на основании которого в качестве порога классификации было выбрано значение 23,5 %. В случае получения вероятности выше 23,5 % шанс наличия РЩЖ расценивался как высокий, в то время как ниже 23,5 % – низкий с чувствительностью и специфичностью 94,3 % и 90,0 % соответственно. Значение ROC-AUC составило 0,979, что соответствует высокому качеству модели (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Принято считать, что одними из ключевых факторов риска развития РЩЖ являются воздействие ионизирующего излучения и недостаток йода. Однако в настоящем исследовании получены данные, что и при отсутствии этих факторов у ряда пациентов возникает РЩЖ.

Основными факторами, включенными в единую модель для оценки риска развития РЩЖ, являются: возраст, старше 51 года, ИМТ, холерический тип темперамента, нарушение показателей гомеостаза, О (I) αβ группа крови, резус фактор, наличие операций и хронических заболеваний щитовидной железы и хронических инфекции в анамнезе. Также были получены достоверные результаты по ряду косвенных анамнестических параметров – наличие вредных факторов окружающей среды, длительных стрессов, большое количество авиаперелетов и рентгеновских исследований, умственный труд, привычки принимать пищу, преимущественно, животного происхождения с малым количеством воды (менее 1,0 л) 1–2 раза в день, длительное медикаментозное лечение, наличие жалоб ($p < 0,001$).

Также были выявлены факторы, препятствующие развитию РЩЖ. К ним относятся: мужской пол и возраст 45 лет и моложе, отсутствие семейной истории рака, малое количество авиаперелетов и частоты рентгенологических исследований, физический труд,

меланхолический тип темперамента, продолжительный сон (более 7 часов), прием пищи смешанного характера более 3 раз в день с адекватным приемом воды (1–2 литра), отсутствие сопутствующих заболеваний, стабильный гомеостаз и прочие ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили разнонаправленное воздействие одного и того же фактора. С одной стороны, даже наличие ключевого фактора, повышающего риск развития РЩЖ, не всегда приводило к его развитию. Например, 40,8 % пациентов основной группы имели дефицит йода и у 40,0 % лиц из контрольной группы без РЩЖ также регистрировали этот показатель. Это позволяет предположить отсутствие значимого влияния потребления йодированной соли на риск развития РЩЖ в данном исследовании. С другой стороны, у ряда пациентов с уже установленным РЩЖ не определяли ни одного ключевого фактора риска развития данной патологии.

Все вышесказанное определяет необходимость индивидуализированного подхода к профилактике и ранней диагностике РЩЖ. При прогнозировании целесообразно проводить расчет суммарного риска вклада различных факторов. В этой связи была разработана прогностическая модель для оценки вероятности наличия РЩЖ, которая учитывает независимые предикторы. Совместная оценка этих факторов позволяла с высокой чувствительностью (94,3 %) и специфичностью (90,0 %) прогнозировать вероятность наличия рецидива РЩЖ. При вероятности 23,5 % и выше риск наличия РЩЖ считался высоким, а при вероятности ниже 23,5 % – низким. Значение ROC-AUC составило 0,979, что свидетельствует о высоком качестве прогноза модели

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило, что РЩЖ является многофакторным и мультифакториальным заболеванием. Это позволило выделить значимые факторы, способствующие и препятствующие развитию РЩЖ и подчеркнуть, что ни один из факторов риска не имеет самостоятельного решающего значения. Именно поэтому необходимо проводить расчет суммарного риска, учитывая взаимодействие различных факторов. Такой подход позволит определить персонализированный риск развития РЩЖ и обозначить дальнейшие меры целевой профилактики.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024, 276 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Дата обращения: 01.03.2025

2. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 18;375(7):614–617. <https://doi.org/10.1056/nejmp1604412>
3. Zevallos JP, Hartman CM, Kramer JR, Sturgis EM, Chiao EY. Increased thyroid cancer incidence corresponds to increased use of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration: a study of the Veterans Affairs health care system. *Cancer*. 2015 Mar 1;121(5):741–746. <https://doi.org/10.1002/cncr.29122>
4. Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? *Curr Opin Oncol*. 2015 Jan;27(1):1–7. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000148>
5. Malandrino P, Russo M, Giani F, Pellegriti G, Vigneri P, Belfiore A, et al. Increased Thyroid Cancer Incidence in Volcanic Areas: A Role of Increased Heavy Metals in the Environment? *Int J Mol Sci*. 2020 May 12;21(10):3425. <https://doi.org/10.3390/ijms21103425>
6. Jaber T, Waguespack SG, Cabanillas ME, Elbanan M, Vu T, Dadu R, et al. Targeted Therapy in Advanced Thyroid Cancer to Resensitize Tumors to Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Oct 1;103(10):3698–3705. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00612>
7. Megwalu UC, Moon PK. Thyroid Cancer Incidence and Mortality Trends in the United States: 2000–2018. *Thyroid*. 2022 May;32(5):560–570. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0662>
8. Kwon H, Chang Y, Cho A, Ahn J, Park SE, Park CY, et al. Metabolic Obesity Phenotypes and Thyroid Cancer Risk: A Cohort Study. *Thyroid*. 2019 Mar;29(3):349–358. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0327>
9. Son H, Lee H, Kang K, Lee I. The risk of thyroid cancer and obesity: A nationwide population-based study using the Korea National Health Insurance Corporation cohort database. *Surg Oncol*. 2018 Jun;27(2):166–171. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.03.001>
10. Jang Y, Kim T, Kim BHS, Park B. Association between Obesity Indexes and Thyroid Cancer Risk in Korean Women: Nested Case-Control Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 27;14(19):4712. <https://doi.org/10.3390/cancers14194712>
11. Hoang T, Nguyen Ngoc Q, Lee J, Lee EK, Hwangbo Y, Kim J. Evaluation of modifiable factors and polygenic risk score in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2021 Jun 17;28(7):481–494. <https://doi.org/10.1530/erc-21-0078>
12. Kruger E, Toraih EA, Hussein MH, Shehata SA, Waheed A, Fawzy MS, Kandil E. Thyroid Carcinoma: A Review for 25 Years of Environmental Risk Factors Studies. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 14;14(24):6172. <https://doi.org/10.3390/cancers14246172>
13. van Gerwen M, Colicino E, Guan H, Dolios G, Nadkarni GN, Vermeulen RCH, Wolff MS, Arora M, Genden EM, Petrick LM. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) exposure and thyroid cancer risk. *EBioMedicine*. 2023 Nov;97:104831. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104831>
14. Ahmadi S, Landa I. The prognostic power of gene mutations in thyroid cancer. *Endocr Connect*. 2024 Jan 16;13(2):e230297. <https://doi.org/10.1530/ec-23-0297>
15. Всемирная организация здравоохранения. Руководство ВОЗ по применению йодида калия для блокирования щитовидной железы при радиационных авариях [Электронный ресурс]. Женева: ВОЗ, 2018, 33 с. Доступно по: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259510/9789241550185-rus.pdf> Дата обращения: 03.03.2025
16. Стяжкин С. Н., Идиатуллин Р. М. Опухоли щитовидной железы в йододефицитном регионе. *Пермский медицинский журнал*. 2019;36(5):58–64.
17. Кокшарова Е. А., Уразаева Э. В. Йододефицит и гипотиреоз как факторы риска развития рака щитовидной железы в Пермском крае. Материалы научно-практической конференции с международным участием студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых. Пермь, 2024, с. 26–27.
18. Farebrother J, Zimmermann M, Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1446:44–65. <https://doi.org/10.1111/nyas.14041>
19. Katagiri R, Yuan X, Kobayashi S, Sasaki S. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173722>
20. McLachlan SM, Aliesky HA, Rapoport B. Aberrant Iodine Autoregulation Induces Hypothyroidism in a Mouse Strain in the Absence of Thyroid Autoimmunity. *J Endocr Soc*. 2017;2(1):63–76. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00400>
21. Zhao H, Zheng C, Zhang H, Rao M, Li Y, Fang D, et al. Diagnosis of thyroid disease using deep convolutional neural network models applied to thyroid scintigraphy images: a multiCentre study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 11;14:1224191. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1224191>
22. O'Dowd EL, Merriel SWD, Cheng VWT, Khan S, Howells LM, Gopal DP, et al. Clinical trials in cancer screening, prevention and early diagnosis (SPED): a systematic mapping review. *BMC Cancer*. 2023 Sep 4;23(1):820. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11300-8>
23. Berinde GM, Socaciu AI, Socaciu MA, Cozma A, Rajnoveanu AG, Petre GE, Piciu D. Thyroid Cancer Diagnostics Related to Occupational and Environmental Risk Factors: An Integrated Risk Assessment Approach. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 27;12(2):318. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020318>
24. Лазарев А. Ф., Захарова И. М. Пат. 2812681 Российская Федерация Способ определения предрасположенности к развитию рака щитовидной железы Заявка № 2023107470. 17 марта 2023 г. Дата гос. рег. Гос. реестре изобр. (РФ) 31 января 2024 г.

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024, 276 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Accessed: 01.03.2025
2. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 18;375(7):614–617. <https://doi.org/10.1056/nejmp1604412>
3. Zevallos JP, Hartman CM, Kramer JR, Sturgis EM, Chiao EY. Increased thyroid cancer incidence corresponds to increased use of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration: a study of the Veterans Affairs health care system. *Cancer*. 2015 Mar 1;121(5):741–746. <https://doi.org/10.1002/cncr.29122>
4. Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? *Curr Opin Oncol*. 2015 Jan;27(1):1–7. <https://doi.org/10.1097/cco.000000000000148>
5. Malandrino P, Russo M, Giani F, Pellegriti G, Vigneri P, Belfiore A, et al. Increased Thyroid Cancer Incidence in Volcanic Areas: A Role of Increased Heavy Metals in the Environment? *Int J Mol Sci*. 2020 May 12;21(10):3425. <https://doi.org/10.3390/ijms21103425>
6. Jaber T, Waguespack SG, Cabanillas ME, Elbanan M, Vu T, Dadu R, et al. Targeted Therapy in Advanced Thyroid Cancer to Resensitize Tumors to Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Oct 1;103(10):3698–3705. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00612>
7. Megwalu UC, Moon PK. Thyroid Cancer Incidence and Mortality Trends in the United States: 2000–2018. *Thyroid*. 2022 May;32(5):560–570. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0662>
8. Kwon H, Chang Y, Cho A, Ahn J, Park SE, Park CY, et al. Metabolic Obesity Phenotypes and Thyroid Cancer Risk: A Cohort Study. *Thyroid*. 2019 Mar;29(3):349–358. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0327>
9. Son H, Lee H, Kang K, Lee I. The risk of thyroid cancer and obesity: A nationwide population-based study using the Korea National Health Insurance Corporation cohort database. *Surg Oncol*. 2018 Jun;27(2):166–171. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.03.001>
10. Jang Y, Kim T, Kim BHS, Park B. Association between Obesity Indexes and Thyroid Cancer Risk in Korean Women: Nested Case-Control Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 27;14(19):4712. <https://doi.org/10.3390/cancers14194712>
11. Hoang T, Nguyen Ngoc Q, Lee J, Lee EK, Hwangbo Y, Kim J. Evaluation of modifiable factors and polygenic risk score in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2021 Jun 17;28(7):481–494. <https://doi.org/10.1530/erc-21-0078>
12. Kruger E, Toraih EA, Hussein MH, Shehata SA, Waheed A, Fawzy MS, Kandil E. Thyroid Carcinoma: A Review for 25 Years of Environmental Risk Factors Studies. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 14;14(24):6172. <https://doi.org/10.3390/cancers14246172>
13. van Gerwen M, Colicino E, Guan H, Dolios G, Nadkarni GN, Vermeulen RCH, Wolff MS, Arora M, Genden EM, Petrick LM. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) exposure and thyroid cancer risk. *EBioMedicine*. 2023 Nov;97:104831. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104831>
14. Ahmadi S, Landa I. The prognostic power of gene mutations in thyroid cancer. *Endocr Connect*. 2024 Jan 16;13(2):e230297. <https://doi.org/10.1530/ec-23-0297>
15. World Health Organization. WHO guidelines on the use of potassium iodide for thyroid blocking in radiation emergencies. Geneva: WHO, 2018, 33 p. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259510/9789241550185-rus.pdf> Accessed: 03.03.2025
16. Styazhkina SN, Idiatullin RM. Thyroid tumors in iodine deficiency region. *Perm Medical Journal*. 2019;36(5):58–64. (In Russ.).
17. Koksharova EA, Urazaeva EV. Iodine deficiency and hypothyroidism as risk factors for thyroid cancer in the Perm Krai. *Proceedings of the Scientific and Practical Conference with International Participation for Students, Residents, Postgraduates, and Young Scientists*. Perm, 2024, pp. 26–27. (In Russ.).
18. Farebrother J, Zimmermann M, Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1446:44–65. <https://doi.org/10.1111/nyas.14041>
19. Katagiri R, Yuan X, Kobayashi S, Sasaki S. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173722>
20. McLachlan SM, Aliesky HA, Rapoport B. Aberrant Iodine Autoregulation Induces Hypothyroidism in a Mouse Strain in the Absence of Thyroid Autoimmunity. *J Endocr Soc*. 2017;2(1):63–76. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00400>
21. Zhao H, Zheng C, Zhang H, Rao M, Li Y, Fang D, et al. Diagnosis of thyroid disease using deep convolutional neural network models applied to thyroid scintigraphy images: a multiCentre study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 11;14:1224191. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1224191>
22. O'Dowd EL, Merriel SWD, Cheng VWT, Khan S, Howells LM, Gopal DP, et al. Clinical trials in cancer screening, prevention and early diagnosis (SPED): a systematic mapping review. *BMC Cancer*. 2023 Sep 4;23(1):820. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11300-8>
23. Berinde GM, Socaciu AI, Socaciu MA, Cozma A, Rajnoveanu AG, Petre GE, Piciu D. Thyroid Cancer Diagnostics Related to Occupational and Environmental Risk Factors: An Integrated Risk Assessment Approach. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 27;12(2):318. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020318>
24. Lazarev AF, Zakharova IM. Patent No. 2812681 Russian Federation Method for determining predisposition to thyroid cancer Application No. 2023107470. March 17, 2023 Date of the state reg. State Register of Inventions (RF) January 31, 2024. (In Russ.).

Информация об авторах:

Захарова Ирина Михайловна ✉ – ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Российская Федерация; врач-онколог отделения опухолей головы и шеи КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2225-619X>, SPIN: 2550-6903, AuthorID: 1084743

Лазарев Александр Фёдорович – д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>, SPIN: 1161-8387, AuthorID: 182912, Scopus Author ID: 36166916600

Петрова Валентина Дмитриевна – к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-9646>, SPIN: 2941-6649, AuthorID: 754541, Scopus Author ID: 26635699900

Ганов Дмитрий Иванович – к.м.н., доцент, проректор по лечебной работе и ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7118-1668>, SPIN: 2100-7576, AuthorID: 584863, Scopus Author ID: 6505735491

Терехова Светлана Александровна – к.м.н., ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4594-4529>, SPIN: 7564-1647, AuthorID: 1216988, Scopus Author ID: 34873887800

Трухачева Нина Васильевна – к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7894-4779>, SPIN: 3515-5231, AuthorID: 128990

Антонова Юлия Артемовна – студентка 4 курса Институт клинической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» г. Барнаул, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8885-2730>

Information about authors:

Irina M. Zakharova ✉ – MD, Assistant of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a course of additional professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; Oncologist at the Department of Head and Neck Tumors, Altai Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2225-619X>, SPIN: 2550-6903, AuthorID: 1084743

Alexander F. Lazarev – Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a course of additional professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>, SPIN: 1161-8387, AuthorID: 182912, Scopus Author ID: 36166916600

Valentina D. Petrova – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a course of additional professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-9646>, SPIN: 2941-6649, AuthorID: 754541, Scopus Author ID: 26635699900

Dmitry I. Ganov – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Vice-rector for Medical and CPE, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7118-1668>, SPIN: 2100-7576, AuthorID: 584863, Scopus Author ID: 6505735491

Svetlana A. Terekhova – Cand. Sci. (Medicine), Assistant of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a course of additional professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4594-4529>, SPIN: 7564-1647, AuthorID: 1216988, Scopus Author ID: 34873887800

Nina V. Trukhacheva – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a course of additional professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7894-4779>, SPIN: 3515-5231, AuthorID: 128990

Yuliya A. Antonova – 4th year student at the Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8885-2730>

Участие авторов:

Захарова И. М. – проведение исследования, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных;
Лазарев А. Ф. – научное руководство и концепция исследования, развитие методологии, формирование идеи и развитие ключевых целей и задач;
Петрова В. Д. – подготовка и редактирование текста;
Ганов Д. И. – принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант;
Терехова С. А. – подготовка, создание опубликованной работы в части отображении данных;
Трухачева Н. В. – применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования;
Антонова Ю. А. – сбор данных, составление черновика рукописи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Захарова И. М. – conducting research, data collection, analysis and interpretation of the data obtained;
Лазарев А. Ф. – scientific guidance and research concept, methodology development, idea formation and development of key goals and objectives;
Петрова В. Д. – text preparation and editing;
Ганов Д. И. – taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version;
Терехова С. А. – preparation, creation of published work, in particular data display;
Трухачева Н. В. – application of statistical methods for the analysis and synthesis of research data;
Антонова Ю. А. – data collection, writing the draft.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Морфологические и молекулярно-биологические особенности молочной железы: современный взгляд

Г. А. Демяшкин^{1✉}, Д. В. Белокопытов¹, А. А. Гузик¹, Е. В. Мимуни², В. И. Щекин¹, А. В. Попов², П. В. Шегай³, Ю. В. Самсонов³, Т. Г. Боровая²

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

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

✉ dr.dga@mail.ru

Аннотация

При идентификации заболеваний молочной железы, дифференциальной диагностике неопухолевых и опухолевых состояний необходимо учитывать иммунофенотипический профиль эпителиоцитов – экспрессию рецепторов к эстрогену, прогестерону, HER2/neu, уровень пролиферативной активности, статус межклеточных контактов, а также состояние иммунокомпетентных клеток и других маркеров. Особенно это актуально для врача-патологоанатома при исследовании биопсийного и операционного материала, а также врача-онколога при разработке тактики лечения и профилактики.

Цель исследования. Обобщение данных специализированной научной литературы о гистологических, молекулярно-биологических, молекулярно-генетических особенностях строения и функционирования молочной железы, ее развитии и гормональной регуляции.

Материал и методы. Поиск литературных источников проводили преимущественно в базах «PubMed», «Google Scholar», «Google Books», «Истина», ограничиваясь датой публикации с 2003 по 2024 гг. Ключевыми словами для поиска являлись: «молочная железа», «люминальный эпителий», «миоэпителиальные клетки», «ER», «PR», «HER2/neu», «двуядерные клетки», «иммуногистохимия», «коронеподобные адипоциты», «mammary gland», «breast», «luminal cells», «myoepithelial cells», «ER», «PR», «HER2/neu», «binucleated cells», «immunohistochemistry», «crown-like adipocytes».

Результаты. Для правильной дифференциальной диагностики патологических состояний требуется учитывать особенности строения дольковой единицы концевой протока, изменяющиеся в ходе менструального цикла, беременности и лактации. Также важное диагностическое и терапевтическое значение имеет иммунофенотипический профиль клеток, варьирующий в зависимости от гормонального фона – продукции рецепторов к эстрогену, прогестерону, пролиферативной активности, HER2/neu статуса, наличие межклеточных контактов и т.д. Кроме того, для адекватного функционирования молочной железы необходимы иммунные клетки – они обеспечивают локальный противомикробный и противоопухолевый иммунитет, правильное формирование и инволюцию дольковых единиц концевых протоков, элиминацию погибших клеток и апоптотических телец.

Заключение. Изложенная информация способствует адекватной верификации прежде всего злокачественных новообразований и других заболеваний молочной железы, что необходимо при патологоанатомическом исследовании биопсийного и операционного материала, а также для врача-онколога при назначении специализированной терапии.

Ключевые слова:

молочная железа, люминальный эпителий, миоэпителиальные клетки, ER, PR, HER2/neu, двуядерные клетки, иммуногистохимия, коронеподобные адипоциты

Для цитирования: Демяшкин Г. А., Белокопытов Д. В., Гузик А. А., Мимуни Е. В., Щекин В. И., Попов А. В., Шегай П. В., Самсонов Ю. В., Боровая Т. Г. Морфологические и молекулярно-биологические особенности молочной железы: современный взгляд. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(1): 99–114. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-7> EDN: EEDPOJ

Для корреспонденции: Демяшкин Григорий Александрович – д.м.н., врач-патологоанатом, заведующий отделом цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: dr.dga@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

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 18.12.2024; одобрена после рецензирования 21.02.2025; принята к публикации 04.03.2025.

© Демяшкин Г. А., Белокопытов Д. В., Гузик А. А., Мимуни Е. В., Щекин В. И., Попов А. В., Шегай П. В., Самсонов Ю. В., Боровая Т. Г., 2025

Morphological and molecular biological features of the mammary gland: a modern view

G. A. Demyashkin^{1✉}, D. V. Belokopytov¹, A. A. Guzik¹, E. V. Mimuni², V. I. Shchekin¹, A. V. Popov², P. V. Shegai³,
Yu. V. Samsonov³, T.G. Borovaya²

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Radiological Centre, Russian Federation

✉ dr.dga@mail.ru

Abstract

When identifying breast diseases, differential diagnosis of non–cancerous and tumor conditions, it is necessary to take into account the immunophenotypic profile of epitheliocytes – the expression of receptors for estrogen, progesterone, HER2/neu, the level of proliferative activity, the status of intercellular junctions, as well as the state of immunocompetent cells and other markers. This is especially important for a pathologist when examining biopsy and surgical material, as well as an oncologist when developing treatment and prevention tactics.

Purpose of the study. Generalization of data from specialized scientific literature on histological, molecular biological, molecular genetic features of the structure and functioning of the mammary gland, its development and hormonal regulation.

Materials and methods. The research for literary sources was carried out mainly by using the PubMed, Google Scholar, Google Books databases, and was limited to the publication date from 2003 to 2024. The following keywords were applied: «mammary gland», «breast», «luminal cells», «myoepithelial cells», «ER», «PR», «HER2/neu», «binucleated cells», «immunohistochemistry», «crown-like adipocytes».

Results. For the correct differential diagnosis of pathological conditions, it is necessary to take into account the structural features of the lobular unit of the terminal duct, which change during the menstrual cycle, pregnancy and lactation. The immunophenotypic profile of cells is also of important diagnostic and therapeutic importance, varying depending on the hormonal background – the production of receptors for estrogen, progesterone, proliferative activity, HER2/neu status, the presence of intercellular contacts, etc. In addition, immune cells are necessary for the adequate functioning of the breast. They provide local anti–infective and anti–tumor immunity, proper formation and involution of lobular units of terminal ducts, elimination of dead cells and apoptotic bodies.

Conclusions. The information provided contributes to the adequate verification of malignant neoplasms and other breast diseases in the first place, which is necessary for the pathological examination of biopsy and surgical material, as well as for an oncologist when prescribing specialized therapy.

Keywords:

mammary gland, breast, luminal cells, myoepithelial cells, ER, PR, HER2/neu, binucleated cells, immunohistochemistry, crown-like adipocytes

For citation: Demyashkin G. A., Belokopytov D. V., Guzik A. A., Mimuni E. V., Shchekin V. I., Popov A. V., Shegai P. V., Samsonov Yu. V., Borovaya T. G. Morphological and molecular biological features of the mammary gland: a modern view. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(1): 99–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-7> EDN: EEDPOJ

For correspondence: Grigory A. Demyashkin – Dr. Sci. (Medicine), MD, Pathologist, Head of the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Address: 125284, Russian Federation, Moscow, 2nd Botkinsky passage, 3
E-mail: dr.dga@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

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 18.12.2024; approved after reviewing 21.02.2025; accepted for publication 04.03.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Для диагностики заболеваний молочной железы, особенно злокачественных новообразований, необходимо совершенствовать способы исследования, уделяя особое внимание первичному этапу с применением гистологических, молекулярно-биологических и молекулярно-генетических методов. При морфологическом исследовании молочной железы для выявления отличий воспалительных и неопластических поражений, доброкачественных и злокачественных новообразований, а также морфологических проявлений различных мультисистемных и генетических расстройств, необходимо учитывать особенности ее гистологического строения.

Цель исследования – обобщение данных специализированной научной литературы о гистологических, молекулярно-биологических, молекулярно-генетических особенностях строения и функционирования молочной железы, ее развитии и гормональной регуляции.

Анализ литературных источников проводили преимущественно в базах «PubMed», «Google Scholar», «Google Books», «Истина», ограничиваясь датой публикации с 2003 по 2024 гг. Ключевыми словами для поиска являлись: «молочная железа», «люминальный эпителий», «миоэпителиальные клетки», «ER», «PR», «HER2/neu», «двуядерные клетки», «иммуногистохимия», «коронеподобные адипоциты», «mammary gland», «breast», «luminal cells», «myoepithelial cells», «ER», «PR», «HER2/neu», «binucleated cells», «immunohistochemistry», «crown-like adipocytes».

Гистологическое строение молочной железы

Молочная железа – экзокринный орган, располагающийся в коже передней грудной стенки, вырабатывающий молозиво и молоко для кормления новорожденных. С эволюционной точки зрения она представляет собой видоизмененную и значительно модифицированную апокринную сальную железу [1–3]. Молочная железа состоит из ареолы и соска, на поверхность которого открываются выводные протоки 15–20 долей, рыхлая волокнистая соединительная ткань делит их на множество долек, состоящих из дольковых единиц концевых протоков (ДЕКП) (рис. 1) [2–4]. Структурные компоненты ДЕКП: концевые протоки (ацинусы); внутридольковые млечные протоки; внутридольковая строма.

Паренхима молочной железы

Молочная железа является трубчато-альвеолярной, состоит из млечных синусов, междольковых и внутридольковых млечных, а также концевых протоков (ацинусов), выстланных на большем своем протяжении двуслойным эпителием – наружным (люминальным) и внутренним (миоэпителиальным) (рис. 2). Только небольшой участок млечного синуса, которым он открывается на поверхность соска, покрыт многослойным плоским ороговевающим эпителием [4]. В неактивном состоянии эпителиоциты кубической или призматической формы, со светлой эозинофильной цитоплазмой, а также они содержат одинаковые округлые ядра. Миоэпителиальные клетки отлича-

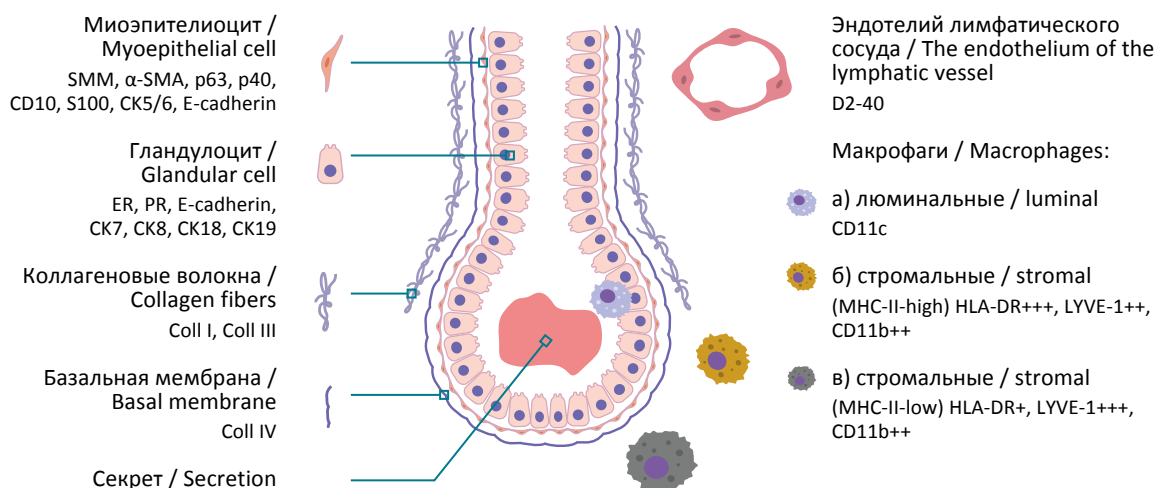


Рис. 1. Клеточный состав дольковой единицы концевой протока, иммуногистохимическая характеристика. Изображение создано с помощью biorender.com.

Fig. 1. Cellular composition of the lobular unit of the terminal duct, immunohistochemical characteristics. The image was created using biorender.com.

ются от них более уплощенной или «биполярной» формой ядер – веретенновидные, реже – крупные со светлой цитоплазмой и «голыми» ядрами (как при микроаденозе) [3]. При рутинном гистологическом исследовании слой миоэпителиальных клеток может быть трудноразличим, что создает ложную морфологическую картину однослойного эпителия. Базально расположенный слой – миоэпителиальный, прилежит с одной стороны к базальной мембране, а с другой формирует корзинообразную сеть, охватывающую эпителиальный слой кубических или цилиндрических клеток.

При малигнизации железы базальный слой эпителия отсутствует, и именно этот критерий позволяет отличить доброкачественное новообразование молочной железы (например, фиброаденома) от злокачественного (рак) [4].

Строма молочной железы

Строма молочной железы неоднородна по своему тканевому и клеточному составу. Выделяют внутридольковую и междольковую строму [1, 3].

Междольковая строма малоклеточна, большая ее часть представлена пучками коллагеновых волокон и гладкомышечных клеток, а также значительным количеством жировой ткани. Волокнистые тяжи междольковой стромы разделяют молочную железу на доли. Некоторые из этих тяжей соединяются с дермой, их называют поддерживающими или Куперовыми связками. Млечные протоки за пределами долек окружены стромой, богатой эластическими волокнами. Иногда в междольковой строме встречаются гигантские многоядерные клетки, функция которых остается малоизученной.

Внутридольковая строма – рыхлая, фиброваскулярная, гормон-чувствительная. Ее отличительными чертами являются наличие большого количества лимфоцитов, плазмочитов, макрофагов, тучных клеток и др., а также тонких коллагеновых волокон, ретикулина и ряда кровеносных сосудов мелкого калибра. Как правило, внутридольковая строма обладает мукоидными свойствами (позитивная окраска на альциановый синий). Отличие внутридольковой стромы концевых протоков от междольковой – почти полное отсутствие эластических волокон.

Большинство морфологов при анализе гистоархитектоники и клеточного состава молочной железы учитывают «правило двоек». Два типа эпителиоцитов – люминальные и базальные (миоэпителиоциты); два типа стромального компонента – междольковый (периканаликулярный) и внутридольковый (интраканаликулярный); два вида протоков – выводной долевой проток и терминальные дольково-протоковые единицы [3, 4].

Сосково-ареолярный комплекс

Сосок – коническое выпячивание на поверхности молочной железы, необходимое для кормления ребенка, окружен ареолой – пигментированной зоной [1]. Сосок и ареола покрыты многослойным плоским ороговевающим эпителием, характеризующимся большим количеством пигментных клеток, проникающим глубоко в подлежащий сосочковый слой дермы, а также наличием множества сальных, потовых и модифицированных молочных желез (железы Монтгомери). Последние формируют небольшие возвышения на поверхности ареолы, наиболее явно выступающие при беременности, предполагается, что они вырабатывают защитный секрет, регулирующий pH кожи и подавляющий бактериальный рост [2]. Кроме того, в эпидермисе соска могут встречаться светлые клетки с доброкачественными цитологическими характеристиками – это либо светлые кератиноциты, либо клетки Токера [4]. Непосредственно под зоной ареолы в толще молочной железы располагаются специализированные структуры – млечные синусы, являющиеся расширениями млечных протоков, где секрет накапливается в промежутках между актами кормления. В 15 % случаев в области сосково-ареолярного комплекса можно обнаружить дольки молочной железы [3]. Строма сосково-ареолярного комплекса представлена плотной неоформленной волокнистой соединительной тканью, в толще которой радиально, циркулярно, а также вдоль млечных протоков и синусов расположены пучки гладкомышечных клеток [2].

Морфологические возрастные изменения молочной железы

Пубертат и менструальный цикл

В пубертатном периоде под действием эстрогена и прогестерона увеличивается объем молочной железы за счет пролиферации эпителия, стромальных мезенхимальных клеток и разрастания междольковой жировой ткани. Млечные протоки начинают расти и ветвиться в соединительнотканной строме, а дольковые единицы концевых протоков дифференцируются в динамические функциональные структуры. Однако в отсутствие оплодотворения и имплантации эффект эстрогенов и прогестерона незначителен, так что иногда бывает сложно сказать – незрелая это железа или неактивная. Окончательно протоковая структура формируется только в зрелом возрасте. Иногда с возрастом в дольковых единицах концевых протоков можно обнаружить светлоклеточные изменения. Они являются вариантом нормы и не связаны с беременностью или гормонально-заместительной терапией.

После первичной морфологической перестройки в пубертатном периоде, структура и активность железистой ткани зависит от фазы менструального цикла [2, 5].

Фолликулярная фаза

В фолликулярную фазу под действием эстрогена происходит пролиферация эпителия млечных протоков. Железы представлены тяжами кубических клеток с щелевидным или вовсе отсутствующим просветом. Люминальные клетки с эозинофильной цитоплазмой и темным, центрально расположенным ядром [2–4].

Лютеальная фаза

В лютеальной фазе прогестерон стимулирует рост альвеол. Эпителиальные клетки увеличиваются в высоту и приобретают выпячивания цитоплазмы, выступающие в четко различимый просвет железы, иногда содержащий небольшое количество эозинофильного секрета. Миоэпителиальные клетки становятся вакуолизированными и более светлыми за счет накопления в их цитоплазме большого количества гликогена. Строма молочной железы становится отечной [2–4].

Менструация

Во время последних нескольких дней менструального цикла происходит резкая инволюция и апоптоз эпителия железистого компонента, потому он представлен преимущественно протоковой системой [2–4].

Беременность

Беременность характеризуется значительной трансформацией прежде всего железистого компонента молочной железы: она становится окончательно функционально и морфологически зрелой. Ключевыми эффекторными гормонами в молочной железе до родов остаются эстроген и прогестерон, ее нормальное функционирование обеспечивается также работой тиреоидных, паратиреоидных гормонов, соматотропина и глюкокортикоидов. Данные гормоны стимулируют пролиферацию и дифференцировку железистого эпителия, замещающих стромальный компонент.

Морфологические изменения молочной железы напрямую зависят от триместра беременности:

- первый триместр характеризуется удлинением и ветвлением терминальных протоков. Гландулоциты и миоэпителиальные клетки пролиферируют и активно дифференцируются из стволовых клеток эпителия терминальных протоков.
- второй триместр – происходит дифференцировка альвеол из разрастающихся концов терминальных протоков. Развитие железистой ткани неоднородно и может варьировать даже в пределах одной доли. Клетки – от уплощенной до призматической формы. Плазмциты, лимфоциты и эозинофилы мигрируют во внутридольковую соединительную строму.

- третий триместр начинается с созревания альвеол. Эпителиальные железистые клетки становятся более кубическими с базальной полярностью ядер. В клетках происходит активное развитие гранулярной эндоплазматической сети (ЭПС); их цитоплазма богата секреторными везикулами и липидными каплями. Темпы пролиферации внутридольковой стромы снижаются.

После родов, когда возникает необходимость кормления младенца, усиливается действие пролактина и окситоцина, необходимые для секреции и выведения молока. Несмотря на то, что уровень пролактина плавно растет на протяжении всей беременности, его биологическая активность подавляется прогестероном. После родов уровень прогестерона снижается и пролактин свободно реализует свой эффект.

Молозиво, выделяемое в первые дни после родов, содержит больше белка, витамина А и различных микроэлементов (натрий, хлор и др.); значительное количество антител (преимущественно секреторный IgA), дающих новорожденному пассивный иммунитет. Однако в молозиве мало липидов, углеводов и калия в сравнении с молоком. Считается, что антитела для молозива вырабатываются лимфоцитами и плазмцитами, инфильтрирующими строму молочной железы во время ее пролиферации и развития, и проникают в просвет желез. Молоко, как и молозиво, тоже богато питательными и биологически активными веществами, но отличается большим содержанием жиров. Белковый и липидный компоненты молока секретируются галактоцитами с помощью мерокриновой и апокриновой секреции соответственно:

- мерокриновая секреция – белковый компонент молока синтезируется в грЭПС, “упаковывается” в мембранные секреторные пузырьки, а затем транспортируется в аппарат Гольджи, после чего высвобождается из клетки путем слияния мембраны везикулы с плазмолеммой;
- апокриновая секреция – липидные везикулы свободно располагаются в цитоплазме, затем сливаются, образуя более крупные капли, они перемещаются к апикальной поверхности клетки, выпячиваются, и, окруженные тонким ободком цитоплазмы, выделяются в просвет железы [1–4].

Регрессия и менопауза

Снижение уровня пролактина и окситоцина приводит к инволюции молочной железы. В нелактующей молочной железе эпителиальный компонент замещается соединительной тканью. В постменопаузе признаки инволюции усиливаются: происходит регрессия паренхимальных дольковых единиц концевых протоков. Железистой ткани становится меньше,

а жировой и фиброзной ткани – больше. Под конец менопаузальной инволюции в молочной железе остаются только небольшие островки паренхимы (ДЕКП), окруженные плотной, гиалинизированной фиброзной тканью [3].

Кровоснабжение, иннервация, лимфоотток

Кровоснабжение молочной железы обеспечивает ветвями подмышечной артерии, внутренней грудной артерии и передних межреберных артерий. Ветви сосудов идут преимущественно вдоль альвеолярных протоков, а достигая альвеол формируют капиллярное ложе. Вены идут зеркально – от капиллярного ложа, вдоль протоков в подмышечную и внутреннюю грудную вены. Лимфатические капилляры дренируют жидкость в подмышечные, подключичные и парастеральные лимфоузлы. Нервы, иннервирующие железу – в передние и латеральные кожные ветви 2–6 межреберных нервов. Нервы несут афферентную и симпатическую импульсацию к и от железы. Секреторная функция железы преимущественно определяется воздействием гормонов, но афферентная импульсация от сосания необходима для рефлекторного выброса пролактина и окситоцина [1, 2].

Иммунофенотипические характеристики молочной железы

Иммуногистохимические исследования молочной железы являются важной частью работы врача-патологоанатома, так как интерпретация их результатов влияет на правильную постановку диагноза: наличия опухолевой инвазии и определение гистологического типа новообразования, молекулярно-генетические характеристики опухоли, определяющие тактику лечения (табл. 1).

Наличие миоэпителиального слоя – важного диагностического критерия – подтверждается с помощью следующих маркеров: p63, p40, SMA, Calponin-1, SMMHC, CD10, а также высокомолекулярными цитокератинами – CK5/6, CK14, CK17. Отсутствие окрашивания свидетельствует об опухолевой инвазии (рис. 3–7). Вторым барьером на пути инвазии опухолевых клеток является базальная мембрана. Ее целостность можно оценить с помощью иммуногистохимической окраски на коллаген 4-го типа. А также, если есть необходимость подтвердить или опровергнуть лимфатическую инвазию, используют антитела к D2–40 (подоплаин) – маркер эндотелия лимфатических сосудов (рис. 8).

При дифференциальной диагностике наиболее часто встречаемых злокачественных новообразований молочной железы в том числе проводят иммуногистохимические реакции на межклеточные контакты, в первую очередь – E-кадгерин. Атипичные клетки

протокового рака зачастую сохраняют межклеточные контакты, а долькового рака, напротив, дисконезивны (рис. 9).

Суррогатный молекулярно-генетический тип рака молочной железы определяется при помощи иммуногистохимического исследования наличия в клетках рецепторов к эстрогену (ER), прогестерону (PR), белка семейства рецепторов эпидермального фактора роста HER2/neu, а индекс пролиферативной активности раковых клеток оценивается по экспрессии Ki-67. Степень представленности этих маркеров в эпителии молочной железы варьирует в зависимости от фазы цикла и возраста. Так, у пременопаузальных женщин наблюдается инвертированное окрашивание: ER-позитивные клетки негативны по Ki-67, и, напротив, ER-негативные клетки позитивны по Ki-67 (рис. 10–13).

Стволовые клетки демонстрируют позитивные реакции на ER, PR, CD44, альдегиддегидрогеназу 1, а негативные или слабопозитивные – с антителами к CD24 [3–6].

Стволовые клетки и клеточная иерархия молочной железы

Молочная железа обладает колоссальными регенеративными возможностями, что отражается в ее способности к циклическим изменениям в ходе менструального цикла, беременности и лактации. Потому вполне логичным было предположение о наличии в молочной железе собственного «камбиального» слоя клеток, аналогичного эпителию органов желудочно-кишечного тракта и эпидермиса. Впервые о стволовых клетках сообщил DeOme с соавторами еще в 1959 г. Однако более точные данные об их функционировании были получены только в XXI веке.

Согласно полученным молекулярно-биологическим и молекулярно-генетическим данным, в молочной железе принято выделять три типа стволовых клеток:

1. Мультипотентные стволовые клетки – прогениторы эпителия железистого и миоэпителиального слоев;
2. Унипотентные клетки-предшественники люминального дифферона – поддерживают популяцию железистых эпителиоцитов;
3. Унипотентные клетки-предшественники миоэпителиального дифферона – поддерживают популяцию миоэпителиальных клеток.

Однако во время беременности, при формировании и разрастании эпителия альвеол, клетки-предшественники миоэпителиального дифферона могут дифференцироваться в люминальные железистые эпителиоциты.

Активность стволовых клеток также регулируется половыми гормонами – эстрогенами и прогестероном. Но их действие опосредовано через стимуля-

Таблица 1. Иммуногистохимический профиль клеток нормальной молочной железы
Table 1. Immunohistochemical profile of normal breast cells

Маркер / Marker	Тип окрашивания / Staining type	ЛК / LC	МК / MC	Описание / Characteristics
Цитокератины низкомолекулярные (НМЦК) / Low molecular weight cytokeratins (LMWC): CK 7, CK 8, CK 18, CK 19	Цитоплазма / Cytoplasm	+	–/+	Цитокератины – промежуточные филаменты цитоскелета эпителиоцитов / Cytokeratins are intermediate filaments of the cytoskeleton of epitheliocytes
Цитокератины высокомолекулярные (ВМЦК) / High molecular weight cytokeratins (HMWC): CK34BE12, 5/6, CK14, CK17	Цитоплазма / Cytoplasm	+/-	+	Люминальные клетки могут быть гетерогенно позитивны на ВМЦК / Luminal cells can be heterogeneously positive for HMWC Миоэпителиальные клетки преимущественно негативны на НМЦК, но могут быть очагово слабопозитивны / Myoepithelial cells can be heterogeneously positive for HMWC
Е-кадгерин / E-cadherin	Мембрана / Membrane	+	+	Маркер межклеточных контактов / A marker of intercellular junctions Позволяет дифференцировать протоковый и дольковый рак молочной железы / Allows differentiation of ductal and lobular breast cancer
α-SMA (гладкомышечный актин) / (smooth muscle actin)	Цитоплазма / Cytoplasm	–	+	Маркер сократительных клеток – миоэпителиоцитов, миофибробластов, пероцитов, гладких миоцитов / A marker of contractile cells – myoepithelial cells, myofibroblasts, pericytes, smooth myocytes
Calponin-1	Цитоплазма / Cytoplasm	–	+	
SMMHC (тяжелые цепи гладкомышечного миозина) / (smooth muscle myosin heavy chains)	Цитоплазма / Cytoplasm	–	+	Маркер сократительных клеток – преимущественно миоэпителиоцитов, и реже – миофибробластов / The marker of contractile cells is mainly myoepithelial cells, and less often myofibroblasts
p40, p63	Ядро / Nucleus	–	+	Маркеры миоэпителиоцитов / Markers of myoepithelial cells Белок семейства гена p53. p40 – изоформа белка p63 / p53 gene protein family. p40 is an isoform of the p63 protein
CD10 (неприлизин) / (nepirysin)	Мембрана / Membrane	–	+	Цинк-зависимая металлопротеиназа, экспрессируемая во множестве тканей. В молочной железе используется для визуализации миоэпителиальных клеток / CD10 is a zinc-dependent metalloproteinase expressed in a variety of tissues. In the mammary gland, it is used to visualize myoepithelial cells
ER	Ядро / Nucleus	+/-	–	Рецептор к эстрогену / Estrogen receptor Люминальные клетки – спорадически позитивные. ER+ клеток больше в ацинусах, чем в протоках. В норме могут встречаться totally негативные зоны / Luminal cells are sporadically positive. There are more ER+ cells in the acini than in the ducts. Normally, totally negative zones can occur Миоэпителиальные клетки почти всегда ER-негативны / Myoepithelial cells are almost always ER-negative
PR	Ядро / Nucleus	+/-	–	Рецептор к прогестерону / Progesterone receptors Люминальные клетки – позитивны / Luminal cells are positive Миоэпителиальные клетки почти всегда PR-негативны / Myoepithelial cells are almost always PR-negative

Таблица 1 (окончание). Иммуногистохимический профиль клеток нормальной молочной железы
Table 1 (the end). Immunohistochemical profile of normal breast cells

Маркер / Marker	Тип окрасивания / Staining type	ЛК / LC	МК / MC	Описание / Characteristics
HER2/neu	Мембрана / Membrane	–	–	Рецептор к эпидермальному фактору роста человека. Практически не экспрессируется в здоровых тканях молочной железы / A receptor for human epidermal growth factor. Almost not expressed in healthy breast tissues Его высокая экспрессия в клетках рака молочной железы ассоциирована с более негативным прогнозом / Its high expression in breast cancer cells is associated with a worse prognosis
Ki-67	Ядро / Nucleus	+/-	–	Ядерный маркер пролиферации / Nuclear proliferation marker
CD45	Ядро / Nucleus	–	–	Общий маркер лейкоцитов (лимфоциты, гранулоциты, моноциты) / A common marker of leukocytes (lymphocytes, granulocytes, monocytes)
CD68	Цитоплазма / мембрана / Cytoplasm / membrane	–	–	Общий маркер моноцитов/макрофагов / A common marker of monocytes/macrophages
Коллаген 4-го типа / Type IV collagen	Матрикс / Matrix	–	–	Позволяет оценить сохранность базальной мембраны и наличие опухолевой инвазии / Allows to assess the safety of the basement membrane and the presence of tumor invasion
D2-40 (подопланин) / (podoplanin)	Цитоплазма / мембрана / Cytoplasm / membrane			Маркер эндотелия лимфатических сосудов / Marker of the endothelium of lymphatic vessels

ЛК – люминальные эпителиальные клетки; МК – миоэпителиальные клетки.
LC – luminal epithelial cells; MC – myoepithelial cells.

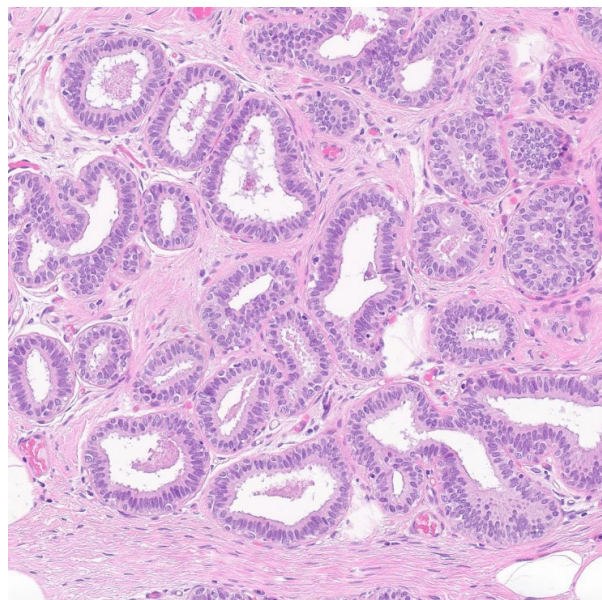


Рис. 2. Молочная железа. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. ×200.

Fig. 2. Breast. Staining with hematoxylin and eosin. Mag. ×200.

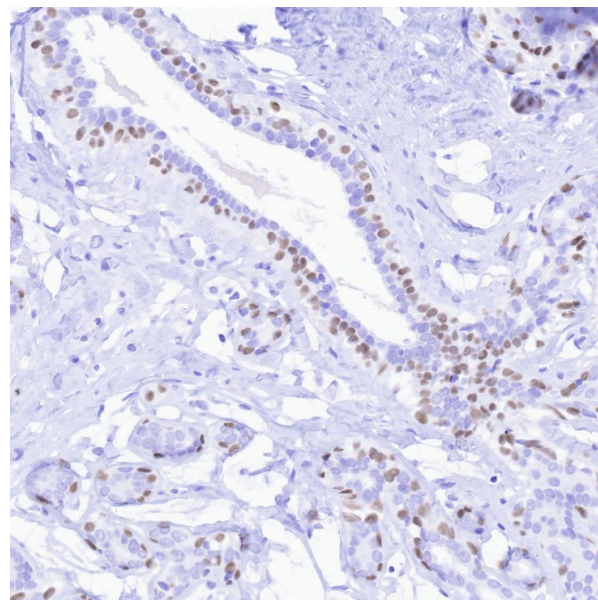


Рис. 3. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к p63. Ув. ×250.

Fig. 3. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to p63. Mag. ×250.

цию паракринной секреции факторов роста. Так, эстроген, связываясь с ER, стимулирует секрецию амфирегулина, эпидермального фактора роста (EGF), трансформирующего фактора роста альфа (TGF-α) и хирегулина. Активность данных факторов запускает

пролиферацию эпителиоцитов и элонгацию протоков молочной железы. Кроме того, эстроген усиливает продукцию прогестероновых рецепторов (PR), сенсибилизируя ткань к дальнейшему воздействию прогестерона. Прогестерон связывается с PR и стимули-

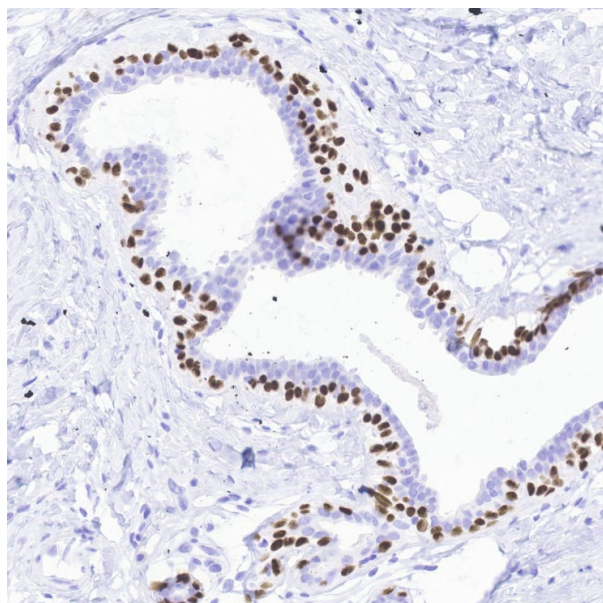


Рис. 4. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к p40. Ув. ×250.

Fig. 4. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to p40. Mag. ×250.

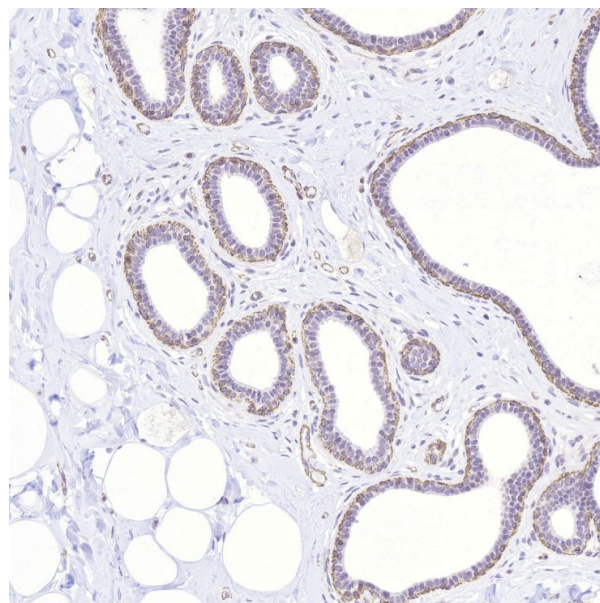


Рис. 5. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к Smooth muscle actin. Ув. ×200.

Fig. 5. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to Smooth muscle actin. Mag. ×200.

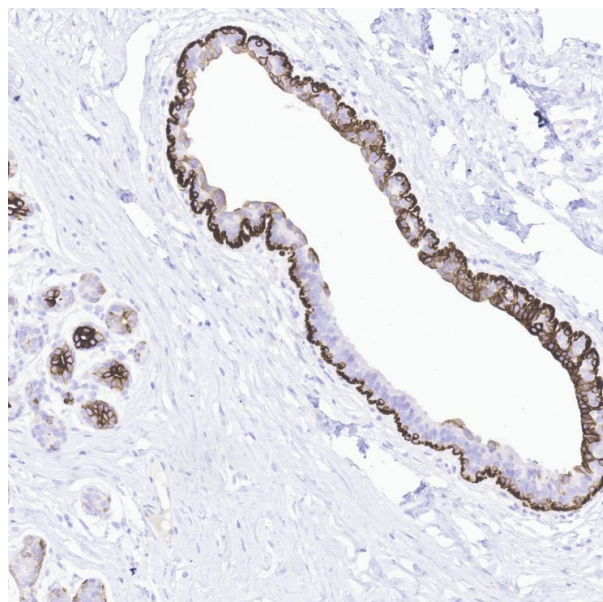


Рис. 6. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к Cytokeratin 5/6. Ув. ×200.

Fig. 6. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to Cytokeratin 5/6. Mag. ×200.

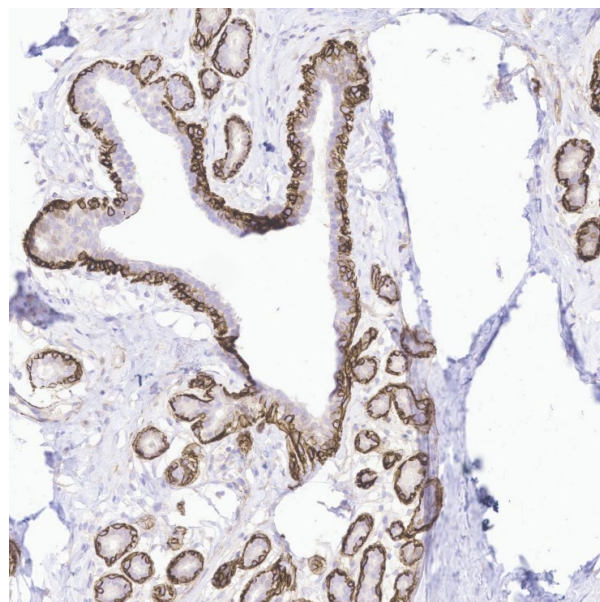


Рис. 7. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD10. Ув. ×200.

Fig. 7. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to CD10. Mag. ×200.

рует паракринную секрецию RANKL, за счет которого дольковые единицы концевых протоков приобретают альвеолярное строение. Помимо RANKL, прогестерон запускает секрецию соматотропина, усиливающего пролиферацию стволовых клеток [7, 8].

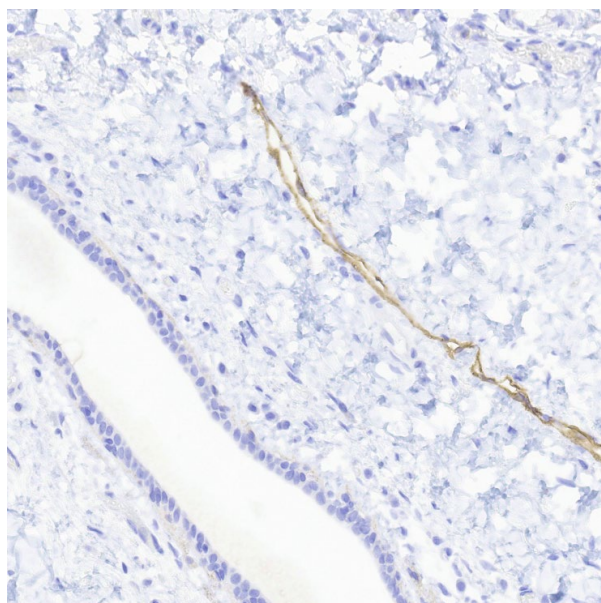


Рис. 8. Междольковый проток с лимфатическим сосудом. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к D2-40. Ув. ×250.

Fig. 8. The interlobular duct with a lymphatic vessel. Immunohistochemical staining with antibodies to D2-40. Mag. ×250.

Иммунная система молочной железы

Макрофаги

Основными иммунными клетками молочной железы являются макрофаги, закладывающиеся еще во внутриутробном периоде из желточного мешка

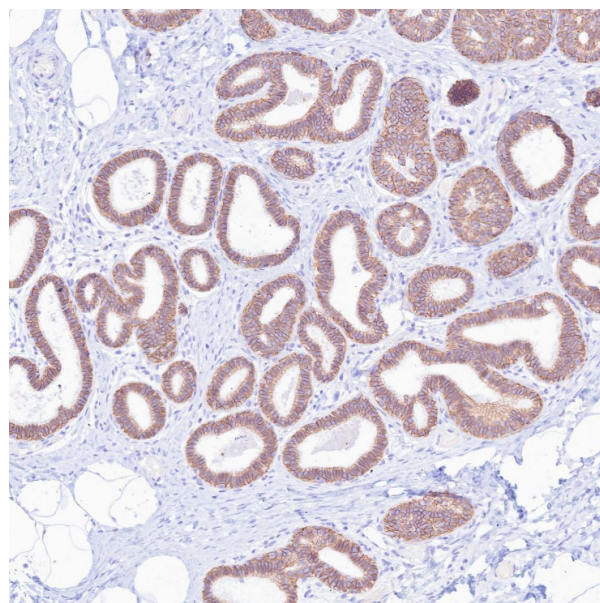


Рис. 9. Молочная железа. Иммуногистохимическое исследование с антителами к E-кадгерину. Ув. ×200.

Fig. 9. Breast. Immunohistochemical study with antibodies to E-cadherin. Mag. ×200.

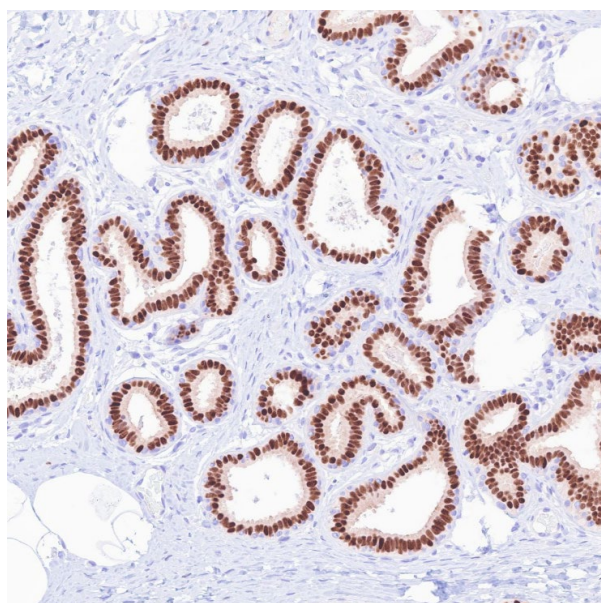


Рис. 10. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к ER. Ув. ×200.

Fig. 10. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to ER. Mag. ×200.

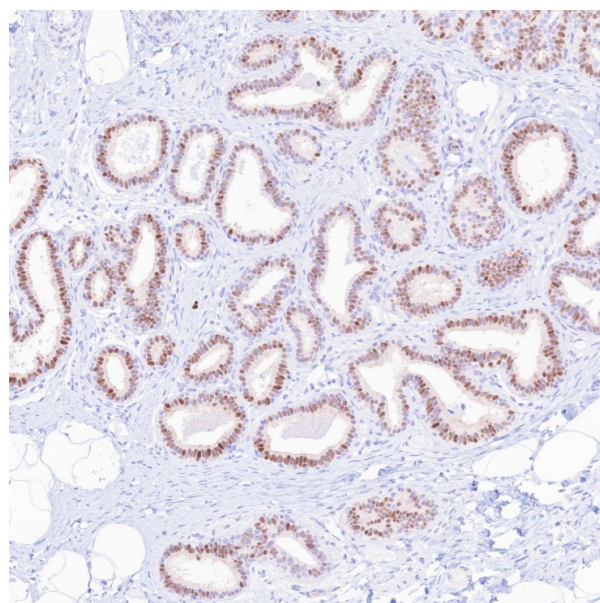


Рис. 11. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к PR. Ув. ×200.

Fig. 11. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to PR. Mag. ×200.

и печени. В дальнейшем их популяция поддерживается за счет миграции моноцитов из кровотока.

На данный момент выделяют три типа макрофагов молочной железы в зависимости от их локализации и экспрессии маркеров – протоковые макрофаги и два типа стромальных макрофагов [9]:

- протоковые макрофаги (CD11c+, CX3CR1+, MHC-II+) располагаются между эпителиальными и миоэпителиальными клетками. Также их называют макрофагами лактации (liMacs) из-за резкого увеличения этих клеток популяции в данный период. После лактации протоковые макрофаги фагоцитируют галактоциты и регулируют ремоделирование ткани в ходе инволюции молочной железы. Также они участвуют в утилизации поврежденного эпителия и апоптотических телец;
- стромальные макрофаги 1-го типа (CD11b+, LYVE-1+, MHC-II+/-) располагаются вблизи протоков, необходимы для ремоделирования межклеточного матрикса, в первую очередь гиалуронана (наличие у макрофага рецептора LYVE-1). Их доля тоже значительно возрастает во время беременности и лактации;
- стромальные макрофаги 2-го типа (CD11b+; MHC-II+) – типичная локализация и функция слабо изучена. Их количество остается относительно стабильным в ходе беременности и снижается к родам.

Несмотря на лидирующую эффекторную роль макрофагов среди других иммунных клеток для инво-

люции молочной железы, их пикового количества недостаточно для фагоцитирования всего объема ткани, экспериментальным путем было доказано, что главенствующую роль во время инволюции играют «непрофессиональные» фагоциты – эпителиальные клетки. Именно они поглощают основную часть люминального секрета, клеточного детрита и апоптотических телец [10].

Гранулоциты

Активность нейтрофилов и базофилов в молочной железе, обеспечивающих ключевые стадии воспалительной реакции, не выходит за рамки привычных им функций, таких как фагоцитоз, секреция металлопротеиназ, биологически активных веществ и др.

Эозинофилы в молочной железе обладают более комплексной функцией: кроме противоаллергической, они способны обеспечивать правильное ветвление дольковых единиц концевых протоков, за счет секреции регуляторных белков, таких как TGF и EGF [11].

Лимфоциты

Представлены популяциями Т- и В-клеток, а также плазмócитами. В-клетки и плазмócиты необходимы для секреции иммуноглобулинов, в первую очередь IgA, которые содержатся в молоке и формируют иммунитет ребенка в первые дни его жизни. Однако преобладающей популяцией лимфоцитов являются Т-клетки, которые обеспечивают клеточный иммунитет, регуляцию активности других иммунных кле-

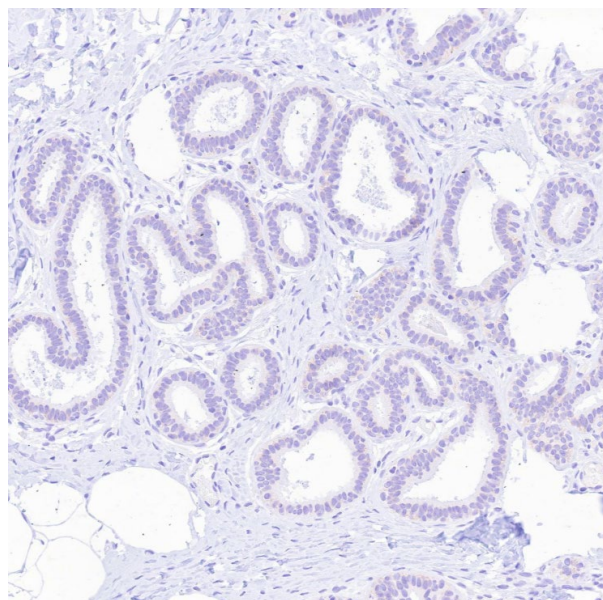


Рис. 12. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к HER2/neu. Ув. ×200.

Fig. 12. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to HER2/neu. Mag. ×200.

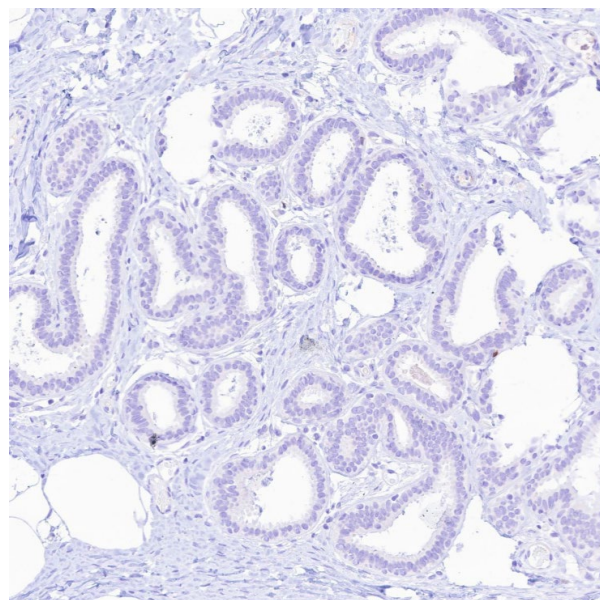


Рис. 13. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к Ki-67. Ув. ×200.

Fig. 13. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to Ki-67. Mag. ×200.

ток, усиливают защиту от инфекционного поражения молочной железы матери, а также защищают ребенка от инфекций дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [12].

Особенности гормональной регуляции межклеточных контактов

Гормоны влияют не только на пролиферацию клеток эпителия, но и на межклеточные коммуникации. Так, для подготовки молочной железы к лактации необходимо обеспечить максимально возможную герметичность и прочность межклеточных контактов, потому что инициируемое окситоцином сокращение миоэпителиальных клеток, во-первых, является колоссальным стрессом для железистых клеток, часть из которых сплющиваются и выводятся вместе с молоком, а во-вторых, может привести к нежелательному попаданию млечного секрета в строму молочной железы [13, 14].

Ключевые механизмы гормональной регуляции межклеточных коммуникаций:

- Эстроген, кортизол, пролактин – повышают герметичность плотных межклеточных контактов (zonula occludens);
- Прогестерон – снижает герметичность плотных контактов [15];
- Серотонин обладает бимодальной регуляцией. В низких концентрациях он повышает герметич-

ность плотных контактов, а в высоких концентрациях – снижает [16];

В клинической практике данная гормональная регуляция отражается в активности метастазирования рака молочной железы в зависимости от того, экспрессируют ли опухолевые клетки ER или нет. ER-позитивные клетки метастазируют значительно реже, что является маркером благоприятного прогноза [14].

Колострогенез и лактогенез

Секреция молозива (колострогенез) и молока (лактогенез) достаточно сложный и тщательно регулируемый с помощью гормональной стимуляции процесс. Синтез лактозы зависит от активности фермента лактазы – уникального ферментного комплекса, состоящим из бета-1,4-галактозилтрансферазы-1 (B4GALT1) и альфа-лактальбумина (LALBA). B4GALT1 – основной фермент, а LALBA – аллостерический модификатор, повышающий сродство B4GALT1 к глюкозе в более чем в 1000 раз, за счет чего данный фермент из УДФ-галактозы и глюкозы синтезирует лактозу [17].

Пролактин, глюкокортикоиды, инсулин и тиреоидные гормоны усиливают экспрессию данных белков, а прогестерон – подавляет. Данные о роли эстрогена в лактогенезе противоречивы – он необходим для лактации, но, согласно экспериментальным данным, он чаще выступает в качестве ингибитора [18]. Для лактогенеза также необходим кортизол, который стимулирует синтез компартмента гр-ЭПС, повы-

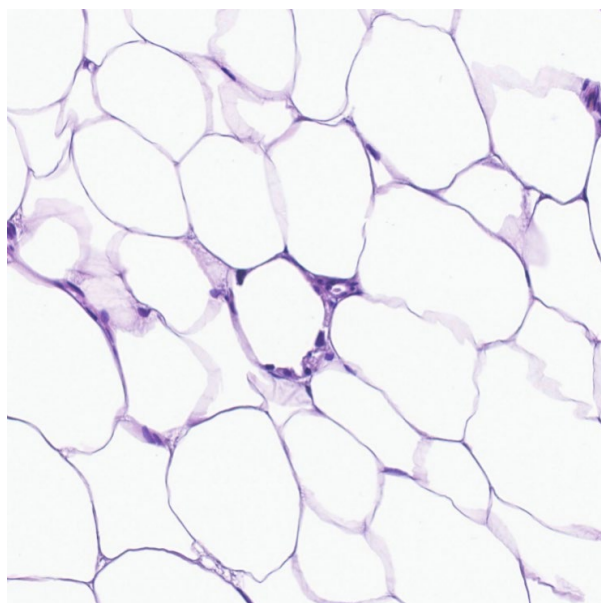


Рис. 14. Жировая ткань молочной железы. Короноподобный адипоцит. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. ×200.

Fig. 14. Breast adipose tissue. Crown-like adipocyte. Hematoxylin and eosin staining. Mag. ×200.

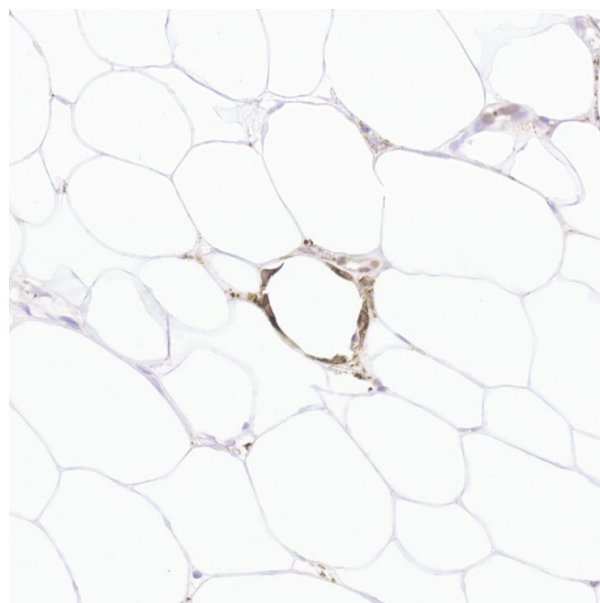


Рис. 15. Жировая ткань молочной железы. Короноподобный адипоцит. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD68. Ув. ×200.

Fig. 15. Breast adipose tissue. Crown-like adipocyte. Immunohistochemical staining with CD68 antibodies. Mag. ×200.

шает герметичность плотных контактов, усиливает экспрессию лактазы и рецепторов к пролактину. Высокие дозы глюкокортикоидов и катехоламинов существенно подавляют лактогенез [19, 20].

Двухядерные клетки

В 70-х годах прошлого столетия обнаружение двухядерных клеток в гистологических микропрепаратах лактирующей молочной железы считалось искусственным изменением. Только в 2016 г. с использованием 3D-спектроскопии было показано, что около 30 % всех клеток молочной железы человека в период лактации являются двухядерными. Образуются данные клетки за счет незавершенного цитокинеза, а физиологическое их значение заключается в адаптации к активному синтезу молока, благодаря двукратному увеличению экспрессируемого генетического материала [21–24].

Короноподобные адипоциты

На данный момент предметом интереса множества исследователей является обнаружение так называемых короноподобных адипоцитов – некротизированных жировых клеток, окруженных по периферии макрофагами (рис. 14, 15). Они видны при рутинном окрашивании, но лучше визуализируются с помощью иммуногистохимического окрашивания антителами к клеткам моноцитарно-макрофагального дифферона, например CD68. Их присутствие в биопсийном материале даже у здоровых женщин или пациенток с доброкачественными новообразованиями является негативным прогностическим фактором, потенциально указывающим на морбидное ожирение,

высокую активность ароматаз в молочной железе и повышенный риск малигнизации [25–30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный анализ морфофункционального статуса нормальной молочной железы дополнен современными данными о гистологических, молекулярно-биологических и молекулярно-генетических особенностях ее паренхимы и стромы. Для правильной дифференциальной диагностики патологических состояний, требуется учитывать особенности строения дольковой единицы концевой протока, изменяющиеся в ходе менструального цикла, беременности и лактации. Также важное диагностическое и терапевтическое значение имеет иммунофенотипический профиль клеток, варьирующий в зависимости от гормонального фона – продукции рецепторов к эстрогену, прогестерону, пролиферативной активности, HER2/neu статуса, наличие межклеточных контактов и т.д. Кроме того, для адекватного функционирования молочной железы необходимы иммунные клетки – они обеспечивают локальный противомикробный и противоопухолевый иммунитет, правильное формирование и инволюцию дольковых единиц концевых протоков, элиминацию погибших клеток и апоптотических телец. Изложенная информация способствует адекватной верификации прежде всего злокачественных новообразований и других заболеваний данного органа, что необходимо при патологоанатомическом исследовании биопсийного и операционного материала и для врача-онколога при назначении специализированной терапии.

Список источников / References

1. Lowrie DJ. Histology – An Essential Textbook (1. Auflage). Germany: Thieme Medical Publishers, 2020.
2. Ross MH, Pawlina W. Histology: A text and atlas: with correlated cell and molecular biology Wolters Kluwer, 2020.
3. Moirand F. Essentials of diagnostic breast pathology: A practical approach. Springer, 2007.
4. Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy interpretation of the breast. Wolters Kluwer Health, 2017.
5. Tuffaha MSA, Guski H, Kristiansen G. Immunohistochemistry in tumor diagnostics. Springer, 2018.
6. Dabbs DJ. (ed.). Diagnostic immunohistochemistry: Therapeutic and genomic applications (Fifth edition). Elsevier, 2019.
7. Arendt LM, Kuperwasser C. Form and function: how estrogen and progesterone regulate the mammary epithelial hierarchy. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2015 Jun;20(1-2):9–25. <https://doi.org/10.1007/s10911-015-9337-0>
8. Smith GH, Medina D. Does the Mouse Mammary Gland Arise from Unipotent or Multipotent Mammary Stem/Progenitor Cells? J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2018 Jun;23(1-2):1–3. <https://doi.org/10.1007/s10911-018-9394-2>
9. Elfstrum AK, Bapat AS, Schwertfeger KL. Defining and targeting macrophage heterogeneity in the mammary gland and breast cancer. Cancer Med. 2024 Feb;13(3):e7053. <https://doi.org/10.1002/cam4.7053>
10. Atabai K, Sheppard D, Werb Z. Roles of the innate immune system in mammary gland remodeling during involution. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2007 Mar;12(1):37–45. <https://doi.org/10.1007/s10911-007-9036-6>
11. Paine IS, Lewis MT. The Terminal End Bud: the Little Engine that Could. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2017 Jun;22(2):93–108. <https://doi.org/10.1007/s10911-017-9372-0>
12. Vickers R, Porter W. Immune Cell Contribution to Mammary Gland Development. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2024 Aug 23;29(1):16. <https://doi.org/10.1007/s10911-024-09568-y>

13. Herve L, Lollivier V, Quesnel H, Boutinaud M. Oxytocin Induces Mammary Epithelium Disruption and Could Stimulate Epithelial Cell Exfoliation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2018 Sep;23(3):139–147. <https://doi.org/10.1007/s10911-018-9400-8>
14. Maynadier M, Chambon M, Basile I, Gleizes M, Nirde P, Gary-Bobo M, Garcia M. Estrogens promote cell-cell adhesion of normal and malignant mammary cells through increased desmosome formation. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Nov 25;364(1-2):126–133. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.016>
15. Itoh M, Bissell MJ. The organization of tight junctions in epithelia: implications for mammary gland biology and breast tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2003 Oct;8(4):449–462. <https://doi.org/10.1023/b:jomg.0000017431.45314.07>
16. Pai VP, Horseman ND. Biphasic regulation of mammary epithelial resistance by serotonin through activation of multiple pathways. *J Biol Chem*. 2008 Nov 7;283(45):30901–30910. <https://doi.org/10.1074/jbc.m802476200>
17. Sadovnikova A, Garcia SC, Hovey RC. A Comparative Review of the Cell Biology, Biochemistry, and Genetics of Lactose Synthesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021 Jun;26(2):181–196. <https://doi.org/10.1007/s10911-021-09490-7>
18. Sadovnikova A, Garcia SC, Hovey RC. A Comparative Review of the Extrinsic and Intrinsic Factors Regulating Lactose Synthesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021 Jun;26(2):197–215. <https://doi.org/10.1007/s10911-021-09491-6>
19. Pundir S, Wall CR, Mitchell CJ, Thorstensen EB, Lai CT, Geddes DT, Cameron-Smith D. Variation of Human Milk Glucocorticoids over 24 hour Period. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2017 Mar;22(1):85–92. <https://doi.org/10.1007/s10911-017-9375-x>
20. Hassiotou F, Geddes DT. Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding. *Adv Nutr*. 2015 May 15;6(3):267–275. <https://doi.org/10.3945/an.114.007377>
21. Smith GH. Binuclear Cells in the Lactating Mammary Gland: New Insights on an Old Concept? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2016 Jun;21(1-2):21–23. <https://doi.org/10.1007/s10911-016-9356-5>
22. Hitchcock JR, Hughes K, Harris OB, Watson CJ. Dynamic architectural interplay between leucocytes and mammary epithelial cells. *FEBS J*. 2020 Jan;287(2):250–266. <https://doi.org/10.1111/febs.15126>
23. Rios AC, Fu NY, Jamieson PR, Pal B, Whitehead L, Nicholas KR, et al. Essential role for a novel population of binucleated mammary epithelial cells in lactation. *Nat Commun*. 2016 Apr 22;7:11400. <https://doi.org/10.1038/ncomms11400>
24. Baker NE, Montagna C. Reducing the aneuploid cell burden - cell competition and the ribosome connection. *Dis Model Mech*. 2022 Nov 1;15(11):dmm049673. <https://doi.org/10.1242/dmm.049673>
25. Birts CN, Savva C, Laversin SA, Lefas A, Krishnan J, Schapira A, et al. Prognostic significance of crown-like structures to trastuzumab response in patients with primary invasive HER2+ breast carcinoma. *Sci Rep*. 2022 May 24;12(1):7802. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11696-6>
26. Carter JM, Hoskin TL, Pena MA, Brahmbhatt R, Winham SJ, Frost MH, et al. Macrophagic "Crown-like Structures" Are Associated with an Increased Risk of Breast Cancer in Benign Breast Disease. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018 Feb;11(2):113–119. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-17-0245>
27. Maliniak ML, Cheriyan AM, Sherman ME, Liu Y, Gogineni K, Liu J, et al. Detection of crown-like structures in breast adipose tissue and clinical outcomes among African-American and White women with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2020 Jun 17;22(1):65. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01308-4>
28. Moukarzel LA, Ferrando L, Stylianou A, Lobaugh S, Wu M, Nobre SP, et al. Impact of obesity and white adipose tissue inflammation on the omental microenvironment in endometrial cancer. *Cancer*. 2022 Sep 15;128(18):3297–3309. <https://doi.org/10.1002/cncr.34356>
29. Wang L, Zhao RP, Song XY, Wu WF. Targeting ERβ in Macrophage Reduces Crown-like Structures in Adipose Tissue by Inhibiting Osteopontin and HIF-1α. *Sci Rep*. 2019 Oct 31;9(1):15762. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52265-8>
30. Ким О. Т., Дадаева В. А., Нуруллина Г. И., Драпкина О. М. Хроническое воспаление при ассоциированных с ожирением заболеваниях. Профилактическая медицина. 2025;28(1):115–121. / Kim OT, Dadaeva VA, Nurullina GI, Drapkina OM. Chronic inflammation in case of obesity-associated diseases. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(1):115–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20252801115>

Информация об авторах:

Демьяшкин Григорий Александрович  – д.м.н., врач-патологоанатом, заведующий отделом цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, 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

Белокопытов Дмитрий Вячеславович – лаборант-исследователь отдела цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3746-3924>, SPIN: 9686-3476, AuthorID: 1267929

Гузик Анастасия Андреевна – соискатель Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5833-3401>, SPIN: 2544-8240, AuthorID: 1270642

Мимуни Елизавета Вячеславовна – студент Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3013-1323>

Щекин Владимир Иванович – лаборант-исследователь отдела цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647, Scopus Author ID: 57222109527

Попов Александр Вадимович – студент Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7899-8229>

Шегай Пётр Викторович – к.м.н., онколог, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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

Самсонов Юрий Владимирович – к.м.н., заведующий отделом координации медицинской помощи Центра координации деятельности учреждений регионов Российской Федерации в области радиологии и онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-5873>, SPIN: 3300-4703, AuthorID: 429105, Scopus Author ID: 57201684855

Боровая Татьяна Геннадьевна – д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8444-1801>, SPIN: 1937-7741, AuthorID: 81509, Scopus Author ID: 8896148400

Information about authors:

Grigory A. Demyashkin ✉ – Dr. Sci. (Medicine), MD, Pathologist, Head of the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

Dmitriy V. Belokopytov – laboratory researcher at the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3746-3924>, SPIN: 9686-3476, AuthorID: 1267929

Anastasia A. Guzik – candidate, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5833-3401>, SPIN: 2544-8240, AuthorID: 1270642

Elizaveta V. Mimuni – student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3013-1323>

Vladimir I. Shchekin – laboratory researcher at the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647, Scopus Author ID: 57222109527

Alexander V. Popov – student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7899-8229>

Petr V. Shegai – Cand. Sci. (Medicine), MD, Oncologist, Deputy General Director for Science, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, 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

Yuriy V. Samsonov – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Medical Care Coordination at the Coordination of activities of regional institutions Center of the Russian Federation in field of radiology and oncology National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-5873>, SPIN: 3300-4703, AuthorID: 429105, Scopus Author ID: 57201684855

Tatiana G. Borovaya – Dr. Sci. (Medicine), Corr. Member of RAS, Professor of Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8444-1801>, SPIN: 1937-7741, AuthorID: 81509, Scopus Author ID: 8896148400

Участие авторов:

Демяшкин Г. А. – научное руководство, концепция исследования, итоговые выводы;
Белокопытов Д. В. – анализ литературных данных, написание исходного текста, итоговые выводы;
Гузик А. А. – анализ литературных данных, написание исходного текста, итоговые выводы;
Мимунин Е. В. – формирование списка литературы;
Щекин В. И. – анализ литературных данных, написание исходного текста, итоговые выводы;
Попов А. В. – поиск литературных данных;
Шегай П. В. – научное руководство;
Самсонов Ю. В. – итоговые выводы;
Боровая Т. Г. – научное руководство.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Demyashkin G. A. – scientific guidance, research concept, final conclusions;
Belokopytov D. V. – analysis of literature data, writing of the source text, final conclusions;
Guzik A. A. – analysis of literature data, writing of the source text, final conclusions;
Mimuni E. V. – creating a list of references;
Shchekin V. I. – analysis of literature data, writing of the source text, final conclusions;
Popov A.V. – search for literature data;
Shegai P. V. – scientific guidance;
Samsonov Yu. V. – final conclusions;
Borovaya T. G. – scientific guidance.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Хирургическое лечение паховых грыж у детей: обзор методов и результатов

С. С. Хилько, М. Ю. Морозова✉

Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация

✉ mariya03.06@mail.ru

Аннотация

Паховые грыжи у детей представляют собой одно из наиболее распространенных хирургических заболеваний, встречающихся преимущественно в раннем возрасте. Отсутствие своевременного лечения может привести к серьезным осложнениям, требующим экстренного хирургического вмешательства. Современные подходы к лечению позволяют минимизировать эти риски благодаря внедрению малоинвазивных методов, учитывающих анатомо-физиологические особенности детей.

Цель исследования. Провести анализ литературных данных, посвященных способам хирургического лечения и послеоперационного ведения детей с паховыми грыжами, а также обосновать современные подходы, ориентированные на возрастные и анатомо-физиологические особенности пациентов.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск и анализ результатов публикаций и онлайн-ресурсов за период с 2019 по 2024 гг. Все публикации были индексируются в базе данных PubMed, e-Library, Scholar, CyberLeninka. Поиск осуществлялся по ключевым фразам: «оперативное лечение паховых грыж у детей», «врожденная паховая грыжа», «лапароскопическая герниопластика у детей». Для исключения нерелевантных публикаций применялись следующие критерии: исключение дублирующихся данных из разных источников, а также исключение работ, связанных с коррекцией паховых грыж у взрослого населения.

Результаты. Малоинвазивные методы лечения, такие как LASSO (от англ. Laparoscopically Assisted Simple Suturing Obliteration – облитерация с лапароскопическим простым швом) и SEAL (от англ. Subcutaneous Endoscopically Assisted Ligation – подкожное эндоскопически ассистированное лигирование), демонстрируют лучшие результаты, включая минимальную длительность операций, низкую частоту осложнений и короткий период госпитализации. Метод PIRS (от англ. Percutaneous Internal Ring Suturing – методика чрескожного ушивания внутреннего пахового кольца) также эффективен, хотя и уступает LASSO и SEAL. Методика LPEC (от англ. Laparoscopic Percutaneous Extraperitoneal Closure – лапароскопическое чрескожное экстраперитонеальное закрытие) имеет средние показатели. Методы Дюамель-1 и Дюамель-2 характеризуются высокой длительностью операций, долгой госпитализацией и большей частотой осложнений.

Заключение. Наиболее предпочтительными являются малоинвазивные методы, особенно LASSO и SEAL, благодаря их высокой эффективности и безопасности. Методы Дюамель-1 и Дюамель-2 значительно уступают современным подходам, но остаются актуальными из-за простоты и отсутствия необходимости в специальном оборудовании.

Ключевые слова:

паховая грыжа, оперативное лечение, открытая герниорафия, лапароскопическая герниорафия, паховый канал

Для цитирования: Хилько С. С., Морозова М. Ю. Хирургическое лечение паховых грыж у детей: обзор методов и результатов. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(1): 115–123. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-8> EDN: EXGFJT

Для корреспонденции: Морозова Мария Юрьевна – студент, ОТКЗ Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация
Адрес: 295051, Российская Федерация, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7
E-mail: mariya03.06@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7124-8075>

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 15.12.2024; одобрена после рецензирования 18.02.2025; принята к публикации 04.03.2025.

Surgical treatment of inguinal hernias in children: review of methods and outcomes

S. S. Khilko, M. Yu. Morozova✉

S.I. Georgievsky Medical Institute of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

✉ mariya03.06@mail.ru

Abstract

Inguinal hernias in children are one of the most common surgical diseases that occur mainly at an early age. The lack of proper treatment can lead to serious complications requiring emergency surgery. Modern treatment approaches make it possible to minimize these risks through the introduction of minimally invasive methods that take into account the anatomical and physiological characteristics of children.

Purpose of the study. The aim was to analyze the literature data on the methods of surgical treatment and postoperative management of children with inguinal hernias, as well as to substantiate modern approaches focused on the age and anatomical and physiological characteristics of patients.

Materials and methods. A systematic search and analysis of the results of publications and online resources for the period from 2019 to 2024 was carried out. All publications were indexed in the PubMed, e-Library, Scholar, and CyberLeninka databases. The search was carried out by keywords: "surgical treatment of inguinal hernias in children", "congenital inguinal hernia", "laparoscopic hernioplasty in children". The following criteria were applied to exclude irrelevant publications: the exclusion of duplicate data from different sources, as well as the exclusion of work related to the correction of inguinal hernias in the adult population.

Results. Minimally invasive treatments such as LASSO (Laparoscopically Assisted Simple Suturing Obliteration) and SEAL (Subcutaneous Endoscopic Assisted Ligation) show the best results, including minimal duration of operations, low complication rate and short period of hospitalization. The PIRS (Percutaneous Internal Ring Suturing) method is also effective, although it is inferior to LASSO and SEAL. The LPEC (Laparoscopic Percutaneous Extraperitoneal Closure) technique has average performance. The Duhamel-1 and Duhamel-2 methods are characterized by a high duration of operations, long hospitalization, and a higher incidence of complications.

Conclusion. Minimally invasive methods, especially LASSO and SEAL, are preferred due to their high efficiency and safety. The Duhamel-1 and Duhamel-2 methods are significantly inferior to modern approaches but remain relevant due to their simplicity and lack of need for special equipment.

Keywords:

inguinal hernia, surgical treatment, open herniorraphy, laparoscopic herniorrhaphy, inguinal canal

For citation: S. S. Khilko, M. Yu. Morozova. Surgical treatment of inguinal hernias in children: review of methods and outcomes. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(1): 115–123. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-8> EDN: EXGFJT

For correspondence: Maria Yu. Morozova – student, S.I. Georgievsky Medical Institute of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Address: 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russian Federation

E-mail: mariya03.06@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7124-8075>

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 15.12.2024; approved after reviewing 18.02.2025; accepted for publication 04.03.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Паховая грыжа у детей – распространенное заболевание, требующее хирургического лечения, характеризующееся выпячиванием в паховой области вследствие перемещения органов брюшной полости в паховый канал и мошонку. По данным различных исследований, распространенность паховых грыж в популяции составляет 1–5 %, при этом мальчики болеют в 8–10 раз чаще, чем девочки [1]. Паховые грыжи составляют 95 % всех грыж передней брюшной стенки [1]. Заболеваемость достигает 5–20 случаев на 1000 новорожденных, при этом у недоношенных детей она в 1,5–2 раза выше [2]. Операции по поводу этого заболевания составляют около 40 % всех плановых хирургических вмешательств, выполняемых в детском возрасте [3]. Осложнения возникают редко, частота рецидивов у детей ниже, чем у взрослых, и составляет от 0,5 до 4 % [4].

Цель исследования: провести анализ литературных данных, посвященных способам хирургического лечения и послеоперационного ведения детей с паховыми грыжами, а также обосновать современные подходы, ориентированные на возрастные и анатомо-физиологические особенности пациентов.

Для достижения цели была выполнена систематизация и анализ данных, полученных из научной литературы и электронных ресурсов за период с 2019 по 2024 гг. Все публикации были индексируются в базе данных PubMed, e-Library, Scholar, CyberLeninka. Поиск осуществлялся по ключевым фразам: «оперативное лечение паховых грыж у детей», «врожденная паховая грыжа», «лапароскопическая герниопластика у детей». Для исключения нерелевантных публикаций применялись следующие критерии: исключение дублирующихся данных из разных источников, а также исключение работ, связанных с коррекцией паховых грыж у взрослого населения.

Патогенез

В процессе эмбриогенеза косая паховая грыжа развивается вследствие незаращения *processus vaginalis peritonei* (влагалищного отростка брюшины). Он появляется на 12-й неделе внутриутробного развития и является выпячиванием брюшины в область внутреннего пахового кольца. Вместе с яичком, *processus vaginalis peritonei* мигрирует через паховый канал в мошонку на 7–8-м месяце внутриутробного развития. При этом он формирует одну из оболочек семенного канатика и собственную влагалищную оболочку яичка. Примерно у 75 % детей отросток подвергается облитерации к моменту рождения.

Незаращение влагалищного отростка брюшины не является синонимом паховой грыжи; диагноз

устанавливается на основании клинической картины. Диагноз паховой грыжи правомочен только при проявлении характерного симптомокомплекса. Суть патогенетического процесса – перемещение содержимого брюшной полости, у мальчиков это чаще – петля тонкой кишки, слепая кишка и червеобразный отросток, значительно реже – толстая кишка, или сальник; у девочек – яичник, нередко с трубой. Перемещение обусловлено повышением внутрибрюшного давления. Прямые паховые грыжи в подавляющем большинстве случаев связаны с врожденной или ятрогенной патологией передней брюшной стенки [1].

Паховые грыжи классифицируются в зависимости от уровня облитерации вагинального отростка и, соответственно, проекции грыжевого выпячивания подразделяют на паховые и пахово-мошоночные. При пахово-мошоночной грыже содержимое грыжевого мешка достигает мошонки и находится в ней. Приобретенная пахово-мошоночная грыжа не сообщается с полостью яичка. Паховые грыжи могут быть косыми и прямыми. У детей чаще встречаются косые, они опускаются в паховый канал через внутреннее паховое кольцо. Прямые паховые грыжи у детей встречаются в исключительных случаях. Они выходят через мышечный дефект в брюшной стенке в проекции наружного пахового кольца.

Различают право-, лево- и двустороннюю паховые грыжи. Двусторонние паховые грыжи составляют 15 % общего количества грыж передней брюшной стенки. Также выделяют паховые грыжи вправимые (когда содержимое грыжевого мешка свободно вправляется в брюшную полость), невправимые и ущемленные. Невправимые паховые грыжи не вызывают острых клинических проявлений, встречаются достаточно редко, чаще у девочек, при фиксации яичника к стенке грыжевого мешка. Ущемленные паховые грыжи развиваются вследствие сдавления в апоневротическом кольце содержимого грыжевого мешка и нарушений кровоснабжения ущемленного органа. Ущемление грыжи становится показанием к экстренной операции, но в некоторых случаях возможно консервативное вправление – наличие острой сопутствующей патологии при отсутствии клиники перитонита, длительности ущемления не более 12 ч и мужской пол пациента. Кроме того, консервативное лечение ущемленной паховой грыжи показано недоношенным новорожденным с тяжелыми заболеваниями независимо от пола. Неосложненные паховые грыжи у детей оперируют в плановом порядке в возрасте после 6 мес. [5].

Хирургическое лечение паховых грыж у детей может осуществляться как открытым, так и лапароскопическим способом, однако оптимальный подход

до сих пор остается предметом дискуссий. Существующие публикации демонстрируют субъективность оценок, при этом каждый автор склоняется к преимуществам собственной методики. Тем не менее, сравнительный анализ открытых и лапароскопических методов указывает на значительное превосходство последних [6].

Открытый метод

Операции Дюамель-1, Дюамель-2 являются классическими «открытыми» операциями. Во время операции по методике Дюамеля грыжевой мешок обрабатывают через небольшой разрез апоневроза наружной косой мышцы живота. Пластика пахового канала при этом не выполняется, а хирургическое вмешательство завершается после удаления грыжевого мешка. У девочек паховый канал ушивают полностью, так как отсутствует необходимость сохранять просвет для семенного канатика.

Операция типа Дюамель-1 обычно проводится у детей младшего возраста – до 5 лет. Не вскрывая паховый канал, через наружное паховое кольцо тупо выделяют шейку грыжевого мешка, семенной канатик с элементами отделяют от него. Мешок у основания прошивают, перевязывают и отсекают. Операция типа Дюамель-2 проводится после 5 лет. Паховый канал вскрывается над внутренним паховым кольцом (т.к. невозможно выделить шейку мешка с паховым каналом). Это связано с расположением пахового канала сзади наперед, а не от края к центру передней брюшной стенки, как у взрослых. Вскрывать паховый канал или нет – хирург обычно определяет во время операции [7].

Представленные данные из нескольких исследований демонстрируют вариабельность времени операции и частоты осложнений при использовании методики Дюамель для коррекции паховых грыж у детей [8–10]. В исследовании В. П. Гаврилюка и соавт. среднее время операции при односторонней паховой грыже открытым способом по методике Дюамель-1 у мальчиков составило $40,1 \pm 6,3$ мин, по методике Дюамель-2 – $20,2 \pm 3,1$ мин [8]. У девочек различий во времени операции между методиками не наблюдалось ($22,4 \pm 4,2$ мин). Другое исследование показало среднее время операции $27 \pm 24,63$ мин (15–60 мин) при односторонней грыже и 15 ± 5 мин. (10–20 мин) при двусторонней грыже [9]. Авторы связывают более короткое время операции во втором исследовании с участием только девочек и опытом хирурга.

В исследовании Ю. А. Козлова и соавт. средняя длительность госпитализации составила 55,314 ч [10]. Рецидив паховой грыжи был отмечен у 3 (0,97 %) пациентов, оперированных методом Дюамель-1, по-

слеоперационное гидроцеле – у 3 (0,97 %) пациентов. В исследовании П. М. Павлушина и соавт., включавшем 90 пациентов детского возраста, за 6 мес. наблюдения рецидивов и осложнений не выявлено [9].

Среди наиболее часто встречающихся осложнений, описанных в литературе, можно выделить гематомы мошонки, отек мошонки, единичные рецидивы грыжи, связанные в основном с анатомо-физиологическими особенностями мягких тканей и огромными размерами образования [11].

Лапароскопические методы

PIRS-метод (от англ. Percutaneous Internal Ring Suturing) – методика чрескожного ушивания внутреннего пахового кольца. Это лапароскопическая операция, которая выполняется под видеоконтролем. Данная операция является одним из методов миниинвазивного лечения паховых грыж у детей. При помощи прокола на латеральной поверхности пахового кольца (под брюшиной) проводится игла (18G), через которую вводится петля нити, после чего игла удаляется. Следующим проколом накладывается шов на медиальную полуокружность, выкол иглы производится в месте выхода предыдущего прокола, формируется петля-захват. Таким образом, формируется полный кисетный шов вокруг внутреннего пахового кольца.

Также в литературе описаны случаи одномоментной герниопластики с использованием PIRS-метода при лапароскопической аппендэктомии у детей. Было установлено, что продолжительность оперативного лечения составила в среднем от 50 до 75 мин. Послеоперационный период протекал гладко, осложнений не отмечалось. Лечение детей с острым аппендицитом (катаральным, флегмонозным, гангренозным), в том числе при наличии воспалительных изменений прядей большого сальника, выпота (негнояного характера) в брюшной полости, возможно сочетать с одномоментной герниопластикой по методике PIRS [12].

При проведении данного варианта вмешательства у новорожденных существует корреляция массы тела ребенка с частотой осложнений. С увеличением массы тела уменьшается частота рецидивов, случаев гипотрофии/атрофии органов и приобретенного крипторхизма, что требует выполнения повторного вмешательства. У новорожденных с массой тела менее 1500 г, которых прооперировали в течение первой недели с момента установления диагноза, количество рецидивов грыжи, гипотрофии или ретракции яичка статистически было значительно выше [13].

Проанализированные источники демонстрируют различия в данных, касающихся длительности операции, частоты рецидивов и осложнений. Продолжи-

тельность хирургического вмешательства варьировалась в зависимости от типа грыжи. В исследовании Y. A. Kara и соавт. средняя продолжительность операции составила $23,4 \pm 5,31$ мин при односторонней и $26,5 \pm 7,11$ мин. при двусторонней паховой грыже [14]. Другие исследования демонстрируют меньшие показатели: 10 (8–12) мин при односторонней и 16 (14–20) мин при двусторонней [15], 25,67 мин (16–43) [16], 14,18 и 21,2 мин для односторонней и двусторонней грыж соответственно [17]. Различия в продолжительности операции могут быть обусловлены как техническими особенностями используемых методик, так и опытом хирурга.

Частота рецидивов варьировалась от 0 до 3 % [14, 16, 17]. В исследовании Y. A. Kara и соавт. у 7 пациентов (3 %) наблюдался рецидив, при этом у троих из них впоследствии была проведена открытая операция по желанию родителей, а у четверых – повторная операция методом PIRS без последующих рецидивов [14]. Необходимо отметить, что в некоторых исследованиях отсутствие рецидивов может быть связано с относительно коротким сроком наблюдения.

Спектр осложнений включал интраоперационные гематомы (2,6 %), повреждение нижних надчревных вен (1,3 %), послеоперационные абсцессы (1,3 %), преходящую водянку яичка (2 случая), послеоперационный свищ (1 случай) и эктопию яичка (0,6 %) [14, 15, 17]. Было отмечено, что использование рассасывающихся швов может быть ассоциировано с более высокой частотой рецидивов, хотя в данной выборке рецидивов не наблюдалось после 30-месячного наблюдения [14]. В исследовании Д. С. Золотухина и соавт. подчеркивается необходимость учета повышенного кремастерного рефлекса перед грыжесечением для предотвращения случайной фиксации яичка в паховой области во время операции, что может привести к ятрогенному крипторхизму из-за его восходящего смещения [15].

LPEC (от англ. Laparoscopic Percutaneous Extra-peritoneal Closure) – лапароскопическое чрескожное экстраперитонеальное закрытие. Данная методика представляет собой небольшую модификацию традиционных методов перевязки внутреннего кольца с помощью лапароскопа. Технически она похожа на метод PIRS, но отличается использованием длинной иглы с отверстием для обхода внутреннего кольца, в отличие от использования шовного материала в других аналогичных подходах. Не требуется выполнение дополнительных манипуляций, поскольку рассечение и перевязка проводятся как можно выше. Благодаря отличной визуализации шов накладывается только на брюшину, не повреждая сосуды и семявыносящие протоки. Риск их повреждения

минимален, так как игла не контактирует с этими структурами [4].

Данные нескольких исследований демонстрируют вариабельность результатов лапароскопической герниопластики (LPEC) при лечении паховых грыж у детей. Анализ показал различия в продолжительности операций, частоте рецидивов и развитии различных осложнений.

Продолжительность LPEC варьировалась в зависимости от исследования и количества пораженных сторон. В исследовании S. Shibuya и соавт. время операции при одностороннем восстановлении составило $21,59 \pm 8,1$ мин, при двустороннем – $28,55 \pm 10,1$ мин [18]. Другие исследования показали следующее время операции: $17,4 \pm 4,7$ мин (односторонняя) и $22,3 \pm 3,5$ мин (двусторонняя) [4], $24,79 \pm 3,44$ мин [19].

В исследовании Т. Okunobo и соавт. был установлен более высокий риск рецидива после LPEC у младенцев мужского пола, причем большинство рецидивов происходило в течение года после операции [20]. Авторы подчеркивают важность тщательного выполнения шва для предотвращения рецидивов. В работе Я. С. Чукашова и соавт. рецидив был отмечен в 9 (1,13 %) случаях, все из которых были связаны с неполным смыканием шейки грыжевого мешка вследствие технической погрешности [21]. Повторная LPEC во всех случаях оказалась успешной. Другие исследования демонстрируют более низкую частоту рецидивов: 0,21 % [18], 0,5 % [4], 0,7 % [19].

Среди осложнений были отмечены раневые инфекции (0,3 %) и кровотечения/гематомы, потребовавшие остановки кровотечения [4]. В исследовании S. Shibuya и соавт. LPEC значительно снижал риск метакронной контралатеральной грыжи по сравнению с открытым методом (0,52 % против 9,29 %), однако частота рецидивов была выше (0,21 % против 0,04 %) [18].

SEAL (от англ. Subcutaneous Endoscopically Assisted Ligation) – подкожное эндоскопически ассистированное лигирование). Процедура начинается с создания 3-миллиметрового лапароскопического порта в области пупка, через который вводится оптическая система. После инсуффляции брюшной полости газом (параметры инсуффляции индивидуальны, с учетом возраста и сопутствующей патологии) визуализируются шейка грыжевого мешка и область противоположной стороны. Под визуальным контролем игла Туохи с загнутым концом (используется для эпидуральной анестезии) с нитью в просвете вводится чрескожно в проекцию наружного края внутреннего пахового кольца, продвигаясь в предбрюшинное пространство, обходя элементы семенного канатика

(или круглую связку матки у девочек) образуя полукольцо. После извлечения иглы в брюшной полости остается петля нити, вводится вновь чрескожно игла, которая продвигается навстречу полукольца, завершая циркулярное окружение внутреннего пахового кольца без включения элементов семенного канатика. В просвет иглы вводится нить, которая должна пройти во внутрь петли нити, введенной ранее. Вытягивая нить с петлей, последняя нить движется вслед за первой нитью и выходит наружу. В результате чего нить полностью окружает паховое кольцо. Далее лигатура затягивается узлом, который погружают в подкожную клетчатку.

Данная малоинвазивная методика способствует уменьшению травматизации тканей, улучшению исходов операции и снижению риска послеоперационных осложнений при коррекции паховых грыж у детей. Среднее время операции составило $10,3 \pm 2,7$ мин при односторонней и $14,7 \pm 1,6$ мин при двусторонней паховой грыже [22]. В исследовании Ю. А. Козлов и соавт., где применялся метод SEAL, средняя длительность госпитализации составила 8,165 ч [10].

В исследовании П. М. Павлушина и соавт. в течение 6 мес. послеоперационного наблюдения был зафиксирован только один случай (ребенок 8 мес. с частыми ущемлениями в анамнезе), когда потребовалась установка дополнительного 3-мм порта из-за изменений париетальной брюшины.

LASSO (от англ. Laparoscopically Assisted Simple Suturing Obliteration) – облитерация с лапароскопическим простым швом. Дефект грыжи устраняют

внебрюшинным способом, используя нерассасывающийся шовный материал. Его проводят через брюшную полость с одной стороны, а затем выводят с противоположной стороны по аналогичному подкожному пути вокруг внутреннего кольца применением метода гидродиссекции и техники «лассо».

Исследование Е. В. Татаркин и соавт. описывает внебрюшинную коррекцию паховых грыж у детей с использованием нерассасывающегося шовного материала и техники «лассо» [23]. Лигатуры проводились через брюшную полость и выводились через подкожные туннели с противоположных сторон внутреннего пахового кольца, используя гидродиссекцию. Авторы отмечают, что сложность операции определяется вариабельностью формы и складчатостью внутреннего пахового кольца – факторами, которые, по их мнению, часто игнорируются в детской хирургической практике, что негативно сказывается на результатах лечения.

На основании визуальной оценки во время операции предложена классификация внутренних паховых колец на три типа.

1. Щелевидный: характеризуется узкой щелевидной складкой брюшины с вертикальной, горизонтальной или косой ориентацией.
2. Треугольный: подразделяется на два подтипа: 2а – без складок брюшины, с медиально направленной вершиной; 2б – с выраженными складками брюшины по периметру.
3. Овальный: подразделяется на два подтипа: 3а – без складок брюшины, округлой формы; 3б – с выраженными складками брюшины по периметру.

Частота встречаемости типов колец оказалась

Таблица 1. Сравнительный анализ рассмотренных методов операции
Table. Comparative analysis of the considered methods of surgery

Параметр сравнения/вид операции / Comparison parameter/type of operation		Дюамель-1 / Duhamel-1		Дюамель-2 / Duhamel-2		PIRS- метод / PIRS	LPEC	SEAL	LASSO
Пол / Sex		М / М	Ж / F	М / М	Ж / F				
Длительность операции, мин / Duration of the operation, min	односторонняя / unilateral	40,1 ± 6,3	22,4 ± 4,2	20,2 ± 3,1	22,4 ± 4,2	от 8 до 28,71	от 13,49 до 29,69	10,3 ± 2,7	18,1 ± 5,4
	двусторонняя / bilateral		15 ± 5			от 14 до 43	от 18,45 до 38,65	14,7 ± 1,6	26,6 ± 4,8
Длительность госпитализации, ч / Inpatient care duration, hrs			55,3			от 8 до 24	–	8,165	до 24
Частота осложнений, % / Complication rate, %			0,97			0,6–2,6	0,3	0,38	0
Частота рецидивов, % / Relapse rate, %			0,97			0–3	0,21–1,13	0	0,4

асимметричной: слева чаще встречались типы 3а (45 %) и 2а (58,24 %), реже – тип 2б (7 %); справа – типы 3а (46 %) и 2а (28 %), реже – тип 1 (6 %). Авторы предполагают, что предложенная классификация может способствовать совершенствованию хирургической техники и улучшению результатов лечения паховых грыж у детей благодаря учету индивидуальных анатомических особенностей.

В исследовании S. Li и соавт. было успешно проведено 251 лапароскопическое паховое восстановление (LASSO) у 207 детей: 163 пациента с односторонней и 44 с двусторонней паховой грыжей [24]. Среднее время операции составило $18,1 \pm 5,4$ мин при односторонней и $26,6 \pm 4,8$ мин при двусторонней паховой грыже. В 5 случаях (пациенты с очень крупными грыжами) потребовалось использование дополнительного инструмента. Интраоперационных осложнений не наблюдалось. Все пациенты были выписаны в течение 24 часов после операции.

Данные, полученные в результате анализа литературных источников, представлены в таблице 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение методов хирургического лечения показывает, что малоинвазивные методы, такие как LASSO и SEAL, являются наиболее предпочтительными. Они обеспечивают минимальную продолжительность операций, низкую частоту осложнений и рецидивов. PIRS также демонстрирует хорошие результаты с точки зрения продолжительности операции и короткой госпитализации. Метод LPEC имеет умеренные показатели по всем параметрам, но уступает LASSO, SEAL и PIRS. Методы Дюамель-1 и Дюамель-2 характеризуются более высокой продолжительностью операции и долгим временем госпитализации. Частота осложнений и рецидивов у этих методов выше, чем у современных малоинвазивных подходов.

Список источников

1. Разумовский А. Ю. Детская хирургия. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
2. Козлов Ю. А., Краснов П. А., Барадиева П. Ж., Звонков Д. А., Очиров Ч. Б. Эндохирургическое лечение недоношенных детей с паховыми грыжами. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2019;9(2):20–28. <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-2-20-28>
3. Козлов Ю. А., Полоян С. С., Капуллер В., Наркевич А. Н., Очиров Ч. Б., Черемнов В. С. Применение лапароскопического метода Phelps у детей с паховой грыжей. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022;(10):51–57. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202210151>
4. Wu S, Xing X, He R, Zhao H, Zhong L, Sun J. Comparison of laparoscope-assisted single-needle laparoscopic percutaneous extra-peritoneal closure versus open repair for pediatric inguinal hernia. BMC Surg. 2022 Sep 9;22(1):334. <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01787-6>
5. Барская М. А. Проект решения симпозиума «Хирургическая патология передней брюшной стенки у детей». Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2024;14(3):457–464. <https://doi.org/10.17816/psaic1834>
6. Столяр А. В., Аксельров М. А., Мальчевский В. А. Критерии эффективности пахового грыжесечения у детей с применением различных методик. Детская хирургия. 2020;24(4):239–243. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-4-239-243>
7. Суенкова Д. Д., Винокурова Н. В. Тактика при паховых грыжах у детей. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов IV Форума медицинских и фармацевтических вузов России «За качественное образование». Т. 2. Екатеринбург: Уральский государственный медицинский университет; 2019, с. 1588–1592.
8. Гаврилюк В. П., Костин С. В., Донская Е. В., и др. Варианты герниопластики при паховых грыжах у детей: опыт ОБУЗ КОДКБ. Сборник научных трудов по материалам I Всероссийской научно-практической конференции, посвященной памяти профессора С.В. Иванова «Вопросы диагностики и лечения больных с грыжами вентральной стенки». Курск: Курский государственный медицинский университет; 2023, с. 8–10.
9. Павлушин П. М., Грамзин А. В., Кривошеенко Н. В., Койнов Ю. Ю., Чикинев Ю. В. Эффективность лечения детей с паховыми грыжами методом перкутанного лигирования шейки грыжевого мешка. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2020;10(4):411–418. <https://doi.org/10.17816/psaic704>
10. Козлов Ю. А., Новожилов В. А., Краснов П. А. Сравнительный анализ 569 случаев лапароскопической и открытой паховой герниорафии у детей первых трех месяцев жизни. Анналы хирургии. 2013;(5):49–54.
11. Момынкулов А. О., Шасаитов Т. А., Кобеш А. А., Дуйсенбай З. С. Здравый смысл в лапароскопической хирургии паховых грыж у детей. Вестник национального детского медицинского центра. 2024;14–15.
12. Гаврилюк В. П., Северинов Д. А., Костин С. В., Донская Е. В., Зубкова Ю. А. Одномоментная герниопластика с использованием метода PIRS при лапароскопической аппендэктомии у детей. Эндоскопическая хирургия. 2024;30(1):55–59. <https://doi.org/10.17116/endoskop20243001155>

13. Теувова А. А., Базиев А. М., Тлакадугова М. Х., Пшукова Е. М., Сардиянов А. И. Лапароскопические операции при грыжах передней брюшной стенки. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2021;14(4):288–294. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2021-14-4-288-294>
14. Kara YA, Yağiz B, Balci Ö, Karaman A, Özgüner İF, Karaman İ. Comparison of Open Repair and Laparoscopic Percutaneous Internal Ring Suturing Method in Repairing Inguinal Hernia in Children. Cureus. 2021;13(4):e14262. <https://doi.org/10.7759/cureus.14262>
15. Золотухин Д. С., Павлова О. С., Филатов И. А. Паховая эктопия яичка после грыжесечения у детей. Непрерывное медицинское образование и наука. 2024;19(3):9–11.
16. Kılıç S. Comparison of long-term outcomes of laparoscopic percutaneous internal ring suturing and classic open approach for inguinal hernia repair in children. Ann R Coll Surg Engl. 2024;106(8):718–723. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2024.0058>
17. Shehata MA. Laparoscopic assisted percutaneous internal ring suturing for inguinal hernia repair in pediatrics. J Ped Endosc Surg. 2020;2(3):145–152. <https://doi.org/10.1007/s42804-020-00067-5>
18. Shibuya S, Imaizumi T, Yamada S, Yoshida S, Yamada S, Toba Y, Takahashi T, Miyazaki E. Comparison of surgical outcomes between laparoscopic percutaneous extracorporeal closure (LPEC) and open repair for pediatric inguinal hernia by propensity score methods and log-rank test analysis. Surg Endosc. 2022 Feb;36(2):941–950. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08354-9>
19. Ahmed A, Hashim I, Mehmood F, Haider N, Chattha AA, Ayub A. Outcome of laparoscopic percutaneous extra peritoneal closure versus open repair for paediatric inguinal hernia. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2022 Jul-Sep; 34(3):403–406. <https://doi.org/10.55519/JAMC-03-10505>
20. Okunobo T, Nakamura H, Yoshimoto S, Satake R, Shigeta Y, Doi T. The detail profile of cause of recurrences after laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure (LPEC) in children: a systematic review. Pediatr Surg Int. 2022;38:359–363. <https://doi.org/10.1007/s00383-021-05060-4>
21. Чукашов Я. С., Назарова И. М., Хисматуллин Р. Г., Мунасипов Р. Н. Результаты хирургического лечения паховых грыж у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2022;12S:170–171.
22. Павлушин П. М., Грамзин А. В., Тратонин А. А., Кривошеенко Н. В., Койнов Ю. Ю., Чикинев Ю. В. Способ видеоассистированного изолированного перкутанного лигирования шейки грыжевого мешка при паховых грыжах у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2020;10(2):157–164. <https://doi.org/10.17816/psaic661>
23. Татаркин Е. В., Беляев М. К., Тараскин О. А., Федоров К. К., Савина С. А., Смирнов А. С. Лапароскопическая герниография у детей. Новости хирургии. 2020;28(4). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.4.404>
24. Li S, Li M, Wong KK, Liu L, Tam PK. Laparoscopically assisted simple suturing obliteration (LASSO) of the internal ring using an epidural needle: A handy single-port laparoscopic herniorrhaphy in children. J Pediatr Surg. 2014;49(12):1818–1820. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.09.027>

References

1. Razumovsky AYU. Pediatric Surgery. 2nd ed. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2021. (In Russ.).
2. Kozlov YuA, Krasnov PA, Baradieva PJ, Zvonkov DA, Ochirov ChB. Endosurgical treatment of premature infants with inguinal hernias. Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2019;9(2):20–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-2-20-28>
3. Kozlov YuA, Poloyan SS, Kapuller V, Narkevich AN, Ochirov ChB, Cheremnov VS. Laparoscopic phelp's approach in children with inguinal hernia: a retrospective comparative study. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2022;(10):51–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202210151>
4. Wu S, Xing X, He R, Zhao H, Zhong L, Sun J. Comparison of laparoscope-assisted single-needle laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure versus open repair for pediatric inguinal hernia. BMC Surg. 2022 Sep 9;22(1):334. <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01787-6>
5. Barskaya MA. Draft resolution of the Symposium "Surgical pathology of the anterior abdominal wall in children". Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2024;14(3):457–464. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/psaic1834>
6. Stolyar AV, Akselrov MA, Malchevskiy VA. Criteria of efficiency of inguinal herniotomy in children under various techniques. Russian Journal of Pediatric Surgery. 2020;24(4):239–243. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-4-239-243>
7. Suenkova DD, Vinokurova NV. Tactics for inguinal hernias in children. Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, IV Forum of Medical and Pharmaceutical Universities of Russia "For Quality Education". Vol. 2. Yekaterinburg: Ural State Medical University; 2019, pp. 1588–1592. (In Russ.).
8. Gavriluk VP, Kostin SV, Donskaya EV, et al. Variants of hernioplasty for inguinal hernias in children. Proceedings of the I All-Russian Scientific and Practical Conference «Diagnosis and Treatment Issues of Patients with Ventral Hernias». Kursk: Kursk State Medical University; 2023, pp. 8–10 (In Russ.).
9. Pavlushin PM, Gramzin AV, Krivosheenko NV, Koinov YuY, Chikinev YuV. Video-assisted percutaneous hernia sac suturing: a new technique of inguinal hernia repair in children. Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2020;10(4):411–418. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/psaic704>

10. Kozlov YuA, Novozhilov VA, Krasnov PA. A comparative analysis of 569 cases of laparoscopic and open inguinal herniorrhaphy in children of the first three 49 months of life. *Annals of Surgery (Russia)*. 2013;(5):49–54. (In Russ.).
11. Momynkulov AO, Shasaitov TA, Kobesh AA, Duisenbay ZS. Common sense in laparoscopic surgery for inguinal hernias in children. *Herald of the National Children's Medical Centre*. 2024;14–15. (In Russ.).
12. Gavriluk VP, Severinov DA, Kostin SV, Donskaya EV, Zubkova YuA. Simultaneous hernioplasty (PIRS) in pediatric laparoscopic appendectomy. *Endoscopic Surgery*. 2024;30(1):55–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/endoskop20243001155>
13. Teuvov AA, Baziev AM, Tlakadugova MH, Pshukova EM, Sardiyanov AI. Laparoscopic Surgery for Hernias of the Anterior Abdominal Wall. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2021;14(4):288–294. (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2021-14-4-288-294>
14. Kara YA, Yağiz B, Balci Ö, Karaman A, Özgüner İF, Karaman İ. Comparison of Open Repair and Laparoscopic Percutaneous Internal Ring Suturing Method in Repairing Inguinal Hernia in Children. *Cureus*. 2021;13(4):e14262. <https://doi.org/10.7759/cureus.14262>
15. Zolotukhin DS, Pavlova OS, Filatov IA. Inguinal ectopia of the testis after hernia repair in children. *Continuous Medical Education and Science*. 2024;19(3):9–11. (In Russ.).
16. Kılıç S. Comparison of long-term outcomes of laparoscopic percutaneous internal ring suturing and classic open approach for inguinal hernia repair in children. *Ann R Coll Surg Engl*. 2024;106(8):718–723. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2024.0058>
17. Shehata MA. Laparoscopic assisted percutaneous internal ring suturing for inguinal hernia repair in pediatrics. *J Ped Endosc Surg*. 2020;2(3):145–152. <https://doi.org/10.1007/s42804-020-00067-5>
18. Shibuya S, Imaizumi T, Yamada S, Yoshida S, Yamada S, Toba Y, Takahashi T, Miyazaki E. Comparison of surgical outcomes between laparoscopic percutaneous extracorporeal closure (LPEC) and open repair for pediatric inguinal hernia by propensity score methods and log-rank test analysis. *Surg Endosc*. 2022 Feb;36(2):941–950. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08354-9>
19. Ahmed A, Hashim I, Mehmood F, Haider N, Chattha AA, Ayub A. Outcome of laparoscopic percutaneous extra peritoneal closure versus open repair for paediatric inguinal hernia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2022 Jul-Sep; 34(3):403–406. <https://doi.org/10.55519/JAMC-03-10505>
20. Okunobo T, Nakamura H, Yoshimoto S, Satake R, Shigeta Y, Doi T. The detail profile of cause of recurrences after laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure (LPEC) in children: a systematic review. *Pediatr Surg Int*. 2022;38:359–363. <https://doi.org/10.1007/s00383-021-05060-4>
21. Chukashov YS, Nazarova IM, Khismatullin RG, Munasipov RN. Results of surgical treatment of inguinal hernias in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2022;12S:170–171. (In Russ.).
22. Pavlushin PM, Gramzin AV, Tratonin AA, Krivosheenko NV, Koinov YuYu, Chikinev YuV. Video-assisted isolated percutaneous hernia sac suturing in children with inguinal hernia (VIPs). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2020;10(2):157–164. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/psaic661>
23. Tatarkin EV, Belyaev MK, Taraskin OA, Fedorov KK, Savina SA, Smirnov AS. Laparoscopic herniography in children. *Novosti Khirurgii*. 2020;28(4). (In Russ.). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.4.404>
24. Li S, Li M, Wong KK, Liu L, Tam PK. Laparoscopically assisted simple suturing obliteration (LASSO) of the internal ring using an epidural needle: A handy single-port laparoscopic herniorrhaphy in children. *J Pediatr Surg*. 2014;49(12):1818–1820. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.09.027>

Информация об авторах:

Хилько Сергей Сергеевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ОТКЗ Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1721-4964>, SPIN: 9877-5488, AuthorID: 776966, Scopus Author ID: 14052175800, Web of Science ResearcherID: P-1679-2015

Морозова Мария Юрьевна [✉] – студент, ОТКЗ Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7124-8075>

Information about authors:

Sergey S. Khilko – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, S.I. Georgievsky Medical Institute of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1721-4964>, SPIN: 9877-5488, AuthorID: 776966, Scopus Author ID: 14052175800, Web of Science ResearcherID: P-1679-2015

Maria Yu. Morozova [✉] – student, S.I. Georgievsky Medical Institute of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7124-8075>

Участие авторов:

Хилько С. С. – выбор темы и направления исследования, консультирование по вопросам методологии, предоставление экспертного мнения;
Морозова М. Ю. – поиск и анализ информации, написание текста, формулировка и оформление заключения.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Khilko S. S. – choosing a research topic and direction, advising on methodology, providing expert opinion;
Morozova M. Yu. – information search and analysis, writing of the text, formulation and execution of the conclusion.
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

