



ISSN 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 12

№ 3

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 пред-
ставлены результаты актуальных исследований в области
медицинских и медико-биологических наук.

Цель:

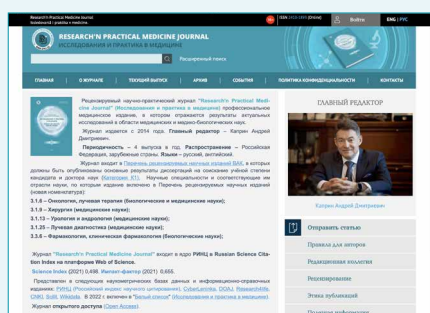
способствовать развитию медицины и внедрению дости-
жений в диагностике и лечении заболеваний в клиниче-
скую практику.

Задачи:

- Информирование о современных клинических исследованиях и дости-
жениях в медицине;
- Формирование междисциплинарного подхода для повышения эффек-
тивности лечения;
- Содействие обмену опытом и знаниями между специалистами.

Журнал принимает к публикации:

оригинальные исследования, обзоры литературы, описание клиниче-
ских 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.

Принят к публикации 05.09.2025 г.



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 здравоохра-
нения Российской Федерации; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицин-
ский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),
Москва, Россия

Балыкова Лариса Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Националь-
ный 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 меди-
цинский 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 Москов-
ский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский университет), Москва, Россия

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государ-
ственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченов-
ский 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 Мариин-
ская 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 – фили-
ал 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 Рос-
сийской 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 ра-
диологии» 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, Сток-
гольм, 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. Вави-
лова РАН», Москва, Россия

Тулина Инна Андреевна, к.м.н., доцент, ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государ-
ственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченов-
ский 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 радио-
логии 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.

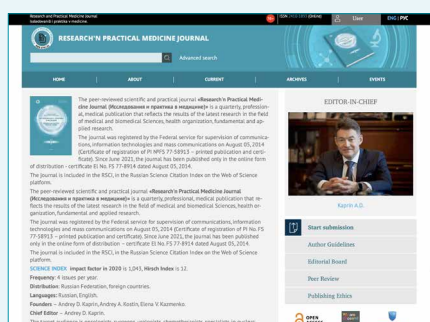
The Purpose of the Journal:

to facilitate the development of medicine and the implementation of achievements in the diagnosis and treatment of diseases into clinical 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.

Accepted for publication 05.09.2025



EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation; P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre; Peoples' Friendship University of
Russia, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Peoples' Friendship University of Russia;
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow, Russia

EDITORS

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

- Морфологические и лабораторные факторы, ассоциированные с риском рецидива при неметастатической семиноме pT1-pT2 стадий: ретроспективный анализ
В. И. Щекин, И. Н. Заборский, К. Н. Сафиуллин, О. Б. Карякин, А. А. Каравайцева, П. А. Коренева, И. А. Подкидышев, С. Л. Бабич, А. А. Крашенинников, Н. В. Воробьев, Г. А. Демяшкин, П. В. Шегай, А. Д. Каприн 8
- Возможности применения доплерографии при плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии шейки матки
А. Н. Ригер, Б. И. Керимова, Т. А. Марьянова, Е. В. Герфанова, И. Б. Антонова, Н. В. Мельникова, Н. В. Харченко, А. Д. Каприн 21
- Идентификация, скрининг и экспериментальная апробация биологической активности экстракта плодов *Vaccinium praestans* Lamb.
А. А. Саликова, Н. В. Плаксен, Л. В. Устинова, А. Ю. Маняхин, О. М. Степачева, Е. А. Васильева 31

Обмен опытом

- Особенности клинического течения увеальной меланомы
А. Р. Осокин, М. А. Енгибарян, А. А. Шульга, А. П. Меньшенина, И. В. Головинов, Д. В. Ходакова, А. В. Галина, С. В. Гурова, Л. Н. Ващенко, А. В. Снежко 42
- Исследование противоопухолевой активности трополона JO-122(2) на подкожных CDX-моделях рака
Д. В. Камлык, Д. В. Ходакова, А. С. Гончарова, И. В. Головинов, А. В. Галина, А. А. Шульга, С. В. Гурова 53

Обзоры

- Подходы к лечению при легочных метастазах колоректального рака
Я. Ю. Кохановская, А. С. Фатьянова, Е. А. Тарабрин, И. В. Решетов 61
- Возможности применения вакцинотерапии для лечения глиобластом
И. А. Горошинская, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова, В. А. Бандовкина, Н. Д. Ушакова, С. Ю. Филиппова, И. В. Межевова, Э. Е. Росторгуев, Н. С. Кузнецова, С. Э. Кавицкий 71
- Очаговый саркоидоз селезенки: клинико-диагностические характеристики
Ю. А. Степанова, Д. А. Ионкин 87

Клиническое наблюдение

- Компьютерная томография в диагностике транспозиции магистральных артерий
Л. А. Титова, А. А. Грицай, Е. М. Гончаренко, С. И. Маркс, Н. В. Ищенко, М. В. Анисимов, А. Ю. Гончарова, И. А. Баранов, Е. А. Язова, А. И. Тимошина 104

Юбилей

- К 55-летию Кита Олега Ивановича 116
- К 70-летию Франциянц Елены Михайловны 118

Original articles

- Morphological and laboratory factors associated with recurrence risk in non-metastatic seminoma pT1-pT2: a retrospective analysis
V. I. Shchekin, I. N. Zaborsky, K. N. Safiullin, O. B. Karyakin, A. A. Karavaytseva, P. A. Koreneva, I. A. Podkidishev, S. L. Babich, A. A. Krashennnikov, N. V. Vorobyev, G. A. Demyashkin, P. V. Shegai, A. D. Kaprin 8
- Possibilities of using Dopplerography in squamous intraepithelial neoplasia of the cervix
A. N. Riger, B. I. Kerimova, T. A. Maryanova, E. V. Gerfanova, I. B. Antonova, N. V. Melnikova, N. V. Kharchenko, A. D. Kaprin 21
- Identification, screening and experimental approbation of the biological activity of *Vaccinium praestans* Lamb. fruit extract
A. A. Salikova, N. V. Plaksen, L. V. Ustinova, A. Yu. Manyakhin, O. M. Stepacheva, E. A. Vasileva 31

Experience Exchange

- Features of uveal melanoma clinical course
A. R. Osokin, M. A. Engibaryan, A. A. Shulga, A. P. Menshenina, I. V. Golovinov, D. V. Khodakova, A. V. Galina, S. V. Gurova, L. N. Vashchenko, A. V. Snezhko 42
- Antitumor activity of tropolone JO-122(2) in subcutaneous CDX models of cancer
D. V. Kamlyk, D. V. Khodakova, A. S. Goncharova, I. V. Golovinov, A. V. Galina, A. A. Shulga, S. V. Gurova 53

Reviews

- Therapeutic approaches to pulmonary metastases in colorectal cancer
I. Yu. Kokhanovskaia, A. S. Fatyanova, E. A. Tarabrin, I. V. Reshetov 61
- Possibilities of vaccine therapy for the treatment of glioblastoma
I. A. Goroshinskaya, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova, V. A. Bandovkina, N. D. Ushakova, S. Yu. Filippova, I. V. Mezhevova, E. E. Rostorguev, N. S. Kuznetsova, S. E. Kavitskiy 71
- Focal spleen sarcoidosis: clinical and diagnostic characteristics
Yu. A. Stepanova, D. A. Ionkin 87

Clinical case report

- Computed tomography in terms of transposition of the great arteries
L. A. Titova, A. A. Gridsay, E. M. Goncharenko, S. I. Marks, N. V. Ischenko, M. V. Anisimov, A. Yu. Goncharova, I. A. Baranov, E. A. Yazova, A. I. Timoshina 104

Jubilee

- For the 55th Anniversary Oleg I. Kit 116
- For the 70th Anniversary Elena M. Frantsiyants 118



3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Морфологические и лабораторные факторы, ассоциированные с риском рецидива при нематастатической семиноме pT1–pT2 стадий: ретроспективный анализ

В. И. Щекин^{1,2✉}, И. Н. Заборский¹, К. Н. Сафиуллин¹, О. Б. Карякин¹, А. А. Каравайцева³,
П. А. Коренева³, И. А. Подкидышев³, С. Л. Бабич³, А. А. Крашенинников², Н. В. Воробьев²,
Г. А. Демяшкин^{2,4}, П. В. Шегай⁵, А. Д. Каприн^{2,4,5}

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

⁴ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

✉ dr.shchekin@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Провести сравнительный анализ клинических данных и морфологических особенностей пациентов с нематастатической семиномой, а также определить прогностические критерии для назначения адъювантной противоопухолевой терапии.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование, проведенное на базе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, были включены данные о пациентах с нематастатической семиномой ($n = 96$), которым была выполнена орхификулектомия. Проведен анализ медицинской документации с оценкой клинико-anamnestических данных, лабораторных показателей (альфа-фетопротеина (АФП), бета-хорионического гонадотропина (β-ХГЧ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ)) и морфологических характеристик опухоли. Пациенты были стратифицированы на три группы риска рецидива (низкий, промежуточный и высокий) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Результаты. При сравнительном анализе выявлены статистически значимые ассоциации группы высокого риска рецидива с такими клинико-морфологическими параметрами, как инвазия в белочную оболочку ($\chi^2 = 23,626$, $p < 0,001$), некроз опухоли ($\chi^2 = 6,579$, $p = 0,038$) и повышение уровня β-ХГЧ ($\chi^2 = 1,039$, $p < 0,001$). Анализ уровней АФП и ЛДГ не выявил значимых различий между стадиями и группами риска.

Заключение. Результаты данного ретроспективного исследования расширяют современные представления о факторах, ассоциированных с вероятностью рецидива нематастатической семиномы, и подчеркивают необходимость применения персонализированного подхода при стратификации групп риска.

Keywords:

герминогенные опухоли, семинома, орхификулектомия, опухолевые маркеры, группы риска

Для цитирования: Щекин В. И., Заборский И. Н., Сафиуллин К. Н., Карякин О. Б., Каравайцева А. А., Коренева П. А., Подкидышев И. А., Бабич С. Л., Крашенинников А. А., Воробьев Н. В., Демяшкин Г. А., Шегай П. В., Каприн А. Д. Морфологические и лабораторные факторы, ассоциированные с риском рецидива при нематастатической семиноме pT1–pT2 стадий: ретроспективный анализ. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(3): 8–20. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-1> EDN: CMVYXJ

Для корреспонденции: Щекин Владимир Иванович – врач-ординатор урологического отделения с химиотерапией Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной морфологии и цифровой патологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
Адрес: 249031, Российская Федерация, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
E-mail: dr.shchekin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, eLibrary SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647, Scopus Author ID: 57222109527

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 Этическим комитетом по клиническим испытаниям при МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания №676 от 15.02.2022). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Автор статьи 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 20.05.2025; одобрена после рецензирования 18.08.2025; принята к публикации 27.08.2025.

© Щекин В. И., Заборский И. Н., Сафиуллин К. Н., Карякин О. Б., Каравайцева А. А., Коренева П. А., Подкидышев И. А., Бабич С. Л., Крашенинников А. А., Воробьев Н. В., Демяшкин Г. А., Шегай П. В., Каприн А. Д., 2025

Morphological and laboratory factors associated with recurrence risk in non-metastatic seminoma pT1–pT2: a retrospective analysis

V. I. Shchekin^{1,2✉}, I. N. Zaborsky¹, K. N. Safiullin¹, O. B. Karyakin¹, A. A. Karavaytseva³, P. A. Koreneva³,
I. A. Podkidishev³, S. L. Babich³, A. A. Krashenninnikov², N. V. Vorobyev², G. A. Demyashkin^{2,4}, P. V. Shegai⁵, A. D. Kaprin^{2,4,5}

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

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

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

⁵ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

✉ dr.shchekin@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To perform a comparative analysis of clinical data and morphological features in patients with non-metastatic seminoma, as well as to identify prognostic criteria for the administration of adjuvant antitumor therapy.

Patients and methods. This retrospective study was conducted at the National Medical Radiological Research Centre and included data from patients with non-metastatic seminoma ($n = 96$) who underwent orchifuniculectomy. Medical records were reviewed with assessment of clinical and anamnestic data, laboratory parameters (alpha-fetoprotein (AFP), beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG), and lactate dehydrogenase (LDH)), and morphological tumor characteristics. Patients were stratified into three recurrence risk groups (low, intermediate, and high) according to current clinical guidelines.

Results. Comparative analysis revealed statistically significant associations between the high-risk recurrence group and several clinico-morphological parameters: tunica albuginea invasion ($\chi^2 = 23.626$, $p < 0.001$), tumor necrosis ($\chi^2 = 6.579$, $p = 0.038$), and elevated β -hCG levels ($\chi^2 = 1.039$, $p < 0.001$). Analysis of AFP and LDH levels did not show significant differences between stages or risk groups.

Conclusion. The results of this retrospective study expand current understanding of factors associated with recurrence risk in non-metastatic seminoma and emphasize the need for a personalized approach to risk group stratification.

Keywords:

germ cell tumors, seminoma, orchifuniculectomy, tumor markers, risk groups

For citation: Shchekin V. I., Zaborsky I. N., Safiullin K. N., Karyakin O. B., Karavaytseva A. A., Koreneva P. A., Podkidishev I. A., Babich S. L., Krashenninnikov A. A., Vorobyev N. V., Demyashkin G. A., Shegai P. V., Kaprin A. D. Morphological and laboratory factors associated with recurrence risk in non-metastatic seminoma pT1–pT2: a retrospective analysis. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(3): 8–20. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-1> EDN: CMVYXJ

For correspondence: Vladimir I. Shchekin – MD, Resident Doctor of the Urology Department with Chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Laboratory Assistant Researcher at the Laboratory of Experimental Morphology and Digital Pathology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
Address: 10 Marshala Zhukova str., Obninsk, 249031, Russian Federation
E-mail: dr.shchekin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, eLibrary SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647, Scopus Author ID: 57222109527

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethical Committee for Clinical Trials at the A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre (Protocol No. 676, dated 15 February 2022). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors state that there are no conflicts of interest to disclose. Andrey D. Kaprin 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 20.05.2025; approved after reviewing 18.08.2025; accepted for publication 27.08.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В Российской Федерации средний возраст пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями составляет около 65 лет, при этом отмечается тенденция к постепенному снижению данного показателя [1].

Среди злокачественных новообразований, диагностируемых у мужчин молодого возраста, герминогенные опухоли занимают одну из ведущих позиций. Семинома – наиболее распространенный тип герминогенных опухолей, которая диагностируется в 40 % случаев. Пиковая заболеваемость семиномой приходится на возрастную категорию от 35 до 40 лет, что определяет значимость проблемы не только с медицинской, но и с социально-экономической точки зрения [2].

Этиология сеиномы рассматривается как результат комбинированного влияния экзогенных и генетических факторов. Воздействие эндокринных дизрапторов в важные для развития периоды (пренатальный и постнатальный) может инициировать синдром тестикулярной дисгенезии, включающий крипторхизм, гипоспадию, нарушения фертильности и гипогонадизм, что существенно повышает риск герминогенных опухолей яичка. Наследственная предрасположенность также является значимым фактором риска: у сыновей мужчин с герминогенной опухолью риск заболевания выше в 4–6 раз. К другим установленным факторам риска относят тестикулярный микролитиаз и мужскую субфертильность, нередко сопутствующие семиномам. Геномные исследования (GWAS) выявили не менее 25 независимых локусов, ассоциированных с риском, из которых наибольшее влияние демонстрируют *KITLG*, *DMRT1*, *BAK1*, *TERT-CLPTM1L*, *SPRY4* и *PDE11A*. Совокупность этих внешних и генетических воздействий опреде-

ляет высокую наследуемость сеиномы и отчасти объясняет рост ее заболеваемости в индустриально развитых странах [3–8].

На амбулаторном этапе диагностики пациенты с подозрением на герминогенную опухоль проходят комплекс инструментальных исследований. Для оценки распространенности опухолевого процесса выполняется компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением. Ультразвуковое исследование (УЗИ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) мошонки позволяют детально обследовать структуру и размеры первичной опухоли. К лабораторным методам, имеющим диагностическое и прогностическое значение, относится определение дооперационного уровня сывороточных опухолевых маркеров – альфа-фетопroteина (АФП), бета-хорионического гонадотропина (β-ХГЧ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [2, 9].

Стандарт лечения неметастатической сеиномы – орхифуникулэктомия с последующим патоморфологическим исследованием опухолевого материала. По результатам морфологической оценки проводится стадирование опухоли по pTNM-системе. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями пациентов стратифицируют на три группы риска рецидива: низкую, промежуточную и высокую (табл. 1).

Несмотря на то, что общая выживаемость пациентов с сеиномой превышает 95 %, частота возникновения рецидива в группе высокого риска достигает 44 %, что подчеркивает актуальность поиска дополнительных прогностических критериев и предикторов рецидива сеиномы. Правильное распределение пациентов по группам риска крайне важно для адекватного выбора тактики лечения и наблюдения, в том числе для снижения частоты необоснованного назначения адъювантной химиотерапии [10].

Таблица 1. Группы риска рецидива при сеинозных герминогенных опухолях
Table 1. Risk groups for recurrence in seminoma germ cell tumors

Группа риска при сеиноме I стадии / Risk group in stage I seminoma	5-летний риск рецидива / 5-year risk of recurrence	Адъювантная терапия / Adjuvant therapy
Низкий / Low Опухоль ≤ 5 см, нет LVI, нет RTI / Tumor ≤ 5 cm, no LVI, no RTI Опухоль ≤ 2 см есть LVI или RTI / Tumor ≤ 2 cm with LVI or RTI absent	8 %	Не показана / Not indicated
Промежуточный / Intermediate Опухоль ≤ 2 см, есть LVI и RTI / Tumor ≤ 2 cm with LVI and RTI present Опухоль ≤ 5 см есть LVI или RTI / Tumor ≤ 5 cm with LVI or RTI present Опухоль > 5 см, нет LVI, нет RTI / Tumor > 5 cm, no LVI, no RTI	20 %	Обсуждается / Considered
Высокий / High Опухоль > 5 см, есть LVI и RTI / Tumor > 5 cm with LVI and RTI present	44 %	Рекомендуется / Recommended

Примечание: LVI – лимфоваскулярная инвазия, RTI – инвазия в сеть яичка.
Note: LVI – lymphovascular invasion; RTI – rete testis invasion.

Таким образом, актуальным является инициация комплексного ретроспективного исследования пациентов с нематастатической семиномой, направленного на сопоставление клинико-анамнестических и морфологических параметров для разработки дополнительных прогностических критериев стратификации риска рецидива, способных оптимизировать выбор тактики лечения и профилактического наблюдения [11, 12].

Цель исследования: провести сравнительный анализ клинических данных и морфологических особенностей пациентов с нематастатической семиномой, а также определить прогностические критерии для назначения адъювантной противоопухолевой терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование, проведенное на базе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, были включены данные о пациентах с нематастатической семиномой ($n = 96$), которым была выполнена орхифуникулэктомия. Анализ включал в себя изучение медицинской документации: возраст, клинико-анамнестические данные, индекс массы тела, сторона поражения, наличие вредных привычек, соматические заболевания яичек, уровень АФП, β -ХГЧ, ЛДГ, морфологические характеристики (размер и объем опухоли, наличие инвазии и некроз).

Критерии включения: семинома pT1N0M0 и pT2N0M0 стадий; функциональный статус по шкале ECOG 0–1.

Критерии исключения: проведенная ранее противоопухолевая лекарственная или лучевая терапия; наличие отдаленных метастазов или рецидив заболевания; первично-множественный рак (синхронный или метакхронный); инфекционные заболевания; аутоиммунные заболевания.

Диагноз семинома был подтвержден после гистологического и иммуногистохимического (антитела к PLAP) исследований; стадирование проводили в соответствии с классификацией pTNM (8-е издание UICC/AJCC). Для стратификации пациентов на группы риска рецидива использовали сочетание морфологических критериев опухолевого материала, в соответствии с EAU 2023 (размер/RTI/LVI) и действующими российскими клиническими рекомендациями (RUSSCO) (табл. 1) [2, 13].

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 12.0 (IBM Analytics, США). Нормальность распределения количественных параметров оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Распределение считали нормальным при $p > 0,05$.

Для сравнения групп использовали параметрические и непараметрические методы в зависимости от характера распределения данных: не противоречащие нормальному распределению количественные данные сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, а при отклонении от нормального распределения применяли U-критерий Манна – Уитни.

Данные в таблицах представлены следующим образом: количественные данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, а также в виде $Me [Q1–Q3]$, где Me – медиана, $[Q1–Q3]$ – межквартильный интервал; категориальные данные представлены в виде $n (\%)$, где n – абсолютное число случаев, $\%$ – процент от общей выборки группы. Данные принимали за статистически значимые при $p < 0,05$. Для анализа категориальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Статистическую значимость различий между группами определяли при $p < 0,05$. Для оценки силы ассоциаций между бинарными переменными применяли отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ), рассчитываемое методом логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст в исследуемой выборке составил $38,45 \pm 9,84$ лет. Диапазон возраста в общей выборке варьировался от минимальных 23 до максимальных 63 лет. Медианный возраст составлял 34 года. Большинство случаев семиномы наблюдалось среди лиц младше 37 лет, что согласуется с общими эпидемиологическими данными о повышенной заболеваемости среди лиц молодого возраста, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Анализ исследуемой выборки показал, что семиноме на стадии pT1 выявляли в 1,29 раз чаще, чем на стадии pT2, что указывает на достаточно своевременное обращение пациентов и раннее диагностирование заболевания.

Средний возраст пациентов со стадией pT1 ($37,69 \pm 9,79$ лет) и пациентов со стадией pT2 ($39,43 \pm 9,93$ лет) был практически сопоставим ($p = 0,393$).

При анализе антропометрических данных выявили, что ИМТ пациентов со стадией семиномы pT1 больше, чем в группе pT2 ($26,03 \pm 3,50$ против $28,08 \pm 4,83$ кг/м², $p = 0,019$).

Анатомо-топографические данные о стороне поражения семиномы pT1 стадии статистически значимых различий встречаемости в правом (50 %), левом яичке (46 %), а также двухсторонним поражением (4 %) не выявили. Расположение семиномы на pT2 стадии также было сопоставимо в правом яичке (52,0 %) и в левом яичке (48 %) ($p = 0,452$).

Доля сопутствующих соматических заболеваний яичка и наличие вредных привычек (прежде всего курение), а также частота протезирования у пациентов с семиномой не отличалась между pT1 и pT2 стадиями ($p > 0,05$) (табл. 2).

Проведенный анализ предоперационного уровня опухолевых маркеров между группами пациентов со стадиями семиномы pT1 и pT2 выявил статистиче-

ски значимые различия. Частота повышения уровня β -ХГЧ была в 7,28 раз выше в группе pT2 по сравнению с pT1 ($p < 0,001$), что также подтверждается низким показателем отношения шансов (ОШ = 0,087; 95 % ДИ 0,023–0,323). В отличие от β -ХГЧ, частота повышения уровня АФП и ЛДГ не имела статистически значимых различий между pT1 и pT2 стадией, что подтверждается близким к единице показателем

Таблица 2. Сравнительная характеристика эпидемиологических и клинично-анамнестических данных пациентов с неметастатической семиномой pT1 и pT2 стадий
Table 2. Comparative characteristics of epidemiological, clinical and anamnestic data of patients with non-metastatic seminoma at stages pT1 and pT2

Количественные параметры / Quantitative parameters	pT1N0M0 ($n = 54$)	pT2N0M0 ($n = 42$)	p -value	
Возраст, лет / Age, years old			0,393	
Среднее $\pm$ SD / Mean $\pm$ SD	37,69 $\pm$ 9,79	39,43 $\pm$ 9,93		
Медиана [Q1–Q3] / Median [Q1–Q3]	37 [30–45]	37 [31–48]		
Индекс массы тела, кг / Body mass index, kg			0,019*	
Среднее $\pm$ SD / Mean $\pm$ SD	28,08 $\pm$ 4,83	26,03 $\pm$ 3,50		
Медиана [Q1–Q3] / Median [Q1–Q3]	28 [24–31]	27 [24–28]		
Категориальные параметры / Categorical parameters	pT1N0M0 ($n = 54$)	pT2N0M0 ($n = 42$)	χ^2	p -value
Молодой возраст / Young age	39 (72 %)	29 (69 %)	0,115	0,735
Сторона поражения / Affected side				
Правое яичко / Right testis	27 (50 %)	22 (52 %)	1,591	0,452
Левое яичко / Left testis	25 (46 %)	20 (48 %)		
Двухстороннее поражение / Bilateral lesion	2 (4 %)	0 (0 %)		
Протезирование / Prosthetics	13 (24 %)	7 (16 %)	0,786	0,376
Курение / Smoking	14 (26 %)	16 (30 %)	1,628	0,202
Соматические заболевания яичек / Somatic diseases of the testicles	10 (19 %)	10 (24 %)	0,401	0,527

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * – differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 3. Сравнительный анализ частоты предоперационного повышения специфических опухолевых маркеров у пациентов с неметастатической семиномой pT1 и pT2 стадий
Table 3. Comparative analysis of the frequency of preoperative elevation of specific tumor markers in patients with non-metastatic seminoma at stages pT1 and pT2

Гормоны / Hormones	pT1N0M0 ($n = 54$)	pT2N0M0 ($n = 42$)	χ^2	p -value	Отношение шансов (ОШ) [95% ДИ] / Odds ratio (OR) [95% CI]
АФП / AFP	7 (12,96 %)	5 (11,90 %)	0,024	0,877	1,102 [0,323–3,755]
β -ХГЧ / β -hCG	3 (5,56 %)	17 (40,48 %)	17,468	$< 0,001^*$	0,087 [0,023–0,323]
ЛДГ / LDH	14 (25,93 %)	10 (23,81 %)	0,056	0,813	1,120 [0,440–2,854]

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * – differences are statistically significant ($p < 0.05$). AFP – alpha-fetoprotein; β -hCG – beta-human chorionic gonadotropin; LDH – lactate dehydrogenase.

ОШ (ОШ = 1,102; 95 % ДИ: 0,323–3,755) и (ОШ = 1,120; 95 % ДИ: 0,440–2,854) (табл. 3).

Всем пациентам ($n = 96$; 100 %) после комплексного обследования в качестве радикального хирургического лечения была выполнена орхифуникулэктомия, при этом 20 (21 %) пациентов изъявили желание установить силиконовые имплантаты.

При гистологическом исследовании во всех образцах ($n = 96$, 100 %) была выявлена семинома, которая была подтверждена иммуногистохимическими реакциями: наличие PLAP-позитивных атипичных клеток. Морфологическая картина соответствовала pT1 стадии ($n = 54$; 56,25 %) и pT2 стадии ($n = 42$; 43,75 %) семиномы (рис. 1, 2).

При сравнительном морфометрическом и микроскопическом анализе семиномы в группах pT1 и pT2 стадий выявили статистически значимые различия по ряду ключевых параметров (табл. 4):

- Медианный размер опухоли в группе pT2 был в 1,78 раз больше, чем в группе pT1 ($p < 0,001$);
- Медианный объем опухоли был в 4,31 раз больше в группе pT2, чем в группе pT1 ($p < 0,001$);
- Категориальный параметр – «размер опухоли более 5 см» наблюдали в группе pT2 чаще в 2,05 раза чаще, чем в pT1 ($p = 0,004$), что соответствует снижению вероятности ранней стадии заболевания при крупных размерах новообразования (ОШ = 0,288; 95 % ДИ: 0,123–0,677);
- Инвазия опухоли в белочную оболочку встречалась в 1,37 раза чаще на стадии pT2, чем на pT1 ($p = 0,044$; ОШ = 0,412; 95 % ДИ: 0,172–0,984);
- Аналогичное отношение шансов (ОШ = 0,426; 95 % ДИ: 0,181–0,962) демонстрировало сравнение частоты встречаемости опухолевой инвазии в сеть яичка, которая на стадии pT2 наблюдалась в 1,66 раза чаще, чем на pT1 ($p = 0,039$).
- Единственный категориальный патоморфологический параметр из рассматриваемых в данной работе, не показавший статистической разницы – некроз опухоли, который встречался с сопоставимой частотой (28,6 % при pT2 стадии и в 24,1 % при pT1 стадии, $p = 0,619$; ОШ = 0,793; 95 % ДИ: 0,317–1,979).

После проведения гистологического исследования пациенты были стратифицированы на группы риска рецидива, в зависимости от сочетания следующих морфологических критериев: размер опухоли более 5 см, наличие инвазии в сеть яичка и лимфоваскулярной инвазии (табл. 1). В результате данного ранжирования выявили группы риска пациентов с pT1 стадией: низкого – 35 (64,8 %); промежуточного – 11 (20,4 %) и высокого – 8 (14,8 %). Пропорция распределения пациентов на группы риска рецидива на стадии pT2 была следующая: низкого – 9 (21,4 %); промежуточного – 15 (35,7 %) и высокого – 18 (42,9 %).

Анализ категориальных клинично-морфологических параметров в зависимости от групп риска рецидива выявил статистически значимые различия по нескольким ключевым показателям. Таким образом, пациенты молодого возраста чаще были включены в группу с низким (79,5 %) и высоким (84,6 %) риском по сравнению с промежуточной группой (46,2 %; $\chi^2 = 11,877$, $p = 0,003$).

Распространенность курения у пациентов в различных группах риска не продемонстрировала значимых отличий (низкий – 20,5 %, промежуточный – 34,6 % и высокий – 42,3 %; $\chi^2 = 4,030$, $p = 0,134$), что исключает его как дифференцирующий фактор.

Морфологические характеристики выявили достоверную ассоциацию с уровнем риска. Инвазию в белочную оболочку яичка наблюдали у 36,4 % пациентов низкой группы риска; 73,0 % в промежуточной и 92,3 % в группе высокого риска ($\chi^2 = 23,626$, $p < 0,001$).

Некроз опухоли был наиболее характерен для пациентов высокой группы риска (46,2 %), тогда как в низкой и промежуточной группах встречался с частотой 20,5 % и 19,2 % соответственно ($\chi^2 = 6,579$, $p = 0,038$).

Анализ опухолевых маркеров выявил следующие закономерности: АФП не показал значимых различий между группами (низкий – 15,9 %; промежуточный – 7,7 % и высокий – 11,5 %; $\chi^2 = 1,039$, $p = 0,595$). Напротив, уровни β -ХГЧ указывают на выраженную зависимость от уровня риска (низкий – 4,5 %, промежуточный – 23,1 % в промежуточной и высокий – 46,2 %; $\chi^2 = 17,264$, $p < 0,001$). При оценке уровня ЛДГ не обнаружено статистически значимых различий между группами (18,2 %, 23,1 % и 34,6 % соответственно; $\chi^2 = 2,438$, $p = 0,296$) (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевым результатом настоящего исследования является подтверждение прогностической значимости повышения предоперационного уровня β -ХГЧ, что согласуется с данными зарубежных исследований, а также выделение дополнительных морфологических факторов риска – инвазии в белочную оболочку и некроза опухоли – как потенциально дополняющих критериев стратификации [14]. Эти признаки при совместной оценке могут уточнять прогноз рецидива в дополнение к параметрам, используемым в модели EAU 2023 (размер/RTI/LVI) [13].

Анализ клинично-эпидемиологических характеристик показал, что преобладание стадии pT1 над pT2 отражает современную структуру выявляемости нематастатических герминогенных опухолей и указывает на своевременное обращение пациентов за

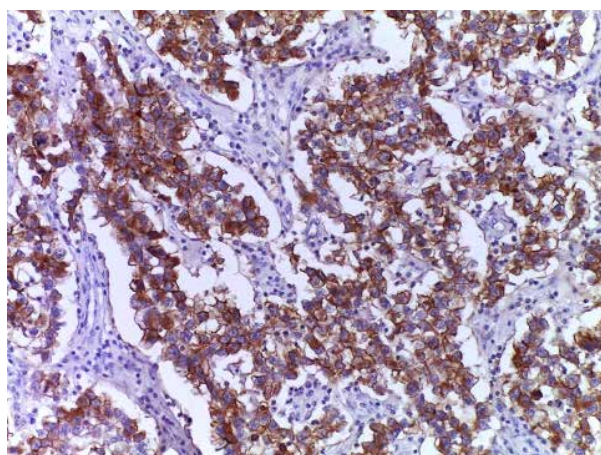


Рис. 1. Пациент С, 23 года. Семинома pT1 стадия. Иммуногистохимическая реакция с антителами к PLAP, ув. $\times 200$.

Fig. 1. Patient S., 23 years old. Seminoma, pT1 stage. Immunohistochemical staining with anti-PLAP antibodies, magnification $\times 200$.

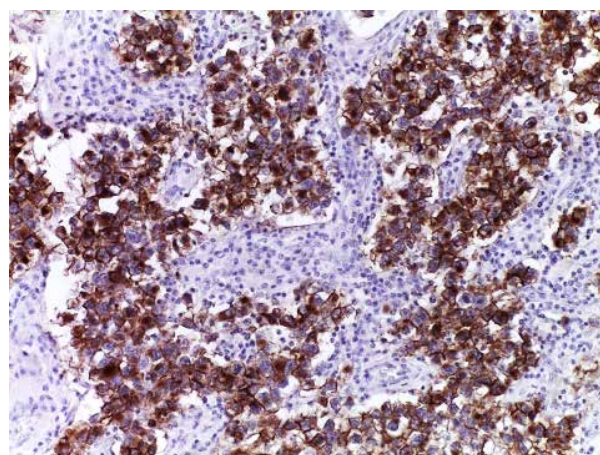


Рис. 2. Пациент П, 27 лет. Семинома pT2 стадия. Иммуногистохимическая реакция с антителами к PLAP, ув. $\times 200$.

Fig. 2. Patient P., 27 years old. Seminoma, pT2 stage. Immunohistochemical staining with anti-PLAP antibodies, magnification $\times 200$.

Таблица 4. Сравнительный анализ морфометрических и микроскопических параметров у пациентов с неметастатической семиномой pT1 и pT2 стадий
Table 4. Comparative analysis of morphometric and microscopic parameters in patients with non-metastatic seminoma at stages pT1 and pT2

Количественные параметры / Quantitative parameters	pT1N0M0 (n = 54)	pT2N0M0 (n = 42)	p-value		
Размер опухоли, см / Tumor Size, cm			< 0,001*		
Среднее $\pm$ SD / Mean $\pm$ SD	3,9 $\pm$ 2,3	4,9 $\pm$ 2,2			
Медиана [Q1–Q3] / Median [Q1–Q3]	3,2 [2,1–6,0]	5,7 [3,2–6,2]			
Объем опухоли, см ³ / Tumor volume, cm ³			< 0,001*		
Среднее $\pm$ SD / Mean $\pm$ SD	28,4 $\pm$ 40,4	49,3 $\pm$ 47,4			
Медиана [Q1–Q3] / Median [Q1–Q3]	8,8 [4,4–43,5]	37,9 [10,6–63,3]			
Категориальные параметры / Categorical parameters	pT1N0M0 (n = 54)	pT2N0M0 (n = 42)	χ^2	p-value	Отношение шансов (ОШ) [95 % ДИ] / Odds ratio (OR) [95 % CI]
Размер опухоли > 5 см / Tumor size >5 cm	15 (27,8 %)	24 (57,1 %)	8,446	0,004*	0,288 [0,123–0,677]
Инвазия в белочную оболочку / Invasion of the tunica albuginea	29 (53,7 %)	31 (73,8 %)	4,075	0,044*	0,412 [0,172–0,984]
Инвазия в сеть яичка / Invasion of the rete testis	17 (31,5 %)	22 (52,4 %)	4,278	0,039*	0,426 [0,181–0,962]
Некроз опухоли / Tumor necrosis	13 (24,1 %)	12 (28,6 %)	0,248	0,619	0,793 [0,317–1,979]

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant differences ($p < 0.05$).

медицинской помощью. Выявлена статистически значимая связь pTNM-стадии с частотой повышения β -ХГЧ при отсутствии аналогичных различий для АФП и ЛДГ [15–17]. Умеренное (не превышающее двукратного верхнего референсного значения) повышение АФП наблюдалось примерно у 12 % пациентов и, согласно литературным данным, не всегда свидетельствует о наличии несеминомного компонента, что допускает возможность динамического наблюдения без немедленной эскалации лечения [18, 19].

Морфологический анализ подтвердил прогностическую значимость размера первичной опухоли и инвазии в сеть яичка, а также выявил ассоциацию pTNM-стадии с инвазией в белочную оболочку [20]. Современная стратификация риска рецидива пациентов с семиномой I стадии смещается от изолированных пороговых критериев к многофакторным моделям, объединяющим патоморфологические и клинико-лабораторные признаки. Наиболее клинически валидированными предикторами остаются размер опухоли, лимфоваскулярная инвазия и инвазия сеть яичка, включенные в модель EAU 2023 [13].

Повышенный предоперационный уровень β -ХГЧ, как правило, связан с наличием синцитиотрофобластических клеток (семинома с синцитиотрофобластическими элементами), что придает данному маркеру дополнительную прогностическую ценность. Несмотря на это, его независимая значимость варьирует между исследованиями и в настоящее время не внесена в клинические рекомендации, что подчеркивает необходимость дальнейшей валидации [21, 22].

В совокупности полученные результаты свидетельствуют о том, что использование таких признаков, как повышенный предоперационный уровень β -ХГЧ, инвазию в белочную оболочку и некроз опухоли, может повысить точность стратификации пациентов высокой группы риска в дополнение к действующей классификации, что обеспечит более персонализированный подход.

Учитывая быстрый рост объема знаний в области прогностических моделей, существующие критерии стратификации нуждаются в регулярной актуализации и дополнении валидированными морфологическими и лабораторными маркерами. Это позволит более точно прогнозировать вероятность рецидива, оптимизируя тактику профилактического наблюдения и необходимость назначения адъювантной химиотерапии пациентам с нематастатической семиномой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного ретроспективного исследования расширяют современные представления о факторах, ассоциированных с вероятностью риска рецидива нематастатической семиномы, и подчеркивают необходимость применения персонализированного подхода при стратификации групп риска. Практическая ценность интеграции выявленных факторов риска в существующие алгоритмы стратификации заключается в возможности обеспечить более персонализированный подход к назначению адъювантной химиотерапии.

Таблица 5. Ассоциация клинико-морфологических параметров и групп риска рецидива у пациентов с нематастатической семиномой pT1 и pT2 стадий

Table 5. Association of clinicomorphological parameters with recurrence risk groups in patients with non-metastatic seminoma at stages pT1 and pT2

Категориальные параметры / Categorical parameters	Низкий / Low (n = 44)	Промежуточный / Intermediate (n = 26)	Высокий / High (n = 26)	χ^2	p-value
Молодой возраст / Young age	35 (79,5 %)	12 (46,2 %)	22 (84,6 %)	11,877	0,003*
Курение / Smoking	9 (20,5 %)	9 (34,6 %)	11 (42,3 %)	4,030	0,134
Инвазия в белочную оболочку / Invasion of the tunica albuginea	16 (36,4 %)	19 (73,0 %)	24 (92,3 %)	23,626	<0,001*
Некроз опухоли / Tumor necrosis	9 (20,5 %)	5 (19,2 %)	12 (46,2 %)	6,579	0,038*
Повышение опухолевых маркеров / Increased tumor markers					
АФП / AFP	7 (15,9 %)	2 (7,7 %)	3 (11,5 %)	1,039	0,595
β -ХГЧ / β -hCG	2 (4,5 %)	6 (23,1 %)	12 (46,2 %)	17,264	< 0,001*
ЛДГ / LDH	8 (18,2 %)	6 (23,1 %)	9 (34,6 %)	2,438	0,296

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant differences ($p < 0.05$).

Список источников

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 252 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf
2. Матвеев В. Б., Волкова М. И., Гладков О. А. и др. Герминогенные опухоли у мужчин. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли. 2024;14(3S2):267–299. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-11>
3. Yazici S, Del Biondo D, Napodano G, Grillo M, Calace FP, Prezioso D, Crocetto F, Barone B. Risk Factors for Testicular Cancer: Environment, Genes and Infections-Is It All? *Medicina* (Kaunas). 2023 Apr 7;59(4):724. <https://doi.org/10.3390/medicina59040724>
4. Turnbull C, Rapley EA, Seal S, Pernet D, Renwick A, Hughes D, et al.; UK Testicular Cancer Collaboration. Variants near DMRT1, TERT and ATF7IP are associated with testicular germ cell cancer. *Nat Genet*. 2010 Jul;42(7):604–607. <https://doi.org/10.1038/ng.607>
5. Gell JJ, Zhao J, Chen D, Hunt TJ, Clark AT. PRDM14 is expressed in germ cell tumors with constitutive overexpression altering human germline differentiation and proliferation. *Stem Cell Res*. 2018 Mar;27:46–56. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2017.12.016>
6. Pyle L., Nathanson K. Genetic changes associated with testicular cancer susceptibility. *Semin Oncol*. 2016 Oct;43(5):575–581. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.08.004>
7. Facchini G, Rossetti S, Cavaliere C, D'Aniello C, Di Franco R, Iovane G, et al. Exploring the molecular aspects associated with testicular germ cell tumors: a review. *Oncotarget*. 2017 Nov 3;9(1):1365–1379. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22373>
8. van der Meer DJ, Karim-Kos HE, Elzevier HW, Dinkelman-Smit M, Kerst JM, Atema V, et al. The increasing burden of testicular seminomas and non-seminomas in adolescents and young adults (AYAs): incidence, treatment, disease-specific survival and mortality trends in the Netherlands between 1989 and 2019. *ESMO Open*. 2024 Feb;9(2):102231. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102231>
9. Холбобозода Р. Ф., Костин А. А., Воробьев Н. В., Толкачев А. О., Крашенинников А. А., Тараки И. А., Каприн А. Д. Предоперационный уровень половых гормонов как предиктор морфологической характеристики злокачественных новообразований яичка. *Сибирский онкологический журнал*. 2024;23(1):63–74. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-1-63-74>
10. Daneshmand S, Cary C, Masterson T, Einhorn L, Adra N, Boorjian SA, et al. Surgery in Early Metastatic Seminoma: A Phase II Trial of Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Seminoma With Limited Retroperitoneal Lymphadenopathy. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 1;41(16):3009–3018. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00624>
11. Matulewicz RS, Oberlin DT, Sheinfeld J, Meeks JJ. The Evolving Management of Patients With Clinical Stage I Seminoma. *Urology*. 2016 Dec;98:113–119. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.07.037>
12. Kvammen U, Myklebust TA, Solberg A, Muller B, Klepp OH, Fossa SD, Tandstad T. Long-term Relative Survival after Diagnosis of Testicular Germ Cell Tumor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 May;25(5):773–779. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1153>
13. Boormans JL, Sylvester R, Anson-Cartwright L, Glicksman RM, Hamilton RJ, Hahn E, et al. Prognostic Factor Risk Groups for Clinical Stage I Seminoma: An Individual Patient Data Analysis by the European Association of Urology Testicular Cancer Guidelines Panel and Guidelines Office. *Eur Urol Oncol*. 2024 Jun;7(3):537–543. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.10.014>
14. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, Bandak M, Christensen IJ, Engvad B, et al. Prognostic Factors for Relapse in Patients With Clinical Stage I Testicular Seminoma: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2024 Jan 1;42(1):81–89. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00959>
15. Smith ZL, Werntz RP, Eggener SE. Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Med Clin North Am*. 2018 Mar;102(2):251–264. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.10.003>
16. Selvi I, Ozturk E, Yikilmaz TN, Sarikaya S, Basar H. Effects of testicular dysgenesis syndrome components on testicular germ cell tumor prognosis and oncological outcomes. *Int Braz J Urol*. 2020 Sep-Oct;46(5):725–740. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2019.0387>
17. McGlynn KA, Trabert B. Adolescent and adult risk factors for testicular cancer. *Nat Rev Urol*. 2012 Apr 17;9(6):339–349. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.61>
18. Dieckmann KP, Anheuser P, Simonsen H, Höflmayer D. Pure Testicular Seminoma with Non-Pathologic Elevation of Alpha Fetoprotein: A Case Series. *Urol Int*. 2017;99(3):353–357. <https://doi.org/10.1159/000478706>
19. Fero KE, Lec PM, Sharma V, Lenis AT, Low J, Litwin MS, Leapman MS, Chamie K. When is a Seminoma not a Seminoma? The Incidence, Risk Factors and Management of Patients With Testicular Seminoma With Discordant Elevated Serum Alpha-fetoprotein. *Urology*. 2021 Nov;157:188–196. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.05.101>
20. Azizi M, Peyton CC, Boulware DC, Gilbert SM, Sexton WJ. Primary tumor size thresholds in stage IA testicular seminoma: Implications for adjuvant therapy after orchiectomy and survival. *Urol Oncol*. 2020 Jan;38(1):7.e9–7.e18. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.09.022>
21. Lerro CC, McGlynn KA, Cook MB. A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer. *Br J Cancer*. 2010 Oct 26;103(9):1467–1474. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605934>

22. Hu M, Guan H, Lau CC, Terashima K, Jin Z, Cui L, et al. An update on the clinical diagnostic value of β -hCG and α FP for intracranial germ cell tumors. *Eur J Med Res*. 2016 Mar 12;21:10. <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0204-2>

References

- Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality). Moscow: P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2022, 252 p. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf (In Russ.).
- Matveev V. B., Volkova M. I., Gladkov O. A., Klimov A. V., Protsenko S. A., Rumyantsev A. A., et al. Germ Cell Tumors in Men. Practical Recommendations of RUSSCO, Part 1.2. Malignant Tumours. 2024;14(3S2):267–299. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-11>
- Yazici S, Del Biondo D, Napodano G, Grillo M, Calace FP, Prezioso D, Crocetto F, Barone B. Risk Factors for Testicular Cancer: Environment, Genes and Infections-Is It All? *Medicina (Kaunas)*. 2023 Apr 7;59(4):724. <https://doi.org/10.3390/medicina59040724>
- Turnbull C, Rapley EA, Seal S, Pernet D, Renwick A, Hughes D, et al.; UK Testicular Cancer Collaboration. Variants near DMRT1, TERT and ATF7IP are associated with testicular germ cell cancer. *Nat Genet*. 2010 Jul;42(7):604–607. <https://doi.org/10.1038/ng.607>
- Gell JJ, Zhao J, Chen D, Hunt TJ, Clark AT. PRDM14 is expressed in germ cell tumors with constitutive overexpression altering human germline differentiation and proliferation. *Stem Cell Res*. 2018 Mar;27:46–56. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2017.12.016>
- Pyle L., Nathanson K. Genetic changes associated with testicular cancer susceptibility. *Semin Oncol*. 2016 Oct;43(5):575–581. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.08.004>
- Facchini G, Rossetti S, Cavaliere C, D'Aniello C, Di Franco R, Iovane G, et al. Exploring the molecular aspects associated with testicular germ cell tumors: a review. *Oncotarget*. 2017 Nov 3;9(1):1365–1379. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22373>
- van der Meer DJ, Karim-Kos HE, Elzevier HW, Dinkelman-Smit M, Kerst JM, Atema V, et al. The increasing burden of testicular seminomas and non-seminomas in adolescents and young adults (AYAs): incidence, treatment, disease-specific survival and mortality trends in the Netherlands between 1989 and 2019. *ESMO Open*. 2024 Feb;9(2):102231. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102231>
- Kholbobozoda RF, Kostin AA, Vorobyev NV, Tolkachev AO, Krashennnikov AA, Taraki IA, Kaprin AD. Preoperative level of sex hormones as a predictor (prognostic factor) of the morphological characteristics of testicular malignancies. *Siberian Journal of Oncology*. 2024;23(1):63–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-1-63-74>
- Daneshmand S, Cary C, Masterson T, Einhorn L, Adra N, Boorjian SA, et al. Surgery in Early Metastatic Seminoma: A Phase II Trial of Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Seminoma With Limited Retroperitoneal Lymphadenopathy. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 1;41(16):3009–3018. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00624>
- Matulewicz RS, Oberlin DT, Sheinfeld J, Meeks JJ. The Evolving Management of Patients With Clinical Stage I Seminoma. *Urology*. 2016 Dec;98:113–119. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.07.037>
- Kvammen U, Myklebust TA, Solberg A, Muller B, Klepp OH, Fossa SD, Tandstad T. Long-term Relative Survival after Diagnosis of Testicular Germ Cell Tumor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 May;25(5):773–779. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1153>
- Boormans JL, Sylvester R, Anson-Cartwright L, Glicksman RM, Hamilton RJ, Hahn E, et al. Prognostic Factor Risk Groups for Clinical Stage I Seminoma: An Individual Patient Data Analysis by the European Association of Urology Testicular Cancer Guidelines Panel and Guidelines Office. *Eur Urol Oncol*. 2024 Jun;7(3):537–543. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.10.014>
- Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, Bandak M, Christensen IJ, Engvad B, et al. Prognostic Factors for Relapse in Patients With Clinical Stage I Testicular Seminoma: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2024 Jan 1;42(1):81–89. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00959>
- Smith ZL, Werntz RP, Eggener SE. Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Med Clin North Am*. 2018 Mar;102(2):251–264. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.10.003>
- Selvi I, Ozturk E, Yikilmaz TN, Sarikaya S, Basar H. Effects of testicular dysgenesis syndrome components on testicular germ cell tumor prognosis and oncological outcomes. *Int Braz J Urol*. 2020 Sep-Oct;46(5):725–740. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2019.0387>
- McGlynn KA, Trabert B. Adolescent and adult risk factors for testicular cancer. *Nat Rev Urol*. 2012 Apr 17;9(6):339–349. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.61>
- Dieckmann KP, Anheuser P, Simonsen H, Höflmayer D. Pure Testicular Seminoma with Non-Pathologic Elevation of Alpha Fetoprotein: A Case Series. *Urol Int*. 2017;99(3):353–357. <https://doi.org/10.1159/000478706>
- Fero KE, Lec PM, Sharma V, Lenis AT, Low J, Litwin MS, Leapman MS, Chamie K. When is a Seminoma not a Seminoma? The Incidence, Risk Factors and Management of Patients With Testicular Seminoma With Discordant Elevated Serum Alpha-fetoprotein. *Urology*. 2021 Nov;157:188–196. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.05.101>

20. Azizi M, Peyton CC, Boulware DC, Gilbert SM, Sexton WJ. Primary tumor size thresholds in stage IA testicular seminoma: Implications for adjuvant therapy after orchiectomy and survival. *Urol Oncol*. 2020 Jan;38(1):7.e9–7.e18. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.09.022>
21. Lerro CC, McGlynn KA, Cook MB. A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer. *Br J Cancer*. 2010 Oct 26;103(9):1467–1474. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605934>
22. Hu M, Guan H, Lau CC, Terashima K, Jin Z, Cui L, et al. An update on the clinical diagnostic value of β -hCG and α FP for intracranial germ cell tumors. *Eur J Med Res*. 2016 Mar 12;21:10. <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0204-2>

Информация об авторах:

Щекин Владимир Иванович ✉ – врач-ординатор урологического отделения с химиотерапией Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной морфологии и цифровой патологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, eLibrary SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647, Scopus Author ID: 57222109527

Заборский Иван Николаевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, eLibrary SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809, Scopus Author ID: 57208279369

Сафиуллин Кадир Назипович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3029-9213>, eLibrary SPIN: 1981-8709, AuthorID: 694287, Scopus Author ID: 57208960001

Карякин Олег Борисович – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки России, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, eLibrary SPIN: 1486-9379, AuthorID: 339511, Scopus Author ID: 6506147764

Каравайцева Арина Андреевна – студент Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0785-3261>

Коренева Полина Андреевна – студент Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3217-0087>

Подкидышев Иван Александрович – студент Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6426-7807>

Бабич София Леонидовна – студент Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4086-5084>

Крашенинников Алексей Артурович – к.м.н., врач-онколог, заведующий урологическим отделением с химиотерапией 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/0000-0002-9854-7375>, eLibrary SPIN: 9395-1160, AuthorID: 788905

Воробьев Николай Владимирович – к.м.н., врач-онколог, заместитель генерального директора по хирургии 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/0000-0003-2040-0493>, eLibrary SPIN: 3426-9843, AuthorID: 195018, Scopus Author ID: 57188637765

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; ведущий научный сотрудник Научно-образовательного ресурсного центра инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа (молекулярной морфологии) ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, eLibrary SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

Шекин В. И.[✉], Заборский И. Н., Сафуллин К. Н., Карякин О. Б., Каравайцева А. А., Коренева П. А., Подкидышев И. А., Бабич С. Л., Крашенинников А. А., Воробьев Н. В., Демьяшин Г. А., Шегай П. В., Каприн А. Д. Морфологические и лабораторные факторы, ассоциированные с риском рецидива при нематастатической семиноме pT1–pT2 стадий: ретроспективный анализ

Шегай Пётр Викторович – к.м.н., врач-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>, eLibrary SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894, Scopus Author ID: 16025544200, Web of Science ResearcherID: E-9611-2014

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФАУН ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, eLibrary SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Information about authors:

Vladimir I. Shchekin ✉ – MD, Resident Doctor of the Urology Department with Chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Laboratory Assistant Researcher at the Laboratory of Experimental Morphology and Digital Pathology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, eLibrary SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647, Scopus Author ID: 57222109527

Ivan N. Zaborsky – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with Prostate Cancer Brachytherapy Group, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, eLibrary SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809, Scopus Author ID: 57208279369

Kadir N. Safullin – Dr. Sci. (Medicine), Leading Researcher at the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with Prostate Cancer Brachytherapy Group, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3029-9213>, eLibrary SPIN: 1981-8709, AuthorID: 694287, Scopus Author ID: 57208960001

Oleg B. Karyakin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with Prostate Cancer Brachytherapy Group, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, eLibrary SPIN: 1486-9379, AuthorID: 339511, Scopus Author ID: 6506147764

Arina A. Karavaytseva – student at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0785-3261>

Polina A. Koreneva – student at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3217-0087>

Ivan A. Podkidishev – student at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6426-7807>

Sofya L. Babich – student at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4086-5084>

Aleksei A. Krashennnikov – Cand. Sci. (Medicine), Oncologist, Head of the Department of Urology and Chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>, eLibrary SPIN: 9395-1160, AuthorID: 788905

Nikolay V. Vorobyev – Cand. Sci. (Medicine), Oncologist, Deputy Director General for Surgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2040-0493>, eLibrary SPIN: 3426-9843, AuthorID: 195018, Scopus Author ID: 57188637765

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; Leading Researcher at the Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis (molecular morphology), Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, eLibrary SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

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>, eLibrary SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894, Scopus Author ID: 16025544200, Web of Science ResearcherID: E-9611-2014

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation, General Director of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation, Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, eLibrary SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Участие авторов:

Щекин В. И. – написание текста, анализ и интерпретация результатов, итоговые выводы;
Заборский И. Н. – статистическая обработка данных, анализ зарубежной литературы;
Сафиулин К. Н. – сбор клинических данных, ведение пациентов;
Карякин О. Б. – сбор клинических данных, ведение пациентов;
Каравайцева А. А. – техническое редактирование, оформление библиографии;
Коренева П. А. – техническое редактирование, оформление библиографии;
Подкидышев И. А. – статистическая обработка данных, анализ зарубежной литературы;
Бабич С. Л. – подготовка таблиц, оформление текста и документации;
Крашенинников А. А. – сбор клинических данных, ведение пациентов;
Воробьев Н. В. – сбор клинических данных, ведение пациентов;
Демьяшкін Г. А. – научное редактирование, концепция и дизайн исследования;
Шегай П. В. – концепция и дизайн исследования;
Каприн А. Д. – организация и контроль за выполнением исследования.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Shchekin V. I. – manuscript writing, analysis and interpretation of results, final conclusions.
Zaborsky I. N. – statistical data processing, analysis of international literature.
Safiullin K. N. – collection of clinical data, patient management.
Karyakin O. B. – collection of clinical data, patient management.
Karavaytseva A. A. – technical editing, preparation of bibliography.
Koreneva P. A. – technical editing, preparation of bibliography.
Podkidishev I. A. – statistical data processing, analysis of international literature.
Babich S. L. – preparation of tables, formatting of text and documentation.
Krashenninnikov A. A. – collection of clinical data, patient management.
Vorobyev N. V. – collection of clinical data, patient management.
Demyashkin G. A. – scientific editing, study concept and design.
Shegai P. V. – study concept and design.
Kaprin A. D. – organization and supervision of the study.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Возможности применения доплерографии при плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии шейки матки

А. Н. Ригер^{1,2✉}, Б. И. Керимова³, Т. А. Марьянова⁴, Е. В. Герфанова⁵, И. Б. Антонова⁶,
Н. В. Мельникова⁶, Н. В. Харченко¹, А. Д. Каприн^{1,2}

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

³ Красногорская больница, г. Красногорск, Московская область, Российская Федерация

⁴ Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

⁶ Российский научный центр рентгенорадиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ aleksrigger96@mail.ru

Аннотация

Совершенствование программ скрининга позволило значительно увеличить число впервые выявленных случаев рака шейки матки на стадии *in situ*. Тем не менее используемые методы не всегда оказываются достаточно чувствительны и специфичны. Определение индексов кровотока в маточных артериях и артериях шейки матки при трансвагинальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) с доплерографией может быть рассмотрен как дополнительный метод скрининга.

Цель исследования. Оценка взаимосвязи между индексами кровотока маточных и шейечных артерий при разной степени плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии шейки матки методом трансвагинального УЗИ с доплерографией.

Пациенты и методы. В исследование были включены 60 пациенток. В 1-ю группу включены 20 пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени (HSIL), инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска (преимущественно 16-го и 18-го типа). Во 2-ю группу вошли 20 пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени (LSIL) и ВПЧ низкого канцерогенного риска. Контрольную группу составили 20 здоровых пациенток. Всем пациенткам проводились трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ в режиме реального времени на ультразвуковых аппаратах Resona 7, Mindray (Германия). Индекс резистентности (ИР) маточных артерий и сосудов шейки матки измерялся путем доплерометрии и рассчитывался автоматически для каждой идентифицированной артерии. Статистический анализ проводился с помощью пакетов программ Microsoft Excel 365 и SPSS 20.0. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По результатам дисперсионного анализа ИР шейечных артерий в 1-й группе (0,37 (0,25–0,57)) был достоверно ниже ($p < 0,001$). Во 2-й группе (0,63 (0,59–0,67)) была тенденция к снижению ($p = 0,09$) в сравнении с контрольной группой (0,70 (0,6–0,73)). При анализе показателей внутри двух исследуемых групп выявлено значимое ($p < 0,001$) снижение ИР шейечных артерий в 1-й группе (0,37 (0,25–0,57)) в сравнении со 2-й (0,63 (0,59–0,67)). При корреляционном анализе в 1-й и 2-й и группах ИР артерий шейки матки и маточных артерий корреляционная связь не отмечена.

Заключение. Применение трансвагинального УЗИ с доплерографией в комплексе с другими методами скрининга может быть использовано в качестве дополнительного метода для улучшения результатов ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний шейки матки.

Ключевые слова:

рак шейки матки, интраэпителиальная неоплазия, доплеровское картирование, доплерографические индексы

Для цитирования: Ригер А. Н., Керимова Б. И., Марьянова Т. А., Герфанова Е. В., Антонова И. Б., Мельникова Н. В., Харченко Н. В., Каприн А. Д. Возможности применения доплерографии при плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии шейки матки. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(3): 21–30. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-2> EDN: EJBLQP

Для корреспонденции: Ригер Александра Николаевна – аспирант кафедры онкологии и рентгенорадиологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; 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

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: aleksrigger96@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2076-2016>, eLibrary SPIN: 9911-4327, AuthorID: 1269280, Scopus Author ID: 58411927900

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 Медицинского института РУДН (выписка из протокола №3 от 20.01.2025). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Автор статьи 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 29.05.2025; одобрена после рецензирования 30.07.2025; принята к публикации 27.08.2025.

Possibilities of using Dopplerography in squamous intraepithelial neoplasia of the cervix

A. N. Riger^{1,2✉}, B. I. Kerimova³, T. A. Maryanova⁴, E. V. Gerfanova⁵, I. B. Antonova⁶, N. V. Melnikova⁶,
N. V. Kharchenko¹, A. D. Kaprin^{1,2}

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

³ Krasnogorsk Hospital, Krasnogorsk, Moscow region, Russian Federation

⁴ Academician V. I. Krasnopolsky Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation

⁵ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

⁶ Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation

✉ aleksrigr96@mail.ru

Abstract

Improvements in screening programs have significantly increased the number of newly diagnosed cases of cervical cancer at the *in situ* stage. However, the methods used are not always sufficiently sensitive and specific. Determination of blood flow indices in the uterine arteries and cervical arteries during transvaginal ultrasound examination (TVUS) with Dopplerography can be considered as an additional screening method.

Purpose of the study. To assess the relationship between the blood flow indices of the uterine and cervical arteries with different degrees of squamous cell intraepithelial neoplasia of the cervix TVUS with Dopplerography.

Patients and methods. The study included 60 patients. The 1st study group included 20 patients with high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) infected with HPV of high carcinogenic risk (mainly types 16 and 18). The 2nd group included 20 patients with low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) and HPV of low carcinogenic risk. The control group included 20 healthy female patients. All patients underwent a comprehensive transabdominal and TVUS was performed in real time on Resona 7, Mindray (Germany) ultrasound machines. Resistance index (RI) of the uterine arteries and cervical vessels were measured by Doppler ultrasound and calculated automatically for each identified artery. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 365 and SPSS 20.0 software packages. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. According to the results of the analysis of variance the RI of the cervical arteries in the 1st study group (0.37 (0.25–0.57)) was significantly lower ($p < 0.001$). In the 2nd study group (0.63 (0.59–0.67)), there was a tendency to decrease ($p = 0.09$) compared with the control group (0.70 (0.61–0.73)). The analysis of the parameters within the two study groups revealed a significant ($p < 0.001$) decrease in cervical artery pressure in group 1 (0.37 (0.25–0.57)) compared with group 2 (0.63 (0.59–0.67)). No correlation was noted in the correlation analysis of the RI of the cervical arteries and uterine arteries in Study Group I and II.

Conclusion. The use of TVUS with Dopplerography in combination with other screening methods can be used as an additional method to improve the results of early diagnosis and treatment of precancerous diseases of the cervix.

Keywords:

cervical cancer, intraepithelial neoplasia, Doppler mapping, Dopplerographic indices

For citation: Riger A. N., Kerimova B. I., Maryanova T. A., Gerfanova E. V., Antonova I. B., Melnikova N. V., Kharchenko N. V., Kaprin A. D. Possibilities of using Dopplerography in squamous intraepithelial neoplasia of the cervix. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(3): 21–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-2> EDN: EJBLQP

For correspondence: Alexandra N. Riger – MD, PhD student of the Department of Oncology and Radiology of the Medical Institute, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation; Oncologist, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Address: Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

E-mail: aleksrigr96@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2076-2016>, eLibrary SPIN: 9911-4327, AuthorID: 1269280, Scopus Author ID: 58411927900

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 of the RUDN University Medical Institute (extract from Protocol No. 3 dated 01/20/2025). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors state that there are no conflicts of interest to disclose. Andrey D. Kaprin 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 29.05.2025; approved after reviewing 30.07.2025; accepted for publication 27.08.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Большинство случаев рака шейки матки (РШМ), которому предшествует плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия, в развитых странах диагностируют *in situ* благодаря активному внедрению и совершенствованию программ скрининга [1]. Тем не менее РШМ занимает 3-е место (19,3 %) среди всех новообразований визуальных локализаций, диагностированных на поздних стадиях (III–IV) [2].

Инфицирование вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска остается основным провоцирующим фактором плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии [3]. Ввиду раннего начала половой жизни средний возраст начала инфицирования у женщин продолжает снижаться, и все больше случаев РШМ регистрируется в возрасте 25–29 лет. Поэтому важно осуществлять постоянный контроль состояния здоровья молодых пациенток из группы риска.

Согласно рекомендациям ВОЗ, наиболее результативным является скрининг у женщин в возрасте до 30 лет [4]. Цитологическое исследование, разрешенное в России с 21 года согласно клиническим рекомендациям, демонстрирует недостаточную чувствительность (менее 70 %) при выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени (HSIL) (CINII–III) [5]. Тест на определение вируса папилломы человека (ВПЧ-тест) имеет большую чувствительность (84–97 %) для CINII–III, но меньшую специфичность (61–95 %), особенно у женщин моложе 30 лет [6]. До 25 лет ВПЧ-инфекция чаще носит транзиторный характер, а CINII–III регрессирует спонтанно [7]. Большое число ложноположительных результатов с последующей кольпоскопией и биопсией расценивают как гипердиагностику. Лечение дисплазии в объеме экцизии или конизации в будущем может быть ассоциировано с повышенным риском преждевременных родов, что имеет большое значение для молодых женщин, планирующих беременность [8].

Длительно персистирующая ВПЧ-инфекция оказывает влияние как на эпителий, так и на кровоток, и за счет нарушений местных иммунорегуляторных процессов способствует дальнейшей инвазии и развитию патологического ангиогенеза [9]. Оценить показатели изменяющегося кровотока возможно при трансвагинальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) с применением трехмерной методики. Более детальную визуализацию мелких сосудов осуществляют при цветной и энергетической доплерографии (ЭД). К преимуществам метода относятся неинвазивность, низкая стоимость и возможность многократного применения. Для диагностики воспалительных заболе-

ваний, а также для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований оценивают показатели кровотока. Для оценки степени сосудистого сопротивления используют систолическое диастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ) [10]. Именно эти показатели позволяют охарактеризовать патологический кровоток. Применение доплерографии все чаще рассматривается как дополнительный метод для повышения диагностической значимости скрининга. Однако показания для ее применения пока не определены.

Цель исследования: оценка взаимосвязи между индексами кровотока маточных и шейечных артерий при разной степени плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии шейки матки методом трансвагинального УЗИ с доплерографией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациенток, наблюдавшихся в ГБУЗ МО «Красногорская больница» в период с 2024 по 2025 г. Все пациентки были разделены на 3 группы. В 1-ю группу были включены 20 пациенток с HSIL, инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска (преимущественно 16-го и 18-го типов). Во 2-ю группу вошли 20 пациенток с LSIL и ВПЧ низкого канцерогенного риска. Контрольная группа составили 20 здоровых пациенток.

Критерии исключения были следующими: возраст менее 18 и старше 65 лет, постменопауза, факт установленной беременности, лактационный период, период менструации, применение вагинальных медикаментов или комбинированных оральных контрацептивов за 3 дня до исследования. Также исключались злокачественные новообразования, конизация шейки матки, эмболизация маточных артерий, химиолучевое лечение в анамнезе.

Всем пациенткам проводилась жидкостная цитология с последующим ВПЧ-тестированием методом ПЦР в материале консервирующего раствора ПАП-теста CellPrep. Для выявления, типирования и количественного определения ВПЧ низкого (6, 11, 44 типа) и высокого (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типа) канцерогенного риска использовали набор реагентов «HPV квант – 21». Кольпоскопическая оценка шейки матки проводилась в соответствии с рекомендациями, разработанными Американским обществом кольпоскопии и патологии шейки матки (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP) [11]. По результатам биопсии пораженных участков слизистой шейки матки выставлялся гистологический диагноз в соответствии с классификацией опухолей женской половой системы (ВОЗ, 2020 г.) [12].

Всем пациенткам комплексно осуществлялось трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ в режиме реального времени на ультразвуковых аппаратах Resona 7, Mindray (Германия) с применением конвексных датчиков с частотой 5МГц, вагинальных датчиков с частотой 2–11 МГц. Использовалась стандартная методика осмотра органов малого таза в положении лежа на спине при тугом и опорожненном наполнении мочевого пузыря. Проводилось измерение ИР в сосудах путем доплерометрии в области нижней трети шейки матки, соответствующей ее влагалищной порции, преимущественно зоне экзоцервикса, по периферии наружного зева. Значения ПИ и ИР рассчитывались автоматически.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с помощью пакетов программ Microsoft Excel 365 и SPSS 20.0. Первоначально была выполнена итоговая статистика с определением медианы и интерквартильного размаха (Q1 – Q3). Оценка на нормальность распределения проводилась в программе Excel. Для оценки влияния степени дисплазии на параметры кровотока проводился дисперсионный анализ (ANOVA) с подтверждением полученных различий с использованием двухвыборочного t-теста с неодинаковыми дисперсиями. Был выполнен корреляционный анализ между ИР артерий шейки матки и маточными артериями в программе Excel. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем пациенткам проводилось определение резистивных индексов (ИР) в маточных и шеечных артериях. Допплерометрия сосудов шейки матки – ветвей нисходящей ветви маточных артерий и влагалищной ветви при HSIL представлена на рис. 1, 2.

Для пациенток контрольной группы и пациенток с LSIL более характерен высоко резистентный кровото-

ток, который мало отличим по УЗИ с доплерометрией. При HSIL наблюдается напротив низко резистентный кровоток с гиперваскуляризацией. Также заметно снижение значений показателей ИР при тяжелой дисплазии.

Результаты дисперсионного анализа показали достоверное влияние диспластических изменений слизистой цервикального канала на ИР сосудов исследуемых локализаций. ИР шеечных артерий в 1-й исследовательской группе (0,37 (0,25–0,57)) был достоверно ниже ($p < 0,001$), а во 2-й исследовательской группе (0,63 (0,59–0,67)) была тенденция к снижению ($p = 0,09$) в сравнении с контрольной группой 0,70 (0,61–0,73). При анализе всех показателей внутри двух исследуемых групп выявлено значимое ($p < 0,001$) снижение ИР в 1-й группе (0,37 (0,25–0,57)) в сравнении со второй (0,63 (0,59–0,67)) (табл. 1).

При корреляционном анализе в 1-й и 2-й группах между ИР артерий шейки матки и маточных артерий корреляционной связи не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Измененный кровоток при злокачественных новообразованиях шейки матки визуализируется уже на IA стадии при проведении трансвагинального УЗИ в стандартном В-режиме в виде участков пониженной эхогенности без четких контуров [13]. Однако метод имеет относительно невысокую чувствительность 84 % (77–90 %) и специфичность 80 % (61–91 %) [14]. Для диагностики патологических изменений эпителия шейки матки без инвазии в базальную мембрану, таких как преинвазивный рак (CIS) и дисплазия разной степени тяжести (CIN I–III) более применима ультразвуковая доплерография [15]. Ввиду отсутствия данных, позволяющих разграничивать прогрессирующую и регрессирующую злокачественную трансформацию эпителия шейки матки на этапе дисплазии, данный метод сам по себе не применяется в данной группе пациенток.

Таблица 1. Сравнение доплерографических показателей кровотока при разной степени дисплазии
Table 1. Comparison of Dopplerographic parameters of blood flow in patients with varying degrees of dysplasia

	Контроль / Control	LSIL	p	Контроль / Control	HSIL	p	LSIL	HSIL	p
Контроль / Control	0,89 (0,82–0,97)	0,89 (0,83–0,94)	$p = 0,97$	0,89 (0,82–0,97)	0,88 (0,83–0,92)	$p = 0,60$	0,89 (0,83–0,94)	0,88 (0,83–0,92)	$p = 0,59$
Контроль / Control	0,70 (0,61–0,73)	0,63 (0,59–0,67)	$p = 0,09$	0,70 (0,61–0,73)	0,37 (0,25–0,57)	$p < 0,001^*$	0,63 (0,59–0,67)	0,37 (0,25–0,57)	$p < 0,001^*$

Примечание: ИР – индекс резистентности, МА – артерии матки, ША – артерии шейки матки; $*p < 0,05$.

Note: RI – resistance index, UA – uterine artery, CA – artery of the cervix; $*p < 0.05$.

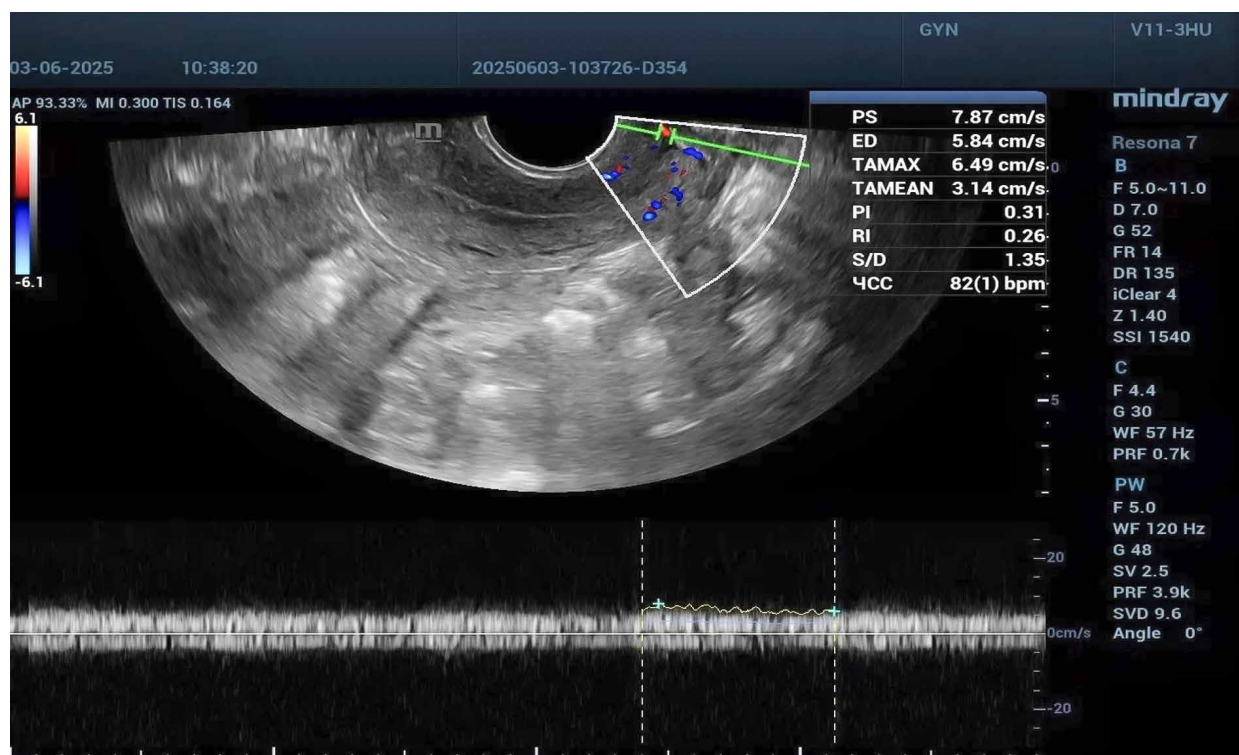


Рис. 1. Допплерометрия сосудов шейки матки

Fig. 1. Dopplerometry of the vessels of the cervix



Рис. 2. Допплерометрия сосудов шейки матки при HSIL

Fig. 2. Dopplerometry of the vessels of the cervix in HSIL

ВПЧ как основной провоцирующий фактор интра-эпителиальной неоплазии и РШП, длительно персистирует и поражает преимущественно клетки плоского эпителия. Учитывая, что прямого влияния вирус на сосудистое русло не оказывает, а попадая в кровоток не вызывает воспалительной реакции, никаких значимых изменений в сосудах установить на ранних этапах не удастся. Тем не менее, предположительно, под влиянием местных цитокинов и сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), происходит изменение и перестройка сосудистой сети в области патологического очага на более запущенных стадиях. Это в свою очередь способствует дальнейшей злокачественной трансформации [16].

В ранее проводимых исследованиях рассматривались различные показатели для определения качественных и количественных изменений кровотока в шейке матки и в области патологического очага. В своем исследовании P. Belitsos и соавт. сравнивали индекс васкуляризации (VI), индекс потока (FI) и индекс потока васкуляризации (VFI) методом трехмерной (3D) ЭД в группах контроля, с РШМ и дисплазией [15]. По полученным данным все исследуемые показатели были статистически выше ($p < 0,001$) при патологии шейки матки в сравнении со здоровыми пациентками. Также прослеживалась положительная корреляция между интенсивностью опухолевого процесса и ростом вычисляемых индексов. Внутри группы с дисплазией шейки матки не было получено значимых различий в исследуемых показателях в зависимости от степени тяжести дисплазии.

В нашем исследовании отмечено значимое снижение ИР в группе HSIL, инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска. При низкой степени дисплазии и ВПЧ низкого канцерогенного риска значимых различий с группой контроля данного доплерометрического показателя не выявлено. При сравнительном анализе обеих групп ИР оказался значимо ниже в 1-й группе. Данные результаты свидетельствуют о том, что с усугублением тяжести патологического процесса отмечается снижение ИР, что объясняется расширением сосудов. Вероятнее всего этот процесс связан со структурной неполноценностью, характерной для неоангиогенеза.

Y. C. Wu и соавт. также проводили оценку индексов кровотока [17]. В сравнении с контролем в группе с дисплазией различия в значениях ПИ, ИР и васкуляризации были достоверно ниже ($p < 0,01$). Авторы пришли к выводу, что оценка показателей скорости кровотока микрососудов может быть применима в практике как дополнительный метод диагностики ВПЧ-инфекции шейки матки.

O. Doğan и соавт. выделили диагностическую значимость ИР, установив достоверное снижение ($p = 0,03$) у пациенток с ВПЧ высокого канцерогенного риска

в сравнении с контрольной группой [18]. Достоверных различий в ПИ между здоровыми пациентками и пациентками с ВПЧ высокого канцерогенного риска получено не было ($p > 0,05$). В исследовании также было установлено, что вычисление ИР в дополнение к рутинным методам позволило увеличить специфичность цитологии с 54,4 до 69,8 % и теста на ВПЧ высокого канцерогенного риска с 40,9 до 70,7 %, но снизив при этом их чувствительность с 58,5 до 23,5 % и с 76,5 до 29,4 % соответственно.

В исследовании H. Liang и соавт. было продемонстрировано, что использование доплерографии в комплексе с цитологическим исследованием и ВПЧ-тестом значительно повышает чувствительность рутинного обследования [19].

Анализируя все полученные данные, необходимо принимать во внимание возрастные изменения кровотока, а также влияние гормонального фона и менструального цикла. По данным И. А. Озерской и соавт. в репродуктивном возрасте сосудистый тонус и характеризующие его параметры выше, чем в менопаузе, когда ИР может достигать 1,0 ввиду ослабления перфузии и обеднения сосудистой сети [20]. У менструирующих женщин снижение до 0,84 и ПИ с 2,75 до 1,19 происходит периодически в поздней пролиферативной фазе. Также на показатели кровотока может повлиять ранее проводимое малоинвазивное лечение внутриматочных патологий [21]. После диодного лазера ИР и ПИ в маточных артериях возрастали ввиду улучшения кровоснабжения ранее пораженной области. Напротив, применение биполярной электроэнергии приводило к ослаблению артериальной перфузии.

Повышение ПИ маточных артерий само по себе наблюдаться при различных состояниях за исключением злокачественных новообразований эндометрия [22]. В подростковом возрасте значение ПИ может быть особенно высоким и колебаться от 2,5 до 4,6, в зависимости от гормональной активности [23]. По окончании полового созревания показатели кровотока варьируют, достигая пиковых значений во второй фазе цикла [20]. ПИ в шейчных артериях при отсутствии патологических изменений в шейке матки в норме составляет $1,19 \pm 0,12$ ($p = 0,0000$) и может значительно снижаться до $0,96 \pm 0,08$ при ВПЧ-ассоциированных кондиломах и CIN I [17].

Независимо от степени поражения эпителия ШМ прослеживается отрицательная корреляционная связь ($p < 0,01$, $r = -0,34$), характеризующаяся возрастающим ПИ при снижающемся ИР в сосудах ШМ. Как было сказано ранее, ИР начинает достоверно снижаться у ВПЧ-положительных пациенток с CIN II–III в сравнении с контролем ($p = 0,01$) [12].

В обзоре J. L. Alcázar представлены данные, что при РШМ ИР может быть как относительно высоки-

ми (ИР = 0,57), так и низким (ИР = 0,30) [24]. Кровоток в области опухолевого очага при снижении индексов характеризовался как низко резистентный и высокоскоростной. После успешно проведенного противоопухолевого лечения индексы повышались, в то время как при отсутствии ответа на терапию их значения оставались прежними [25]. Также обнаружено, что уровень васкуляризации во многом предопределяет ответ на лечение. По полученным результатам, злокачественные новообразования с обедненным кровотоком оказались более чувствительными к противоопухолевой терапии.

Результаты рутинного цитологического исследования и ВПЧ-теста с факторами ангиогенеза в крови и доплерографических индексов кровотока могут также быть использованы для более детальной оценки изменяющегося кровотока в области патологического очага.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение трансвагинального УЗИ с доплерографией в комплексе с другими методами скрининга имеет большие перспективы в улучшении результатов ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний шейки матки. Для корректной интерпретации установленных корреляционных связей между измеряемыми доплерографическими индексами в зависимости от тяжести дисплазии требуются дальнейшие исследования. При комплексном подходе и с учетом дополнительных факторов доплерометрия может значительно усилить диагностическую значимость уже используемых методов и минимизировать вероятность поздней диагностики дисплазии шейки матки.

Список источников

1. Кулешова О. Б., Домонова Э. А., Акимкин В. Г. Эпидемиологическая характеристика рака шейки матки в Российской Федерации. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(5):22–33. <https://doi.org/10.29413/abs.2024-9.5.3>
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. 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>
3. Мерабишвили В. М., Бахидзе Е. В., Урманчеева А. Ф., Берлев И. В. Рак шейки матки: сравнительное исследование заболеваемости, смертности и выживаемости в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации и в странах Северной Европы. *Вопросы онкологии*. 2024;70(3):470–480. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-470-480>
4. Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014. PMID: 25642554.
5. Фириченко С. В., Манухин И. Б., Роговская С. И., Манухина Е. И. «Подводные камни» цервикального скрининга. *Доктор Ру*. 2018;2(146):26–34.
6. Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, de Sanjose S, Kornegay JR, Bonti H, Bosch FX, Constantinidis T, Bontis J. Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience. *Gynecol Oncol*. 2005 Mar;96(3):714–720. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.11.042>
7. Zhao FH, Hu SY, Wang SM, Chen F, Zhang X, Zhang WH, et al. [Association between high-risk human papillomavirus DNA load and different histological grades of cervical neoplasia]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2009 Jul;43(7):565–570
8. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, Macones GA, Colditz GA, Tuuli MG. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2014 Apr;123(4):752–761. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000174>
9. Ригер А. Н., Антонова И. Б., Харченко Н. В., Каприн А. Д. Содержание цитокинов различных групп в цервикальной слизи при интраэпителиальной неоплазии шейки матки. *Женское здоровье и репродукция*. 2024;1(62). <https://doi.org/10.31550/2712-8598-2024-1-5-zhzhir>
10. Курмангалеева А. Ю., Сибирская Е. В., Короткова С. А., Караченцова И. В. Диагностическая роль доплерографии маточных артерий в оценке аномальных маточных кровотечений. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(45):56–61.
11. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1–S27. <https://doi.org/10.1097/Igt.0b013e318287d329> Erratum in: *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Jul;17(3):367.
12. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours, 5th ed.; IACR: Lyon, France, 2020; Volume 4. ISBN-13 978-92-832-4504-9
13. Умаров Т. М., Хамидова Л. Т. Атлас по ультразвуковой диагностике в гинекологии. М.: МЕДпресс-информ; 2020, 320 с.
14. Tian Y, Luo H. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for local staging of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason*. 2022 Aug 31;24(3):348–355. <https://doi.org/10.11152/mu-3246>
15. Belitsos P, Papoutsis D, Rodolakis A, Mesogitis S, Antsaklis A. Three-dimensional power Doppler ultrasound for the study of cervical cancer and precancerous lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Nov;40(5):576–581. <https://doi.org/10.1002/uog.11134>

16. Kartikasari AER, Huertas CS, Mitchell A, Plebanski M. Tumor-Induced Inflammatory Cytokines and the Emerging Diagnostic Devices for Cancer Detection and Prognosis. *Front Oncol*. 2021 Jul 7;11:692142. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.692142>
17. Wu YC, Chen CH, Ko YL, Yuan CC, Wang PH, Chu WC. Classification of Vascular Hotspots and Micro-Vessel Flow Velocity Waveforms in Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions and HPV Condyloma of the Cervix. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Oct 1;12(10):2390. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102390>
18. Doğan O, Pulatoğlu Ç, Başbuğ A, Ellibeş Kaya A, Yassa M. Discriminating Performance of Early Uterine and Cervical Artery Pulsatility and Resistivity In Pre-Invasive Cervical Lesions. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2018 Sep 4;52(3):206–211. <https://doi.org/10.14744/semb.2018.07769>
19. Liang H, Fu M, Zhou J, Song L. Evaluation of 3D-CPA, HR-HPV, and TCT joint detection on cervical disease screening. *Oncol Lett*. 2016 Aug;12(2):887–892. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4677>
20. Озерская И. А., Щеглова Е. А., Сиротинкина Е. В. Физиологические изменения гемодинамики матки у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов. *SonoAce Ultrasound*. 2010;21:40–56.
21. Сафронов О. В., Казачкова Э. А., Казачков Е. Л., Сафронова И. В., Мшак-Манукян Г. Н. Динамика показателей маточного кровотока при малоинвазивном хирургическом лечении внутриматочной патологии с использованием различных видов энергии. *Доктор.Ру*. 2022;21(5):75–80. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-5-75-80>
22. Kucur SK, Aydın AA, Temizkan O, et al. Contribution of spiral artery blood flow changes assessed by transvaginal color Doppler sonography for predicting endometrial pathologies. *Dicle Med J*. 2013;40(3):345–349.
23. Cheuiche AV, Moro C, Lucena IRS, de Paula LCP, Silveiro SP. Accuracy of doppler assessment of the uterine arteries for the diagnosis of pubertal onset in girls: a scoping review. *Sci Rep*. 2023 Apr 8;13(1):5791. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32880-2>
24. Alcázar JL. Transvaginal Color Doppler in the Assessment of Cervical Carcinoma. *Cancer Therapy*. 2005;3:139–146.
25. Greco P, Cormio G, Vimercati A, Nacci G, di Vagno G, Loverro G, Selvaggi L. Transvaginal color Doppler ultrasound for monitoring the response to neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 Feb;76(2):169–172. <https://doi.org/10.3109/00016349709050075>

References

1. Kuleshova O.B., Domonova E.A., Akimkin V.G. Current epidemiological characteristics of cervical cancer in the Russian Federation. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(5):22–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.29413/abs.2024-9-5.3>
2. Kaprin A.D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. The state of oncological care for the Russian population in 2023. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 2024, 262 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf>
3. Merabishvili VM, Bakhidze EV, Urmancheeva AF, Berlev IV. Cervical Cancer: A Comparative Study of Incidence, Mortality and Survival in the Northwestern Federal District of the Russian Federation and the Countries of Northern Europe. *Voprosy Onkologii*. 2024;70(3):470–480. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-470-480>
4. Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014. PMID: 25642554.
5. Firichenko SV, Manukhin IB, Rogovskaya SI, Manukhina EI. Pitfalls in cervical screening. *Doctor.Ru*. 2018;2(146):26–34. (In Russ.).
6. Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, de Sanjose S, Kornegay JR, Bonti H, Bosch FX, Constantinidis T, Bontis J. Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience. *Gynecol Oncol*. 2005 Mar;96(3):714–720. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.11.042>
7. Zhao FH, Hu SY, Wang SM, Chen F, Zhang X, Zhang WH, et al. [Association between high-risk human papillomavirus DNA load and different histological grades of cervical neoplasia]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2009 Jul;43(7):565–570
8. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, Macones GA, Colditz GA, Tuuli MG. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2014 Apr;123(4):752–761. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000174>
9. Rieger AN, Antonova IB, Kharchenko NV, Kaprin AD. The content of cytokines of various groups in cervical mucus in intraepithelial neoplasia of the cervix. *Women's Health and Reproduction*. 2024;1(62). (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/2712-8598-2024-1-5-zhzhir>
10. Kurmangaleeva AY, Sibirskaya YeV, Korotkova SA, Karachentsova IV. Diagnostic role of doppler ultrasonography of uterine arteries in the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(45):56–61. (In Russ.).
11. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27. <https://doi.org/10.1097/lgt.0b013e318287d329> Erratum in: *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Jul;17(3):367.
12. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours, 5th ed.; IACR: Lyon, France, 2020; Volume 4. ISBN-13 978-92-832-4504-9

13. Umarov TM, Khamidova LT. Atlas of ultrasound diagnostics in gynecology. Moscow: MEDpress-inform; 2020, 320 с. (In Russ.).
14. Tian Y, Luo H. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for local staging of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason*. 2022 Aug 31;24(3):348–355. <https://doi.org/10.11152/mu-3246>
15. Belitsos P, Papoutsis D, Rodolakis A, Mesogitis S, Antsaklis A. Three-dimensional power Doppler ultrasound for the study of cervical cancer and precancerous lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Nov;40(5):576–581. <https://doi.org/10.1002/uog.11134>
16. Kartikasari AER, Huertas CS, Mitchell A, Plebanski M. Tumor-Induced Inflammatory Cytokines and the Emerging Diagnostic Devices for Cancer Detection and Prognosis. *Front Oncol*. 2021 Jul 7;11:692142. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.692142>
17. Wu YC, Chen CH, Ko YL, Yuan CC, Wang PH, Chu WC. Classification of Vascular Hotspots and Micro-Vessel Flow Velocity Waveforms in Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions and HPV Condyloma of the Cervix. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Oct 1;12(10):2390. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102390>
18. Doğan O, Pulatoğlu Ç, Başbuğ A, Ellibeş Kaya A, Yassa M. Discriminating Performance of Early Uterine and Cervical Artery Pulsatility and Resistivity In Pre-Invasive Cervical Lesions. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2018 Sep 4;52(3):206–211. <https://doi.org/10.14744/semb.2018.07769>
19. Liang H, Fu M, Zhou J, Song L. Evaluation of 3D-CPA, HR-HPV, and TCT joint detection on cervical disease screening. *Oncol Lett*. 2016 Aug;12(2):887–892. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4677>
20. Ozerskaya IA, Shcheglova EA, Sirotinkina EV. Physiological changes in uterine hemodynamics in women of reproductive, peri- and postmenopausal periods. *SonoAce Ultrasound*. 2010;21:40–56. (In Russ.).
21. Safronov OV, Kazachkova EA, Kazachkov EL, Safronova IV, Mshak-Manukyan GN. Dynamics of uterine blood flow parameters in minimally invasive surgeries of the intrauterine pathology with the use of various energy types. *Doctor.Ru*. 2022;21(5):75–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-5-75-80>
22. Kucur SK, Aydın AA, Temizkan O, et al. Contribution of spiral artery blood flow changes assessed by transvaginal color Doppler sonography for predicting endometrial pathologies. *Dicle Med J*. 2013;40(3):345–349.
23. Cheuiche AV, Moro C, Lucena IRS, de Paula LCP, Silveiro SP. Accuracy of doppler assessment of the uterine arteries for the diagnosis of pubertal onset in girls: a scoping review. *Sci Rep*. 2023 Apr 8;13(1):5791. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32880-2>
24. Alcázar JL. Transvaginal Color Doppler in the Assessment of Cervical Carcinoma. *Cancer Therapy*. 2005;3:139–146.
25. Greco P, Cormio G, Vimercati A, Nacci G, di Vagno G, Loverro G, Selvaggi L. Transvaginal color Doppler ultrasound for monitoring the response to neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 Feb;76(2):169–172. <https://doi.org/10.3109/00016349709050075>

Информация об авторах:

Ригер Александра Николаевна ✉ – аспирант кафедры онкологии и рентгенодиагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; врач-онколог Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2076-2016>, eLibrary SPIN: 9911-4327, AuthorID: 1269280, Scopus Author ID: 58411927900

Керимова Бахара Ильхамовна – врач акушер-гинеколог ГБУЗ МО «Красногорская больница», г. Красногорск, Московская область, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2433-6637>

Марьянова Татьяна Андреевна – к.м.н., врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-0178>, eLibrary SPIN: 7287-4083, AuthorID: 1196116, Scopus Author ID: 57219993340

Герфанова Евгения Викторовна – к.м.н., врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-7149>, eLibrary SPIN: 2029-3321, AuthorID: 859718, Scopus Author ID: 57204286834

Антонова Ирина Борисовна – д.м.н., заведующая лабораторией профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-2110>, eLibrary SPIN: 6247-3917, AuthorID: 698034, Scopus Author ID: 8571068000

Мельникова Надежда Васильевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии, онкоцитологии и клеточных технологий в онкологии НИО молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1193-352X>, eLibrary SPIN: 5050-8605, AuthorID: 208891, Scopus Author ID: 7006047143

Харченко Наталья Владимировна – д.м.н., профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5352-492X>, eLibrary SPIN: 1647-8322, AuthorID: 465430, Scopus Author ID: 7006533593

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиала 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>, eLibrary SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Information about authors:

Alexandra N. Riger ✉ – MD, PhD student of the Department of Oncology and Radiology of the Medical Institute, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation; Oncologist, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2076-2016>, eLibrary SPIN: 9911-4327, AuthorID: 1269280, Scopus Author ID: 58411927900

Bakhara I. Kerimova – MD, obstetrician-gynecologist, Krasnogorsk Hospital, Krasnogorsk, Moscow region, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2433-6637>

Tatyana A. Maryanova – Cand. Sci. (Medicine), MD, ultrasound diagnostics, Academician V. I. Krasnopol'sky Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-0178>, eLibrary SPIN: 7287-4083, AuthorID: 1196116, Scopus Author ID: 57219993340

Evgeniya V. Gerfanova – Cand. Sci. (Medicine), MD, ultrasound diagnostics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology And Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-7149>, eLibrary SPIN: 2029-3321, AuthorID: 859718, Scopus Author ID: 57204286834

Irina B. Antonova – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Prevention, Early Diagnosis and Combined Treatment of Gynecological Diseases, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-2110>, eLibrary SPIN: 6247-3917, AuthorID: 698034, Scopus Author ID: 8571068000

Nadezhda V. Melnikova – Cand. Sci. (Medicine), Leading Researcher at the Laboratory of Immunology, Oncocytology and Cell Technologies in Oncology, Research Institute of Molecular Biology and Experimental Tumor Therapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1193-352X>, eLibrary SPIN: 5050-8605, AuthorID: 208891, Scopus Author ID: 7006047143

Natalia V. Kharchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Oncology and Radiology at the Medical Institute, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5352-492X>, eLibrary SPIN: 1647-8322, AuthorID: 465430, Scopus Author ID: 7006533593

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, Moscow, Russian Federation, General Director of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation, Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, eLibrary SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Участие авторов:

Ригер А. Н. – сбор материала, лабораторная работа, статистическая обработка данных, написание текста рукописи;
Керимова Б. И. – сбор материала;
Марьянова Т. А. – проверка критически важного содержания, помощь в написании рукописи;
Герфанова Е. В. – сбор материала;
Антонова И. Б. – проверка критически важного содержания, помощь в написании рукописи;
Мельникова Н. В. – проверка критически важного содержания, помощь в написании рукописи;
Харченко Н. В. – проверка критически важного содержания, помощь в написании рукописи;
Каприн А. Д. – проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации;
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Riger A. N. – collection of material, laboratory work, statistical data processing, writing the text of the manuscript;
Kerimova B. I. – data collection;
Maryanova T. A. – review of critical content, help in writing a manuscript;
Gerfanova E. V. – data collection;
Antonova I. B. – review of critical content, help in writing a manuscript;
Melnikova N. V. – review of critical content, help in writing a manuscript;
Kharchenko N. V. – review of critical content, help in writing a manuscript;
Kaprin A. D. – review of critical content, approval of the manuscript for publication;
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Идентификация, скрининг и экспериментальная апробация биологической активности экстракта плодов *Vaccinium praestans* Lamb.

А. А. Саликова^{1✉}, Н. В. Плаксен¹, Л. В. Устинова¹, А. Ю. Маняхин^{2,3,4},
О. М. Степачева¹, Е. А. Васильева⁵

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Российская Федерация

² Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, г. Владивосток, Российская Федерация

³ Владивостокский государственный университет, г. Владивосток, Российская Федерация

⁴ Ningbo Excure Pharm Inc., г. Нинбо, Китай

⁵ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, г. Владивосток, Российская Федерация

✉ a.salikova1992@bk.ru

Аннотация

Раннюю манифестацию возраст-ассоциированных заболеваний связывают с патологическим образованием свободных радикалов и развитием хронического окислительного стресса. *Vaccinium praestans* Lamb (красника, клоповка) представляет практический интерес в отношении профилактики данных заболеваний как потенциальный источник природных антиоксидантов.

Цель исследования. Идентификация фенольных соединений плодов *V. praestans*, скрининг их потенциальной биологической активности, экспериментальное определение антиоксидантной активности *in vitro* и *in vivo* жидкого экстракта плодов *V. praestans*.

Материалы и методы. Определение состава фенольных соединений жидкого экстракта плодов *V. praestans* проводили методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ–МС/МС), общее содержание фенольных соединений – методом Фолина – Чокальтеу. Предварительный скрининг биологической активности идентифицированных фенольных соединений осуществлялся с помощью программы компьютерного прогнозирования PASS online. Оценка антиоксидантной активности исследуемого экстракта проводилась методами ABTS и FRAP. Влияние экстракта на состояние антиоксидантной защиты организма крыс было оценено путем моделирования окислительного стресса на фоне введения четыреххлористого углерода.

Результаты. В жидком экстракте плодов *V. praestans* было идентифицировано 10 фенольных соединений, такие как гликозиды кверцетина, катехин, гликозиды цианидина, оксикоричные кислоты и их производные. Общее содержание фенольных соединений в жидком экстракте плодов *V. praestans* – $9,1 \pm 0,12$ мг-экв галловой кислоты/мл. По данным предварительного скрининга биологической активности, идентифицированные фенольные соединения жидкого экстракта плодов *V. praestans* могут проявлять антиоксидантную, антиканцерогенную, антигипоксическую, цитопротективную активность. Методом ABTS и FRAP была доказана антирадикальная активность жидкого экстракта *V. praestans*. При моделировании окислительного стресса у крыс, применение жидкого экстракта *V. praestans* приводило к снижению уровня малонового диальдегида (МДА) на 20,57 % и повышению уровня общей антиоксидантной активности (АРА) в 1,72 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Закключение. Проведенное исследование расширяет данные о химическом составе и спектре фармакологической активности плодов *V. praestans*.

Ключевые слова:

Vaccinium praestans, красника, фенольные соединения, PASS online, антирадикальная активность, антиоксидантный эффект

Для цитирования: Саликова А. А., Плаксен Н. В., Устинова Л. В., Маняхин А. Ю., Степачева О. М., Васильева Е. А. Идентификация, скрининг и экспериментальная апробация биологической активности экстракта плодов *Vaccinium praestans* Lamb. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(3): 31–41. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-3> EDN: FAMFXA

Для корреспонденции: Саликова Анастасия Александровна – старший преподаватель кафедры фармации ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Российская Федерация

Адрес: 690002, Российская Федерация, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2

E-mail: a.salikova1992@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-4853>, eLibrary SPIN: 5742-6939, AuthorID: 1065306

Соблюдение этических стандартов: при выполнении данного исследования все манипуляции с лабораторными животными проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Исследование одобрено Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 25.11.2024).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 124012200183-8).

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

Статья поступила в редакцию 14.05.2025; одобрена после рецензирования 18.08.2025; принята к публикации 27.08.2025.

Identification, screening and experimental approbation of the biological activity of *Vaccinium praestans* Lamb. fruit extract

A. A. Salikova^{1✉}, N. V. Plaksen¹, L. V. Ustinova¹, A. Yu. Manyakhin^{2,3,4}, O. M. Stepacheva¹, E. A. Vasileva⁵

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

² Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Vladivostok, Russian Federation

³ Vladivostok State University, Vladivostok, Russian Federation

⁴ Ningbo Excure Pharm Inc., Ningbo, China

⁵ G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Vladivostok, Russian Federation

✉ a.salikova1992@bk.ru

Abstract

Early manifestation of age-associated diseases is linked to pathological free radical formation and the development of chronic oxidative stress. *Vaccinium praestans* Lamb (redberry, klopovka) is of practical interest for the prevention of such diseases as a potential source of natural antioxidants.

Purpose of the study. To identify phenolic compounds in *V. praestans* fruits, screen their potential biological activity, and experimentally determine the antioxidant activity of *V. praestans* fruit liquid extract *in vitro* and *in vivo*.

Materials and methods. The composition of phenolic compounds in the liquid extract of *V. praestans* fruits was analyzed using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC–MS/MS). Total soluble phenolic compounds were quantified using the Folin–Ciocalteu method. Preliminary screening of biological activity of the identified phenolic compounds was performed using the PASS online computational prediction tool. Antioxidant activity of the extract was evaluated using the ABTS and FRAP assays. The effect of the extract on the antioxidant defense system of rats was assessed by modeling oxidative stress induced by carbon tetrachloride administration.

Results. Ten phenolic compounds were identified in the liquid extract of *V. praestans* fruits, including quercetin glycosides, catechin, cyanidin glycosides, hydroxycinnamic acids, and their derivatives. The total phenolic content in the liquid extract of *V. praestans* fruits was 9.1 ± 0.12 mg-GAE/mL. Preliminary biological activity screening indicated that the identified phenolic compounds may exhibit antioxidant, anticancer, antihypoxic, and cytoprotective activities. Antiradical activity of the liquid extract was confirmed using ABTS and FRAP assays. In the rat oxidative stress model, administration of the *V. praestans* liquid extract reduced malondialdehyde (MDA) levels by 20.57 % and increased total antiradical activity (TAA) 1.72-fold compared with the control group ($p < 0.05$).

Conclusion. The study expands current knowledge on the chemical composition and pharmacological activity spectrum of *V. praestans* fruits.

Keywords:

Vaccinium praestans, redberry, phenolic compounds, PASS online, total antiradical activity, antioxidant effect

For citation: Salikova A. A., Plaksen N. V., Ustinova L. V., Manyakhin A. Yu., Stepacheva O. M., Vasileva E. A. Identification, screening and experimental approbation of the biological activity of *Vaccinium praestans* Lamb. fruit extract. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(3): 31–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-3> EDN: FAMFXA

For correspondence: Anastasiya A. Salikova – Senior Lecturer, Department of Pharmacy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Address: 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation

E-mail: a.salikova1992@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-4853>, eLibrary SPIN: 5742-6939, AuthorID: 1065306

Compliance with ethical standards: all procedures involving laboratory animals in this study were carried out in accordance with the Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals. The study was approved by the Interdisciplinary Ethics Committee of the Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation (Protocol No. 3, dated 25 November 2024).

Funding: this research received no external funding. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project No. 124012200183-8).

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 14.05.2025; approved after reviewing 18.08.2025; accepted for publication 27.08.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ранняя манифестация возраст-ассоциированных заболеваний (заболевания сердечно-сосудистой системы, онкология, инсулиннезависимый сахарный диабет и др.) и общемировая тенденция к глобальному старению населения направляет вектор научных интересов не только в сторону поисков предикторов данных заболеваний, но и в сторону безопасных методов превентивной медицины [1].

Одним из главных этиологических факторов ускоренного старения считают патологическое образование свободных радикалов [2], приводящее к нарушению окислительно-восстановительных процессов в организме, истощению антиоксидантной защиты и, как следствие, развитию окислительного стресса и хронизации процесса [3].

В работах ряда отечественных и зарубежных авторов отмечается высокая фармакологическая активность фенольных соединений растений рода *Vaccinium L.*, экспериментально подтверждено наличие антиоксидантной, противовоспалительной, антиканцерогенной, противодиабетической, гепатопротекторной активности [4–6].

Дикорастущие растения данного рода также представляют практический интерес с точки зрения поиска перспективных источников фармакологической активности в отношении профилактики возраст-ассоциированных заболеваний [7]. *Vaccinium praestans* Lamb. (красника, клоповка) – представитель дальневосточной флоры рода *Vaccinium*, эндемик, стелющийся кустарничек, который знаменит характерным вкусом и ароматом красных плодов [8]. Плоды *V. praestans* содержат органические кислоты (лимонную, яблочную, винную и др.), аминокислоты (лейцин, лизин, валин, аргинин и др.), флавоноиды, антоцианы, макро- и микроэлементы [9], широко применяются в пищу и в народной медицине жителями Дальневосточного региона в качестве тонизирующего, противопростудного и гипотензивного средства [10]. В ранних исследованиях было доказано гепатопротекторное действие сиропа [11], стресспротективная [12] и антигипоксическая активность сока [13], антимикробная активность сока и жидкого экстракта плодов красники [8].

Цель исследования – идентификация фенольных соединений плодов *V. praestans*, скрининг их потенциальной биологической активности, экспериментальное определение антиоксидантной активности *in vitro* и *in vivo* жидкого экстракта плодов *V. praestans*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Плоды *V. praestans* были собраны в период их созревания на территории Елизовского района Камчатского края в 2024 г. Материал использовался в виде объединенной пробы. Высушенные плоды измельчали до размера частиц 1 мм и получали жидкий экстракт методом перколяции в соотношении 1 : 1 на 95 %-м этиловом спирте [8].

Идентификация и анализ общего содержания фенольных соединений

Идентификация целевых метаболитов жидкого экстракта плодов *V. praestans* были проведена в центре коллективного пользования «Биотехнология и генетическая инженерия» Федерального научного центра биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН. Идентификацию всех компонентов проводили с использованием аналитической ВЭЖХ системы Infinity 1260 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA), оснащенной фотодиодным матричным детектором G1315D, насосом G1311C, термостатом колонки G1316A и автосамплером G1329B. Хроматографическая система была сопряжена с масс-спектрометром с ионной ловушкой (Bruker HCT ultra PTM Discovery System, Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany), оснащенный электроспрей ионизирующим источником (ESI). МС-анализы проводились в режиме регистрации отрицательных ионов. Использовались следующие параметры прибора: диапазон детектирования m/z составлял 120–1200, расход осушающего газа (N_2) 8,0 л/мин, давление распыляемого газа (N_2) 172 кПа, потенциал источника ионов составлял 4,0 кВ, температура осушающего газа 365 °С. Тандемные масс-спектры были получены в режиме Auto-MS2 (интеллектуальная фрагментация) с использованием увеличения энергии столкновения. Амплитуда фрагментации была установлена равной 1 В. Данные собирались с помощью программного обеспечения Bruker Daltonics Compass 1.3 esquire control (версия 6.2.581.3) и обрабатывались с помощью программного обеспечения для анализа данных Bruker Daltonics Compass 1.3 (версия 4.0.234.0).

Для разделения использовали аналитическую колонку (Zorbax C18, 150 mm, i.d 2.1 mm, 3.5 μ m part size, Agilent Technologies, USA). Разделение проводили при следующих условиях: температура колонки составляла 40 °С, подвижная фаза состояла из 0,1 %-го водного раствора муравьиной кислоты (А) и ацетонитрила (В). Использовали градиент элюиро-

вания со скоростью потока 0,2 мл/мин: 0 мин – 0 % В; 35 мин – 40 % В; 40 мин – 50 % В; 50 мин – 100 % В; далее элюент В 100 % до 60 мин. Все растворители относились к категории для ВЭЖХ.

Определение общего содержания фенольных соединений в жидком экстракте плодов *V. praestans* осуществляли по общепризнанной методике с использованием реактива Фолина – Чокальтеу [14]. Определение проводилось в трехкратной повторности для трех различных партий сырья, результаты определений выражали в мг-экв галловой кислоты на 1 мл жидкого экстракта (мг-экв галловой кислоты/мл).

Предварительный скрининг биологической активности *in silico*

Идентифицированные фенольные соединения жидкого экстракта плодов *V. praestans* подвергались предварительному скринингу биологической активности с помощью программы компьютерного прогнозирования Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) в online режиме [15]. Результаты анализа данных представляли в виде разности между вероятностью наличия и отсутствия активности ($P_a - P_i$).

Антиоксидантная активность экстракта *in vitro*

Антирадикальная активность жидкого экстракта плодов *V. praestans* оценивалась спектрофотоме-

трически по способности подавлять образование 2,2'-азинобис (3-этилбензотиазолин 6-сульфонат) ABTS'-радикала и восстанавливать Fe^{3+} в комплексе 2,4,6-трипиридил-5-триамина ($Fe(TPTZ)^{3+}$) до Fe^{2+} в комплексе ($Fe(TPTZ)^{2+}$) [16]. В качестве раствора сравнения был использован лекарственный препарат – экстракт расторопши пятнистой (МАДАУС ГмбХ, Германия).

Антиоксидантный эффект экстракта *in vivo*

Определение наличия антиоксидантного эффекта жидкого экстракта плодов *V. praestans in vivo* проводили на 20 крысах-самцах линии Wistar массой 170–210 г путем введения в желудок 50 %-го раствора четыреххлористого углерода на оливковом масле (ЧХУ) в дозе 4 мл/кг. Для использования в эксперименте *in vivo* жидкий экстракт плодов *V. praestans* деалкоголизировали на ротаторном испарителе UL-2000E (Россия) до полного удаления растворителя с последующим разведением до необходимой концентрации водой очищенной.

В исследовании было использовано 4 группы животных: 1-я – интактный контроль (интактная) группа ($n = 5$), получала воду очищенную и однократно оливковое масло в дозе 4 мл/кг; 2-я – контрольная группа ($n = 5$), получала воду очищенную, 50 %-й раствор ЧХУ на оливковом масле в дозе 4 мл/кг однократно; 3-я –

Таблица 1. Идентифицированные фенольные соединения жидкого экстракта плодов *V. praestans* L.
Table 1. Identified phenolic compounds in the liquid extract of *V. praestans* L. fruits

Фенольные соединения / Phenolic compounds	ВУ, мин / RT, min	[M-H] ⁺ (m/z)	MS/MS (m/z)	Ссылки / References
Кофеилхинная кислота / Caffeoylquinic acid	23,1	353	191, 179, 135	[19]
Цианидин-3- галактозид / Cyanidin-3-galactoside	25,8	447	327, 299, 285, 241	[21]
Цианидин-3- арабинозид / Cyanidin-3-arabinoside	26,9	417	327, 297, 285, 284, 241	[21]
Процианидин B1/B2 / Procyanidin B1/B2	27,2	577	425, 407, 289	[18]
Гексозид феруловой кислоты / Ferulic acid hexoside	27,4	355	217, 193, 175, 134	[20]
Катехин / Catechin	27,9	289	245, 203, 179, 165, 139, 137, 125	[19]
Проантоцианидин тример A/B2 / Proanthocyanidin trimer A/B2	28,9	863	711, 693, 573, 451, 411, 289	[19]
Кверцетин – гликозид / Quercetin glycoside	32	463	301 271 179	[18]
Кверцетин-3-О-Р-гликозид / Quercetin-3-O-R-glycoside	33,1/33,7	433	301 279 179	[18–20]

Примечание: ВУ – время удержания; [M-H]⁺ – депротонированный молекулярный ион, MS/MS – фрагментация ионов, полученная методом tandem mass spectrometry.

Note: RT – retention time; [M-H]⁺ – deprotonated molecular ion; MS/MS – Fragmentation of ions, obtained by tandem mass spectrometry.

опытная группа 1 ($n = 5$), получала деалкализированный жидкий экстракт плодов *V. praestans* в дозе 100 мг/кг и внутривенно 50 %-й раствор ЧХУ на оливковом масле в дозе 4 мл/кг однократно; 4-я – опытная группа 2 ($n = 5$) – получала экстракт расторопши пятнистой (100 мг/кг) и внутривенно 50 %-й раствор ЧХУ на оливковом масле в дозе 4 мл/кг однократно.

Состояние антиоксидантной системы оценивали спектрофотометрически по содержанию малонового диальдегида (МДА) и общей антиоксидантной активности (АРА) [17].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному

распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Сравнения между группами проводили при помощи непараметрического критерия Крускала – Уоллиса с последующим U -критерием Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Качественный анализ фенольных соединений из плодов *V. praestans* был проведен методом ВЭЖХ–МС/МС. Фенольные соединения, присутствующие в экстракте, были предварительно идентифицированы по их отношению массы к заряду (значения m/z)

Таблица 2. Результаты скрининга биологической активности фенольных соединений жидкого экстракта плодов *V. praestans* по программе PASS online [15]

Table 2. Results of biological activity screening of phenolic compounds in the liquid extract of *V. praestans* fruits using the PASS Online program [15]

Идентифицированные фенольные соединения / Identified phenolic compounds	Вероятность биологической активности ($P_a - P_i$) / Predicted biological activity probability ($P_a - P_i$)
Кверцетин – гликозид / Quercetin glycoside	Поглотитель свободных радикалов / Free radical scavenger – 0,98 Агонист целостности мембраны / Membrane integrity agonist – 0,98 Ингибитор перекисного окисления липидов / Lipid peroxidation inhibitor – 0,97 Антиканцерогенная / Anticancer – 0,97 Гепатопротектор / Hepatoprotective – 0,96 Антиоксидантная / Antioxidant – 0,88 Вазопротектор / Vasoprotective – 0,82
Кверцетин-3-О-Р-гликозид / Quercetin-3-O-R-glycoside	Агонист целостности мембраны / Membrane integrity agonist – 0,98 Поглотитель свободных радикалов / Free radical scavenger – 0,97 Ингибитор перекисного окисления липидов / Lipid peroxidation inhibitor – 0,97 Антиканцерогенная / Anticancer – 0,95 Гепатопротектор / Hepatoprotective – 0,95 Антиоксидантная / Antioxidant – 0,90 Вазопротектор / Vasoprotective – 0,94
Катехин / Catechin	Агонист целостности мембраны / Membrane integrity agonist – 0,98 Слизисто-мембранный протектор / Mucosal protector – 0,96 Ингибитор перекисного окисления липидов / Lipid peroxidation inhibitor – 0,89 Поглотитель свободных радикалов / Free radical scavenger – 0,84 Антиоксидантная / Antioxidant – 0,81 Антиканцерогенная / Anticancer – 0,79 Восстановитель / Restorative agent – 0,79
Кофеилхинная кислота / Caffeoylquinic acid	Агонист целостности мембраны / Membrane integrity agonist – 0,94 Поглотитель свободных радикалов / Free radical scavenger – 0,85 Ингибитор перекисного окисления липидов / Lipid peroxidation inhibitor – 0,85 Антиканцерогенная / Anticancer – 0,84 Антиоксидантная / Antioxidant – 0,78 Слизисто-мембранный протектор / Mucosal protector – 0,72
Гексозид феруловой кислоты / Ferulic acid hexoside	Агонист целостности мембраны / Membrane integrity agonist – 0,94 Слизисто-мембранный протектор / Mucosal protector – 0,90 Поглотитель свободных радикалов / Free radical scavenger – 0,73 Антисептическая / Antiseptic – 0,77 Вазопротектор / Vasoprotective – 0,75 Восстановитель / Restorative agent – 0,71 Цитопротектор / Cytoprotective agent – 0,71

и MS-спектам в режиме отрицательной ионизации с использованием общедоступных баз данных и литературы. В этом исследовании ВЭЖХ–МС/МС анализ позволил провести первичную идентификацию 10 фенольных соединений, включая оксикоричные кислоты и их производные, флавоноиды, проантоцианидины (табл. 1).

Содержание фенольных соединений в жидком экстракте плодов *V. praestans* составило $9,1 \pm 0,12$ мг-экв галловой кислоты/мл.

Идентифицированные фенольные соединения, такие как гликозиды кверцетина, катехин, кофейлхинная кислота с вероятностью более 0,7 ($P_a - P_i > 0,7$) могут оказывать антиоксидантное и антиканцерогенное действие, которое на основании проведенного скрининга может быть обусловлено за счет поглощения свободных радикалов ($P_a - P_i > 0,8$), ингибирования перекисного окисления липидов ($P_a - P_i > 0,8$), стабилизации целостности мембран клеток ($P_a - P_i > 0,8$) (табл. 2). Гексозид феруловой кислоты, согласно проведенному прогнозированию (табл. 2), может проявлять анти-септическую ($P_a - P_i > 0,77$), антигипоксическую ($P_a - P_i > 0,728$), цитопротективную активность ($P_a - P_i > 0,71$), что также может быть связано с регуляцией процессов стабилизации мембран клеток ($P_a - P_i > 0,9$).

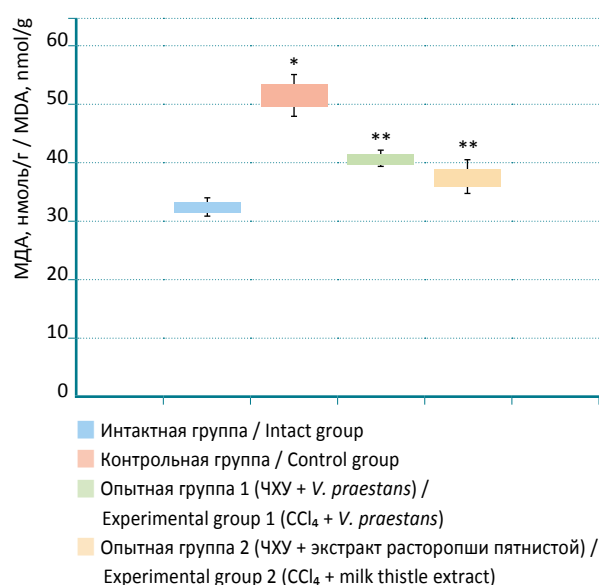


Рис. 1. Влияние жидкого экстракта плодов *V. praestans* на содержание МДА в гомогенате печени крыс линии Wistar. Примечание: * – различия значимы по сравнению с данными интактной группой животных при $p < 0,05$; ** – различия значимы по сравнению с данными контрольной группой животных при $p < 0,05$.

Fig. 1. Effect of the liquid extract of *V. praestans* fruits on MDA levels in the liver homogenate of Wistar rats. Note: * – differences are significant compared with the intact animal group at $p < 0.05$; ** – differences are significant compared with the control animal group at $p < 0.05$.

Жидкий экстракт плодов *V. praestans* проявляет антирадикальную активность в отношении катион-радикала (ABTS^{•+}) ($94,33 \pm 2,78$ мкг/мл) и железовосстанавливающую активность в отношении Fe^{3+} в комплексе 2,4,6-трипиридил-5-триамина ($0,15 \pm 0,01$ моль Fe^{2+} /мкг в-ва), сопоставимую с экстрактом расторопши пятнистой ($69,35 \pm 1,29$ мкг/мл; $0,16 \pm 0,03$ моль Fe^{2+} /мкг в-ва).

Введение ЧХУ приводило к развитию свободно-радикального поражения печени, о чем свидетельствует увеличение МДА на 59,32 % в контрольной группе животных ($p < 0,05$). В опытной группе 1, принимавшей жидкий экстракт *V. praestans* наблюдалось снижение данного показателя на 20,57 % по сравнению с показателями контрольной группы животных ($p < 0,05$) (рис. 1). Также, на фоне свободнорадикальной атаки ЧХУ происходило двукратное снижение антирадикальной активности печени крыс контрольной группы животных ($p < 0,05$). Применение жидкого экстракта *V. praestans* позволило повысить уровень АРА в 1,72 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Результаты определения антиоксидантного эффекта жидкого экстракта *V. praestans* были сопоставимы с данными референтного препарата (рис. 1, 2).

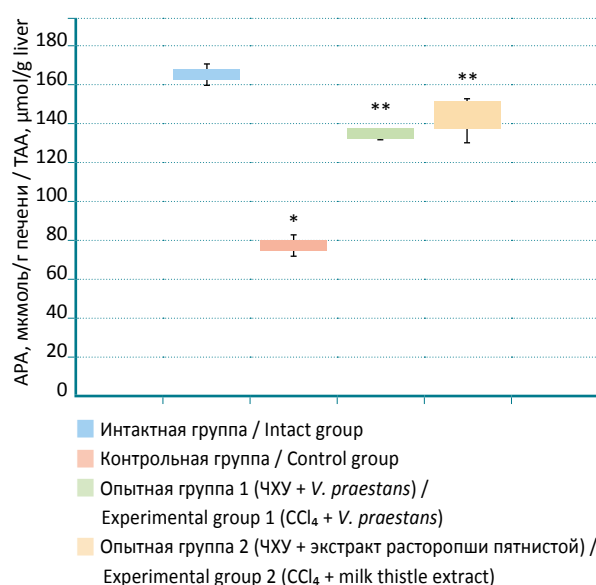


Рис. 2. Влияние жидкого экстракта плодов *V. praestans* на уровень АРА в гомогенате печени крыс линии Wistar. Примечание: * – различия значимы по сравнению с данными интактной группой животных при $p < 0,05$; ** – различия значимы по сравнению с данными контрольной группой животных при $p < 0,05$.

Fig. 2. Effect of the liquid extract of *V. praestans* fruits on TAA levels in the liver homogenate of Wistar rats. Note: * – differences are significant compared with the intact animal group at $p < 0.05$; ** – differences are significant compared with the control animal group at $p < 0.05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Плоды растений рода *Vaccinium* L. являются концентраторами фенольных соединений, среди которых преобладают флавоноид кверцетин, фенолокислоты (галловая, кофейная, феруловая кислоты и их производные), гликозиды цианидина и дельфинидина [5, 22], которые также были идентифицированы в плодах *V. praestans* в ходе нашего и предыдущих исследований [23].

Именно наличие данных соединений в плодах рода *Vaccinium* связывают с реализацией фармакологической активности этих растений. Так, например, G. A. Martau и соавт. в своей работе раскрывает механизм антиоксидантного эффекта фенольных соединений рода *Vaccinium* L. за счет поглощения свободных радикалов, восстанавливающей активности ионов металлов переменной валентности (Fe^{3+} и др.), участвующих в образовании активных форм кислорода, а также за счет сдерживания ферментов окислительного стресса [22]. При этом зарубежные и отечественные авторы указывают, что антиоксидантная активность данных растений коррелируется с концентрацией полифенолов [22, 24].

Проведенный скрининг потенциальной биологической активности фенольных соединений исследуемых плодов показал, что с вероятностью более 70 % отдельные фенольные соединения плодов *V. praestans* могут обладать антиоксидантной, антиканцерогенной, антигипоксической активностью, что, предположительно, связано с ингибированием активности свободных радикалов и мембранопротекцией.

На сегодняшний день общепринятыми методами оценки антиоксидантной активности растительных объектов *in vitro* являются методы, моделирующие схожую генерацию свободных радикалов, происходящую на клеточном уровне, такие как ABTS, FRAP и т.д. [24]. В работе Е. А. Беловой и соавт. была изучена антирадикальная активность *in vitro* жид-

ких экстрактов плодов *V. myrtillus* (черники обыкновенной), *V. oxycoccos* (клюквы обыкновенной), *V. vitis-idaea* (брусники обыкновенной) в отношении ABTS-радикала, которая подтверждает выраженную антирадикальную активность плодов данного рода растений и корреляцию активности от концентрации полифенолов [25].

Одним из методов моделирования окислительного стресса *in vivo* является интоксикация ЧХУ, данный метод используется для оценки антиоксидантного эффекта у потенциальных средств [26]. Цепной процесс перекисного окисления липидов возникает за счет образования свободных радикалов из ЧХУ (CCl_3 (трихлорметильный) и высокореактивный CCl_3OO^* (трихлорметилпероксильный) радикал), в результате действия которых развивается тканевая гипоксия, происходит образование вторичных метаболитов (МДА и др.), некроз гепатоцитов, синдром эндогенной интоксикации, общее истощение антиоксидантной защиты печени [26].

В настоящем исследовании была произведена оценка антирадикальной активности и антиоксидантного эффекта жидкого экстракта плодов *V. praestans* *in vitro* и *in vivo*, результаты которой были сопоставимы с результатами референтного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, методом ВЭЖХ–МС/МС были идентифицированы фенольные соединения жидкого экстракта плодов *V. praestans*, произведено компьютерное прогнозирование потенциальной биологической активности данных соединений с помощью PASS online, а также экспериментально установлены антиоксидантная активность *in vitro* и наличие антиоксидантного эффекта *in vivo* исследуемого экстракта. Проведенное исследование расширяет данные о химическом составе и спектре фармакологической активности плодов красники.

Список источников

1. Сагинбаев У. Р., Люцко В. В., Ахмедов Т. А., Рукавишников С. А. Анализ эпидемиологических особенностей возраст-ассоциированных заболеваний (на примере болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, и сахарного диабета 2 типа) в 2011–2021 гг.: федеральный, окружной и региональный уровень. Сибирский научный медицинский журнал. 2024;44(3):199–205. <https://doi.org/10.18699/ssmj20240322>
2. Усольцева О. Н. Профилактика ускоренного старения и «болезней цивилизации» с помощью природных геропротекторов Биочага и Биодигидрокверцетин. Медицинская сестра. 2022;3:35–40. <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-03-07>
3. Фоменко С. Е., Кушнерова Н. Ф., Спрыгин В. Г., Другова Е. С., Мерзляков В. Ю., Лесникова Л. Н. Исследование содержания полифенолов и антиоксидантной активности экстракта морской зеленой водоросли *Ulva lactuca* L. Химия растительного сырья. 2023;1:385–393. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20230111742>
4. Kostka T, Ostberg-Potthoff JJ, Starke J, Guigas C, Matsugo S, Mirceski V, et al. Bioactive phenolic compounds from Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.): extraction, chemical characterization, fractionation and cellular antioxidant activity. Antioxidants. 2022;11(3):467–482. <https://doi.org/10.3390/antiox11030467>

5. Tundis R, Tenuta MC, Loizzo MR, Bonesi M, Finetti F, Tralbalzini L, et al. *Vaccinium* species (Ericaceae): From chemical composition to bio-functional activities. *Applied Sciences* 2021;11(12):5655–5674. <https://doi.org/10.3390/app11125655>
6. Белова Е. А., Тритэк В. С., Шульгау З. Т., Гуляев А. Е., Кривых Е. А., Коваленко Л. В., и др. Изучение фенольных соединений ягод трех видов растений рода *Vaccinium*, произрастающих в Ханты-Мансийском автономном округе. *Химия растительного сырья*. 2020;1:107–116. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2020014534>
7. Norouzkhani N, Afshari S, Sadatmadani SF, Mollaqaesem MM, Mosadeghi S, Ghadri H, et al. Therapeutic potential of berries in age-related neurological disorders. *Front Pharmacol*. 2024 May 9;15:1348127. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1348127>
8. Саликова А. А., Плаксен Н. В., Зайцева Е. А., Устинова Л. В., Степанов С. В. Экспериментальное исследование влияния плодов *Vaccinium praestans* L. на микроорганизмы. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2024;3:48–52. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2024-3-8>
9. Макаров С. С., Родин С. А., Чудецкий А. И., Черятова Ю. С. Биохимический состав плодов *Vaccinium praestans* Lamb. в зависимости от продолжительности хранения при заморозке. *Лесохозяйственная информация*. 2025;1:49–61. <https://doi.org/10.24419/1hi.2304-3083.2025.1.05>
10. Макаров С. С., Чудецкий А. И., Черятова Ю. С., Кузнецова И. Б. Красника (*Vaccinium praestans* Lamb.): разработка методики проведения испытаний на отличимость, однородность и стабильность. *Вестник КрасГАУ*. 2024;5:42–51. <https://doi.org/10.36718/1819-4036-2024-5-42-51>
11. Плаксен Н. В., Устинова Л. В., Степанов С. В., Трофимова А. А., Горовая Н. Я. Гепатопротекторный эффект композиции энтеросорбента и природного антиоксиданта. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;2(60):73–75.
12. Плаксен Н. В., Устинова Л. В., Степанов С. В., Саликова А. А., Панкратов И. В. Антистрессорная активность плодов *Vaccinium praestans*. Коллективная монография. Владивосток: Медицина ДВ; 2020, с. 120–125.
13. Плаксен Н. В., Устинова Л. В., Степанов С. В., Глушак А. Я., Строева О. А., Вершкова Т. Н., Ленда Е. Г. Антигипоксическая активность сока из дикоросов Камчатки. Материалы XV Тихоокеанского медицинского конгресса с международным участием. Владивосток: Медицина ДВ; 2018, с. 108–109.
14. Ainsworth EA, Gillespie KM. Estimation of total phenolic content and other oxidation substrates in plant tissues using Folin-Ciocalteu reagent. *Nat Protoc*. 2007;2(4):875–877. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.102>
15. Даиров А. К., Романова М. А., Сейдахметова Р. Б., Альмагамбетов А. М., Шорин С. С., Адекенов С. М., Войтех С. Биологический скрининг природных соединений и их производных с применением PASS-прогнозирования. *Вестник Карагандинского университета*. 2015;80(4):10–16. <https://doi.org/10.31489/2015bmg4/10-16>
16. Федорев С. А., Мищенко Н. П., Тарбеева Д. В., Васильева Е. А., Лукьянова А. И., Похило Н. Д., Емельянов А. Н. Поиск антиоксидантов полифенольной природы из дальневосточных растений для разработки новых биологически активных кормовых добавок в сельском хозяйстве. Сборник материалов V Международной научно-практической конференции «Трансграничные рынки товаров и услуг: проблемы исследования». Владивосток, 2023, с. 307–309.
17. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1978;52:302–310. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(78\)52032-6](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(78)52032-6)
18. Grace MH, Esposito D, Dunlap KL, Lila MA. Comparative analysis of phenolic content and profile, antioxidant capacity, and anti-inflammatory bioactivity in wild Alaskan and commercial *Vaccinium* berries. *J Agric Food Chem*. 2014 May 7;62(18):4007–4017. <https://doi.org/10.1021/jf403810y>
19. Hokkanen J, Mattila S, Jaakola L, Pirttilä AM, Tolonen A. Identification of phenolic compounds from lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.), bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) and hybrid bilberry (*Vaccinium x intermedium* Ruthe L.) leaves. *J Agric Food Chem*. 2009 Oct 28;57(20):9437–9447. <https://doi.org/10.1021/jf9022542>
20. Ek S, Kartimo H, Mattila S, Tolonen A. Characterization of phenolic compounds from lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea*). *J Agric Food Chem*. 2006 Dec 27;54(26):9834–9842. <https://doi.org/10.1021/jf0623687>
21. Wu X, Prior RL. Systematic identification and characterization of anthocyanins by HPLC-ESI-MS/MS in common foods in the United States: fruits and berries. *J Agric Food Chem*. 2005 Apr 6;53(7):2589–2599. <https://doi.org/10.1021/jf048068b>
22. Martău GA, Bernadette-Emőke T, Odocheanu R, Soporan DA, Bochiș M, Simon E, Vodnar DC. *Vaccinium* Species (Ericaceae): Phytochemistry and Biological Properties of Medicinal Plants. *Molecules*. 2023 Feb 5;28(4):1533. <https://doi.org/10.3390/molecules28041533>
23. Саликова А. А., Пономарчук С. Г., Плаксен Н. В. Изучение химического состава плодов дальневосточных видов растений семейства вересковых (Ericaceae). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3(85):40–44.
24. Тринеева О. В. Методы определения антиоксидантной активности объектов растительного и синтетического происхождения в фармации (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;4(21):180–197.
25. Белова Е. А., Кавушевская Н. С., Кривых Е. А., Коваленко Л. В. Антирадикальная активность полифенольных экстрактов плодов рода *Vaccinium* и влияние их на оксидативный статус. *ВестникНовГУ. Сер.: Медицинские науки*. 2022;1(126):47–51. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).47-51](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).47-51)

26. Симонова Н. В., Доровских В. А., Бондаренко Д. А., Носаль Л. А., Штарберг М. А. Сравнительная эффективность ремаксоло и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018;81(7):29–33. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-7-29-33>

References

- Saginbaev UR, Lyutsko VV, Akhmedov TA, Rukavishnikova SA. Analysis of epidemiological characteristics of age-associated diseases (hypertensive diseases and type 2 diabetes) in 2011–2021: federal, district and regional level. The Siberian Scientific Medical Journal. 2024;44(3):199–205. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/ssmj20240322>
- Usolceva ON. Prevention of accelerated aging and «diseases of civilization» with the help of natural geroprotectors BioChaga and BioDihydroquercetin. Meditsinskaya sestra. 2022;3:35–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-03-07>
- Fomenko SE, Kushnerova NF, Sprygin VG, Drugova ES, Merzlyakov VYu, Lesnikova LN. Study of the content of polyphenols and antioxidant activity of the extract of green marine algae *Ulva lactuca* L. Chemistry of plant raw material. 2023;1:385–393. (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20230111742>
- Kostka T, Ostberg-Potthoff JJ, Stärke J, Guigas C, Matsugo S, Mirceski V, et al. Bioactive phenolic compounds from Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.): extraction, chemical characterization, fractionation and cellular antioxidant activity. Antioxidants. 2022;11(3):467–482. <https://doi.org/10.3390/antiox11030467>
- Tundis R, Tenuta MC, Loizzo MR, Bonesi M, Finetti F, Trbalzini L, et al. *Vaccinium* species (Ericaceae): From chemical composition to bio-functional activities. Applied Sciences 2021;11(12):5655–5674. <https://doi.org/10.3390/app11125655>
- Belova EA, Tritek VS, Shulgau ZT, Gulyaev AE, Krivkykh EA, Kovalenko LV, et al. The study of phenolic compounds of the berries of three species of plants of the genus *Vaccinium*, growing in the Khanty-Mansi autonomous area. Chemistry of plant raw material. 2020;1:107–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.2020014534>
- Norouzkhani N, Afshari S, Sadatmadani SF, Mollaqaesem MM, Mosadeghi S, Ghadri H, et al. Therapeutic potential of berries in age-related neurological disorders. Front Pharmacol. 2024 May 9;15:1348127. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1348127>
- Salikova AA, Plaksen NV, Zaitseva EA, Ustinova LV, Stepanov SV. Experimental study of the effect of *Vaccinium praestans* L. fruit on microorganisms. Far East Medical Journal. 2024;3:48–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2024-3-8>
- Makarov SS, Rodin SA, Chudetsky AI, Cheryatova YuS. Biochemical composition of the fruits of *Vaccinium praestans* Lamb. depending on the duration of storage during freezing. Forestry information. 2025;1:49–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.24419/1hi.2304-3083.2025.1.05>
- Makarov SS, Chudetskii AI, Cheryatova YuS, Kuznetsova IB. Kamchatka bilberry (*Vaccinium praestans* Lamb.): testing methodology development for distinctiveness, homogeneity and stability. Bulletin of KSAU. 2024;5:42–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.36718/1819-4036-2024-5-42-51>
- Plaksen NV, Ustinova LV, Stepanov SV, Trofimova AA, Gorovaya NY. Hepatoprotective effect of the composition of natural antioxidant and enterosorbent. Pacific Medical Journal. 2015;2(60):73–75. (In Russ.).
- Plaksen NV, Ustinova LV, Stepanov SV, Salikova AA, Pankratov IV. Antistress activity of fruits *Vaccinium praestans*. Vladivostok, 2020, pp. 120–125. (In Russ.).
- Plaksen NV, Ustinova LV, Stepanov SV, Glushak AY, Stroeve OA, Vershkova TN, Lenda EG. Antihypoxic activity of juice from wildplants of Kamchatka. Proceedings of the XV Pacific Medical Congress with international participation. Vladivostok, 2018, pp. 108–109. (In Russ.).
- Ainsworth EA, Gillespie KM. Estimation of total phenolic content and other oxidation substrates in plant tissues using Folin-Ciocalteu reagent. Nat Protoc. 2007;2(4):875–877. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.102>
- Dairov AK, Romanova MA, Seydahmetova RB, Almagambetov AM, Shorin SS, Adekenov SM, Vojtech S. Biological screening of natural compounds and their derivatives by using PASS-prediction. Bulletin of the Karaganda University. 2015;80(4):10–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.31489/2015bmg4/10-16>
- Fedoreev SA, Mishchenko NP, Tarbeeva DV, Vasileva EA, Lukyanova AI, Pokhilo ND, Emelyanov AN. The polyphenolic antioxidants from Far Eastern plants searching for the development of new biologically active feed additives in agriculture. Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference "Cross-border markets of goods and services: research problems". Vladivostok, 2023, pp. 307–309. (In Russ.).
- Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. Methods Enzymol. 1978;52:302–310. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(78\)52032-6](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(78)52032-6)
- Grace MH, Esposito D, Dunlap KL, Lila MA. Comparative analysis of phenolic content and profile, antioxidant capacity, and anti-inflammatory bioactivity in wild Alaskan and commercial *Vaccinium* berries. J Agric Food Chem. 2014 May 7;62(18):4007–4017. <https://doi.org/10.1021/jf403810y>

19. Hokkanen J, Mattila S, Jaakola L, Pirttilä AM, Tolonen A. Identification of phenolic compounds from lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.), bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) and hybrid bilberry (*Vaccinium x intermedium* Ruthe L.) leaves. J Agric Food Chem. 2009 Oct 28;57(20):9437–9447. <https://doi.org/10.1021/jf9022542>
20. Ek S, Kartimo H, Mattila S, Tolonen A. Characterization of phenolic compounds from lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea*). J Agric Food Chem. 2006 Dec 27;54(26):9834–9842. <https://doi.org/10.1021/jf0623687>
21. Wu X, Prior RL. Systematic identification and characterization of anthocyanins by HPLC-ESI-MS/MS in common foods in the United States: fruits and berries. J Agric Food Chem. 2005 Apr 6;53(7):2589–2599. <https://doi.org/10.1021/jf048068b>
22. Martău GA, Bernadette-Emőke T, Odocheanu R, Soporan DA, Bochiș M, Simon E, Vodnar DC. *Vaccinium* Species (Ericaceae): Phytochemistry and Biological Properties of Medicinal Plants. Molecules. 2023 Feb 5;28(4):1533. <https://doi.org/10.3390/molecules28041533>
23. Salikova AA, Ponomarchuk SG, Plaksen NV. Study of the chemical composition of fruits of Far Eastern plant species of the heather family (Ericaceae). Pacific Medical Journal. 2021;3(85):40–44. (In Russ.).
24. Trineeva OV. Methods of determination of antioxidant activity of plant and synthetic origins in pharmacy. Drug development & registration. 2017;4(21):180–197. (In Russ.).
25. Belova EA, Kavushevskaya NS, Krivykh EA, Kovalenko LV. Anti-radical activity of northern berries polyphenol extracts and their influence on blood oxidation status. Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022;1(126):47–51. (In Russ.). [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).47-51](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).47-51)
26. Simonova NV, Dorovskikh VA, Bondarenko DA, Nosal LA, Shtarberg MA. Comparative effectiveness of remaxol and reamberin for carbon tetrachloride-induced hepatic injury treatment in experiment. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. 2018;81(7):29–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-7-29-33>

Информация об авторах:

Саликова Анастасия Александровна  – старший преподаватель кафедры фармации ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-4853>, eLibrary SPIN: 5742-6939, AuthorID: 1065306

Плаксен Наталья Васильевна – к.м.н., доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6885-004X>, eLibrary SPIN: 5735-0618, AuthorID: 797637, Scopus Author ID: 12647658500

Устинова Любовь Викторовна – д.фарм.наук, доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0977-7353>, eLibrary SPIN: 2086-1049, AuthorID: 458525

Маняхин Артем Юрьевич – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории лекарственных растений ФГБУН «Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии» ДВО РАН, г. Владивосток, Российская Федерация; старший научный сотрудник Межведомственного научно-образовательного центра «Растительные ресурсы» ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет», г. Владивосток, Российская Федерация; технический директор компании Ningbo Excare Pharm Inc., г. Нинбо, Китай
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0682-2801>, eLibrary SPIN: 7315-3865, AuthorID: 609274, Scopus Author ID: 36192233600, WoS ResearcherID: F-7439-2017

Степачева Ольга Михайловна – старший преподаватель кафедры фармации ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2965-2163>

Васильева Елена Андреевна – к.х.н., научный сотрудник лаборатории химии природных хиноидных соединений ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова» ДВО РАН, г. Владивосток, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7526-026X>, eLibrary SPIN: 9207-2694, AuthorID: 876300, Scopus Author ID: 56375223800, WoS ResearcherID: B-9129-2014

Information about authors:

Anastasiya A. Salikova  – Senior Lecturer, Department of Pharmacy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-4853>, eLibrary SPIN: 5742-6939, AuthorID: 1065306

Natalya V. Plaksen – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pharmacy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6885-004X>, eLibrary SPIN: 5735-0618, AuthorID: 797637, Scopus Author ID: 12647658500

Lubov V. Ustinova – Dr. Sci. (Pharmaceutical Sciences), Associate Professor, Department of Pharmacy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0977-7353>, eLibrary SPIN: 2086-1049, AuthorID: 458525

Artem Yu. Manyakhin – Ph.D. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Medicinal Plants, Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Vladivostok, Russian Federation; Senior Researcher, Interdepartmental Scientific and Educational Center "Plant Resources" Vladivostok State University, Vladivostok, Russian Federation; Technical Director, Ningbo Excare Pharm Inc., Ningbo, China
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0682-2801>, eLibrary SPIN: 7315-3865, AuthorID: 609274, Scopus Author ID: 36192233600, WoS ResearcherID: F-7439-2017

Olga M. Stepacheva – Senior Lecturer, Department of Pharmacy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2965-2163>

Elena A. Vasileva – Cand. Sci. (Chemistry), Researcher, Laboratory of Natural Quinonoid Compounds Chemistry, G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Vladivostok, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7526-026X>, eLibrary SPIN: 9207-2694, AuthorID: 876300, Scopus Author ID: 56375223800, WoS ResearcherID: B-9129-2014

Участие авторов:

Саликова А. А. – участие в разработке концепции статьи, анализ литературы, проведение экспериментов *in vitro* и *in vivo*, статистическая обработка, написание и редактирование статьи;

Плаксен Н. В. – участие в разработке концепции статьи, проведение экспериментов *in vitro* и *in vivo*, критическая оценка с внесением ценного интеллектуального содержания, участие в окончательном утверждении версии статьи;

Устинова Л. В. – участие в разработке концепции статьи, критическая оценка с внесением ценного интеллектуального содержания, участие в окончательном утверждении версии статьи;

Маняхин А. Ю. – участие в разработке концепции статьи, анализ содержания фенольных соединений, редактирование текста статьи;

Степачева О. М. – участие в разработке концепции статьи, редактирование текста статьи;

Васильева Е. А. – участие в разработке концепции статьи, анализ содержания фенольных соединений, редактирование текста статьи.

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

Contribution of the authors:

Salikova A. A. – participation in developing the article's concept, literature analysis, conducting *in vitro* and *in vivo* experiments, statistical processing, writing, and editing the article;

Plaksen N. V. – participation in developing the article's concept, conducting *in vitro* and *in vivo* experiments, critical evaluation with the inclusion of valuable intellectual content, and participation in the final approval of the article's version;

Ustinova L. V. – participation in developing the article's concept, critical evaluation with the inclusion of valuable intellectual content, and participation in the final approval of the article's version;

Manyakhin A. Yu. – participation in developing the article's concept, analysis of phenolic compounds content, and editing of the article's text;

Stepacheva O. M. – participation in developing the article's concept and editing of the article's text;

Vasileva E. A. – participation in developing the article's concept, analysis of phenolic compounds content, and editing of the article's text.

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



Особенности клинического течения увеальной меланомы

А. Р. Осокин, М. А. Енгибарян, А. А. Шульга[✉], А. П. Меньшенина, И. В. Головинов,
Д. В. Ходакова, А. В. Галина, С. В. Гурова, Л. Н. Ващенко, А. В. Снежко

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

✉ slip.anka96@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Анализ клинической характеристики больных увеальной меланомой для определения особенностей течения заболевания.

Пациенты и методы. В исследование были включены 223 пациента с установленным диагнозом увеальной меланомы, проходивших обследование в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период с 2019 по 2024 г. Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, выполнена компьютерная томография орбит, органов грудной клетки и органов брюшной полости. С помощью методов стандартной описательной статистики были проанализированы данные пациентов с целью выявления соотношения следующих: пол, возраст, локализация новообразования и его размер, степень распространения первичной опухоли, метастазирование и клинические симптомы.

Результаты. В исследуемой группе количество пациентов мужского пола составило 92 человека (41,2 %), женского пола – 131 человек (58,8 %). Средний возраст всех пациентов составил $61,3 \pm 0,9$ года. Заболеваемость среди пациентов женского пола выше, чем мужского, особенно в возрасте от 60 до 74 лет. Наиболее часто встречаемая локализация увеальной меланомы – хориоидеи, что составило 85,6 % (191 пациент). Преобладали опухоли, распространенность которых соответствовала T_2 и T_3 – 70 (31,4 %) и 76 (34,1 %) человек соответственно. Средние и большие опухоли диагностированы у большего количества пациентов – 30,9 % и 40,4 % соответственно. Среди всех пациентов отдаленные метастазы были выявлены у 11,6 %. Основной очаг метастазирования – печень (61 %). В меньшей степени метастатическому поражению были подвержены легкие и кости (9–13 %), а также почки, надпочечники, поджелудочная железа и головной мозг (3–7 %). Выявлен широкий спектр симптомов и последствий распространения первичной опухоли.

Заключение. Разнообразие клинических симптомов при увеальной меланоме зависит от локализации и распространенности опухоли. Понимание особенностей развития заболевания и его проявлений способствует своевременной диагностике и эффективному лечению.

Ключевые слова:

увеальная меланома, заболеваемость, клинические характеристики, симптомы

Для цитирования: Осокин А. Р., Енгибарян М. А., Шульга А. А., Меньшенина А. П., Головинов И. В., Ходакова Д. В., Галина А. В., Гурова С. В., Ващенко Л. Н., Снежко А. В. Особенности клинического течения увеальной меланомы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(3): 42–52. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-4> EDN: QLXXCK

Для корреспонденции: Шульга Анна Александровна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра 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: slip.anka96@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>, eLibrary SPIN: 6457-4451, AuthorID: 1221869

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания №24 от 15.09.2023). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

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

Статья поступила в редакцию 18.04.2025; одобрена после рецензирования 29.07.2025; принята к публикации 27.08.2025.

© Осокин А. Р., Енгибарян М. А., Шульга А. А., Меньшенина А. П., Головинов И. В., Ходакова Д. В., Галина А. В., Гурова С. В., Ващенко Л. Н., Снежко А. В., 2025

Features of uveal melanoma clinical course

A. R. Osokin, M. A. Engibaryan, A. A. Shulga✉, A. P. Menshenina, I. V. Golovinov, D. V. Khodakova, A. V. Galina, S. V. Gurova, L. N. Vashchenko, A. V. Snezhko

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

✉ slip.anka96@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Analysis of the clinical characteristics of patients with uveal melanoma to determine the features of the disease course.

Patients and methods. The study included 223 patients with a diagnosis of uveal melanoma who were examined at the NMRC for Oncology, the Russian Federation Ministry of Health, in the period from 2019 to 2024. All patients underwent a standard ophthalmological examination, and computed tomography of the orbits, chest, and abdominal organs was performed. Using the methods of standard descriptive statistics, patient data were analyzed in order to identify the ratio of the following: gender, age, location of the neoplasm and its size, the degree of spread of the primary tumor, metastasis and clinical symptoms.

Results. In the study group, the number of male patients was 92 people (41.2 %) and female patients – 131 people (58.8 %). The average age of all patients was 61.3 ± 0.9 years. The incidence among female patients is higher than among male patients, especially at the age of 60 to 74 years. The most common localization of uveal melanoma is the choroid, which accounted for 85.6 % (191 patients). Tumors with degree of spread of T_2 and T_3 were predominant – 70 (31.4 %) and 76 (34.1 %) people, respectively. Medium and large tumors were diagnosed in a larger number of patients – 30.9 % and 40.4 %, respectively. Among all patients, distant metastases were detected in 11.6 %. The main site of metastasis is the liver (61 %). To a lesser extent, metastatic lesions were found in the lungs and bones (9–13 %), as well as the kidneys, adrenal glands, pancreas and brain (3–7 %). A wide range of symptoms and consequences of the spread of the primary tumor was revealed.

Conclusion. The variety of clinical symptoms in uveal melanoma depends on the location and extent of the tumor. Understanding the features of the development of the disease and its manifestations contributes to timely diagnosis and effective treatment.

Keywords:

uveal melanoma, incidence, clinical characteristics, symptoms

For citation: Osokin A. R., Engibaryan M. A., Shulga A. A., Menshenina A. P., Golovinov I. V., Khodakova D. V., Galina A. V., Gurova S. V., Vashchenko L. N., Snezhko A. V. Features of uveal melanoma clinical course. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(3): 42-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-4> EDN: QLXXCK

For correspondence: Anna A. Shulga – Junior Researcher at the testing laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: slip.anka96@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>, eLibrary SPIN: 6457-4451, AuthorID: 1221869

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 Biomedical Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 24 dated September 15, 2023). Informed consent was obtained from all participants in the study.

Funding: this work was not funded.

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

The article was submitted 18.04.2025; approved after reviewing 29.07.2025; accepted for publication 27.08.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Злокачественные опухоли глаза – это серьезное офтальмологическое заболевание с высоким риском осложнений, включая потерю зрения и угрозу жизни пациента [1]. Наиболее распространенными внутриглазными новообразованиями являются ретинобластома и увеальная меланома [2].

Увеальная меланома занимает первое место среди внутриглазных опухолей с низкими значениями средней годовой заболеваемости, которая составляет 5–10 случаев на миллион. Так, в странах Европы заболеваемость варьирует от 2 до 8 случаев на миллион населения в год, составляя примерно 3–5 % от меланом других локализаций [3, 4].

Увеальная меланома наиболее часто локализуется в сосудистой оболочке глаза (90 %), реже – в цилиарном теле (6 %) и радужной оболочке (4 %). Как и в случае с кожной меланомой, увеальная меланома образуется в меланоцитах, составляя 3–5 % меланоцитарных опухолей [5–7]. Однако увеальная меланома отличается от меланомы кожи своими молекулярно-генетическими свойствами. Так, онкогенные мутации в генах NRAS и BRAF, являющиеся основными при меланоме кожи, практически не встречаются при увеальной меланоме [8, 9].

К клиническим особенностям, которые способны повлиять на течение заболевания, относятся возраст пациента, диаметр и толщина опухоли, диффузная конфигурация опухоли, ее локализация, распространение и стадия [7, 10]. Увеальная меланома преимущественно диагностируется у пациентов среднего и старшего возраста, с пиком заболеваемости в период 55–60 лет [7, 11]. Случаи развития увеальной меланомы у детей наблюдаются нечасто, при этом врожденная форма заболевания регистрируется еще реже [12, 13].

Установлено, что возраст пациента положительно коррелирует с инвазивным потенциалом опухоли – чем старше пациент, тем больше вероятность появления отдаленных метастазов [14]. Около 30 % пациентов не имеют симптомов на момент постановки диагноза. Клинические симптомы в значительной степени обусловлены локализацией опухоли. Так, меланомы сосудистой оболочки длительное время могут протекать бессимптомно и обнаруживаться только при тщательном осмотре глазного дна по всем меридианам [15]. Поздняя диагностика увеальной меланомы обусловлена скудностью и неспецифичностью клинических проявлений заболевания, а также ограниченным осмотром глазного дна без оценки периферических участков при узком зрачке. Анализ заболеваемости и специфики клинических проявлений увеальной меланомы можно рассматривать в качестве важного фактора, способствующего

оптимизации диагностики офтальмоонкологических патологий и их последствий.

Цель исследования: анализ клинической характеристики больных увеальной меланомой для определения особенностей течения заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 2019 по 2024 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация) на обследовании находились 223 пациента с увеальной меланомой. Всем больным проведено стандартное офтальмологическое обследование, выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и органов брюшной полости с целью выявления метастатического поражения легких и печени. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполнялась при наличии неврологической симптоматики или жалоб со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Определение соответствия опухолевого процесса стадии Т было основано на данных, полученных до начала лечения при осмотре, различных техниках визуализации глаза, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ и МРТ орбит, и дополнялось сведениями, выявленными при хирургическом вмешательстве или полученными при исследовании операционного материала.

Статистический анализ

С помощью методов описательной статистики были проанализированы данные пациентов и выявлены соотношения значений следующих характеристик: возраст, пол, локализация новообразования, его размер, степень распространения первичной опухоли, а также процент метастазирования и симптомы различного рода. Показатели представлены в виде среднего значения со среднеквадратичной ошибкой среднего. Статистический анализ проводили в программе STATISTICA 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемой группе больных увеальной меланомой количество пациентов мужского пола составило 92 (41,2 %) человека, женского пола – 131 (58,8 %) человек. Средний возраст всех пациентов составил $61,3 \pm 0,9$ года, в группе пациентов мужского пола – $59,2 \pm 1,3$ лет, женского пола – $62,8 \pm 1,2$ года.

Распределение пациентов по возрастным категориям было основано на принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) классификации возрастных периодов жизни (табл. 1).

Исходя из результатов ранжирования по возрастам, установлено, что количество пациентов пожилого возраста явно превалирует над количеством пациентов других возрастных групп.

В представленном исследовании соотношение мужчин и женщин среди больных увеальной меланомой составило 1 : 1,4 и, в основном, обусловлено преобладанием женщин в 3 и 4 возрастных категориях.

Далее была проанализирована частота возникновения увеальной меланомы при различных локализациях (табл. 2).

Выявлено явное преобладание случаев увеальной меланомы, локализующихся изолированно в хориоидее (85,6 %), самая низкая встречаемость заболевания – в цилиарном теле (0,5 %).

Анализ распространенности первичной опухоли в соответствии с классификацией TNM показал, что наиболее часто были диагностированы новообразования, распространенность которых соответствовала

T₂ и T₃ – 70 (31,4 %) и 76 (34,1 %) человек соответственно (табл. 3).

В исследованной группе количество пациентов с отдаленными метастазами составило 26 (11,6 %) человек, при этом 77 % из них относятся к T₃ и T₄. Наибольшее число метастазов было выявлено в печени (61 %). Метастатическому поражению в меньшей степени были подвержены легкие и кости – 13 % и 9 % соответственно, а также другие органы – почки, надпочечники, поджелудочная железа и головной мозг (3–7 %).

Распределение пациентов по группам в зависимости от размера новообразования с учетом его диаметра и толщины проводили на основании классификации, представленной в клинических рекомендациях [16].

В исследовании преобладали пациенты со средними и большими опухолями, составившими 30,9 % и 40,4 % соответственно.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрастным и гендерным категориям
Table 1. Distribution of patients by age and gender

Возрастной диапазон, годы / Age range, years	Мужской пол, абс., % / Male, abs., %	Женский пол, абс., % / Female, abs., %	Итого, абс. % / Overall, abs., %
Молодой / Young (18–44)	11 (44 %)	14 (56 %)	25 (11,2 %)
Средний / Middle (45–59)	32 (51,6 %)	30 (48,4 %)	62 (27,8 %)
Пожилой / Elderly (60–74)	39 (37,5 %)	65 (62,5 %)	104 (46,6 %)
Старческий / Senile (75–90)	10 (31,25 %)	22 (68,75 %)	32 (14,4 %)
Итого / Overall	92	131	223

Таблица 2. Частота встречаемости увеальной меланомы различной локализации в исследуемой группе пациентов
Table 2. Frequency of uveal melanoma of various localization in the study group of patients

Локализация / Localization	Хориодея / Choroid	Цилиарное тело / Ciliary body	Радужка / Iris	Цилиохориоидальная / Ciliochoroidal	Иридоцилиарная / Iridociliary
Частота, абс. % / Frequency, abs. %	191 (85,6 %)	1 (0,5 %)	7 (3,1 %)	12 (5,4 %)	12 (5,4 %)

Таблица 3. Соотношение количества пациентов с разными стадиями распространения первичной опухоли в исследуемой группе
Table 3. The ratio of the number of patients with different stages of primary tumor spread in the study group

Критерий T / T criterion	Количество пациентов, абс. % / Number of patients, abs. %
T1	43 (19,2 %)
T2	70 (31,4 %)
T3	76 (34,1 %)
T4	34 (15,3 %)
Всего / Overall	223 (100 %)

Анализ клинических симптомов у больных увеальной меланомой из исследуемой группы показал, что у всех 223 пациентов (100 %) определялось ухудшение остроты зрения. При исследовании периферического зрения у 204 (91,5 %) человек выявлены скотомы – участки частичного или полного выпадения зрения в поле зрения глаза. У 7 пациентов с меланомами радужки ведущим клиническим признаком являлось наличие образования радужки практически черного цвета. У всех пациентов определялось вращение опухоли в дилатор зрачка с изменением его формы. В 6 из 7 случаев (85,7 %) случаев отмечено стойкое повышение внутриглазного давления. У 2 (28,6 %) пациентов развитие глаукомы сопровождалось появлением стойкого болевого синдрома.

Изолированное поражение цилиарного тела было диагностировано у одного больного. Опухоль протекала бессимптомно и была выявлена при осмотре угла передней камеры глаза по поводу развития дистрофии сетчатки у больного с гиперметропическим астигматизмом.

Увеальная меланома цилиохориоидальной и иридоцилиарной локализации наблюдалась у 24 человек. Ведущим клиническим симптомом в данных случаях являлось стойкое повышение внутриглазного

давления. У 9 (37,5 %) из 24 больных рост опухолевого узла вызвал дислокацию хрусталика и появление размытости зрения. У 7 (29,2 %) пациентов было диагностировано локальное помутнение хрусталика, что проявилось ухудшением зрения в клинической картине заболевания. Изменение формы зрачка различной степени выраженности отмечалось у 14 (58,3 %) человек. Практически у всех пациентов – в 22 (91,7 %) случаях определялась извитость и полнокровие эписклеральных вен в зоне роста опухоли. В 3 (12,5 %) случаях на склере определялся узел аспидно-черного цвета, свидетельствующий о прорастании опухолью белковой оболочки и выход за пределы глазного яблока. У одной пациентки определялось массивное прорастание опухолевых масс с заполнением просвета глазной щели и развитием тотального помутнения хрусталика (рис. 1).

Как уже было указано, преобладающее число пациентов характеризовались наличием опухоли с локализацией в хориоидее. В зоне экватора увеальная меланома локализовалась у 38 (19,9 %) из 191 пациента, в постэкваториальной зоне – у 153 (80,1 %) больных. Преимущественно определялась узловатая форма роста, диагностированная у 183 (95,8 %) пациентов. Диффузная форма роста увеальной меланомы с рас-

Таблица 4. Соотношение количества пациентов с различными размерами первичной опухоли в исследуемой группе
Table 4. The ratio of the number of patients with different sizes of primary tumors in the study group

Категория / Category	Количество пациентов, абс. % / Number of patients, abs. %
Малые / Small	64 (28,7 %)
Средние / Mean	69 (30,9 %)
Большие / Big	90 (40,4 %)
Всего / Overall	223 (100 %)



Рис. 1. Меланома радужки с прорастанием склеры T4 N0M0 с развитием вторичной глаукомы и катаракты, кл.гр.2.

Fig. 1. Iris melanoma with scleral germination T4 N0M0 with the development of secondary glaucoma and cataracts, cl.gr.2.

пространственным утолщением хориоидеи диагностирована у 8 (4,2 %) человек. Наряду с ухудшением зрения у всех пациентов отмечалось появление размытости контуров предметов, изменение их формы, метаморфопсии. Вторичная отслойка сетчатки, обусловленная процессами экссудации и транссудации, как из сосудов сетчатки, так и из опухолевых новообразованных сосудов, диагностирована у 107 (56 %) человек. Дистантная отслойка сетчатки определялась реже и выявлена у 57 (29,8 %) пациентов.

У всех пациентов с увеальной меланомой сосудистой оболочки определялись друзы и «поля оранжевого пигмента». Выраженность указанных симптомов коррелировала с размером опухоли. При увеальной меланоме больших размеров определялись участки некротических изменений в опухоли и пограничных структурах глаза. У 12 (6,3 %) пациентов определялось полное разрушение структур глазного яблока с распространением опухоли в орбитальную клетчатку, развитием деструкции костных стенок орбиты. В этих случаях ведущим клиническим симптомом являлось массивное кровотечение из распадающейся опухоли (рис. 2).

Среди пациентов с увеальной меланомой хориоидеи у 48 (25,1 %) пациентов определялся гемофтальм различной степени выраженности. Ухудшение прозрачности оптических средств глаза уменьшала возможности визуализации опухоли при офтальмоскопическом исследовании. Симптомы иридоциклита и увеита (среди случаев увеальной меланомы хориоидеи) отмечены у 17 (8,9 %) пациентов. Как правило, их возникновение обусловлено токсическим воздействием продуктов распада опухолевой ткани на структуры глазного яблока. Вторичная глаукома различной степени выраженности развилась у 106 (55,5 %) пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования клинических особенностей увеальной меланомы, описанные в большинстве источников, демонстрируют развитие заболевания в возрасте от 50 лет и старше, однако исследования из азиатских стран указывают на более ранний возраст постановки диагноза: в Китае – от 45 лет, в Японии – до 55 лет [7, 11, 17, 18]. Случаи начала заболевания в раннем возрасте были описаны у лиц с синдромом диспластического невуса, множественными невусами, глазным меланозом и веснушками [19].

Полученные данные по гендерному распределению пациентов соответствуют результатам работы российских исследователей по эпидемиологии увеальной меланомы, где соотношение мужчин и женщин составило 1 : 1,5 [20]. Однако различия в гендерных характеристиках так же, как и в возрастных, могут зависеть от исследуемого региона и от смертности мужского и женского населения в нем.

Результаты представленного исследования в значительной степени коррелируют с результатами работ, полученными в работе других исследователей. Так, в работе J. H. Kim и соавт. при ретроспективном анализе медицинских карт 226 пациентов наиболее распространенной первичной локализацией опухоли была хориоидея (97,3 %) [21]. В исследовании C. L. Shields и соавт. ($n = 8033$) выявлено 285 (4 %) случаев увеальной меланомы с локализацией опухоли в радужной оболочке, 492 (6 %) – в цилиарном теле и 7256 (90 %) – в хориоидее [22]. В зависимости от пораженного участка глаза увеальная меланома вызывает определенные симптомы, в связи с чем большинство клинических признаков определяются не только размером опухоли, но и ее расположением [7]. Увеальная меланома



Рис. 2. Распространение опухоли с разрушением структур глазного яблока и орбиты. А – вид спереди; Б – вид сбоку; В – макропрепарат после выполнения экзентерации орбиты.

Fig. 2. The spread of the tumor with the destruction of the structures of the eyeball and orbit. A – front view; Б – side view; В – macro preparation after exenteration of the orbit.

также может развиваться без каких-либо симптомов и диагностироваться при обычном офтальмологическом осмотре. Заболевание часто вызывает безболезненное искажение зрения и другие неспецифические визуальные симптомы [23]. Спектр остальных клинических симптомов достаточно широк и зависит, прежде всего, от локализации и распространенности опухоли. По мере роста опухоли пациенты отмечают размытость контуров предметов, появление вспышек перед глазами, снижение остроты зрения. Первыми проявлениями меланом радужки и цилиарного тела довольно часто являются признаки повышения внутриглазного давления [15].

Было выявлено, что увеличение размера опухоли на каждый миллиметр коррелирует с увеличением риска метастазирования на 5 % [22, 24]. Распространение опухоли за пределы глаза является неблагоприятным прогностическим фактором, встречающимся в 8–15 % случаев. Экстраокулярное распространение коррелирует с повышенной смертностью, это обусловлено высокой степенью агрессивности новообразования, а при локализации в заднем сегменте глаза – более поздней стадией заболевания на момент диагностики [25].

Выявленное многообразие клинических проявлений и практически неограниченное число сочетаний клинических симптомов различной степени выражен-

ности затрудняют своевременную постановку диагноза увеальной меланомы [26]. Результаты исследований показывают, что чем больше времени проходит от постановки диагноза до начала лечения пациентов с увеальной меланомой, тем выше риск отдаленных метастазов [27, 28]. При распространенных формах увеальной меланомы энуклеация и экзентерация орбиты являются безальтернативными хирургическими методами, обеспечивающими радикальное удаление злокачественного новообразования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлен широкий спектр клинических симптомов и осложнений, сопровождающих развитие увеальной меланомы. Важно отметить, что многообразие клинических симптомов и множество вариантов их сочетания затрудняют выявление малых форм увеальной меланомы, предопределяя неудовлетворительные результаты лечения пациентов, в частности, при диссеминации заболевания. Проведение тщательного офтальмологического обследования, а также анализ клинических характеристик способствуют своевременному выявлению специфического комплекса симптомов, что, в свою очередь, может помочь в разработке индивидуализированного подхода к лечению.

Список источников

1. Maheshwari A, Finger PT. Cancers of the eye. *Cancer Metastasis Rev.* 2018 Dec;37(4):677–690. <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9762-9>
2. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, Ferlay J. Cancer incidence in five continents Vol. XI. International Agency for Research on Cancer. 2022.
3. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al.; EUROCare Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology.* 2007 Dec;114(12):2309–2315. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.032>
4. Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Трепятаки Л. К., и др. Оказывает ли влияние изменение нейротрансмиттерного статуса мозга на рост перевивной меланомы? *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(4):94–101. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-94-101>
5. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer.* 2005 Mar 1;103(5):1000–1007. <https://doi.org/10.1002/cncr.20866>
6. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond).* 2017 Feb;31(2):241–257. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.275>
7. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Hondurilla N, Coca S, Álvarez-Mon M, Buján J, Teus MA. Update on uveal melanoma: Translational research from biology to clinical practice (Review). *Int J Oncol.* 2020 Dec;57(6):1262–1279. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5140>
8. Яровой А. А., Демидов Л. В., Левашов И. А., Назарова В. В., Яровая В. А. Кожная и увеальная меланома: сходства и различия. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(18):78–85.
9. Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Бондаренко О. К., Мироненко И. Н., Колесников В. Е., Дашков А. В. Клиническое наблюдение пациентки с первично-множественными злокачественными опухолями, включающими первично-множественную меланому. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2023;4(3):51–55. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-3-6>
10. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.* 2015 Feb;63(2):93–102. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.154367>

11. Саакян С. В., Амирян А. Г., Цыганков А. Ю. Особенности клинического течения и витальный прогноз при увеальной меланоме у пациентов молодого возраста. Вестник офтальмологии. 2013;129(6):4–9.
12. Singh AD, Schoenfield LA, Bastian BC, Aziz HA, Marino MJ, Biscotti CV. Congenital uveal melanoma? *Surv Ophthalmol*. 2016 Jan-Feb;61(1):59–64. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.07.005>
13. Яровой А. А., Алексеев А. С., Володин Д. П., Матяева А. Д., Яровая В. А. Увеальная меланомы у детей и подростков: особенности, клиническая картина и подходы к лечению по данным 30-летнего опыта. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО). 2025;12(1):20–26. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2025-12-1-20-26>
14. Wu SN, Qin DY, Zhu L, Guo SJ, Li X, Huang CH, et al. Uveal melanoma distant metastasis prediction system: A retrospective observational study based on machine learning. *Cancer Sci*. 2024 Sep;115(9):3107–3126. <https://doi.org/10.1111/cas.16276>
15. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Apr 9;6(1):24. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0158-0> Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jan 17;8(1):4. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00339-9>
16. Увеальная меланомы. Клинические рекомендации. Ассоциация врачей-офтальмологов, Ассоциация онкологов России, Ассоциация специалистов по проблемам меланомы, Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России». М., 2020.
17. Liu YM, Li Y, Wei WB, Xu X, Jonas JB. Clinical Characteristics of 582 Patients with Uveal Melanoma in China. *PLoS One*. 2015 Dec 8;10(12):e0144562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144562>
18. Sakamoto T, Sakamoto M, Yoshikawa H, Hata Y, Ishibashi T, Ohnishi Y, Inomata H. Histologic findings and prognosis of uveal malignant melanoma in Japanese patients. *Am J Ophthalmol*. 1996 Mar;121(3):276–283. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70275-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70275-2)
19. Al-Jamal RT, Kivelä T. Uveal melanoma among Finnish children and young adults. *J AAPOS*. 2014 Feb;18(1):61–66. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2013.11.006>
20. Гришина Е. Е., Лернер М. Ю., Гемджян Э. Г. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):321–325. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325>
21. Kim JH, Shin SJ, Heo SJ, Choe EA, Kim CG, Jung M, et al. Prognoses and Clinical Outcomes of Primary and Recurrent Uveal Melanoma. *Cancer Res Treat*. 2018 Oct;50(4):1238–1251. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.534>
22. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009 Aug;127(8):989–998. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.208>
23. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, Angelini G, Barisione G, Ferrini S, Pfeffer U. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 Mar;36(1):109–140. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9663-3>
24. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr;133(4):376–383. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.5395> Erratum in: *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr;133(4):493. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.0858> Erratum in: *JAMA Ophthalmol*. 2015 Sep;133(9):1096. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2843>
25. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology*. 2008 Oct;115(10):1778–1785. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.04.025>
26. Амирян А. Г., Панферова О. В., Саакян С. В. Неадекватная тактика ведения пациентов с увеальной меланомой (анализ трех клинических случаев). Голова и шея. 2021;9(3):67–71. <https://doi.org/10.25792/hn.2021.9.3.67-71>
27. Yuan Y, Jiang YC, Sun CK, Chen QM. Role of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical applications (Review). *Oncol Rep*. 2016 May;35(5):2499–2515. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4660>
28. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*. 2015 Dec;35 Suppl:S185–S198. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.004>

References

1. Maheshwari A, Finger PT. Cancers of the eye. *Cancer Metastasis Rev*. 2018 Dec;37(4):677–690. <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9762-9>
2. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, Ferlay J. Cancer incidence in five continents Vol. XI. International Agency for Research on Cancer. 2022.
3. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al.; EUROCARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2309–2315. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.032>
4. Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Trepitaki LK, et al. Does change in neurotransmitter brain status affect the growth of transplantable melanoma? Bulletin of Siberian Medicine. 2020;19(4):94–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-94-101>
5. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005 Mar 1;103(5):1000–1007. <https://doi.org/10.1002/cncr.20866>

6. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)*. 2017 Feb;31(2):241–257. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.275>
7. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Hondurilla N, Coca S, Álvarez-Mon M, Buján J, Teus MA. Update on uveal melanoma: Translational research from biology to clinical practice (Review). *Int J Oncol*. 2020 Dec;57(6):1262–1279. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5140>
8. Yarovoy AA, Demidov LV, Levashov IA, Nazarova VV, Yarovaya VA. Cutaneous and uveal melanoma: similarities and differences. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(18):78–85. (In Russ.).
9. Gevorkyan YuA, Soldatkina NV, Bondarenko OK, Mironenko IN, Kolesnikov VE, Dashkov AV. Clinical observation of patients with primary multiple malignant tumors, including primary multiple melanoma. *South Russian Journal of Cancer*. 2023;4(3):51–55. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-3-6>
10. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Feb;63(2):93–102. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.154367>
11. Saakian SV, Amirian AG, Tsygankov Alu. Clinical course and vital prognosis for uveal melanoma in young patients. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2013;129(6):4–9. (In Russ.).
12. Singh AD, Schoenfield LA, Bastian BC, Aziz HA, Marino MJ, Biscotti CV. Congenital uveal melanoma? *Surv Ophthalmol*. 2016 Jan-Feb;61(1):59–64. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.07.005>
13. Yarovoy AA, Alekseev AS, Volodin DP, Matyaeva AD, Yarovaya VA. Uveal melanoma in children and adolescents: clinical features and treatment approaches according to 30-years' experience. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2025;12(1):20–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2025-12-1-20-26>
14. Wu SN, Qin DY, Zhu L, Guo SJ, Li X, Huang CH, et al. Uveal melanoma distant metastasis prediction system: A retrospective observational study based on machine learning. *Cancer Sci*. 2024 Sep;115(9):3107–3126. <https://doi.org/10.1111/cas.16276>
15. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Apr 9;6(1):24. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0158-0> Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jan 17;8(1):4. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00339-9>
16. Uveal melanoma. Clinical guidelines. Association of Ophthalmologists, Association of Oncologists of Russia, Association of Melanoma Specialists, All-Russian public organization "Society of Ophthalmologists of Russia". Moscow, 2020. (In Russ.).
17. Liu YM, Li Y, Wei WB, Xu X, Jonas JB. Clinical Characteristics of 582 Patients with Uveal Melanoma in China. *PLoS One*. 2015 Dec 8;10(12):e0144562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144562>
18. Sakamoto T, Sakamoto M, Yoshikawa H, Hata Y, Ishibashi T, Ohnishi Y, Inomata H. Histologic findings and prognosis of uveal malignant melanoma in Japanese patients. *Am J Ophthalmol*. 1996 Mar;121(3):276–283. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70275-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70275-2)
19. Al-Jamal RT, Kivelä T. Uveal melanoma among Finnish children and young adults. *J AAPOS*. 2014 Feb;18(1):61–66. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2013.11.006>
20. Grishina EE, Lerner MYu, Gemdzian EG. Epidemiology of uveal melanomas in Moscow. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):321–325. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325>
21. Kim JH, Shin SJ, Heo SJ, Choe EA, Kim CG, Jung M, et al. Prognoses and Clinical Outcomes of Primary and Recurrent Uveal Melanoma. *Cancer Res Treat*. 2018 Oct;50(4):1238–1251. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.534>
22. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009 Aug;127(8):989–998. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.208>
23. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, Angelini G, Barisione G, Ferrini S, Pfeffer U. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 Mar;36(1):109–140. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9663-3>
24. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr;133(4):376–383. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.5395> Erratum in: *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr;133(4):493. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.0858> Erratum in: *JAMA Ophthalmol*. 2015 Sep;133(9):1096. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2843>
25. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology*. 2008 Oct;115(10):1778–1785. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.04.025>
26. Amiryan AH, Panpherova OV, Saakyan SV. Inadequate management of patients with uveal melanoma (analysis of three clinical cases). *Head and Neck*. 2021;9(3):67–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.25792/hn.2021.9.3.67-71>
27. Yuan Y, Jiang YC, Sun CK, Chen QM. Role of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical applications (Review). *Oncol Rep*. 2016 May;35(5):2499–2515. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4660>
28. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*. 2015 Dec;35 Suppl:S185–S198. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.004>

Информация об авторах:

Осокин Антон Романович – аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5472-8001>

Енгибарян Марина Александровна – д.м.н., доцент, 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>, eLibrary SPIN: 1764-0276, AuthorID: 318503, Scopus Author ID: 57046075800

Шульга Анна Александровна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0006-1125-2897>, eLibrary SPIN: 6457-4451, AuthorID: 1221869

Меньшенина Анна Петровна – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, eLibrary SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Головинов Игорь Викторович – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>, eLibrary SPIN: 6159-5123, AuthorID: 1163471

Ходакова Дарья Владиславовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, eLibrary SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056, ResearcherID: MCK-3167-2025

Галина Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, eLibrary SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594

Гурова Софья Валерьевна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, eLibrary SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Ващенко Лариса Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, Заслуженный врач Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>, eLibrary SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

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

Information about authors:

Anton R. Osokin – PhD student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5472-8001>

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

Anna A. Shulga – Junior Researcher at the testing laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>, eLibrary SPIN: 6457-4451, AuthorID: 1221869

Anna P. Menshenina – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher at the Department of Tumors of the Reproductive System, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, eLibrary SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Igor V. Golovinov – Junior Researcher at the testing laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>, eLibrary SPIN: 6159-5123, AuthorID: 1163471

Darya V. Khodakova – Junior Researcher at the testing laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, eLibrary SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056, ResearcherID: MCK-3167-2025

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

Sophia V. Gurova – Junior Researcher at the testing laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, eLibrary SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Larisa N. Vashchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>, eLibrary SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

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
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, eLibrary SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135

Участие авторов:

Осокин А. Р. – работа с базой данных, анализ полученного материала;
Енгибарян М. А. – анализ клинического материала, описание клинической картины;
Шульга А. А. – написание текста статьи;
Меньшенина А. П. – научное руководство, редактирование текста статьи;
Головинов И. В. – работа со списком литературы;
Ходакова Д. В. – графическое оформление статьи, редактирование текста;
Галина А. В. – участие в графическом оформлении статьи, статистическая обработка данных;
Гурова С. В. – техническое редактирование;
Вашченко Л. Н. – разработка дизайна работы;
Снежко А. В. – проверка итогового содержания.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Osokin A. R. – work with the database, analysis of the received material;
Engibaryan M. A. – analysis of clinical material, description of the clinical presentation;
Shulga A. A. – writing the text of the article;
Menshenina A. P. – scientific guidance, editing of the text of the article;
Golovinov I. V. – working with the list of references;
Khodakova D. V. – graphic design of the article, text editing;
Galina A. V. – participation in the graphic design of the article, statistical processing of data;
Gurova S. V. – technical editing;
Vashchenko L. N. – work design development;
Snezhko A. V. – work design development.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Исследование противоопухолевой активности трополона JO-122(2) на подкожных CDX-моделях рака

Д. В. Камлык, Д. В. Ходакова[✉], А. С. Гончарова, И. В. Головинов, А. В. Галина,
А. А. Шульга, С. В. Гурова

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

✉ KhodakovaDV@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучение противоопухолевого эффекта трополона 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона (JO-122(2)) в монотерапии и в комбинации с фторурацилом на подкожных CDX-моделях рака желудка.

Материалы и методы. Работа выполнена на самках мышей линии BALB/c Nude ($n = 32$) в возрасте 6–8 нед. CDX-модели созданы методом подкожного введения опухолевой культуры аденокарциномы желудка AGS человека в количестве 5×10^6 клеток на мышью. После того как опухолевые узлы достигли объема 70–100 мм³, животные были разделены на 4 группы (по 8 особей в каждой) так, чтобы разброс средних значений объема опухолевых узлов между ними был минимальным. Замеры опухолевых узлов выполняли два раза в неделю. Эффективность терапии оценивали с помощью торможения роста опухоли (ТРО, %). Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 12. Для оценки различий между опытными и контрольной группами использовали U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В результате эксперимента получены подкожные CDX-модели аденокарциномы желудка. На них установлено, что применение JO-122(2) в монотерапии статистически значимо не влияло на рост опухолевых узлов. Наибольшую противоопухолевую активность наблюдали в группе с комбинированным лечением (JO-122(2) + 5-фторурацил). Среднее значение объемов опухолевых узлов на конец эксперимента (29-е сутки после начала лечения) в этой группе составило $513,98 \pm 56,50$ мм³, тогда как в контрольной группе – $915,08 \pm 49,93$ мм³. При сравнении показателей роста опухолей между группами с монотерапией 5-фторурацилом и комбинированным лечением установлены статистически значимые отличия (с 22-го дня эксперимента). Также в группе с комбинацией препаратов отмечено наибольшее значение ТРО – 43,83 %.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о более эффективном противоопухолевом действии на моделях аденокарциномы желудка при использовании трополона в комбинации с цитостатиком. Это свидетельствует о перспективности данного соединения и возможности для продолжения его исследования.

Ключевые слова:

рак желудка, трополоны, CDX-модели, противоопухолевая активность, иммунодефицитные мыши, BALB/c Nude

Для цитирования: Камлык Д. В., Ходакова Д. В., Гончарова А. С., Головинов И. В., Галина А. В., Шульга А. А., Гурова С. В. Исследование противоопухолевой активности трополона JO-122(2) на подкожных CDX-моделях рака. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(3): 53–60. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-5> EDN: RIZKRC

Для корреспонденции: Ходакова Дарья Владиславовна – научный сотрудник испытательного лабораторного центра 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: KhodakovaDV@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, eLibrary SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056, WoS ResearcherID: MCK-3167-2025

Соблюдение этических стандартов: при выполнении данного исследования все манипуляции с лабораторными животными проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» (протокол №7/225 от 6 сентября 2024 г.).

Финансирование: финансирование данной работы проводилось в рамках государственного задания «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорригирующими свойствами на моделях *in vitro* и *in vivo*».

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

Статья поступила в редакцию 18.03.2025; одобрена после рецензирования 09.07.2025; принята к публикации 27.08.2025.

Antitumor activity of tropolone JO-122(2) in subcutaneous CDX models of cancer

D. V. Kamlyk, D. V. Khodakova✉, A. S. Goncharova, I. V. Golovinov, A. V. Galina, A. A. Shulga, S. V. Gurova

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

✉ KhodakovaDV@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. The present study investigates the antitumour effect of tropolone 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone (JO-122(2)) in monotherapy and in combination with fluorouracil in subcutaneous CDX models of gastric cancer.

Materials and methods. The experimental work was conducted on female BALB/c Nude mice ($n = 32$), with ages ranging from 6 to 8 weeks. The CDX models were created by subcutaneous administration of a tumor culture of human gastric adenocarcinoma (AGS) in a dose of 5×10^6 cells per mouse. After the tumors reaching a volume of 70–100 mm³, the animals were divided into four groups of eight individuals each, with the objective of ensuring minimal variation in the mean tumor node volume between groups. The efficacy of the therapeutic intervention was evaluated by measuring the inhibition of tumor growth (TGI %). The statistical data processing was performed using the Microsoft Excel 2013 and STATISTICA 12 software packages. The Mann–Whitney U test was utilized to evaluate the disparities between the experimental and control groups. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Consequently, subcutaneous CDX models of gastric adenocarcinoma were obtained. The study demonstrated that the administration of JO-122(2) as a monotherapy did not result in a statistically significant impact on the growth of tumor nodes. The most significant antitumor activity was observed in the group administered combination therapy (JO-122(2) + 5-fluorouracil). The mean value of tumor node volumes at the conclusion of the experiment (on day 29 after the commencement of treatment) in this group was 513.98 ± 56.50 mm³, whereas in the control group it was 915.08 ± 49.93 mm³. A comparison of tumor growth rates between the groups receiving 5-fluorouracil monotherapy and combination therapy revealed statistically significant differences as early as the 22nd day of the experiment. Furthermore, the highest TPO value was observed in the group administered the combination of drugs, at 43.83 %.

Conclusion. The results demonstrated a more effective antitumor effect on gastric adenocarcinoma models when tropolone was used in combination with a cytostatic. This finding suggests the potential for further investigation into the properties of this compound and the possibility of extending its study.

Keywords:

gastric cancer, tropolones, CDX model, antitumor activity, immunodeficient mice, BALB/c Nude

For citation: Kamlyk D. V., Khodakova D. V., Goncharova A. S., Golovinov I. V., Galina A. V., Shulga A. A., Gurova S. V. Antitumor activity of tropolone JO-122(2) in subcutaneous CDX models of cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(3): 53-60. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-5> EDN: RIZKRC

For correspondence: Darya V. Khodakova – Research Associate at the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: KhodakovaDV@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, eLibrary SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056, WoS ResearcherID: MCK-3167-2025

Compliance with ethical standards: All manipulations with laboratory animals during this study were carried out in accordance with the "Rules for conducting work using experimental animals". The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (protocol No. 7/225 dated September 6, 2024).

Funding: funding for this work was provided within the framework of the state assignment "Search for natural and synthetic secondary plant metabolites with antitumor and immunoreactive properties in *in vitro* and *in vivo* models".

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 18.03.2025; approved after reviewing 09.07.2025; accepted for publication 27.08.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. По данным GLOBOCAN, число новых случаев злокачественных опухолей, диагностированных в 2022 г., составило более 20 млн и, согласно прогнозам, число новых случаев онкологических заболеваний к 2050 г. значительно возрастет и составит 35 млн [1].

Рак желудка – это один из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований, он занимает пятое место по заболеваемости и четвертое место по смертности среди пациентов обоих полов во всем мире. Глобальная заболеваемость раком желудка демонстрирует широкие географические различия. Так, самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются в Северо-Восточной Азии, Южной и Центральной Америке, Восточной Европе. Наименьшая распространенность заболевания отмечается в Западной Европе, странах Африки к югу от Сахары, Австралии и Северной Америке [1, 2].

В России динамика заболеваемости раком желудка имеет тенденцию к снижению: 26 и 23 случая на 100 тыс. населения в 2013 и в 2023 годах соответственно [3]. Несмотря на это, рак желудка по-прежнему остается актуальной проблемой онкологии, и очевидна необходимость поиска новых терапевтических средств.

Трополоны являются ароматическими небензидными соединениями, обладающими широким спектром биологических активностей, в том числе и противоопухолевой. Так, в исследовании L. M. Balsa и соавт. при использовании устойчивого комплекса меди с трополоном 2-гидрокси-2,4,6-циклогепта-триен-1-он было отмечено его противоопухолевое действие в отношении клеток рака молочной железы человека MCF-7 и MDA-MB-231 [4]. В работе E. A. Gusakov и соавт. показана антипролиферативная активность производных 2-хинолил-1,3-трополона на шести опухолевых линиях клеток человека (рак легких – A549 и H441, рак яичников – OVCAR-3 и OVCAR-8, рак толстой кишки – HCT 116 и рак поджелудочной железы – Panc-1) [5]. Также проводились эксперименты *in vivo* на одном из наиболее изученном представителе трополонов – хинокитиоле (β-туйплицине). В исследовании P. S. Wu и соавт. мышам через хвостовую вену вводили опухолевые клетки меланомы (B16F10) и рака толстой кишки (CT26), инкубированные с хинокитиолом (опытные группы) или без него (контроль). Продemonстрировано, что предварительная обработка трополоном опухолевых клеток подавляет образование метастазов в легких, а также увеличивает продолжительность жизни животных [6]. Эти результаты показывают, что вещества

трополонового ряда являются перспективными ингибиторами опухолевого роста.

Исследуемое вещество 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон (JO-122(2)) ранее тестировалось *in vitro* на клеточных культурах аденокарциномы желудка AGS [7], рака легкого H1299 и рака кожи A431 [8]. В результате работ показано, что JO-122(2) при различном времени инкубации проявляет выраженный цитотоксический эффект на все три клеточные культуры [7, 8].

Цель исследования: изучение противоопухолевого эффекта трополона 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона (JO-122(2)) в монотерапии и в комбинации с фторурацилом на подкожных CDX-моделях рака желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали трополон JO-122(2), который представляет собой порошок желтого цвета, синтезированный в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). Структурная формула JO-122(2) представлена на рис. 1.

Для создания CDX-моделей использовали опухолевую культуру аденокарциномы желудка AGS человека (#C0023004; «AddexBio», США). Культуру вводили подкожно в правый бок мышам линии BALB/c Nude в возрасте 6–8 нед. и массой 20–25 г ($n = 32$) в количестве 5×10^6 клеток на мышь в объеме 0,2 мл питательной среды DMEM («Gibco», США). Животных содержали в SPF-зоне вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в системе индивидуально-вентилируемых клеток (ИБК) при температуре 21–24 °C и влажности воздуха в помещениях 40–70 %. Режим день/ночь составлял 12/12 часов. Предоставляемые животным *ad libitum* корм и воду предварительно автоклавировали.

Взвешивание животных и замеры опухолевых узлов выполняли два раза в неделю в течение месяца. Объем опухолевых узлов вычисляли по формуле:

$$V = LW^2/2,$$

где L и W – линейные размеры опухоли (длина и ширина, соответственно).

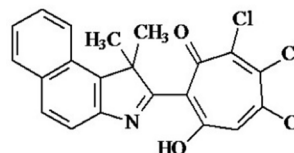


Рис. 1. Структурная формула трополона JO-122(2)

Fig. 1. Structural formula of tropolone JO-122(2)

После того как опухолевые узлы достигали объема 70–100 мм³, животных распределяли на 4 группы таким образом, чтобы разброс средних значений объема опухолевых узлов между ними был минимальным. Исследуемое вещество JO-122(2) животным первой группы вводили перорально с помощью зонда в 1 % крахмальном клейстере в дозе 20 мг/кг 3 раза в неделю, а животным второй группы – 5-фторурацил внутривентрально в виде раствора в дозе 25 мг/кг 2 раза в неделю. В третьей группе мыши получали комбинацию препаратов в таких же дозах. В контрольной группе животным в объеме 200 мл вводили 0,9 % NaCl внутривентрально 2 раза в неделю

и 1 % крахмальный клейстер перорально 3 раза в неделю (табл. 1). Вещества вводили в течение 4 нед.

Эффективность лечения вычисляли по формуле торможения роста опухоли (ТРО):

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

где V_k и V_o – средний объем опухоли (мм³) в контрольной и в сравниваемой опытной группе соответственно.

Статистический анализ

Полученные данные проанализированы при помощи пакета программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 12. Сравнительный анализ результатов

Таблица 1. Дизайн эксперимента по изучению противоопухолевого эффекта JO-122(2)
Table 1. Design of the experiment for the study of the antitumor effect of JO-122(2)

Группы / Group	Препарат(ы) / Preparation(s)	Доза / Dose	Режим введения / Mode of administration	Способ введения / Route of administration	Количество животных / Number of animals
1-я	JO-122(2)	20 мг/кг / 20 mg/kg	3 раза в неделю (Пн, Ср, Пт) / 3 times a week (Mon, Wed, Fri)	Перорально / Orally	8
2-я	5-FU	25 мг/кг / 25 mg/kg	2 раза в неделю (Пн, Чт) / 2 times a week (Mon, Thu)	Внутривентрально / Intraperitoneally	8
3-я	JO-122(2)	20 мг/кг / 20 mg/kg	3 раза в неделю (Пн, Ср, Пт) / 3 times a week (Mon, Wed, Fri)	Перорально / Orally	8
	5-FU	25 мг/кг / 25 mg/kg	2 раза в неделю (Пн, Чт) / 2 times a week (Mon, Thu)	Внутривентрально / Intraperitoneally	8
4-я	0,9 % NaCl	–	2 раза в неделю (Пн, Чт) / 2 times a week (Mon, Thu)	Перорально / Orally	8
	Крахмальный клейстер / Starch paste	–	3 раза в неделю (Пн, Ср, Пт) / 3 times a week (Mon, Wed, Fri)	Внутривентрально / Intraperitoneally	8

Таблица 2. Динамика изменения средних объемов опухолевых узлов в исследуемых группах
Table 2. Dynamics of changes in average tumor node volumes in the study groups

Группа / Group	День после начала лечения / Day after the start of treatment								
	1	4	8	11	15	18	22	25	29
Объем опухоли (мм ³) ± SD / Tumor volume (mm ³) ± SD									
5-FU	87,65 ± 9,14	98,24 ± 11,03	113,51 ± 21,21	165,61 ± 41,29	203,64 ± 36,06	303,07 ± 54,21	415,43 ± 71,69*	581,97 ± 68,70*	635,43 ± 65,79*
JO-122(2)	87,90 ± 9,25	100,09 ± 11,39	133,48 ± 20,51	182,20 ± 30,83	225,05 ± 46,96	329,03 ± 57,06	531,61 ± 73,23**	727,83 ± 64,38**	865,41 ± 56,76**
5-FU+ JO-122(2)	86,29 ± 9,92	88,31 ± 23,22	104,03 ± 21,48	131,05 ± 41,06	183,71 ± 36,45	264,16 ± 38,05*	309,54 ± 74,14* **	445,87 ± 60,20* **	513,98 ± 56,50* **
Контроль / Control	86,36 ± 11,18	101,92 ± 18,46	127,87 ± 20,45	171,23 ± 35,95	231,97 ± 41,39	364,31 ± 68,34	553,55 ± 26,83	800,10 ± 65,52	915,08 ± 49,93

* – различия являются статистически значимыми при $p < 0,05$ по сравнению с контролем / differences are statistically significant at $p < 0.05$ compared to the control; ** – различия являются статистически значимыми при $p < 0,05$ по сравнению с монотерапией 5-FU / differences are statistically significant at $p < 0.05$ compared with 5-FU monotherapy.

опытных групп и контрольной проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни. Значения вероятности $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (SD).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что на 29-й день эксперимента средние объемы опухолевых узлов составили: $915,08 \pm 49,93 \text{ мм}^3$ – в контрольной группе, $513,98 \pm 56,50 \text{ мм}^3$ – в группе, получавшей комбинацию препаратов, $635,43 \pm 65,79 \text{ мм}^3$ и $865,41 \pm 56,76 \text{ мм}^3$ – в группах монотерапии 5-FU и JO-122(2) соответственно. При сравнении данных статистически значимые отличия от значений контрольной группы наблюдали в группах с лечением 5-FU (с 22-го дня эксперимента) и JO-122(2) + 5-FU (с 18-го дня эксперимента). Объемы опухолевых узлов в группах контроля и монотерапии трополоном JO-122(2) значимо не отличались на протяжении всего исследования. При сравнении показателей роста опухолей с группой мышей, которым вводили только цитостатик, обнаружены статистически значимые отличия (с 22-го дня эксперимента) в группах с лечением JO-122(2) и JO-122(2) + 5-FU. Данные, демонстрирующие динамику роста опухолевых узлов, представлены в табл. 2.

Средняя масса тела животных в каждой группе менялась не более, чем на $\pm 7\%$ в течение эксперимента.

При определении ТРО наибольшее значение получено в группе, получавшей комбинацию препаратов – 43,83 %; в группе с введением трополона JO-122(2) наблюдали наименьшее значение ТРО – 5,43 %. В группе с монотерапией 5-фторурацила ТРО составило 30,56 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трополоны – перспективные соединения, которые во многих работах показали свою противоопухолевую эффективность [4, 6, 9].

Полученные нами данные продемонстрировали, что эффективность комбинированной терапии 5-FU и JO-122(2) превосходит монотерапию в эксперименте на животных. Схожие результаты получены и описаны в статье Y. J. Ni и соавт. [10]. На первом

этапе работы было установлено, что при обработке опухолевых культур (B16F10 и CT26) хинокитиолом в комбинации с 5-FU значительно усиливается гибель клеток по сравнению с необработанными клетками. На втором этапе, для подтверждения результатов *in vitro*, авторы провели эксперименты *in vivo* с использованием опухолевых мышинных моделей. Группы, в которых лечение проводилось монотерапией хинокитиолом и низкими дозами 5-FU, не вызвали существенного снижения роста опухоли по сравнению с контрольными мышами. Однако комбинированная терапия значительно подавила рост опухоли. ТРО составил 52,79 % в модели B16F10 и 59,96 % в модели CT26 [10]. Помимо этого, результаты исследования согласуются с данными, полученными нами ранее в работе по изучению противоопухолевого эффекта JO-122(2) на подкожных PDX-моделях аденокарциномы желудка [11]. Было показано, что трополон в монотерапии не проявляет значимого противоопухолевого эффекта в отношении опухолевых клеток. Однако при комбинированном лечении с 5-FU, JO-122(2) оказывает значимый противоопухолевый эффект в отношении подкожных ксенографтов. ТРО в этой группе животных составил 52,73 % против 27,32 % при лечении 5-FU в монотерапии.

К предполагаемым механизмам действия трополонов относятся: активация каспазозависимого апоптоза, подавление антиапоптотических белков (например, Bcl-2), остановка клеточного цикла под действием белка p53 [9]. Эти результаты указывают на то, что трополоны могут ингибировать пролиферацию опухолевых клеток за счет повышения их восприимчивости к 5-FU. Однако механизмы, лежащие в основе увеличения эффективности комбинированной терапии трополона с 5-FU, требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон на подкожных CDX-моделях рака желудка при комбинированном лечении с 5-FU оказывает более высокий противоопухолевый эффект в отличие от монотерапии, что свидетельствует о перспективности дальнейших исследований его влияния в комбинации с препаратами стандартной терапии.

Список источников

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

2. Inoue M. Epidemiology of gastric cancer-changing trends and global disparities. *Cancers (Basel)*. 2024 Aug 24;16(17):2948. <https://doi.org/10.3390/cancers16172948>
3. Злокачественные новообразования в России в 2023 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: 08.07.2025.
4. Balsa LM, Ruiz MC, Santa Maria de la Parra L, Baran EJ, León IE. Anticancer and antimetastatic activity of copper(II)-tropolone complex against human breast cancer cells, breast multicellular spheroids and mammospheres. *J Inorg Biochem*. 2020 Mar;204:110975. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110975>
5. Gusakov EA, Topchu IA, Mazitova AM, Dorogan IV, Bulatov ER, Serebriiskii IG, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives as new anti-cancer agents. *RSC Adv*. 2021;11(8):4555–4571. <https://doi.org/10.1039/d0ra10610k>
6. Wu PS, Weng JR, Chiu SH, Wu LH, Chen PH, Wang YX, et al. Hinokitiol reduces tumor metastasis by regulating epithelial cell adhesion molecule via protein kinase-B/mammalian target of rapamycin signaling pathway. *Am J Cancer Res*. 2025 Jan 15;15(1):59–68. <https://10.62347/UZFZ9554>
7. Ходакова Д. В., Власов С. Н., Филиппова С. Ю., Гончарова А. С., Шульга А. А., Головинов И. В., и др. Исследование цитотоксического действия 2-(1,1-диметил-1hбензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на опухолевой культуре человеческой аденокарциномы желудка. *Современные проблемы науки и образования*. 2024;(3). <https://doi.org/10.17513/spno.33440>
8. Минкин В. И., Кит О. И., Саяпин Ю. А., Максимов А. Ю., Гончарова А. С., Гусаков Е. А., и др. ЮФУ и ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава, патентообладатели. 2-(1,1-Диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон, обладающий цитотоксической активностью по отношению к культуре клеток рака кожи A431 и рака легкого H1299. Патент РФ RU 2810581 C1. 8 нояб 2023.
9. Chen HY, Cheng WP, Chiang YF, Hong YH, Ali M, Huang TC, et al. Hinokitiol Exhibits Antitumor Properties through Induction of ROS-Mediated Apoptosis and p53-Driven Cell-Cycle Arrest in Endometrial Cancer Cell Lines (Ishikawa, HEC-1A, KLE). *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 31;22(15):8268. <https://doi.org/10.3390/ijms22158268>
10. Ni YJ, Huang ZN, Li HY, Lee CC, Tyan YC, Yang MH, et al. Hinokitiol impedes tumor drug resistance by suppressing protein kinase B/mammalian targets of rapamycin axis. *J Cancer*. 2022 Mar 14;13(6):1725–1733. <https://10.7150/jca.69449>
11. Камлык Д. В., Ходакова Д. В., Колесников В. Е., Снежко А. В., Колесников Е. Н., Гурова С. В., и др. Оценка противоопухолевой эффективности 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона in vivo. *Современные проблемы науки и образования*. 2025;3. <https://doi.org/10.17513/spno.34062>

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Inoue M. Epidemiology of gastric cancer-changing trends and global disparities. *Cancers (Basel)*. 2024 Aug 24;16(17):2948. <https://doi.org/10.3390/cancers16172948>
3. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024, 276 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. Accessed: 08.07.2025.
4. Balsa LM, Ruiz MC, Santa Maria de la Parra L, Baran EJ, León IE. Anticancer and antimetastatic activity of copper(II)-tropolone complex against human breast cancer cells, breast multicellular spheroids and mammospheres. *J Inorg Biochem*. 2020 Mar;204:110975. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110975>
5. Gusakov EA, Topchu IA, Mazitova AM, Dorogan IV, Bulatov ER, Serebriiskii IG, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives as new anti-cancer agents. *RSC Adv*. 2021;11(8):4555–4571. <https://doi.org/10.1039/d0ra10610k>
6. Wu PS, Weng JR, Chiu SH, Wu LH, Chen PH, Wang YX, et al. Hinokitiol reduces tumor metastasis by regulating epithelial cell adhesion molecule via protein kinase-B/mammalian target of rapamycin signaling pathway. *Am J Cancer Res*. 2025 Jan 15;15(1):59–68. <https://10.62347/UZFZ9554>
7. Khodakova DV, Vlasov SN, Filippova SYu, Goncharova AS, Shulga AA, Golovinov IV, et al. Study of the cytotoxic effect of 2-(1,1-dimethyl-1h-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone on the tumor culture of human gastric adenocarcinoma. *Modern Problems of Science and Education*. 2024;(3). (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.33440>

8. Minkin VI, Kit OI, Saiapin IA, Maksimov AY, Goncharova AS, Gusakov EA, et al.; inventor; Southern Federal University, National Medical Research Centre for Oncology, assignee. 2-(1,1-dimethyl-1h-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone, which has cytotoxic activity against a431 skin cancer and h1299 lung cancer cell cultures. Russian Federation Patent RU 2810581 C1. 8 Nov 2023. (In Russ.)
9. Chen HY, Cheng WP, Chiang YF, Hong YH, Ali M, Huang TC, et al. Hinokitiol Exhibits Antitumor Properties through Induction of ROS-Mediated Apoptosis and p53-Driven Cell-Cycle Arrest in Endometrial Cancer Cell Lines (Ishikawa, HEC-1A, KLE). *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 31;22(15):8268. <https://doi.org/10.3390/ijms22158268>
10. Ni YJ, Huang ZN, Li HY, Lee CC, Tyan YC, Yang MH, et al. Hinokitiol impedes tumor drug resistance by suppressing protein kinase B/mammalian targets of rapamycin axis. *J Cancer*. 2022 Mar 14;13(6):1725–1733. <https://10.7150/jca.69449>
11. Kamlyk DV, Khodakova DV, Kolesnikov VE, Snezhko AV, Kolesnikov EN, Gurova SV, et al. Evaluation of the antitumor efficacy of 2-(1,1-dimethyl-1h-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in vivo. *Modern Problems of Science and Education*. 2025;3. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.34062>

Информация об авторах:

Камлык Дмитрий Вячеславович – аспирант отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7432-9420>

Ходакова Дарья Владиславовна ✉ – научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, eLibrary SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056, WoS ResearcherID: MCK-3167-2025

Гончарова Анна Сергеевна – к.б.н., заведующая испытательным лабораторным центром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, eLibrary SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 57215862139

Головинов Игорь Викторович – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>, eLibrary SPIN: 6159-5123, AuthorID: 1163471

Галина Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, eLibrary SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594

Шулга Анна Александровна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>, eLibrary SPIN: 6457-4451, AuthorID: 1221869

Гурова Софья Валерьевна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, eLibrary SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Information about authors:

Dmitry V. Kamlyk – postgraduate student of the Department of Abdominal Oncology No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7432-9420>

Darya V. Khodakova ✉ – Research Associate at the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, eLibrary SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056, WoS ResearcherID: MCK-3167-2025

Anna S. Goncharova – Cand. Sci. (Biology), Head of the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, eLibrary SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 57215862139

Igor V. Golovinov – Junior Researcher at the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>, eLibrary SPIN: 6159-5123, AuthorID: 1163471

Anastasiya V. Galina – Junior Researcher at the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, eLibrary SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594

Anna A. Shulga – Junior Researcher at the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>, eLibrary SPIN: 6457-4451, AuthorID: 1221869

Sophia V. Gurova – Junior Researcher at the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, eLibrary SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Участие авторов:

Камлык Д. В. – экспериментальная часть исследования;
Ходакова Д. В. – написание текста статьи;
Гончарова А. С. – концепция и дизайн исследования;
Головинов И. В. – анализ и интерпретация данных;
Галина А. В. – редактирование рукописи;
Шульга А. А. – оформление таблицы и рисунков;
Гурова С. В. – сбор и оформление библиографии.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kamlyk D. V. – experimental part of the study;
Khodakova D. V. – writing the text of the article;
Goncharova A. S. – concept and design of the study;
Golovinov I. V. – data analysis and interpretation;
Galina A. V. – editing the manuscript;
Shulga A. A. – design of tables and figures;
Gurova S. V. – collection and preparation of bibliography.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Подходы к лечению при легочных метастазах колоректального рака

Я. Ю. Кохановская[✉], А. С. Фатьянова, Е. А. Тарабрин, И. В. Решетов

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

✉ ikoncoderm@gmail.com

Аннотация

Легочные метастазы колоректального рака (КРР) представляют значимую клиническую проблему, требующую мультидисциплинарного подхода при определении тактики лечения. На сегодняшний день не существует прогностических шкал и алгоритмов, позволяющих стратифицировать пациентов с метастатическим поражением легких и отдать предпочтение хирургическому лечению, системной или лучевой терапии.

Цель исследования. Систематизировать данные о методах лечения при легочных метастазах КРР и оценить влияние прогностических факторов на показатели выживаемости в данной когорте пациентов.

Материалы и методы. Проведен анализ публикаций за 2000–2025 гг. в базах PubMed, Google Scholar с использованием ключевых слов: «колоректальный рак», «легочные метастазы», «торакоскопическая хирургия», «стереотаксическая лучевая терапия», «циркулирующая опухолевая ДНК». Исключены исследования, не соответствующие теме, дублирующиеся данные и работы, посвященные метастатическому поражению легких при других нозологиях.

Результаты. На результаты лечения в группе пациентов с легочными метастазами КРР существенное влияние оказывает множество характеристик опухоли. Среди них можно выделить количество метастатических очагов, наличие или отсутствие пораженных медиастинальных лимфатических узлов и уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА). Прогностически неблагоприятным фактором является метастатическое поражение печени в анамнезе и мутации KRAS/BRAF. Локализация первичной опухоли среди пациентов с олигометастатическим КРР также значима: левосторонняя локализация первичной опухоли характеризуется лучшими показателями общей выживаемости, чем при правостороннем поражении.

Заключение. Хирургическая резекция при легочных метастазах является стандартом лечения в группе пациентов с олигометастатическим КРР. Терапевтическая тактика по каждому отдельному случаю должна определяться мультидисциплинарной командой с учетом биологических и генетических особенностей опухоли. При наличии факторов негативного прогноза адъювантная системная терапия способна улучшить отдаленные результаты лечения. Современные подходы лечения при легочных метастазах основаны на данных ретроспективных исследований, что подчеркивает необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований и важность разработки стандартизованных алгоритмов.

Ключевые слова:

метастатический колоректальный рак, торакоскопическая хирургия, легочные метастазы, стереотаксическая лучевая терапия, молекулярно-генетическое исследование, системная терапия, таргетная терапия

Для цитирования: Кохановская Я. Ю., Фатьянова А. С., Тарабрин Е. А., Решетов И. В. Подходы к лечению при легочных метастазах колоректального рака. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(3): 61–70. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-6> EDN: TOAYFJ

Для корреспонденции: Кохановская Яна Юрьевна – ординатор 2-го года обучения кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 119991, Российская Федерация, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: ikoncoderm@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-0923>, eLibrary SPIN: 1346-6767, AuthorID: 1197714

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 06.05.2025; одобрена после рецензирования 05.08.2025; принята к публикации 27.08.2025.

Therapeutic approaches to pulmonary metastases in colorectal cancer

I.Yu. Kokhanovskaia✉, A. S. Fatyanova, E. A. Tarabrin, I. V. Reshetov

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

✉ ikoncoderm@gmail.com

Abstract

Pulmonary metastases of colorectal cancer (CRC) represent a significant clinical problem that requires a multidisciplinary approach in determining treatment tactics. To date, there are no prognostic scales and algorithms that make it possible to stratify patients with metastatic lung damage and give preference to surgical treatment, systemic or radiotherapy.

Purpose of the study. To systematize data on treatment methods for pulmonary metastases of CRC and to evaluate the influence of prognostic factors on survival rates in this cohort of patients.

Materials and methods. The analysis of publications for 2000–2025 in the PubMed and Google Scholar databases was carried out using the keywords: "colorectal cancer", "pulmonary metastases", "thoracoscopic surgery", "stereotactic radiation therapy", "circulating tumor DNA". Studies that do not correspond to the topic, duplicate data, and work on metastatic lung damage in other nosologies are excluded.

Results. The results of treatment in the group of patients with pulmonary metastases of CRC are significantly influenced by many characteristics of the tumor. These include the number of metastatic foci, the presence or absence of affected mediastinal lymph nodes, and the level of cancer-embryonic antigen (CEA). A prognostically unfavorable factor is a history of metastatic liver damage and KRAS/BRAF mutations. The localization of the primary tumor among patients with oligometastatic CRC is also significant: the left-sided localization of the primary tumor is characterized by better overall survival rates than with the right-sided lesion.

Conclusion. Surgical resection for pulmonary metastases is the standard of treatment in the group of patients with oligometastatic CRC. Therapeutic tactics for each individual case should be determined by a multidisciplinary team, considering the biological and genetic characteristics of the tumor. In the presence of negative prognosis factors, adjuvant systemic therapy can improve long-term treatment outcomes. Modern treatment approaches for pulmonary metastases are based on data from retrospective studies, which highlights the need for prospective randomized trials and the importance of developing standardized algorithms.

Keywords:

metastatic colorectal cancer, thoracoscopic surgery, pulmonary metastases, stereotactic radiation therapy, molecular genetic research, systemic therapy, targeted therapy

For citation: Kokhanovskaia I. Yu., Fatyanova A. S., Tarabrin E. A., Reshetov I. V. Therapeutic approaches to pulmonary metastases in colorectal cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(3): 61–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-6> EDN: TOAYFJ

For correspondence: Iana Yu. Kokhanovskaia – PGY2 Resident at the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

E-mail: ikoncoderm@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-0923>, eLibrary SPIN: 1346-6767, AuthorID: 1197714

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 06.05.2025; approved after reviewing 05.08.2025; accepted for publication 27.08.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Колоректальный рак (КРР) продолжает занимать третье место в мире по распространенности среди злокачественных новообразований, при этом в 20 % выявленных случаев заболевание диагностируется на стадии метастазирования [1]. Метастатическое поражение легочной паренхимы встречаются примерно в 5–15 % случаев КРР [2]. В настоящее время стандартным подходом к лечению метастатического колоректального рака (мКРР) является комбинированное лечение, включающее в себя системную противоопухолевую лекарственную терапию, хирургическое лечение и лучевую терапию [3].

Цель исследования – систематизировать данные о методах лечения при легочных метастазах КРР и оценить влияние прогностических факторов на показатели выживаемости в данной когорте пациентов.

При написании работы был проведен анализ публикаций за 2000–2025 гг. в базах PubMed и Google Scholar с использованием ключевых слов: «колоректальный рак», «легочные метастазы», «торакоскопическая хирургия», «стереотаксическая лучевая терапия». Были исключены исследования, не соответствующие указанным темам, дублирующие данные и работы, посвященные метастатическому поражению легких при других нозологиях.

Хирургические подходы к лечению: стандарты и прогностические факторы

На сегодняшний день хирургическое удаление метастазов КРР является золотым стандартом в том случае, если легочные метастазы являются резектабельными. Видеоассистированная торакоскопическая хирургия (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery – VATS) при мКРР существенно снизила риски послеоперационных осложнений и сократила сроки госпитализации по сравнению с открытой торакотомией. По результатам исследования J. S. Yun и соавт., включающее 173 пациентов, перенесших VATS, медиана длительности послеоперационной госпитализации составила 3 дня, общая выживаемость (ОВ) через 5 лет достигла 51,8 % [4]. Наилучшие результаты при выполнении VATS были достигнуты у пациентов с периферическими очагами до 3 см, где полное удаление опухоли (R0-резекция) удалось обеспечить в 92 % случаев. [5]. При этом полный отказ от торакотомии на сегодняшний день не представляется возможным, поскольку остается предпочтительной опцией хирургического лечения для центрально расположенных опухолей, несмотря на большую травматичность и высокий риск послеоперационных осложнений (8 % для торакотомии в сравнении с 2,9 % для VATS) [5, 6].

Большое влияние на прогноз в данной когорте пациентов оказывает наличие метастатического поражения медиастинальных лимфатических узлов и необходимость выполнения одномоментной лимфаденэктомии. Так, в систематическом обзоре M. van Dorp и соавт. был проведен анализ данных 3619 пациентов, которым выполнялась лимфаденэктомия одномоментно с легочной метастазэктомией [7]. У 690 (19,1 %) пациентов по данным морфологического исследования впоследствии были выявлены синхронные метастазы в лимфатических узлах. Пятилетняя ОВ в группах с наличием метастатического поражения лимфатических узлов составила 18,2 %, в то время как для группы с интактными лимфатическими узлами этот показатель был равен 51,3 % ($p < 0,001$). Медиана ОВ в группах составила 27,9 и 58,9 мес. соответственно ($p < 0,001$) [7]. Если говорить о прогнозе для группы с метастазами в медиастинальных лимфоузлах, при pN1 (внутрилегочные лимфатические узлы и лимфатические узлы корня легкого на стороне поражения) 5-летняя ОВ достигла 40,7 %, а для группы pN2 (поражение ипсилатеральных лимфатических узлов) прогноз был значительно хуже – 10,9 % ($p = 0,064$) [7].

Несмотря на важность определения наличия лимфаденопатии для определения прогноза заболевания, в мировой практике медиастинальная лимфаденэктомия не является обязательным этапом хирургического лечения при мКРР. Например, по данным нидерландского регистра Dutch Lung Cancer Audit for Surgery о хирургическом лечении легочных метастазов – в среднем, 13,2 % резекций легочных метастазов при КРР включали медиастинальную лимфаденэктомию, причем этот показатель может сильно варьировать в зависимости от госпиталя [8].

Актуален вопрос о тщательном отборе пациентов, которым показано выполнение лимфаденэктомии. К факторам риска возникновения лимфогенных метастазов относят локализацию опухоли в прямой кишке и множественное поражение легочной паренхимы (более 5 метастатических очагов в легочной паренхиме) [9]. Возможно, интраоперационное выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла для определения объема оперативного вмешательства [10].

Помимо этого, остается открытым вопрос о целесообразности проведения повторной метастазэктомии при появлении новых очагов в легочной паренхиме. По данным T. Hishida и соавт., из 216 пациентов метастазэктомия была выполнена повторно у 132 (61 %) человек, в этой группе 5-летний показатель ОВ составил 55,1 %, неблагоприятным прогностическим факторам, связанным с худшими показателями выживаемости после повторной метастазэктомии, было метастатическое поражение

печени в анамнезе (HR 4,84; CI 1,48–14,8) [11]. Стоит отметить, что повторная метастазэктомия у пациентов с более высокой метастатической нагрузкой может снизить качество жизни и при этом не обеспечить благоприятного влияния на прогноз: при наличии четырех и более очагов 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет лишь 8,5 % [12].

При выборе тактики лечения пациента с метастатическим поражением легких необходимо учитывать факторы неблагоприятного прогноза [13]. При рассмотрении ретроспективных исследований и мета-анализов можно выделить следующие прогностические факторы:

- Количество метастазов: показатель 5-летней выживаемости после резекции солитарных очагов достигает 70 %, при 2–3 очагах показатель снижается до 61,8 %, наихудшим прогнозом характеризуется группа пациентов с 4 и более метастазами – 33,7 % ($p < 0,001$) [14].
- Безрецидивная выживаемость: после резекции первичного очага в когорте пациентов, у которых безрецидивная выживаемость составляла более 36 мес., 5-летняя выживаемость была 64,2 %. Если период безрецидивной выживаемости сокращался до значения менее 12 мес., это служило прогностически неблагоприятным фактором и показатель 5-летней выживаемости составлял 28 % [15].
- Уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА): предоперационный РЭА в пределах референсных значений был ассоциирован с 90 % 5-летней выживаемостью по сравнению с 46,9 % при повышенном уровне до операции [16].
- Поражение лимфатических узлов: при наличии метастазов в медиастинальных лимфатических узлах 5-летняя выживаемость составляла 39 % [17].
- Метастатическое поражение печени в анамнезе: 5-летняя ОВ пациентов с резекцией метастатических очагов печени в анамнезе до легочной метастазэктомии характеризуется вариабельностью в разных литературных источниках. Встречается показатель ОВ до 65 %, однако большинство работ указывают на значительно более низкую выживаемость, в диапазоне 10–12 % ($p = 0,001$) [18].
- Наличие KRAS мутации: KRAS-мутация является независимым негативным прогностическим фактором, ассоциированным со значимо сниженной ОВ (HR = 1,61, 95 % ДИ: 1,35–1,92, $p < 0,001$) и более высоким риском рецидива/прогрессирования (HR = 1,76, 95 % ДИ: 1,44–2,16, $p < 0,001$) после метастазэктомии [19].
- Локализация первичной опухоли: важное прогностическое значение имеет локализация первичной опухоли, поскольку левая и правая половина толстой кишки имеют разное эмбриологическое

происхождение, разный мутационный профиль и анатомические особенности. В общей популяции пациентов с КРР левосторонняя локализация опухоли характеризуется лучшими показателями ОВ по сравнению с правосторонними (медиана ОВ ~ 90 мес. vs ~ 55 мес. от момента диагноза). У пациентов с метастатическим заболеванием, включая кандидатов на легочную метастазэктомию, прогностическое преимущество левосторонней локализации сохраняется [20].

- Мутация BRAF V600E: данная мутация, встречающаяся в 8–12 % случаев КРР, связана худшим прогнозом – медиана ОВ после метастазэктомии составляет 11,4 мес. по сравнению с 30,1 мес. для дикого типа [21].

Противоопухолевая лекарственная терапия: периоперационная и адъювантная

Развитие методов системной терапии злокачественных опухолей существенно повлияло на подход к лечению мКРР. Если в 1990-е гг. медиана ОВ пациентов составляла 14,2 мес., то к началу 2000-х гг. благодаря новым методам лечения этот показатель вырос до 29,3 мес. [22].

Эволюция противоопухолевой лекарственной терапии КРР позволила дополнить стандартные режимы химиотерапии таргетными препаратами и иммунотерапией [23, 24].

Для пациентов с нерезектабельными метастазами и левосторонней локализацией опухоли, диким типом генов RAS/BRAF, микросателлитной стабильностью (MSS) применение анти-EGFR антител (цетуксимаб, панитумумаб) сопряжено с лучшим прогнозом по сравнению с терапией бевацизумабом, показатель ОВ при этом увеличивается на 10 мес. [25–27].

При правосторонней локализации опухоли или при наличии мутаций в генах RAS/BRAF рекомендована комбинация бевацизумаба с режимами FOLFOX/FOLFIRI [28]. Для пациентов с мутацией RAS или правосторонней локализацией триплет FOLFOXIRI + бевацизумаб обеспечивает статистически значимое улучшение ОВ (медиана ОВ: 28,9 против 24,5 мес.; HR = 0,81; 95 % ДИ: 0,72–0,91; $p < 0,001$), превосходя стандартные дуплеты [29].

Последовательность хирургического этапа лечения и системной терапии в группе пациентов с первично резектабельными очагами в легких до сих пор остается дискуссионной, активно изучаются протоколы периоперационной и адъювантной терапии.

Ретроспективные исследования, посвященные изучению роли адъювантной полихимиотерапии в когорте пациентов с резектабельными метастазами в легких, указывают на улучшение безрецидивной выживаемости при ее применении, особенно

у пациентов высокого риска (множественные метастазы, время до прогрессирования < 12 мес. после резекции толстой кишки). По данным исследования Gao и соавт. медиана БРВ составила 32,7 мес. в группе комбинации адъювантной полихимиотерапии по выбору врача и хирургического лечения по сравнению с 11,2 мес. в группе метастазэктомии, однако различия в ОВ не достигли статистической значимости ($p = 0,08$) [30]. Отсутствие рандомизированных исследований затрудняет формирование окончательных выводов, что обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований для определения показаний к адъювантной полихимиотерапии в стратифицированных группах риска [31].

Активно изучается и применение периоперационной полихимиотерапии. Результаты метаанализа, проведенного Y. Li и соавт. показали, что комбинация хирургического лечения с периоперационной химиотерапией увеличивает ОВ по сравнению с одной лишь метастазэктомией (HR 0,83, 95 % ДИ 0,75–0,92, $p < 0,05$) [32]. Кроме того, периоперационная химиотерапия снижала риск прогрессирования заболевания или рецидива (HR 0,67, 95 % ДИ 0,53–0,86, $p < 0,05$) [32].

Наличие в анамнезе метастатического поражения печени также является негативным прогностическим фактором. Согласно действующему консенсусу EORTC, при первично резектабельных метастазах в печени в случае, если у пациента более четырех очагов, тактика часто включает периоперационную терапию из-за высокого риска рецидива [33]. При меньшем количестве очагов (менее четырех) предпочтение отдают адъювантной терапии (особенно при MSS/R1) [33].

Стереотаксическая лучевая терапия и другие методы локального контроля при метастазах колоректального рака

Стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) является эффективным лечебным методом в том случае, когда хирургическое лечение новообразования неосуществимо. При этом локальный контроль над заболеванием обеспечивается в 61,8 % случаев, а показатель 5-летней выживаемости достигает 43 % [34]. Однако есть данные о радиорезистентности метастазов при КРР, что требует применения высоких эффективных эквивалентных доз ($BED > 100$ Гр) и ограничивает применение СЛТ для пациентов с метастатическим поражением легких [35]. Результаты метаанализа 495 случаев свидетельствуют о локальном контроле при $BED \geq 120$ Гр (78 % против 64 % при динамическом наблюдении за 3 года, $p < 0,001$) [36].

По данным исследования II фазы SABR-COMET, в группе пациентов с олигометастатическим КРР,

которым была проведена СЛТ ($n = 66$), 5-летняя ОВ составила 42,3 % по сравнению с 17,7 % в контрольной группе ($n = 33$; $p = 0,006$). Медиана ОВ была увеличена на 22 мес. [37].

В ретроспективном анализе по данным 100 пациентов с олигометастатическим КРР была рассмотрена СЛТ в сравнении с метастазэктомией. Одной группе пациентов было произведено хирургическое удаление метастазов легких ($n = 40$), а во второй группе была проведена СЛТ ($n = 60$) в период 2012–2019 гг. 5-летняя ОВ в группе хирургического лечения составила 44 %, в группе СЛТ – 30 % ($p = 0,16$). При этом частота рецидивов в группе СЛТ была выше, чем в группе метастазэктомии (38,3 % и 12,5 % соответственно) [38]. Применение СЛТ может рассматриваться в тех случаях, когда выполнение хирургического вмешательства не представляется возможным или сопряжено с рисками [39].

Другим методом локального лечения является термическая абляция (радиочастотная, микроволновая). Преимущество этой методики заключается в возможности воздействия на метастазы в легких с сохранением нормальной легочной паренхимы и функции внешнего дыхания [40]. Термическая абляция является предпочтительным методом при опухолях не более 2 см с периферическим расположением, так как эти характеристики служат показателями хорошего прогноза: 2-летняя ОВ достигает 65 % для периферических новообразований по сравнению с 32 % при центральном расположении [41].

Учитывая наличие различных методов лечения больных с метастазами рака толстой кишки в легких, вопрос о целесообразности выполнения метастазэктомии остается открытым. Современные представления о необходимости выполнения хирургического лечения основаны, прежде всего, на данных рандомизированного клинического исследования по данной теме PulMiCC (Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer) [42]. Это единственное проспективное исследование, посвященное хирургическому лечению метастатического поражения легких при мКРР. По результатам анализа рандомизированной когорты ($n = 93$), 5-летняя выживаемость в группе метастазэктомии составила 38 % (95 % ДИ: 23–62 %) по сравнению с 29 % (95 % ДИ: 16–52 %) в группе активного наблюдения (HR: 0,93; 95 % ДИ: 0,56–1,56; $p > 0,05$) [42, 43]. В нерандомизированной когорте PulMiCC ($n = 391$) выявлено выраженное селекционное смещение: оперированные пациенты были моложе, чаще имели солитарные метастазы (69 % против 35 %) и меньший объем внелегочных поражений. Это привело к кажущейся разнице в 5-летней выживаемости (47 % против 22 %), не обусловленной самим вмешательством [43].

Гистологические и молекулярные паттерны: прогностическое значение

Большой интерес представляет значение ранее не изучавшихся гистологических паттернов КРР и их влияние на прогноз заболевания. При анализе аутопсий 1675 пациентов по данным N. Hugen и соавт. можно выделить несколько особенностей разных гистологических подтипов КРР: аденокарциномы, составляющие 85 % всех случаев КРР, характеризуются преимущественным метастазированием в печень (68 %) и легкие (22 %). Муцинозные карциномы (10 % случаев), ассоциированы с перитонеальными метастазами (до 40 %) и метастазами в яичники (около 18 %). Для них часто характерно наличие мутации в генах KRAS (72 %) и BRAF V600E (18 %). Перстневидноклеточные карциномы встречаются в популяции довольно редко, до 5 % от всех случаев. Характеризуются синхронным поражением паренхиматозных органов и костей. Подобный паттерн диссеминации связан с потерей *CDH1* (Е-кадгерин) и мутацией *TP53*, которые способны индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход и облегчить гематогенное распространение опухоли. Медиана ОВ составляет в среднем 9,8 мес. [44].

За последние годы активно изучаются паттерны роста легочных метастазов и их прогностическое значение для пациентов с мКРР. Так, например, в литературе встречается описание десмопластического подтипа с преобладающим фиброзом стромы и выраженной иммунной инфильтрацией, который был ассоциирован с показателем 5-летней выживаемости в 58 % [45]. Для десмопластического подтипа также была характерна гиперэкспрессия PD-L1, что впоследствии может определять выбор тактики лечения [45]. В 30 % случаев первичная опухоль и метастатический очаг характеризовались гетерогенностью молекулярных профилей: вторичные очаги при мКРР чаще имели PIK3CA мутацию (18 % против 9 %) и амплификацию HER2 (12 % против 4 %) [45].

Метастатические паттерны

олигометастатического колоректального рака

КРР с метастатическим поражением только одного органа представляет собой отдельную подгруппу среди пациентов с олигометастатическим КРР и характеризуется более благоприятным течением заболевания. По данным S. Vatandoust и соавт. при анализе данных 1234 пациентов было продемонстрировано, что в подавляющем большинстве случаев (68 %) изолированное метастатическое поражение характерно для печени, 24 % для легких, 8 % приходится на другие локализации (брюшина, кости) [46]. Если сравнивать

прогноз при изолированном поражении печени и легких, метастатическое поражение легочной паренхимы ассоциировалось с лучшей 5-летней ОВ (42 % против 31 % при метастазах печени; $p = 0,02$), что зачастую объясняется менее агрессивным фенотипом опухоли [46].

Перспективные методы стратификации риска прогрессирования при легочных метастазах колоректального рака после метастазэктомии

За последние годы публикуется все больше данных о прогностической значимости циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). Примерно у 15–30 % пациентов со II и III стадией КРР наблюдается рецидив заболевания [47]. Циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК) потенциально может рассматриваться как дополнительный фактор неблагоприятного прогноза, поскольку является способом оценки минимальной остаточной болезни [47]. У пациентов с легочными метастазами и отрицательной цоДНК после операции отказ от адъювантной химиотерапии не ухудшает отдаленные результаты. Это подтверждено данными рандомизированного исследования II фазы DYNAMIC [48]. При стратификации пациентов, которым рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии после хирургического вмешательства на легких по цоДНК, 2-летняя выживаемость без рецидива (RFS) в группе цоДНК-контроля составила 93,5 % в сравнении с 92,4 % в группе стандартного лечения ($p > 0,05$) [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики лечения при метастатическом поражении легочной паренхимы при КРР требует комплексного анализа молекулярно-биологических и анатомических особенностей опухоли. Возможность хирургического удаления метастазов не всегда гарантирует эффективность локального лечения – необходим тщательный отбор пациентов для выполнения оперативного вмешательства. При этом нет единого стандартизованного алгоритма, позволяющего принять оптимальное решение.

При определении тактики лечения – хирургическое лечение или системная терапия – следует учитывать, что современные рекомендации преимущественно основаны на результатах ретроспективных исследований. В связи с противоречивыми данными исследований, тщательная стратификация рисков перед оперативным вмешательством является важным фактором прогноза для данной категории пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Petrella F, Danuzzo F, Sibilia MC, Vaquer S, Longarini R, Guidi A, Raveglia F, Libretti L, Pirondini E, Cara A, Cassina EM, Tuoro A, Cortinovis D. Colorectal Cancer Pulmonary Metastasectomy: When, Why and How. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 3;16(7):1408. <https://doi.org/10.3390/cancers16071408>
2. Zellweger M, Abdelnour-Berchtold E, Krueger T, Ris HB, Perentes JY, Gonzalez M. Surgical treatment of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients: Current practice and results. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Jul;127:105–116. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.001>
3. Antonoff MB, Sofocleous CT, Callstrom MR, Nguyen QN. The roles of surgery, stereotactic radiation, and ablation for treatment of pulmonary metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 Feb;163(2):495–502. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.143>
4. Yun JS, Kim E, Na KJ, Song SY, Jeong IS, Oh SG. Thoracoscopic pulmonary metastasectomy in metastatic colorectal cancer: Surgical outcomes and prognostic factors. *Thorac Cancer*. 2021 Oct;12(19):2537–2543. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14132>
5. Rotolo N, De Monte L, Imperatori A, Dominioni L. Pulmonary resections of single metastases from colorectal cancer. *Surg Oncol*. 2007 Dec;16 Suppl 1:S141–144. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2007.10.007>
6. Numan RC, Baas P, Klomp HM, Wouters MW. Optimal surgical management of pulmonary metastases: VATS versus thoracotomy. *Respirology*. 2016 Jan;21(1):188–190. <https://doi.org/10.1111/resp.12607>
7. van Dorp M, Bousema JE, Torensma B, Dickhoff C, van den Broek FJC, Schreurs WH, Gonzalez M, Kazemier G, Heineman DJ. Pulmonary metastasectomy with lymphadenectomy for colorectal pulmonary metastases: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2022 Jan;48(1):253–260. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.09.020>
8. van Dorp M, Beck N, Steup WH, Schreurs WH. Surgical treatment of pulmonary metastases in the Netherlands: data from the Dutch Lung Cancer Audit for Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020 Oct 1;58(4):768–774. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa090>
9. Baldes N, Eberlein M, Bölükbas S. Multimodal and palliative treatment of patients with pulmonary metastases. *J Thorac Dis*. 2021 Apr;13(4):2686–2691. <https://doi.org/10.21037/jtd-2019-pm-09>
10. Chiappetta M, Salvatore L, Congedo MT, Bensi M, De Luca V, Petracca Ciavarella L, et al. Management of single pulmonary metastases from colorectal cancer: State of the art. *World J Gastrointest Oncol*. 2022 Apr 15;14(4):820–832. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i4.820>
11. Hishida T, Tsuboi M, Okumura T, Boku N, Ohde Y, Sakao Y, et al. Does Repeated Lung Resection Provide Long-Term Survival for Recurrent Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer? Results of a Retrospective Japanese Multicenter Study. *Ann Thorac Surg*. 2017 Feb;103(2):399–405. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.08.084>
12. Nakajima J, Iida T, Okumura S, Horio H, Asamura H, Ozeki Y, et al.; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Recent improvement of survival prognosis after pulmonary metastasectomy and advanced chemotherapy for patients with colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 May 1;51(5):869–873. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw401>
13. Wang J, Li S, Liu Y, Zhang C, Li H, Lai B. Metastatic patterns and survival outcomes in patients with stage IV colon cancer: A population-based analysis. *Cancer Med*. 2020 Jan;9(1):361–373. <https://doi.org/10.1002/cam4.267>
14. Cho JH, Kim S, Namgung M, Choi YS, Kim HK, Zo JI, et al. J. The prognostic importance of the number of metastases in pulmonary metastasectomy of colorectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2015 Jul 25;13:222. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0621-7>
15. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013 Feb;20(2):572–579. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2726-3>
16. Zellweger M, Abdelnour-Berchtold E, Krueger T, Ris HB, Perentes JY, Gonzalez M. Surgical treatment of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients: Current practice and results. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Jul;127:105–116. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.001>
17. Gössling GCL, Chedid MF, Pereira FS, da Silva RK, Andrade LB, Peruzzo N, et al. Outcomes and Prognostic Factors of Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Underwent Pulmonary Metastasectomy with Curative Intent: A Brazilian Experience. *Oncologist*. 2021 Sep;26(9):e1581–e1588. <https://doi.org/10.1002/onco.13802>
18. Carvajal C, Facundo H, Puerto P, Carreño J, Beltrán R. Lung Metastasectomy from Colorectal Cancer, 10-year Experience in a South American Cancer Center. *Front Surg*. 2022 May 13;9:913678. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.913678>
19. Huang J, Zang Q, Wen Y, Pan Z, Yao Z, Huang M, Huang J, Chen J, Wang R. Prognostic value of KRAS mutation in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Apr;160:103308. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103308>
20. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Res*. 2018 Aug;11(4):264–273. <https://doi.org/10.14740/gr1062w>
21. Ampollini L, Gnetti L, Goldoni M, Viani L, Faedda E, Campanini N, et al. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: analysis of prognostic factors affecting survival. *J Thorac Dis*. 2017 Oct;9(Suppl 12):S1282–S1290. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.07.100>

22. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3677–3683. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.20.5278>
23. Shishido Y, Ishii M, Maeda T, Kokado Y, Masuya D, Kusama T, Fujimoto K, Higashiyama H. Survival outcomes of lung metastases from colorectal cancer treated with pulmonary metastasectomy or modern systemic chemotherapy: a single institution experience. *J Cardiothorac Surg*. 2023 Nov 14;18(1):327. <https://doi.org/10.1186/s13019-023-02434-8>
24. Leowattana W, Leowattana P, Leowattana T. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2023 Mar 14;29(10):1569–1588. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i10.1569>
25. Yoshino T, et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(17). https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.17_suppl.lba1
26. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al.; FIRE-3 investigators. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Oct;17(10):1426–1434. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30269-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30269-8) Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016 Oct;17(10):e420. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30440-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30440-5) Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):e479. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30514-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30514-9)
27. Venook AP, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(18). https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.18_suppl.lba3
28. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1843–1852. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)62004-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)62004-3)
29. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 20;JCO2001225. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01225>
30. Okazaki Y, Shibutani M, Wang E, Nagahara H, Fukuoka T, Iseki Y, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after complete resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2021 Oct;15(4):205. <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2367>
31. Antonoff MB. Reply from author: What is the right answer for pulmonary metastatic disease? More clinical trials. *JTCVS Open*. 2021 Sep 16;8:616–617. <https://doi.org/10.1016/j.jxon.2021.09.015>
32. Li Y, Qin Y. Peri-operative chemotherapy for resectable colorectal lung metastasis: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 Mar;146(3):545–553. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03142-9>
33. Bregni G, Adams R, Bale R, Bali MA, Bargellini I, Blomqvist L, et al. EORTC consensus recommendations on the optimal management of colorectal cancer liver metastases. *Cancer Treat Rev*. 2025 May;136:102926. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2025.102926>
34. Agolli L, Bracci S, Nicosia L, Valeriani M, De Sanctis V, Osti MF. Lung Metastases Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy in Oligometastatic Colorectal Cancer Patients: Outcomes and Prognostic Factors After Long-Term Follow-Up. *Clin Colorectal Cancer*. 2017 Mar;16(1):58–64. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.07.004>
35. Franceschini D, Cozzi L, De Rose F, Navarria P, Franzese C, Comito T, et al. Role of stereotactic body radiation therapy for lung metastases from radio-resistant primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Jul;143(7):1293–1299. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2373-y>
36. Choi HS, Jeong BK, Kang KM, Jeong H, Song JH, Ha IB, Kwon OY. Tumor Control and Overall Survival after Stereotactic Body Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases from Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Res Treat*. 2020 Oct;52(4):1188–1198. <https://doi.org/10.4143/crt.2020.402>
37. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 1;38(25):2830–2838. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00818>
38. van Dorp M, Trimbois C, Schreurs WH, Dickhoff C, Heineman DJ, Torensma B, Kazemier G, van den Broek FJC, Slotman BJ, Dahan M. Colorectal Pulmonary Metastases: Pulmonary Metastasectomy or Stereotactic Radiotherapy? *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 28;15(21):5186. <https://doi.org/10.3390/cancers15215186>
39. Laeseke P, Ng C, Ferko N, Naghi A, Wright GWJ, Wang D, et al. Stereotactic body radiation therapy and thermal ablation for treatment of patients with pulmonary metastases: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2025 Apr 23;25(1):188. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03561-9>

40. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, Mayo-Smith WW. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology*. 2007 Apr;243(1):268–275. <https://doi.org/10.1148/radiol.2431060088>
41. de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, Chevallier P, Gaubert Y, Boige V, Fonck M, Escudier B, Palussière J. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol*. 2015 May;26(5):987–991. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv037>
42. Treasure T, Farewell V, Macbeth F, Monson K, Williams NR, Brew-Graves C, et al.; PulMiCC Trial Group. Pulmonary Metastasectomy versus Continued Active Monitoring in Colorectal Cancer (PulMiCC): a multicentre randomised clinical trial. *Trials*. 2019 Dec 12;20(1):718. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3837-y>
43. Milosevic M, Edwards J, Tsang D, Dunning J, Shackcloth M, Batchelor T, et al. Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer: updated analysis of 93 randomized patients - control survival is much better than previously assumed. *Colorectal Dis*. 2020 Oct;22(10):1314–1324. <https://doi.org/10.1111/codi.15113>
44. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol*. 2014 Mar;25(3):651–657. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt591>
45. Pilozzi E, Fedele D, Montori A, Lorenzon L, Peritore V, Mannocchi G, Bagheri N, Leone C, Palumbo A, Roberto M, Ranazzi G, Rendina E, Balducci G, Ibrahim M. Histological growth patterns and molecular analysis of resected colorectal lung metastases. *Pathol Res Pract*. 2021 Jun;222:153414. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153414>
46. Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 7;21(41):11767–11776. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11767>
47. Zhou J, Lin G. Ready for ctDNA-guided treatment decisions in colorectal cancer? *J Natl Cancer Cent*. 2022 Nov 10;3(1):1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.10.003>
48. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, et al.; DYNAMIC Investigators. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jun 16;386(24):2261–2272. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2200075>

Информация об авторах:

Кохановская Яна Юрьевна ✉ – ординатор 2-го года обучения кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-0923>, eLibrary SPIN: 1346-6767, AuthorID: 1197714

Фатьянова Анастасия Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; врач-онколог, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5004-8307>, eLibrary SPIN: 2673-4625, AuthorID: 960816, Scopus Author ID: 57201385285

Тарабрин Евгений Александрович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии № 2, директор Клиники госпитальной хирургии №2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>, eLibrary SPIN: 9626-2486, AuthorID: 929139, Scopus Author ID: 24068141000

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, eLibrary SPIN: 3845-6604, AuthorID: 103745, Scopus Author ID: 6701353127

Information about authors:

Iana Yu. Kokhanovskaia ✉ – PGY2 resident at the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-0923>, eLibrary SPIN: 1346-6767, AuthorID: 1197714

Anastasia S. Fatyanova – Cand. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Oncologist, Head of the Department of antitumor drug Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5004-8307>, eLibrary SPIN: 2673-4625, AuthorID: 960816, Scopus Author ID: 57201385285

Evgeny A. Tarabrin – Dr. Sci. (Medicine), MD, Professor of the Department of Hospital Surgery No. 2, Director of the Hospital Surgery Clinic No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>, eLibrary SPIN: 9626-2486, AuthorID: 929139, Scopus Author ID: 24068141000

Igor V. Reshetov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Levshin Institute of Cluster Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, eLibrary SPIN: 3845-6604, AuthorID: 103745, Scopus Author ID: 6701353127

Участие авторов:

Кохановская Я. Ю. – поиск и обработка зарубежной литературы, написание статьи, оформление библиографии;

Фатьянова А. С. – доработка текста, научное редактирование текста статьи;

Тарабрин Е. А. – научное редактирование текста статьи;

Решетов И. В. – научное руководство.

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

Contribution of the authors:

Kokhanovskaia I. Yu. – search and processing of foreign literature, writing articles, bibliography design;

Fatyanova A. S. – revision of the text, scientific editing of the text of the article;

Tarabrin E. A. – scientific editing of the article text;

Reshetov I. V. – scientific guidance.

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



3.1.6. Онкология, лучевая терапия ОБЗОР

Возможности применения вакцинотерапии для лечения глиобластом

И. А. Горошинская✉, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова, В. А. Бандовкина,
Н. Д. Ушакова, С. Ю. Филиппова, И. В. Межевова, Э. Е. Росторгуев,
Н. С. Кузнецова, С. Э. Кавицкий

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
✉ iagor17@mail.ru

Аннотация

Глиобластома является самой распространенной и наиболее агрессивной первичной опухолью головного мозга со средней выживаемостью менее двух лет. Большие надежды в комплексном лечении глиобластом возлагаются на использование иммунотерапии, в том числе вакцинотерапии.

Цель исследования. На основании анализа современных научных публикаций отразить особенности применения вакцинотерапии при опухолях головного мозга и представить результаты, полученные в России и за рубежом.

Материалы и методы. Поиск литературы производился в системах Medline, E-library, PubMed.

Результаты. В обзоре представлены данные о неудовлетворительных результатах стандартного лечения глиобластом, охарактеризованы их биологические отличия, определяющие слабую чувствительность к большинству видов противоопухолевой терапии и сложности, возникающие при вакцинации; описаны свойства дендритных клеток (ДК) и их значимость для разработки одного из основных типов вакцин. Освещены результаты нерандомизированных и немногочисленных рандомизированных исследований по клиническому использованию в России и за рубежом вакцинотерапии, главным образом дендритно-клеточных вакцин (ДКВ) у больных с глиобластомами. Подчеркнута перспективность персонифицированной вакцинации, описано влияние ДКВ на компоненты иммунной системы, а также двоякая роль экзосом в развитии злокачественного процесса, устойчивости к лечению и возможности их использования при создании вакцин. Представлены сведения о клиническом опыте применения пептидных вакцин и вакцин на основе матричной РНК.

Заключение. Несмотря на определенные сложности применения вакцинотерапии у больных глиобластомами, в России и за рубежом получены обнадеживающие результаты. Противоопухолевые вакцины обладают несомненным потенциалом для лечения глиобластом и становятся перспективными методами иммунотерапии, которые могут принести клиническую пользу пациентам с этими наиболее агрессивными и трудно поддающимися терапии злокачественными опухолями.

Ключевые слова:

опухоли головного мозга, глиобластомы, дендритные клетки, иммунотерапия, вакцины

Для цитирования: Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Ушакова Н. Д., Филиппова С. Ю., Межевова И. В., Росторгуев Э. Е., Кузнецова Н. С., Кавицкий С. Э. Возможности применения вакцинотерапии для лечения глиобластом. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(3): 71-86. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-7> EDN: YARILL

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

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

E-mail: iagor17@mail.ru

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

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

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

Благодарность: авторы выражают благодарность за консультацию по вопросам иммунологии д.м.н., профессору Златник Елене Юрьевне, главному научному сотруднику лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии».

Статья поступила в редакцию 06.05.2025; одобрена после рецензирования 08.07.2025; принята к публикации 27.08.2025.

© Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Ушакова Н. Д., Филиппова С. Ю., Межевова И. В., Росторгуев Э. Е., Кузнецова Н. С., Кавицкий С. Э., 2025

Possibilities of vaccine therapy for the treatment of glioblastoma

I. A. Goroshinskaya✉, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova, V. A. Bandovkina, N. D. Ushakova, S. Yu. Filippova, I. V. Mezheva, E. E. Rostorguev, N. S. Kuznetsova, S. E. Kavitskiy

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

✉ iagor17@mail.ru

Abstract

Glioblastoma is the most common and most aggressive primary brain tumor with a median survival of less than two years. Great hopes in the complex treatment of glioblastomas are placed on the use of immunotherapy, including vaccine therapy.

Purpose of the study. To reflect the features of the use of vaccine therapy for brain tumors based on the analysis of modern scientific publications and present the results obtained in Russia and abroad.

Materials and methods. The literature search was conducted in the Medline, E-library, PubMed systems.

Results. The review presents data on unsatisfactory results of standard treatment of glioblastomas, characterizes their biological differences that determine weak sensitivity to most types of antitumor therapy and difficulties arising during vaccination; describes the properties of dendritic cells and their significance for the development of one of the main types of vaccines. The results of non-randomized and few randomized studies on the clinical use of vaccine therapy in Russia and abroad, mainly dendritic cell vaccines (DCVs) in patients with glioblastomas are highlighted. The prospects of personalized vaccination are emphasized; the effect of DCVs on some components of the immune system is described, as well as the dual role of exosomes in the development of a malignant process, resistance to treatment and the possibility of their use in creating vaccines. Information on clinical experience with the use of peptide vaccines and vaccines based on matrix RNA is presented.

Conclusion. Despite certain difficulties in the use of vaccine therapy in patients with glioblastomas, encouraging results have been obtained in Russia and abroad. It is emphasized that antitumor vaccines have undoubted potential for the treatment of glioblastomas and are becoming promising methods of immunotherapy that can bring clinical benefit to patients with these most aggressive and difficult to treat malignant tumors.

Keywords:

brain tumors, glioblastoma, dendritic cells, immunotherapy, vaccines

For citation: Goroshinskaya I. A., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Bandovkina V. A., Ushakova N. D., Filippova S. Yu., Mezheva I. V., Rostorguev E. E., Kuznetsova N. S., Kavitskiy S. E. Possibilities of vaccine therapy for the treatment of glioblastoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(3): 71-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-7> EDN: YARILL

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

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

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.

Acknowledgement: the authors express their gratitude for consultation on immunology issues to Professor Elena Yu. Zlatnik, Dr. Sci. (Med.), chief researcher of the Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

The article was submitted 06.05.2025; approved after reviewing 08.07.2025; accepted for publication 27.08.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Злокачественные опухоли головного мозга относятся к относительно редким онкологическим заболеваниям. Однако их летальность, составляющая 10,6 %, превышает показатели при большинстве других локализаций в 2–5 раз. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России в 2023 г. опухоли головного мозга составили у мужчин 1,4 %, у женщин – 1,2 %, чему соответствовало 4271 заболевших мужчин и 4489 женщин [1]. В США прогноз на 2025 г. по количеству новых случаев опухолей головного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) составляет 14 040 мужчин и 10 780 женщин, а ожидаемая смертность – 10 170 и 8160 соответственно [2].

Самой часто встречающейся первичной злокачественной опухолью головного мозга является глиобластома (ГБМ), характеризующаяся крайне неблагоприятным прогнозом и заболеваемостью от четырех до пяти новых пациентов на 100 000 взрослых в год [3, 4]. ГБМ представляет собой наиболее злокачественную из глиальных опухолей (степень IV) и, например, в США по данным ВОЗ составляет более половины всех первичных опухолей головного мозга с ежегодной распространенностью более 3 на 100 000 человек [5]. Анализ данных литературы показывает, что в результате агрессивности ГБМ средняя продолжительность жизни пациентов с момента постановки диагноза до смерти не превышает 2 лет в самых оптимистичных исследованиях, а 5-летняя выживаемость не достигает 6 % и является самой низкой среди злокачественных опухолей головного мозга [6, 7]. Лечение первично диагностированной ГБМ, включающее согласно существующему стандарту, нейрохирургию, за которой следует радиохимиотерапия и, наконец, поддерживающая химиотерапия с темозоломидом (TMZm), как правило, не является излечивающим и сильно влияет на качество жизни больных [4]. После первичной операции опухоли обычно рецидивируют через 6–8 мес., медиана общей выживаемости составляет 15–17 мес., а 5-летняя выживаемость обычно менее 5 %. Для рецидивирующей ГБМ не существует установленного стандарта лечения и медиана выживаемости составляет 6,2 мес. после рецидива [7]. Из более чем 400 клинических испытаний, проведенных с 2005 г. с участием более 32 000 пациентов, тестирующих различные методы лечения [8], только 1 исследование фазы III продемонстрировало улучшение выживаемости при первично диагностированной ГБМ, а при рецидивирующей ГБМ улучшения показателя не наблюдали ни в одном из исследований фазы III [9].

ГБМ относятся к группе диффузных глиом, отличаются от астроцитов 4-й степени злокачественности отсутствием мутации в гене изоцитратдегидрогеназы. На основании сигнатур экспрессии генов ГБМ можно подразделить на мезенхимальный, пронеуральный, нейральный и классический подтипы [7].

К основным причинам низкой эффективности лекарственной терапии ГБМ относят высокую гетерогенность опухолей, микроокружение ГБМ, особенности стволовых клеток глиомы (GSC) и инициирующих рецидив стволовых раковых клеток (RISC), наличие гематоэнцефалического барьера и лимфатическую систему ЦНС [6]. При этом известна важная роль иммунологического микроокружения в прогрессировании раков разной локализации, влияние молекулярной гетерогенности опухоли на развитие метастазов, а также на резистентность к проводимой противоопухолевой терапии [10]. В этой связи надежды исследователей были связаны с включением в комплекс лечения ГБМ методов иммунотерапии.

Не оправдалось предположение о наибольшей перспективности для лечения ГБМ комбинированной терапии с использованием ингибиторов контрольных точек иммунитета. В отличие от ряда других видов злокачественных новообразований, в частности, меланом, при которых лечение ингибиторами контрольных точек привело к очевидным улучшениям [11], у пациентов, страдающих ГБМ, значимого клинического ответа получить не удастся. Причины устойчивости к ингибиторам контрольных точек видят в особенностях опухолей головного мозга, в частности, скудной инфильтрации Т-лимфоцитов в опухоль, низкой мутационной нагрузке и наличии сильного иммуносупрессивного микроокружения [12].

ГБМ относят к так называемым «холодным опухолям» из-за подавляющей иммунитет микросреды ее развития [13], в результате чего наблюдаются лишь слабый иммунный ответ и незначительное перитуморальное воспаление при многих видах иммунотерапии [14]. Иммунный компонент, окружающий ГБМ, содержит макрофаги и микроглию, которые составляют 30–50 % от общего клеточного состава, тогда как на долю инфильтрирующих эндогенных дендритных клеток (ДК) приходится менее 1 %. Преобладание миелоидных клеток над лимфоидными клетками при воспалительных поражениях ЦНС, включая глиомы, является ключевой особенностью иммунитета мозга по сравнению с периферическим иммунитетом [15].

Цель исследования: на основании анализа современных научных публикаций отразить особенности применения вакцинотерапии при опухолях головного мозга и представить результаты, полученные в России и за рубежом.

Биологические и иммунологические свойства дендритных клеток

Особый интерес для иммунотерапии ГБМ представляют ДК, обладающие мощным антигенпрезентирующим потенциалом и играющие критически важную роль в иницировании и поддержании эффективных противоопухолевых иммунных ответов, опосредованных Т-клетками [16–18].

В большинстве тканей ДК находятся в виде незрелых (покоящихся) клеток. При развитии иммунного ответа происходит захват и процессинг антигенов ДК, их активация, миграция в дренирующие лимфатические узлы, где они созревают и представляют Т-лимфоцитам пептиды в виде антигенов. Антигенспецифические цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы, распознающие эти пептиды, активируются, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки, которые и осуществляют клеточный адаптивный иммунный ответ, включая уничтожение клеток-мишеней [19, 20]. Таким образом, вакцинация ДК представляет собой активную иммунотерапию, направленную на терапевтическое использование этой ключевой роли ДК: пациентов вакцинируют ДК, нагруженными опухолеассоциированными антигенами (ТАА), для инициации противоопухолевого Т-клеточного ответа, который избирательно убивает опухолевые клетки и предотвращает рецидив опухоли благодаря иммунологической памяти [7].

Однако антигенпрезентирующая активность ДК в глиомах, как и во многих других опухолях, подавлена. Поэтому преодоление их дисфункции в микроокружении опухоли может иметь решающее значение для лечения глиом [21].

В соответствии с различиями в развитии, фенотипе и функции, выделяют несколько подтипов ДК, основными из которых являются: классические или обычные ДК (сDC), плазмацитоидные ДК (pDC) и моноцитарные ДК (MoDC). сDC, подразделяемые на сDC1 и сDC2, развиваются из общих клеток-предшественников ДК в костном мозге [20]. Согласно данным литературы, сDC1 имеют большое значение в противоопухолевом иммунитете. Праймируя опухолеспецифические CD8 + Т-клетки, сDC1 способствуют их привлечению в опухоль. Установлена положительная корреляция между выживаемостью пациентов и обилием сDC1 в микроокружении опухоли [22]. сDC2, по-видимому, необходимы для иницирования противоопухолевых реакций CD4 + Т-клеток, а также они наряду с MoDC обеспечивают презентацию активированных ТАА, что при некоторых видах злокачественных новообразований рассматривается в качестве свидетельства о противоопухолевом ответе Т-клеток на химиотерапию [20, 23].

Хотя pDC сильнее других ДК влияют на активацию интерферонов I типа (IFN-I), являющихся ключевыми в противоопухолевом иммунитете, высокое содержание pDC в опухолях тесно связано с плохим прогнозом [24]. Высказано предположение, что постоянная слабая продукция IFN-I может быть фактором индукции резистентности к лечению вследствие стимуляции им опухолевых стволовых клеток, которые способствуют прогрессии опухоли и ее устойчивости к различным химиотерапевтическим препаратам [25].

Очевидно, что благодаря своей способности иницировать ответ Т-клеток, ДК необходимы для противоопухолевого иммунитета. В последние годы в качестве терапевтического метода была разработана вакцина на основе ДК.

Подавляющее большинство дендритно-клеточных вакцин (ДКВ) в клинических испытаниях основаны на MoDC. В частности, MoDC использованы во всех исследованиях по испытанию ДКВ при ГБМ. Обычный метод заключается в сборе аутологичных моноцитов у пациентов, побуждении их к дифференцировке в незрелые ДК *in vitro*, воздействию на них опухолеассоциированными антигенами после индукции созревания, а затем введении их тому же пациенту [23].

К началу 2020-х гг. были вакцинированы сотни пациентов с ГБМ, в основном в ходе небольших неконтролируемых испытаний. Хотя результаты многообещающие, лишь немногие исследования могут представить надежные доказательства, и в целом эффективность ДКВ при ГБМ варьирует от незначительного или нулевого клинического ответа до значительного ответа [7].

Возобновление интереса к использованию ДКВ после разочарования, связанного с биологически обусловленной меньшей чувствительностью опухолей головного мозга ко многим вариантам иммунотерапии, связано с возможностью их применения в сочетании с традиционными методами лечения (например, химиотерапией, лучевой терапией) или другими видами иммунотерапии (например, IC-ингибиторами иммунных контрольных точек) [23].

Опыт клинического применения дендритно-клеточных вакцин

Клинические испытания ДКВ при лечении ГБМ проводятся как за рубежом, так и в России. По результатам исследования, проведенного в 2006–2008 гг. на базе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, применение аутологичной вакцины на основе ДК, позволило значимо увеличить время жизни трех из пяти больных (в возрасте от 2 до 16 лет), показав, таким образом, эффективность ДКВ для лечения пациентов со злокачественными глиомами

высокой степени злокачественности, не поддающимися традиционной терапии. В данное исследование были включены пациенты с опухолями, прогрессирующими после первичного лечения, или пациенты с рецидивами глиом. Все они получили максимально возможную лучевую терапию (кроме двухлетнего ребенка), а также химиотерапию с темозоломидом, однако на момент включения в протокол во всех случаях при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаруживалась видимая остаточная опухоль. На фоне проводимой вакцинотерапии отмечено увеличение общей и бессобытийной выживаемости при отсутствии побочных эффектов, что позволило авторам предположить высокий лечебный потенциал специфической иммунотерапии и необходимость дальнейших исследований с привлечением достижений молекулярной биологии и генетики [26].

В исследовании, при котором к стандартной радиохимиотерапии темозоломидом, проводимой пациентам с первично диагностированной ГБМ, добавили 7 внутрикожных инъекций зрелых ДК, нагруженных аутологичным лизатом ГБМ (3 введения до и 4 введения во время адъювантного темозоломида), установлено значимое повышение выживаемости без прогрессирования у 37,5 % больных, что авторы связывают с действием химиотерапии на CD8+ Т-клетки, но не на натуральные киллеры, сохранявшие свою активность [27]. Показано также, что больные с рецидивом ГБМ, у которых увеличение времени жизни более 9 мес. и даже более 30 мес. удалось достичь вакцинацией ДК, нагруженными аутологичным опухолевым лизатом, без применения темозоломида, но с предварительной обработкой за 24 часа места вакцинации столбнячным анатоксином, отличались устойчивой активацией CD8+ Т-клеток и формированием Т-клеток памяти. Только у этих пациентов специфическая для вакцины активация CD4+ Т-клеток (CD38+/HLA-DR+) сопровождалась увеличением CD4+/CD38low/CD127high Т-клеток памяти, индуцированных столбнячным анатоксином, а также наблюдалось образование в месте инъекции ДКВ узелка, инфильтрированного экспрессирующими CCL3 CD4+ Т-клетками [28]. По мнению авторов, эффективности иммунотерапии ДК способствует индукции эффекторного ответа за счет генерации Т-хелперных клеток и Т-клеток памяти. При этом предобработка места вакцинации столбнячным анатоксином вызывает локальную инфильтрацию экспрессирующих CCL3 CD4+ Т-клеток, что является предпосылкой для увеличения миграции ДК в лимфатические узлы и, следовательно, презентации антигена. В результате этого удается добиться повышения выживаемости больных в отсутствие темозоломида, который оказывал негативное воздействие на акти-

вацию Т-клеток и генерацию статуса памяти [29]. В то же время в более поздних исследованиях комбинации противоопухолевых вакцин с темозоломидом успешно применяются.

В России наиболее масштабные работы по разработке противоопухолевых вакцин проводятся с конца 20-го столетия в Санкт-Петербурге под руководством профессоров В. Б. Окулова, В. М. Моисеенко и И. А. Балдуевой в лаборатории клеточных технологий, созданной в 1998 г. в отделении биотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» и позднее преобразованной в научный отдел онкоиммунологии. Научные интересы подразделения были связаны с оценкой эффективности, безопасности, механизма действия вакцин на основе аутологичных опухолевых клеток с различными иммунологическими адъювантами и режимами лечения, аутологичных и аллогенных геномодифицированных вакцин, вакцин на основе аутологичных зрелых ДК, дифференцированных *ex vivo* из их периферических предшественников, незрелых костно-мозговых ДК в сочетании с фотодинамической терапией и введением в облученный метастатический опухолевый очаг [30]. Отделение стало мировым лидером в области изучения аутологичных противоопухолевых вакцин, в т.ч. на основе генетически модифицированных опухолевых клеток и костно-мозговых ДК у больных диссеминированной меланомой кожи и метастатическим раком почки (более 300 пациентов).

В дальнейшем разработка противоопухолевых вакцин в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова была поддержана правительством г. Москвы с финансированием лидирующих научных групп под руководством акад. Г. П. Георгиева (Институт биологии гена РАН), проф. А. Ю. Барышникова (РОНЦ им. Н. Н. Блохина), проф. Р. И. Якубовской (Московский научно-исследовательский институт им. П. А. Герцена), чл.-корр. РАМН, проф. К. П. Хансона и проф. В. М. Моисеенко (НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова) [30].

С 2010 г. таргетная вакцинотерапия аутологичными ДК активно применяется для лечения практически всех солидных опухолей после исчерпанных возможностей стандартного лечения у взрослых и детей. Этому способствовало изучение раково-тестикулярных генов в опухолевых клетках, отбор клеточных линий с богатым содержанием иммуногенных раково-тестикулярных антигенов, которые экспрессируются в солидных опухолях различного гистогенеза [30]. К настоящему времени доступны данные о применении этой вакцинотерапии более чем у 900 онкологических пациентов в рамках медицинской технологии, зарегистрированной на территории Российской Федерации (ФС№ 2010 / 39026.10.2010, патент № 2376033).

Применение дендритно-клеточных вакцин при опухолях головного мозга

Обнадёживающие результаты были получены у больных с опухолями головного мозга в результате применения разработанной в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова аутологичной ДКВ CaTeVac собственного производства с использованием для нагрузки ДК аллогенных высокоиммуногенных раково-тестикулярных антигенов (PRAME, CTAG, ESO1, CT6.1, CTAG1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1, MAGE-E1, NORMAD1, CXorf61, ACTL8, GAGE, SOX-6, MAGE-A3, GAGE1, HAGE, SLLP1, SPANX, SSX, SCP1) в составе опухолевого лизата, полученного по стандартной методике. В трансляционном исследовании, включившем 12 пациентов в основном с ГБМ Grade IV, показано, что вакцинация CaTeVac, которую проводили в сочетании с темозоломидом, ломустиним или иринотеканом ± антиангиогенной терапией, хорошо переносится, обладает терапевтической эффективностью и может увеличить выживаемость пациентов с первичными опухолями ЦНС [31].

Интерес представляет клинический случай 10-летнего ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене H3 K27. После стандартного химиолучевого лечения в качестве поддерживающей терапии был использован созданный дендритноклеточный вакцинный препарат на основе иммуногенных раковотестикулярных антигенов (CTA+) и ганглиозида GD2 (CTA+ GD2+ вакцина). Опухолевый лизат был представлен культурой клеток ГБМ с экспрессией GD2 96 %. В качестве ростовых и дифференцировочных факторов ДК, полученных из моноцитов периферической крови, были гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерлейкин 4 (ИЛ4) и фактор некроза опухоли α (ФНО α). В течение года химиоиммунотерапии у ребенка сохранялась стабилизация заболевания с тенденцией к уменьшению размеров опухолевого поражения, и было подтверждено наличие иммунного ответа на вакцинацию при отсутствии нежелательных явлений после введения вакцины [32]. Установленное в данном исследовании увеличение не только абсолютного количества Т-лимфоцитов, но и NK-клеток [32], подтверждает важную роль NK-клеток в развитии ответа на лечение, что было продемонстрировано и в другой работе при изучении эффектов анти-GD2 моноклональных антител в микроокружении глиом [33]. Выявленная экспрессия дисаialogанглиозида GD2 в солидных опухолях [34] позволила использовать его в качестве мишени для терапии рака, включая и глиомы [33, 35], и разработать протокол лечения детей, по которому на основании проведенного теста на наличие GD2 назначается вакцинотерапия, направленная на GD2 антиген [36].

Активная иммунотерапия с использованием ДКВ позволяет активировать врожденный и адаптивный иммунный ответ против клеток злокачественных опухолей и достичь длительной стабилизации у пациентов с онкологическими заболеваниями; наличие изменений в иммунном статусе, реакции гиперчувствительности замедленного типа говорит о модуляции иммунного ответа, созданного противоопухолевой вакциной [37].

В 2022 г. было опубликовано первое исследование фазы III по вакцинации ДК пациентов с ГБМ [38]. Предварительный отчет с данными о выживаемости больных в рамках этого проспективного когортного исследования вышел в 2018 г. В исследование вошли результаты, полученные в 94 центрах США, Канады, Великобритании и Германии, с участием 331 пациента, из которых 232 была проведена терапия аутологичными вакцинами из ДК, нагруженных лизатом опухоли (DCVax-L), а 99 пациентов вошли в группу, получавших плацебо. Было продемонстрировано продление выживаемости пациентов с первично диагностированной ГБМ в результате применения DCVax-L по сравнению с больными, получавшими стандартное послеоперационное лечение (темозоломид + плацебо), а также при рецидивирующей ГБМ. Медиана общей выживаемости для 232 пациентов с первично диагностированной ГБМ, получавших DCVax-L, составила 19,3 мес. с момента рандомизации (22,4 мес. с момента операции) по сравнению с 16,5 мес. с момента рандомизации у пациентов с плацебо. Особенно значимым были различия на поздних сроках наблюдения: через 48 мес. после рандомизации выживаемость составила 15,7 % против 9,9 %, через 60 мес. – 13,0 % против 5,7 %. У 64 пациентов с рецидивирующей ГБМ, получавших DCVax-L, медиана общей выживаемости составила 13,2 мес. от рецидива по сравнению с 7,8 мес. у пациентов контрольной группы. Выживаемость через 24 и 30 мес. после рецидива составила 20,7 % против 9,6 % и 11,1 % против 5,1 % соответственно [38].

Начиная с опубликованного в 2000 г. пилотного отчета группы американских ученых под руководством L. M. Liao и соавт. о первом применении ДКВ пациенту с ГБМ [39] и до марта 2023 г. было опубликовано 77 исследований, посвященных вакцинации ДК пациентов со злокачественной глиомой, включая два исследования в области диффузной внутренней понтинной глиомы. В шести метаанализах было продемонстрировано значительное улучшение общей выживаемости благодаря ДКВ, что примечательно без существенных побочных эффектов [40]. Почти все исследования были испытаниями фазы I, фазы I/II или фазы II. Дальнейшее развитие вакцинации ДК в более крупные рандомизированные контроли-

руемые испытания оказалось сильно осложненным из-за нескольких медицинских и немедицинских проблем. К ним среди прочих относятся сложность подбора групп сравнения при демонстрации эффективности специфической иммунотерапии, особенно при персонификационном подходе, и резкое возрастание стоимости лечения, связанное с созданием индивидуальных мультимодальных вакцин и целевых терапий в целом. Необходимость изменения терапии у больных контрольных групп для их соответствия больным с индивидуальными модификациями в лечении, нередко приводит к конфликтным ситуациям, а также является эмоциональным бременем для пациента. Поскольку ГБМ представляет собой смесь различных клонов опухолевых клеток, которые претерпевают динамические изменения в ходе заболевания и в зависимости от проводимого лечения, возникает необходимость неоднократного проведения биопсий для отслеживания изменений в биологии опухоли, что также требует значительных дополнительных усилий. В целом, методически сложно сравнить соотношение затрат и выгод интеграции индивидуальной мультимодальной иммунотерапии в стандартное лечение [4].

Возможности персонифицированной вакцинации

Сложность применения ДКВ при глиомах заключается в их очень низкой общей мутационной нагрузке, хотя она и возрастает у пациентов с рецидивом после химиотерапии темозоломидом. Вакцины на основе опухоли ассоциированных антигенов (ТАА), полученных из цельных опухолевых клеток глиом, являются слабоиммуногенными и не способны вызывать мощные и длительные реакции Т-клеток. Следует также учитывать, что микросреда глиомы состоит из различных иммуносупрессивных клеток, все из которых имеют большое значение в прогрессировании заболевания. Нацеливание только на один тип клеток недостаточно для изменения всего микроокружения опухоли [23].

Учеными из Иммуноонкологического центра Кёльна (Германия) разработана многофазная комбинированная стратегия лечения ГБМ, включающая индивидуализированную мультимодальную иммунотерапию (IMI), на основе ДКВ IO-Vac® с модулирующей иммунотерапией на каждой фазе лечения, которая дополняет стандартный протокол, включающий нейрохирургию, радиохимиотерапию и химиотерапию [41]. Модулирующая иммунотерапия подбиралась индивидуально для каждого пациента на основании результатов иммунодиагностического анализа крови.

Показана роль персонифицированной иммунизации ДК ТАА. Образцы опухолей пациентов сначала

были проанализированы для выявления сверхэкспрессированных ТАА с последующей трансфекцией в аутологичные ДК специально изготовленных мРНК, кодирующих именно эти ТАА. В большинстве случаев ТАА индуцировали антигенспецифические реакции CD4+ и/или CD8+ Т-клеток, независимо от уровня их экспрессии в опухолевых тканях. У больных с ГБМ, получавших вакцины ДК, трансфицированные персонифицированными панелями ТАА, в сочетании с низкими дозами циклофосфида, наблюдалась более высокая общая выживаемость по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение в том же учреждении, при отсутствии побочных эффектов III/IV степени [42]. Авторы считают, что именно персонализированная иммунизация ТАА, вызывающая специфические реакции CD4+ и CD8+ Т-клеток без очевидных аутоиммунных побочных эффектов, способствует увеличению общей выживаемости при ГБМ.

Анализ данных литературы о побочных эффектах при применении ДКВ больным с глиомами и ГБМ показал их относительную безопасность. Обычно наблюдаемые побочные реакции, возникающие при применении ДКВ, как правило, легко контролируемые проявления токсичности (не выше 2-й степени), включают уплотнение, боль, зуд и эритему в местах инъекций, иногда раздражение мозговых оболочек, отек лимфатических узлов, гриппоподобные симптомы, и могут быть также вызваны прогрессированием заболевания или другими сопутствующими методами лечения [23].

Влияние дендритно-клеточных вакцин на некоторые компоненты иммунной системы

Вакцины на основе ДК могут повышать экспрессию МНС (главный комплекс гистосовместимости) и костимулирующих молекул, а также способствовать секреции цитокинов и хемокинов, тем самым увеличивая количество активированных эффекторных Т-клеток и способствуя миграции иммунных клеток, что приводит к коррекции иммунного микроокружения у пациентов с глиомой и тем самым может улучшить перспективы лечения. Хотя существующие исследования показали, что вакцины ДК играют определенную роль в улучшении микросреды опухоли, такие эффекты не полностью согласуются с улучшением клинических результатов у пациентов. Возможными причинами этого результата являются несовершенный выбор временных точек оценки иммунного статуса и отсутствие соответствующих стандартов введения вакцин, а также зависимость от возраста пациентов с ГБМ. Поэтому, если дальнейшие исследования смогут преодолеть вышеуказанные недостатки, вакцины ДК будут иметь многообещающие перспективы развития [21].

Известно, что экзосомы, наноразмерные внеклеточные везикулы, играют определенную роль в прогрессировании глиомы, а также в развитии устойчивости к химиотерапии и радиотерапии, облегчая транспортировку биологических молекул и способствуя межклеточной коммуникации в микроокружении опухоли. Кроме того, экзосомы демонстрируют замечательную способность преодолевать гематоэнцефалический барьер, что делает их мощными носителями для терапевтической доставки. В доклинических исследованиях экзосомы, полученные из ДК, продемонстрировали более высокую противораковую эффективность по сравнению с традиционными ДКВ [43]. Кроме того, Н. Liu и соавт. обнаружили, что экзосомы, полученные из опухолей и содержащие альфа-галактозилцерамид (α -Galcer), эффективны для вакцинации на основе ДК. Это вещество (α -Galcer) можно рассматривать как эндогенный модулятор иммунных реакций, т.к. описано его эффективное использование для генерации антигенспецифических цитотоксических Т-клеток, развивающих противоопухолевый ответ на клетки ГБМ. Описано использование α -Galcer в качестве адъюванта при активации инвариантных NK-Т-клеток [44], что обосновывает возможность применения таких экзосом и в качестве антигена для нагрузки ДК.

Другим подходом к разработке перспективного кандидата на противоопухолевую вакцину стало изготовление конъюгата гликопептидного антигена MUC1 с экзосомами, полученными из ДК. Эта конструкция не только способствовала увеличению выработки цитокинов *in vivo*, но и индуцировала высокие титры антител IgG, специфичных к MUC1, с сильным связывающим сродством к MUC1-позитивным опухолевым клеткам [45].

Иммунотерапия, опосредованная экзосомами, в последнее время привлекла к себе особое внимание, т.к. демонстрирует значительный потенциал в качестве варианта лечения глиом [46]. Обсуждается роль экзосом в решении проблем, возникающих при иммунотерапии глиомы, особенно возможности их использования для повышения иммуногенности и устранения иммуносупрессивного микроокружения опухоли [47].

Вакцины других типов

Для создания вакцин, кроме антигенов из опухолевого лизата, на чем основаны ДКВ, используются также синтетические антигенные пептиды. Отмечена эффективность пептидных вакцин, особенно против белка EGFRvIII, мутантной формы EGFR, в отношении высокозлокачественных глиом. Так в исследовании II фазы у пациентов с EGFRvIII-позитивными глиомами удалось с помощью вакцинотерапии увеличить медиану общей

выживаемости до 26 мес. по сравнению с контрольной группой, получающей темозоломид ($p = 0,0013$) [48].

Значительный противоопухолевый эффект в доклинических моделях опухолей продемонстрировала пептидная вакцина SurVaxM [49], которая активирует иммунную систему с нацеливанием на молекулы сурвивина, активно экспрессируемые клетками ГБМ. Пептиды, образуемые из белка сурвивина в результате протеасомальной деградации, появляются на поверхности клеток самых разных типов раковых клеток и на экзосомах, полученных из опухолей [50]. Сурвивин (BIRC5) является одним из наиболее распространенных антигенов, ассоциированных со злокачественными опухолями, его экспрессия в глиомах связана с плохим прогнозом [51]. Синтетический SurVaxM представляет собой миметический антиген (измененный мультиэпитопный, длинный конъюгат пептида сурвивина и гемоцианина моллюска), который продуцирует как специфичные к сурвивину Т-клетки, так и антитела к сурвивину. В исследовании, включившем 64 пациента с впервые диагностированной ГБМ, показано, что вакцина SurVaxM безопасна, хорошо переносится и при ее многократном применении в комбинации с темозоломидом медиана общей выживаемости составила 25,9 мес., медиана выживаемости без прогрессирования – 11,4 мес. после первой вакцинации, проведенной после краниотомии и фракционированной лучевой терапии [52]. По мнению авторов, учитывая не очень обнадеживающие результаты современных исследований стандартной терапии при ГБМ, комбинация SurVaxM и темозоломида представляется перспективной адъювантной схемой, требующей дальнейшего изучения.

Перспективными для лечения рака, в том числе слабоиммуногенных опухолей, к которым относятся ГБМ, могут стать вакцины на основе мРНК, технология создания и клинического использования которых была успешно применена во время пандемии COVID-19. По сравнению с традиционными вакцинами от рака на основе белков или пептидов, вакцины мРНК в большей степени пригодны для персонификации и коммерчески более доступны. Важным также является наличие инженерных стратегий для улучшения их стабильности при сохранении иммуногенности, что позволяет индуцировать комплементарные врожденные и адаптивные иммунные ответы [53]. Поскольку мРНК является лабильной молекулой, возможна ее доставка в наночастицах, которые в перспективе могут быть нацелены на определенные типы раковых клеток [54, 55], а также загрузка в антигенпрезентирующие клетки, т.е. ДК, которые затем могут быть введены в качестве вакцины [56].

В 2024 г. созданы многослойные агрегаты липидных частиц РНК (РНК-АЛЧ), обладающих свойством

повышать иммуногенность опухоли. Показана их безопасность и способность эффективно перепрограммировать микроокружение опухоли (ТМЕ) у собак со спонтанными глиомами, превратив их в опухоли с повышенной иммуногенностью в течение нескольких дней после однократной инфузии, и повысив выживаемость животных. В первом испытании на людях РНК-АЛЧ вызвала быстрое высвобождение цитокинов/хемокинов, иммунную активацию и глиомоспецифические иммунные ответы у пациентов с ГБМ [57]. Предполагается, что РНК-АЛЧ являются новой технологией, которая одновременно перепрограммирует ТМЕ, вызывая быструю и стойкую иммунотерапию рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют с одной стороны о перспективности использования вакцинотерапии для лечения больных с опухолями головного мозга, в первую очередь ГБМ, отличающихся наиболее плохим прогнозом, а с другой стороны о многочисленных сложностях, возникающих при внедрении этого вида лечения в клиническую практику.

В качестве направлений оптимизации вакцинотерапии глиом и ГБМ рассматриваются: 1) решение технических и стоимостных вопросов производства вакцин на основе классических ДК, генерируемых из клеток-предшественников в костном мозге (сDC1/2) и обладающих большим потенциалом для инициирования и поддержания эффективных противоопухолевых иммунных ответов, опосредованных Т-клетками; 2) необходимость в скрининге биомаркеров, которые с наибольшей вероятностью предскажут положительный ответ конкретного пациента на применение ДКВ; 3) сочетание ДКВ с различными другими методами иммунотерапии, например комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек, для преодоления негативных эффектов иммуносупрессивной микросреды опухолей мозга; 4) изучение эффективности сочетания разных способов введения ДКВ (подкожной и внутриопухолевой инъекций ДК) [23].

Особенности микроокружения глиом и выявленная ярко выраженная гетерогенность резидентных микроглиальных и периферически рекрутированных макрофагальных субпопуляций требуют усилий по активизации скомпрометированных адаптивных ответов эффекторов, использования стратегий, мо-

дулирующих врожденный иммунитет для контроля роста опухоли мозга, что необходимо для дальнейшей разработки иммунотерапевтических средств следующего поколения [15, 21]. Установлено влияние некоторых химиотерапевтических агентов на иммунные реакции, специфичные для опухолей, например, путем модуляции ключевых клеток, участвующих в подавлении или активации иммунитета, что позволяет оценить иммунотерапию и химиотерапию как потенциально синергические или антагонистические воздействия [58].

Результаты, полученные в разных лабораториях при разработке вакцин, подтверждают мнение о том, что иммунотерапия ДК может быть адаптирована для обхода иммуносупрессии из-за системной химиотерапии на основе TMZ и, таким образом, достигнута активация иммунной системы, что увеличивает ожидания улучшения результатов лечения ГБМ, снижая вероятность рецидивирования и повышая выживаемость больных.

При этом особенно актуальными являются персонализированные стратегии, основанные на молекулярных мишенях в опухолевых клетках. Персонализированные комбинации разных вариантов иммунотерапии называются индивидуальной мультимодальной иммунотерапией (IMI). IMI дополняет стратегии лечения ГБМ вместе с нейрохирургией, радиохимиотерапией и химиотерапией [4].

В новейших обзорах подчеркивается, что противоопухолевые вакцины обладают несомненным потенциалом для лечения глиом и, несмотря на необходимость доработки, становятся перспективными методами иммунотерапии, которые могут принести клиническую пользу пациентам с наиболее трудно поддающимися терапии ГБМ [59–61]. В будущих исследованиях рекомендуется уделять особое внимание тщательному отбору неоантигенов, специфичных для конкретной опухоли, их связи с опухолевыми стволовыми клетками и устойчивостью антигенов, чтобы ускорить разработку новых типов вакцин. Кроме того, необходимо развивать преклинические модели, точно имитирующие индивидуальные особенности, использовать мультиомику и секвенирование для создания мультимодальных биомаркеров, позволяющих прогнозировать реакции на иммунотерапию, а также усовершенствовать исследования на основе новых критериев классификации глиом [59].

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. 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 21.02.2025.

2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025 Jan-Feb;75(1):10–45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>
3. Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):28–35. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35>
4. Van Gool SW, Makalowski J, Kampers LFC, Van de Vliet P, Sprenger T, Schirrmacher V, Stücker W. Dendritic cell vaccination for glioblastoma multiforme patients: has a new milestone been reached? *Transl Cancer Res*. 2023 Aug 31;12(8):2224–2228. <https://doi.org/10.21037/tcr-23-603>
5. Kurokawa R, Kurokawa M, Baba A, Ota Y, Pinarbasi E, Camelo-Piragua S, et al. Major changes in 2021 World Health Organization classification of central nervous system tumors. *Radiographics*. 2022 Sep-Oct;42(5):1474–1493. <https://doi.org/10.1148/rg.210236>
6. Митрофанов А.А., Насхлеташвили Д.Р., Алешин В.А., Белов Д.М., Бекашев А.Х., Карахан В.Б. и др. Причины лекарственной устойчивости и рецидивов глиобластом. *Опухоли головы и шеи*. 2021;11(1):101–108. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2021-11-1-101-108>
7. Datsi A, Sorg RV. Dendritic cell vaccination of glioblastoma: Road to success or dead end. *Front Immunol*. 2021 Nov 2;12:770390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.770390>
8. Vanderbeek AM, Rahman R, Fell G, Ventz S., Chen T., Redd R. et al. The clinical trials landscape for glioblastoma: is it adequate to develop new treatments? *Neuro Oncol*. 2018;20(8):1034–1043. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy027>
9. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W., Steinberg DM., Lhermitte B. et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(23):2306–2316. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718>
10. Тишина А.В., Владимирова Л.Ю., Сагакянц А.Б., Дженкова Е.А., Новикова И.А., Златник Е.Ю. Иммунологические аспекты прогрессирования колоректального рака. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2024;5(1):52–59. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-6>
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
12. Buerki RA, Chheda ZS, Okada H. Immunotherapy of primary brain tumors: facts and hopes. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5198–5205. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2769>
13. Hotchkiss KM, Batich KA, Mohan A, Rahman R, Piantadosi S, Khasraw M. Dendritic cell vaccine trials in gliomas: Untangling the lines. *Neuro Oncol*. 2023 Oct 3;25(10):1752–1762. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad088>
14. Chistiakov DA, Chekhonin VP. Circulating tumor cells and their advances to promote cancer metastasis and relapse, with focus on glioblastoma multiforme. *Exp Mol Pathol*. 2018;105(2):166–174. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.07.007>
15. Wei J, Chen P, Gupta P, Ott M, Zimler D, Kassab C, et al. Immune biology of glioma-associated macrophages and microglia: functional and therapeutic implications. *Neuro Oncol*. 2020 Feb 20;22(2):180–194. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz212>
16. Reardon DA, Mitchell DA. The development of dendritic cell vaccine-based immunotherapies for glioblastoma. *Semin Immunopathol*. 2017;39(2):225–239. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0616-7>
17. Yan Y, Zeng S, Gong Z, Xu Z. Clinical implication of cellular vaccine in glioma: current advances and future prospects. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020 Nov 23;39(1):257. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01778-6>
18. Marciscano AE, Anandasabapathy N. The role of dendritic cells in cancer and anti-tumor immunity. *Semin Immunol*. 2021 Feb;52:101481. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101481>
19. Wang Y, Xiang Y, Xin VW, Wang XW, Peng XC, Liu XQ, et al. Dendritic Cell Biology and its Role in Tumor Immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2020;13:107. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00939-6>
20. Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, Melero I, Krummel MF, Sancho D. Dendritic Cells in Cancer Immunology and Immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:7–24. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0210-z>
21. Zhou J, Li L, Jia M, Liao Q, Peng G, Luo G, Zhou Y. Dendritic cell vaccines improve the glioma microenvironment: Influence, challenges, and future directions. *Cancer Med*. 2023 Mar;12(6):7207–7221. <https://doi.org/10.1002/cam4.5511>
22. Böttcher JP, Reis e Sousa C. The role of type 1 conventional dendritic cells in cancer immunity. *Trends Cancer*. 2018;4(11):784–792. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.09.001>
23. Zheng Y, Ma X, Feng S, Zhu H, Chen X, Yu X, Shu K and Zhang S. Dendritic cell vaccine of gliomas: challenges from bench to bed. *Front Immunol*. 2023;14:1259562. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1259562>
24. Mitchell D, Chintala S, Dey M. Plasmacytoid dendritic cell in immunity and cancer. *J Neuroimmunol*. 2018;322:63–73. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.06.012>
25. De Martino M, Vanpouille-Box C. Type I interferon induces cancer stem cells mediated chemotherapy resistance. *Oncoimmunology*. 2022;11(1):2127274. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2127274>
26. Рыков М.Ю., Долгополов И.С. Опыт применения дендритных вакцин в лечении пациентов с рецидивными глиомами. *Исследования и практика в медицине*. 2022;9(4):18–29. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-2>

27. Pellegatta S, Eoli M, Cuccarini V, Anghileri E, Pollo B, Pessina S, et al. Survival gain in glioblastoma patients treated with dendritic cell immunotherapy is associated with increased NK but not CD8+ T cell activation in the presence of adjuvant temozolomide. *Oncoimmunology*. 2018 Jan 29;7(4):e1412901. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1412901>
28. Eoli M, Corbetta C, Anghileri E, Di Ianni N, Milani M, Cuccarini V, et al. Expansion of effector and memory T cells is associated with increased survival in recurrent glioblastomas treated with dendritic cell immunotherapy. *Neurooncol Adv*. 2019 Aug 20;1(1):vdz022. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdz022>
29. Litterman AJ, Zellmer DM, Grinnen KL, Hunt MA, Dudek AZ, Salazar AM, Ohlfest JR. Profound impairment of adaptive immune responses by alkylating chemotherapy. *The Journal of Immunology*. 2013;190(12):6259–6268. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203539>
30. Балдуева И.А., Беляев А.М. Вехи развития онкоиммунологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Исторический очерк к 110-летию со дня рождения профессора Тамары Александровны Коростелёвой (1913–1991). *Вопросы онкологии*. 2023;69(5):949–959. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-5-949-959>
31. Балдуева И.А., Новик А.В., Ефремова Н.А., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Емельянова Н.В., и др. Эффективность лечения первичных опухолей центральной нервной системы аутологичной дендритно-клеточной вакциной CATEVAC. *Вопросы онкологии*. 2022;68(3S):158–159.
32. Кулева С.А., Борокшинова К.М., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Артемьева А.С., Ефремова Н.А., и др. Опыт использования мультитаргетной противоопухолевой вакцины у ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене H3 K27. *Вопросы онкологии*. 2023;69(3):555–564. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3-555-564>
33. Troschke-Meurer S, Zumpfe M, Meißner L, Siebert N, Grabarczyk P, Forkel H, et al. Chemotherapeutics used for high-risk neuroblastoma therapy improve the efficacy of anti-GD2 antibody dinutuximab beta in preclinical spheroid models. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 31;15(3):904. <https://doi.org/10.3390/cancers15030904>
34. Nazha B, Inal C, Owonikoko TK. Disialoganglioside GD2 expression in solid tumors and role as a target for cancer therapy. *Front Oncol*. 2020;10:1000. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01000>
35. Wingerter A, El Malki K, Sandhoff R, Seidmann L, Wagner DC, Lehmann N, et al. Exploiting gangliosides for the therapy of Ewing's sarcoma and H3K27M-mutant diffuse midline glioma. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 29;13(3). <https://doi.org/10.3390/cancers13030520>
36. Борокшинова К.М., Кулева С.А., Балдуева И.А. Использование вакцинного препарата на основе нового иммунологического адьюванта у пациента с диффузной срединной глиальной опухолью с мутацией H3K27M. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022;(S1):34–35.
37. Борокшинова К.М., Кулева С.А., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Новик А.В., Емельянова Н.В., и др. Результаты активной иммунотерапии у детей с солидными опухолями. *Вопросы онкологии*. 2023;69(3S):254–255.
38. Liao LM, Ashkan K, Brem S, Campian JL, Trusheim JE, Iwamoto FM, et al. Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: A phase 3 prospective externally controlled cohort trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(1):112–121. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5370>
39. Liao LM, Black KL, Martin NA, Sykes SN, Bronstein JM, Jouben-Steele L, et al. Treatment of a patient by vaccination with autologous dendritic cells pulsed with allogeneic major histocompatibility complex class I-matched tumor peptides. *Case Report. Neurosurg Focus*. 2000 Dec 15;9(6):e8. <https://doi.org/10.3171/foc.2000.9.6.9>
40. Lv L, Huang J, Xi H, Zhou X. Efficacy and safety of dendritic cell vaccines for patients with glioblastoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2020;83:106336. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106336>
41. Van Gool SW, Makalowski J, Van de Vliet P, Van Gool S, Sprenger T, Schirrmacher V, Stuecker W. Individualized Multimodal Immunotherapy for Adults with IDH1 Wild-Type GBM: A Single Institute Experience. *Cancers (Basel)*. 2023;15:1194. <https://doi.org/10.3390/cancers15041194>
42. Wang QT, Nie Y, Sun SN, Lin T, Han RJ, Jiang J, et al. Tumor-associated antigen-based personalized dendritic cell vaccine in solid tumor patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(7):1375–1387. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02496-w>
43. Yang S, Sun Y, Liu W, Zhang Y, Sun G, Xiang B, Yang J. Exosomes in Glioma: Unraveling Their Roles in Progression, Diagnosis, and Therapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 18;16(4):823. <https://doi.org/10.3390/cancers16040823>
44. Liu H, Chen L, Liu J, Meng H, Zhang R, Ma L, et al. Co-delivery of tumor-derived exosomes with alpha-galactosylceramide on dendritic cell-based immunotherapy for glioblastoma. *Cancer Lett*. 2017;411:182–190. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.09.022>
45. Zhu H, Wang K, Wang Z, Wang D, Yin X, Liu Y, et al. An efficient and safe muc1-dendritic cell-derived exosome conjugate vaccine elicits potent cellular and humoral immunity and tumor inhibition in vivo. *Acta Biomater*. 2022;138:491–504. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.10.041>
46. Ghorbaninezhad F, Alemohammad H, Najafzadeh B, Masoumi J, Shadbad MA, Shahpouri M, et al. Dendritic cell-derived exosomes: A new horizon in personalized cancer immunotherapy? *Cancer Lett*. 2023;562:216168. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216168>
47. Hao X, Wang S, Wang L, Li J, Li Y, Liu J. Exosomes as drug delivery systems in glioma immunotherapy. *J Nanobiotechnology*. 2024 Jun 18;22(1):340. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02611-4>

48. Molenaar RJ, Maciejewski JP, Wilmink JW, van Noorden CJF. Wild-type and mutated IDH1/2 enzymes and therapy responses. *OncoGene*. 2018 Apr;37(15):1949–1960. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0455-1>
49. Ciesielski MJ, Ahluwalia MS, Munich SA, Orton M, Barone T, Chanan-Khan A, Fenstermaker RA. Antitumor cytotoxic T-cell response induced by a survivin peptide mimic. *Cancer Immunol Immunother*. 2010 Aug;59(8):1211–1221. <https://doi.org/10.1007/s00262-010-0845-x>
50. Figel S, Birkemeier M, Dharma SS, Barone T, Steinmetz E, Ciesielski M, Fenstermaker R. Wild type, dEX3 and 2B survivin isoforms localize to the tumor cell plasma membrane, are secreted in exosomes, and interact with extracellular tubulin. *Biochem Biophys Rep*. 2021 Nov 20;28:101174. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101174>
51. Kajiwaru Y, Yamasaki F, Hama S, Yahara K, Yoshioka H, Sugiyama K, et al. Expression of survivin in astrocytic tumors: correlation with malignant grade and prognosis. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):1077–1083. <https://doi.org/10.1002/cncr.11122>
52. Ahluwalia MS, Reardon DA, Abad AP, Curry WT, Wong ET, Figel SA, et al. Phase IIa Study of SurVaxM Plus Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 1;41(7):1453–1465. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00996>
53. Sayour EJ, Boczkowski D, Mitchell DA, Nair SK. Cancer mRNA vaccines: clinical advances and future opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21:489–500. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00902-1>
54. Oberli MA, Reichmuth AM, Dorkin JR, Mitchell MJ, Fenton OS, Jaklenec A, et al. Lipid nanoparticle assisted mRNA delivery for potent cancer immunotherapy. *Nano Lett*. 2017 Mar 8;17(3):1326–1335. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.6b03329>
55. Sayour EJ, Grippin A, De Leon G, Stover B, Rahman M, Karachi A, et al. Personalized tumor RNA loaded lipid-nanoparticles prime the systemic and intratumoral milieu for response to cancer immunotherapy. *Nano Lett*. 2018 Oct 10;18(10):6195–6206. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b02179>
56. Dörrie J, Schaft N, Schuler G, Schuler-Thurner B. Therapeutic cancer vaccination with ex vivo RNA-transfected dendritic cells – An update. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):92. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020092>
57. Mendez-Gomez HR, DeVries A, Castillo P, von Roemelingvon C, Qdaisat S, Stover BD, et al. RNA aggregates harness the danger response for potent cancer immunotherapy. *Cell*. 2024;187(10):2521–2535. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.04.003>
58. Wu J, Waxman DJ. Immunogenic chemotherapy: dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. *Cancer Lett*. 2018;419:210–221. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.050>
59. Zhao B, Yao L, Hatami M, Ma W, Skutella T. Vaccine-based immunotherapy and related preclinical models for glioma. *Trends in Molecular Medicine*. 2024;30(10):965–981. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.06.009>
60. Tapesu I, Madsen PJ, Lowenstein PR, Castro MG, Bagley SJ, Fan Y, Brem S. The transformative potential of mRNA vaccines for glioblastoma and human cancer: technological advances and translation to clinical trials. *Front Oncol*. 2024 Sep 27;14:1454370. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1454370>
61. Hato L, Vizcay A, Eguren I, Pérez-Gracia JL, Rodríguez J, Gállego Pérez-Larraya J, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 28;16(5):981. <https://doi.org/10.3390/cancers16050981>

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 21.02.2025.
2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025 Jan-Feb;75(1):10–45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>
3. Yakovlenko YG. Glioblastoma: the current state of the problem. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):28–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35>
4. Van Gool SW, Makalowski J, Kampers LFC, Van de Vliet P, Sprenger T, Schirrmacher V, Stücker W. Dendritic cell vaccination for glioblastoma multiforme patients: has a new milestone been reached? *Transl Cancer Res*. 2023 Aug 31;12(8):2224–2228. <https://doi.org/10.21037/tcr-23-603>
5. Kurokawa R, Kurokawa M, Baba A, Ota Y, Pinarbasi E, Camelo-Piragua S, et al. Major changes in 2021 World Health Organization classification of central nervous system tumors. *Radiographics*. 2022 Sep-Oct;42(5):1474–1493. <https://doi.org/10.1148/rg.210236>
6. Mitrofanov AA, Naskhletashvili DR, Aleshin VA, Belov DM, Bekyashev AKh, Karakhan VB, et al. Causes of drug resistance and glioblastoma relapses. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2021;11(1):101–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222.1468.2021.11.1.101.108>
7. Datsi A, Sorg RV. Dendritic cell vaccination of glioblastoma: Road to success or dead end. *Front Immunol*. 2021 Nov 2;12:770390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.770390>
8. Vanderbeek AM, Rahman R, Fell G, Ventz S, Chen T., Redd R. et al. The clinical trials landscape for glioblastoma: is it adequate to develop new treatments? *Neuro Oncol*. 2018;20(8):1034–1043. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy027>

9. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W., Steinberg DM., Lhermitte B. et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(23):2306–2316. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718>
10. Tishina AV, Vladimirova LYu, Sagakyants AB, Dzhenskova EA, Novikova IA, Zlatnik EYu. Immunologic aspects of colorectal cancer progression. *South Russian Journal of Cancer*. 2024;5(1):52–59. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-6>
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
12. Buerki RA, Chheda ZS, Okada H. Immunotherapy of primary brain tumors: facts and hopes. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5198–5205. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2769>
13. Hotchkiss KM, Batich KA, Mohan A, Rahman R, Piantadosi S, Khasraw M. Dendritic cell vaccine trials in gliomas: Untangling the lines. *Neuro Oncol*. 2023 Oct 3;25(10):1752–1762. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad088>
14. Chistiakov DA, Chekhonin VP. Circulating tumor cells and their advances to promote cancer metastasis and relapse, with focus on glioblastoma multiforme. *Exp Mol Pathol*. 2018;105(2):166–174. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.07.007>
15. Wei J, Chen P, Gupta P, Ott M, Zamlar D, Kassab C, et al. Immune biology of glioma-associated macrophages and microglia: functional and therapeutic implications. *Neuro Oncol*. 2020 Feb 20;22(2):180–194. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz212>
16. Reardon DA, Mitchell DA. The development of dendritic cell vaccine-based immunotherapies for glioblastoma. *Semin Immunopathol*. 2017;39(2):225–239. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0616-7>
17. Yan Y, Zeng S, Gong Z, Xu Z. Clinical implication of cellular vaccine in glioma: current advances and future prospects. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020 Nov 23;39(1):257. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01778-6>
18. Marciscano AE, Anandasabapathy N. The role of dendritic cells in cancer and anti-tumor immunity. *Semin Immunol*. 2021 Feb;52:101481. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101481>
19. Wang Y, Xiang Y, Xin VW, Wang XW, Peng XC, Liu XQ, et al. Dendritic Cell Biology and its Role in Tumor Immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2020;13:107. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00939-6>
20. Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, Melero I, Krummel MF, Sancho D. Dendritic Cells in Cancer Immunology and Immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:7–24. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0210-z>
21. Zhou J, Li L, Jia M, Liao Q, Peng G, Luo G, Zhou Y. Dendritic cell vaccines improve the glioma microenvironment: Influence, challenges, and future directions. *Cancer Med*. 2023 Mar;12(6):7207–7221. <https://doi.org/10.1002/cam4.5511>
22. Böttcher JP, Reis e Sousa C. The role of type 1 conventional dendritic cells in cancer immunity. *Trends Cancer*. 2018;4(11):784–792. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.09.001>
23. Zheng Y, Ma X, Feng S, Zhu H, Chen X, Yu X, Shu K and Zhang S. Dendritic cell vaccine of gliomas: challenges from bench to bed. *Front Immunol*. 2023;14:1259562. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1259562>
24. Mitchell D, Chintala S, Dey M. Plasmacytoid dendritic cell in immunity and cancer. *J Neuroimmunol*. 2018;322:63–73. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.06.012>
25. De Martino M, Vanpouille-Box C. Type I interferon induces cancer stem cells mediated chemotherapy resistance. *Oncoimmunology*. 2022;11(1):2127274. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2127274>
26. Rykov MYu, Dolgoplov IS. Experience in the use of dendritic vaccines in the treatment of patients with recurrent gliomas. *Research and Practical Medicine Journal*. 2022;9(4):18–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-2>
27. Pellegatta S, Eoli M, Cuccarini V, Anghileri E, Pollo B, Pessina S, et al. Survival gain in glioblastoma patients treated with dendritic cell immunotherapy is associated with increased NK but not CD8+ T cell activation in the presence of adjuvant temozolomide. *Oncoimmunology*. 2018 Jan 29;7(4):e1412901. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1412901>
28. Eoli M, Corbetta C, Anghileri E, Di Ianni N, Milani M, Cuccarini V, et al. Expansion of effector and memory T cells is associated with increased survival in recurrent glioblastomas treated with dendritic cell immunotherapy. *Neurooncol Adv*. 2019 Aug 20;1(1):vdz022. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdz022>
29. Litterman AJ, Zellmer DM, Grinnen KL, Hunt MA, Dudek AZ, Salazar AM, Ohlfest JR. Profound impairment of adaptive immune responses by alkylating chemotherapy. *The Journal of Immunology*. 2013;190(12):6259–6268. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203539>
30. Baldueva IA, Beliaev AM. Milestones in the development of oncoimmunology at the N.N. Petrov NMRC of oncology historical essay on the 110th anniversary of professor Tamara Aleksandrovna Korosteleva (1913-1991). *Problems in Oncology*. 2023;69(5):949–959. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-5-949-959>
31. Baldueva IA, Novik AV, Efremova NA, Nekhaeva TL, Danilova AB, Emel'yanova NV, et al. The effectiveness of treatment of primary tumors of the central nervous system with the autologous CATEVAC dendritic cell vaccine. *Problems in Oncology*. 2022;68(3S):158–159. (In Russ.).
32. Kulyova SA, Borokshinova KM, Baldueva IA, Nekhaeva TL, Artemyeva AS, Efremova NA, et al. Experience with multitargeted antitumor vaccine in a child with diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant. *Problems in Oncology*. 2023;69(3):555–564. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3-555-564>

33. Troschke-Meurer S, Zumpe M, Meißner L, Siebert N, Grabarczyk P, Forkel H, et al. Chemotherapeutics used for high-risk neuroblastoma therapy improve the efficacy of anti-GD2 antibody dinutuximab beta in preclinical spheroid models. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 31;15(3):904. <https://doi.org/10.3390/cancers15030904>
34. Nazha B, Inal C, Owonikoko TK. Disialoganglioside GD2 expression in solid tumors and role as a target for cancer therapy. *Front Oncol*. 2020;10:1000. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01000>
35. Wingerter A, El Malki K, Sandhoff R, Seidmann L, Wagner DC, Lehmann N, et al. Exploiting gangliosides for the therapy of Ewing's sarcoma and H3K27M-mutant diffuse midline glioma. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 29;13(3). <https://doi.org/10.3390/cancers13030520>
36. Borokshinova KM, Kulyova SA, Baldueva IA. Use of a vaccine preparation based on a new immunological adjuvant in a patient with diffuse medial glial tumor with H3K27M mutation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;(S1):34–35. (In Russ.).
37. Borokshinova KM, Kulyova SA, Baldueva IA, Nekhaeva TL, Novik AV, Efremova NA, et al. Results of active immunotherapy in children with solid tumors. *Problems in Oncology*. 2023;69(3S):254–255. (In Russ.).
38. Liao LM, Ashkan K, Brem S, Campian JL, Trusheim JE, Iwamoto FM, et al. Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: A phase 3 prospective externally controlled cohort trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(1):112–121. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5370>
39. Liao LM, Black KL, Martin NA, Sykes SN, Bronstein JM, Jouben-Steele L, et al. Treatment of a patient by vaccination with autologous dendritic cells pulsed with allogeneic major histocompatibility complex class I-matched tumor peptides. *Case Report. Neurosurg Focus*. 2000 Dec 15;9(6):e8. <https://doi.org/10.3171/foc.2000.9.6.9>
40. Lv L, Huang J, Xi H, Zhou X. Efficacy and safety of dendritic cell vaccines for patients with glioblastoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2020;83:106336. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106336>
41. Van Gool SW, Makalowski J, Van de Vliet P, Van Gool S, Sprenger T, Schirmacher V, Stuecker W. Individualized Multimodal Immunotherapy for Adults with IDH1 Wild-Type GBM: A Single Institute Experience. *Cancers (Basel)*. 2023;15:1194. <https://doi.org/10.3390/cancers15041194>
42. Wang QT, Nie Y, Sun SN, Lin T, Han RJ, Jiang J, et al. Tumor-associated antigen-based personalized dendritic cell vaccine in solid tumor patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(7):1375–1387. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02496-w>
43. Yang S, Sun Y, Liu W, Zhang Y, Sun G, Xiang B, Yang J. Exosomes in Glioma: Unraveling Their Roles in Progression, Diagnosis, and Therapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 18;16(4):823. <https://doi.org/10.3390/cancers16040823>
44. Liu H, Chen L, Liu J, Meng H, Zhang R, Ma L, et al. Co-delivery of tumor-derived exosomes with alpha-galactosylceramide on dendritic cell-based immunotherapy for glioblastoma. *Cancer Lett*. 2017;411:182–190. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.09.022>
45. Zhu H, Wang K, Wang Z, Wang D, Yin X, Liu Y, et al. An efficient and safe muc1-dendritic cell-derived exosome conjugate vaccine elicits potent cellular and humoral immunity and tumor inhibition in vivo. *Acta Biomater*. 2022;138:491–504. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.10.041>
46. Ghorbaninezhad F, Alemohammad H, Najafzadeh B, Masoumi J, Shadbad MA, Shahpouri M, et al. Dendritic cell-derived exosomes: A new horizon in personalized cancer immunotherapy? *Cancer Lett*. 2023;562:216168. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216168>
47. Hao X, Wang S, Wang L, Li J, Li Y, Liu J. Exosomes as drug delivery systems in glioma immunotherapy. *J Nanobiotechnology*. 2024 Jun 18;22(1):340. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02611-4>
48. Molenaar RJ, Maciejewski JP, Wilmink JW, van Noorden CJF. Wild-type and mutated IDH1/2 enzymes and therapy responses. *Oncogene*. 2018 Apr;37(15):1949–1960. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0455-1>
49. Ciesielski MJ, Ahluwalia MS, Munich SA, Orton M, Barone T, Chanan-Khan A, Fenstermaker RA. Antitumor cytotoxic T-cell response induced by a survivin peptide mimic. *Cancer Immunol Immunother*. 2010 Aug;59(8):1211–1221. <https://doi.org/10.1007/s00262-010-0845-x>
50. Figel S, Birkemeier M, Dharma SS, Barone T, Steinmetz E, Ciesielski M, Fenstermaker R. Wild type, dEX3 and 2B survivin isoforms localize to the tumor cell plasma membrane, are secreted in exosomes, and interact with extracellular tubulin. *Biochem Biophys Rep*. 2021 Nov 20;28:101174. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101174>
51. Kajiwaru Y, Yamasaki F, Hama S, Yahara K, Yoshioka H, Sugiyama K, et al. Expression of survivin in astrocytic tumors: correlation with malignant grade and prognosis. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):1077–1083. <https://doi.org/10.1002/cncr.11122>
52. Ahluwalia MS, Reardon DA, Abad AP, Curry WT, Wong ET, Figel SA, et al. Phase IIa Study of SurVaxM Plus Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 1;41(7):1453–1465. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00996>
53. Sayour EJ, Boczkowski D, Mitchell DA, Nair SK. Cancer mRNA vaccines: clinical advances and future opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21:489–500. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00902-1>
54. Oberli MA, Reichmuth AM, Dorkin JR, Mitchell MJ, Fenton OS, Jaklenec A, et al. Lipid nanoparticle assisted mRNA delivery for potent cancer immunotherapy. *Nano Lett*. 2017 Mar 8;17(3):1326–1335. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.6b03329>
55. Sayour EJ, Grippin A, De Leon G, Stover B, Rahman M, Karachi A, et al. Personalized tumor RNA loaded lipid-nanoparticles prime the systemic and intratumoral milieu for response to cancer immunotherapy. *Nano Lett*. 2018 Oct 10;18(10):6195–6206. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b02179>

56. Dörrie J, Schaft N, Schuler G, Schuler-Thurner B. Therapeutic cancer vaccination with ex vivo RNA-transfected dendritic cells – An update. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):92. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020092>
57. Mendez-Gomez HR, DeVries A, Castillo P, von Roemelingvon C, Qdaisat S, Stover BD, et al. RNA aggregates harness the danger response for potent cancer immunotherapy. *Cell*. 2024;187(10):2521–2535. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.04.003>
58. Wu J, Waxman DJ. Immunogenic chemotherapy: dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. *Cancer Lett*. 2018;419:210–221. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.050>
59. Zhao B, Yao L, Hatami M, Ma W, Skutella T. Vaccine-based immunotherapy and related preclinical models for glioma. *Trends in Molecular Medicine*. 2024;30(10):965–981. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.06.009>
60. Tapescu I, Madsen PJ, Lowenstein PR, Castro MG, Bagley SJ, Fan Y, Brem S. The transformative potential of mRNA vaccines for glioblastoma and human cancer: technological advances and translation to clinical trials. *Front Oncol*. 2024 Sep 27;14:1454370. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1454370>
61. Hato L, Vizcay A, Eguren I, Pérez-Gracia JL, Rodríguez J, Gállego Pérez-Larraya J, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 28;16(5):981. <https://doi.org/10.3390/cancers16050981>

Информация об авторах:

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

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

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>, eLibrary SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., доцент, 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>, eLibrary SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, WoS ResearcherID: 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>, eLibrary SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, WoS ResearcherID: AAG-8748-2019

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., доцент, 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>, eLibrary SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, WoS ResearcherID: AAG-8708-2019

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, eLibrary SPIN: 9715-2250, Author ID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900

Филиппова Светлана Юрьевна – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>, eLibrary SPIN: 9586-2785, Author ID: 878784, Scopus Author ID: 57189618843, WoS ResearcherID: AAN-4408-2020

Межевова Ирина Валентиновна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>, eLibrary SPIN: 3367-1741, Author ID: 1011695, Scopus Author ID: 57296602900, WoS ResearcherID: AAI-1860-2019

Росторгуев Эдуард Евгеньевич – д.м.н., доцент, врач-нейрохирург, заведующий отделением нейроонкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, eLibrary SPIN: 8487-9157, AuthorID: 794808, Scopus Author ID: 57196005138, WoS ResearcherID: AAK-6852-2020

Кузнецова Наталья Сергеевна – врач-онколог отделения нейроонкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2337-326X>, eLibrary SPIN: 8553-3081, AuthorID: 920734, Scopus Author ID: 57208052623, WoS ResearcherID: AAG-8960-2020

Кавицкий Сергей Эммануилович – к.м.н., врач-нейрохирург консультативно-диагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6924-8974>, eLibrary SPIN: 6437-0420, AuthorID: 734582

Information about authors:

Irina A. Goroshinskaya ✉ – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

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

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, 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>, eLibrary SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, WoS ResearcherID: AAE-3540-2019

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

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, 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>, eLibrary SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, WoS ResearcherID: AAG-8708-2019

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

Svetlana Yu. Filippova – research fellow at the laboratory of cell technologies, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>, eLibrary SPIN: 9586-2785, Author ID: 878784, Scopus Author ID: 57189618843, WoS ResearcherID: AAH-4408-2020

Irina V. Mezheva – junior research fellow at the laboratory of cell technologies, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>, eLibrary SPIN: 3367-1741, Author ID: 1011695, Scopus Author ID: 57296602900, WoS ResearcherID: AAI-1860-2019

Eduard E. Rostorguev – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor, neurosurgeon, Head of the Department of Neurooncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, eLibrary SPIN: 8487-9157, AuthorID: 794808, Scopus Author ID: 57196005138, WoS ResearcherID: AAK-6852-2020

Natalia S. Kuznetsova – MD, oncologist, Department of Neurooncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2337-326X>, eLibrary SPIN: 8553-3081, AuthorID: 920734, Scopus Author ID: 57208052623, WoS ResearcherID: AAG-8960-2020

Sergey E. Kavitskiy – Cand. Sci. (Medicine), MD, neurosurgeon, Consulting and Diagnostic Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6924-8974>, eLibrary SPIN: 6437-0420, AuthorID: 734582

Участие авторов:

Горошинская И. А. – анализ и интерпретация данных литературы по теме статьи, написание текста обзора;
Франциянц Е. М. – научное руководство, утверждение тематики исследования, редактирование, итоговые выводы;
Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А. – участие в подборе публикаций по теме обзора, редактирование;
Ушакова Н. Д., Росторгуев Э. Е. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
Филиппова С. Ю., Межева И. В., Кузнецова Н. С., Кавицкий С. Э. – концепция исследования, доработка текста.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Goroshinskaya I. A. – analysis and interpretation of literature data on the topic of the article, writing the text;
Frantsiyants E. M. – scientific management, approval of research topics, editing, final conclusion
Kaplieva I. V., Surikova E. I., Bandovkina V. A. – participation in the selection of publications on the topic of the review, editing;
Ushakova N. D., Rostorguev E. E. – development of the concept and design of the study, editing;
Filippova S. Yu., Mezheva I. V., Kuznetsova N. S., Kavitskiy S. E. – research concept, text revision.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Очаговый саркоидоз селезенки: клиничко-диагностические характеристики

Ю. А. Степанова[✉], Д. А. Ионкин

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

✉ stepanovaua@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Анализ литературных данных, посвященных случаям очагового проявления саркоидоза селезенки.

Материалы и методы. Проведен поиск публикаций в базе данных PubMed, используя ключевые слова «splenic sarcoidosis» (саркоидоз селезенки), «isolated splenic sarcoidosis» (изолированный саркоидоз селезенки) и «primary splenic sarcoidosis» (первичный саркоидоз селезенки) за период с 1944 по 2024 гг. Были отобраны статьи с описанием клинических наблюдений саркоидоза селезенки, где можно было достоверно определить наличие очагового проявления саркоидоза селезенки с описательной картиной диагностики, морфологической верификацией, а также с дополнительной информацией о поражении других органов.

Результаты. При анализе данных статей было выявлено 128 случаев саркоидоза селезенки, из них изолированный очаговый саркоидоз селезенки выявлен в 41 (32,0 %) случае. Сочетанный саркоидоз (при котором поражение селезенки сочеталось с одной или двумя другими локализациями, либо было в составе множественного поражения всего организма) составил 68,0 % наблюдений. Саркоидоз развился синхронно или после хирургического лечения онкологического заболевания в 22 (17,2 %) случаях: синхронно – 12 (54,5 %) наблюдений; в послеоперационном периоде – 10 (45,5 %). Провед анализ выявленных наблюдений. Выделены основные клинические и лучевые характеристики очагового саркоидоза селезенки, а также наиболее часто встречаемых в нашем анализе других локализаций.

Заключение. Проявление поражений селезенки может варьироваться от бессимптомного течения до критических состояний пациентов. Очаговые образования селезенки встречаются достаточно редко, что затрудняет сбор данных больших групп однородных морфологических форм для анализа и выработки критериев дифференциальной диагностики, поэтому наличие очага в селезенке, зачастую, вызывает сложности у специалистов при постановке диагноза. В обзоре определены показатели встречаемости очагового саркоидоза селезенки и выделены его основные клинические и лучевые характеристики. Знание этих признаков позволяет дифференцировать заболевание, особенно при изолированном поражении.

Ключевые слова:

саркоидоз, саркоидоз селезенки, частота встречаемости, диагностика, сочетание с онкологическим заболеванием

Для цитирования: Степанова Ю. А., Ионкин Д. А. Очаговый саркоидоз селезенки: клиничко-диагностические характеристики. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(3): 87–103. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-8> EDN: YECYJR

Для корреспонденции: Степанова Юлия Александровна – д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 115093, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

E-mail: stepanovaua@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>, SPIN-код: 1288-6141, AuthorID: 561545, Scopus Author ID: 57194482656, WoS ResearcherID: D-6764-2018

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 13.04.2025; одобрена после рецензирования 02.07.2025; принята к публикации 27.08.2025.

Focal spleen sarcoidosis: clinical and diagnostic characteristics

Yu. A. Stepanova[✉], D. A. Ionkin

A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
[✉] stepanovaua@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Analysis of literature data on cases of spleen sarcoidosis focal manifestations.

Materials and methods. A search was conducted for publications in the PubMed database using the keywords "splenic sarcoidosis", "isolated splenic sarcoidosis" and "primary splenic sarcoidosis" for the period from 1944 to 2024. Articles describing clinical observations of spleen sarcoidosis were selected, where it was possible to reliably determine the presence of focal manifestations of spleen sarcoidosis with a descriptive diagnostic picture, morphological verification, as well as additional information about lesions of other organs.

Results. The analysis of these articles revealed 128 cases of spleen sarcoidosis, of which isolated focal spleen sarcoidosis was detected in 41 (32.0 %) cases. Combined sarcoidosis (in which the lesion of the spleen was combined with one or two other localizations or was part of a multiple lesion of the entire organism) accounted for 68.0 % of cases. Sarcoidosis developed synchronously or after surgical treatment of cancer in 22 (17.2 %) cases: synchronously – 12 (54.5 %) cases; in the postoperative period – 10 (45.5 %). An analysis of the identified observations is carried out. The main clinical and radiation characteristics of focal sarcoidosis of the spleen, as well as the most common other localizations in our analysis, are highlighted.

Conclusion. Spleen lesions can occur in various clinical situations, ranging from asymptomatic patients to critically ill patients. However, focal formations of the spleen are quite rare, which makes it difficult to collect data from large groups of homogeneous morphological forms for analysis and development of criteria for differential diagnosis, therefore, the presence of a focus in the spleen often causes difficulties for specialists to make a diagnosis. The review identifies the incidence rates of focal spleen sarcoidosis and highlights its main clinical and radiation characteristics. Knowledge of these signs makes it possible to differentiate the disease, especially with an isolated lesion.

Keywords:

sarcoidosis, splenic sarcoidosis, frequency of occurrence, clinic diagnostics, combination with cancer

For citation: Stepanova Yu. A., Ionkin D. A. Focal spleen sarcoidosis: clinical and diagnostic characteristics. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(3): 87–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-8> EDN: YECYJR

For correspondence: Yulia A. Stepanova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Senior Researcher of Ultrasound Diagnostics Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
Address: 27 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation
E-mail: stepanovaua@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>, SPIN-код: 1288-6141, AuthorID: 561545, Scopus Author ID: 57194482656, WoS ResearcherID: D-6764-2018

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 13.04.2025; approved after reviewing 02.07.2025; accepted for publication 27.08.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Саркоидоз (болезнь Бенье - Бёка - Шаумана) – это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1].

Саркоидоз отличается широкой распространенностью во всем мире, поражая мужчин и женщин всех возрастов и рас [2]. Начало заболевания может быть бессимптомным, постепенным или острым. Клинические проявления зависят от органов-мишеней. Особенность заболевания заключается в том, что саркоидоз может самостоятельно пройти в течение нескольких лет без необходимости в лечении. В то же время, у некоторых больных болезнь протекает длительно и тяжело [3]. Рецидивом заболевания считается возобновление проявлений саркоидоза через 1 год после окончания основного курса лечения, завершившегося разрешением процесса, или после спонтанной регрессии процесса [1].

Диагностика саркоидоза основана на следующих основных критериях: последовательная и адекватная клиническая картина, гистологическое подтверждение наличия неказеозных гранул в одной или нескольких локализациях; и исключение других причин гранулематозных расстройств [4].

Поражения могут быть локализованы в любом органе, но примерно у 90 % пациентов гранулемы поражают легкие или связанные с ними лимфатические узлы [5]. Саркоидоз внелегочной локализации встречается примерно в 30 % случаев [6]. Поражение селезенки при саркоидозе по данным различных авторов варьирует от 10–40 % до 40–80 % случаев [3, 7–10] и может проявляться в виде спленомегалии и гиперспленизма (1–5 % случаев), т.е. увеличение селезенки в сочетании с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов и/или тромбоцитов). Также в селезенке могут быть очаги саркоидоза. Поражение селезенки может вызывать дискомфорт и боль в брюшной полости, а также такие симптомы, как тромбоцитопения с пурпурой и агранулоцитоз. Ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются основными методами диагностики при спленомегалии, с их помощью можно определить наличие заболевания и провести дифференциальную диагностику с неопластическими и инфекционными заболеваниями.

Значительные различия в данных о распространенности саркоидоза селезенки обусловлены тем,

что в разных исследованиях объединяются пациенты с саркоидоподобной реакцией, очаговой формой заболевания, изолированным саркоидозом селезенки и комбинированным поражением.

Цель исследования: анализ литературных данных, посвященных случаям очагового проявления саркоидоза селезенки.

Проведен поиск публикаций в базе данных PubMed, используя ключевые слова «splenic sarcoidosis» (саркоидоз селезенки), «isolated splenic sarcoidosis» (изолированный саркоидоз селезенки) и «primary splenic sarcoidosis» (первичный саркоидоз селезенки) за период с 1944 по 2024 гг. Были отобраны статьи с описанием клинических наблюдений саркоидоза селезенки, где можно было достоверно определить наличие очагового проявления саркоидоза селезенки с описательной картиной диагностики, морфологической верификацией, а также с дополнительной информацией о поражении других органов.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве публикаций были представлены единичные клинические наблюдения. Аналитические статьи, объединяющие определенное количество наблюдений, составили 7,8 %. После анализа публикаций было определено 128 клинических наблюдений очагового саркоидоза селезенки, которые представлены в табл. 1.

В представленных публикациях пол и возраст были указаны в 89 (69,5 %) случаях из 128. Так, незначительно чаще саркоидоз встречался у женщин (57,0 %), чем у мужчин. Пациенты были в возрасте от 19 до 76 лет.

Изолированный очаговый саркоидоз селезенки выявлен в 41 (32,0 %) случаях. Сочетанный саркоидоз, при котором поражение селезенки сочеталось с одной или двумя другими локализациями, либо было в составе множественного поражения всего организма, составил 68,0 % наблюдений. Таким образом, выявлено, что селезенка чаще поражается уже на более поздней стадии заболевания по мере его прогрессирования.

При наличии множества очагов поражения были выявлены следующие особенности. Поражение селезенки (экстраторакальное) сочетается с поражением легких (интраторакальным), как изолированно (плюс еще одна локализация), так и в рамках множественного полиорганного системного поражения. В подавляющем большинстве селезенка была поражена в сочетании с еще одним органом/системой органов (78,3 %), значительно реже встречалось множественное поражение. Сочетанная экстра- и интраторакальная локализация была в 21 (35,0 %) случае, включая 5 больных, у которых не было отмечено вовлечения легких, однако были поражены лимфатические узлы средостения (также была вовлечена печень в 3 случаях, сердце и пищевод – в 1).

Таблица 1. Анализ литературных данных за период с 1972 по 2024 гг., посвященных случаям очагового проявления саркоидоза селезенки
Table 1. Analysis of literature data for the period from 1972 to 2024 on cases of focal manifestation of spleen sarcoidosis

Источник литературы / Literature source	Год / Year	Число пациентов / Number of patients	Органы-мишени / Target organs	Количество очагов / Number of foci	Сочетание с онкологическим заболеванием (синхронно/ в послеоперационном периоде, срок) / Combined with cancer (synchronously / in the postoperative period, term)
Sumiyoshi A., et al. [11]	1972	1	Селезенка, лимфатические узлы брюшной полости / Spleen, lymph nodes of the abdominal cavity	Множество / Multiple	Рабдомиосаркома пищевода (синхронно) / Rhabdomyosarcoma of the esophagus (synchronously)
Lapertosa G. [12]	1975	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	Лимфогранулематоз (синхронно) / Lymphogranulomatosis (synchronously)
Мухин А.С. и соавт. / Mukhin A.S., et al. [13]	1980	1	Селезенка, печень / Spleen, liver	Множество / Multiple	–
Venho K.K., et al. [14]	1982	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Шаталов Н.Н. и соавт. / Shatalov N.N., et al. [15]	1985	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Prugberger E., et al. [16]	1987	1	Селезенка, щитовидная железа / Spleen, thyroid gland	Множество / Multiple	–
Legrand I., et al. [17]	1988	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Ishizaki T., et al. [18]	1988	1	Лимфатические узлы средостения и брюшной полости, печень, селезенка, шея, почки / Lymph nodes of the mediastinum and abdominal cavity, liver, spleen, neck, kidneys	Множество / Multiple	–
Kitamura M., et al. [19]	1994	1	Селезенка, печень / Spleen, liver	Множество / Multiple	–
Guilarte López-Mañas J., et al. [20]	1996	1	Селезенка, печень / Spleen, liver	Множество / Multiple	–
Molina M., et al. [21]	1996	1	Селезенка, печень, лимфатические узлы брюшной полости, кости / Spleen, liver, abdominal lymph nodes, bones	Множество / Multiple	–
Robertson A.S., et al. [22]	1997	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Shigematsu H., et al. [23]	1999	1	Селезенка, желудок, лимфатические узлы брюшной полости / Spleen, stomach, abdominal lymph nodes	Множество / Multiple	Рак желудка (синхронно) / Gastric cancer (synchronously)
Mestiri I., et al. [24]	1999	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–

Таблица 1. Анализ литературных данных за период с 1972 по 2024 гг., посвященных случаям очагового проявления саркоидоза селезенки (продолжение таблицы)
Table 1. Analysis of literature data for the period from 1972 to 2024 on cases of focal manifestation of spleen sarcoidosis (table continuation)

Источник литературы / Literature source	Год / Year	Число пациентов / Number of patients	Органы-мишени / Target organs	Количество очагов / Number of foci	Сочетание с онкологическим заболеванием (синхронно/ в послеоперационном периоде, срок) / Combined with cancer (synchronously / in the postoperative period, term)
			Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Sharma O.P., et al. [25]	2002	3	Легкие, селезенка, печень, лимфатические узлы брюшной полости / Lungs, spleen, liver, abdominal lymph nodes	Множество / Multiple	Рак толстой кишки (синхронно)/ Colon cancer (synchronously)
			Селезенка, печень, лимфатические узлы брюшной полости / The spleen, liver, and lymph nodes of the abdominal cavity	Множество / Multiple	–
			Легкие, селезенка / Lungs, spleen	Множество / Multiple	–
Brader P., et al. [27]	2004	1	Легкие, селезенка, печень / Lungs, spleen, liver	Множество / Multiple	–
Payne M.M., et al. [28]	2005	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Zia H., et al. [29]	2005	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Pérez-Grueso M.J., et al. [8]	2007	1	Селезенка, печень / Spleen, liver	Множество / Multiple	–
Gorriño Angulo M., et al. [30]	2007	2	Легкие, селезенка, лимфатические узлы средостения и брюшной полости / Lungs, spleen, lymph nodes of mediastinum and abdominal cavity	Множество / Multiple	–
			Легкие, селезенка, лимфатические узлы брюшной полости, центральная нервная система / Lungs, spleen, abdominal lymph nodes, central nervous system	Множество / Multiple	–
Wang Y.T., et al. [31]	2009	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Kitamura A., et al. [32]	2009	1	Легкие, селезенка, печень, почки, лимфатические узлы брюшной полости/ Lungs, spleen, liver, kidneys, abdominal lymph nodes	Множество / Multiple	–

Таблица 1. Анализ литературных данных за период с 1972 по 2024 гг., посвященных случаям очагового проявления саркоидоза селезенки (продолжение таблицы)
Table 1. Analysis of literature data for the period from 1972 to 2024 on cases of focal manifestation of spleen sarcoidosis (table continuation)

Источник литературы / Literature source	Год / Year	Число пациентов / Number of patients	Органы-мишени / Target organs	Количество очагов / Number of foci	Сочетание с онкологическим заболеванием (синхронно/ в послеоперационном периоде, срок) / Combined with cancer (synchronously / in the postoperative period, term)
Giovinale M., et al. [33]	2009	1	Селезенка / Spleen	Один / One	–
		1	Селезенка / Spleen	Один / One	–
Chen M.-Y., et al. [34]	2009	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Joglekar S.P., et al. [35]	2009	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Cuilliere-Dartigues P., et al. [36]	2010	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Kurata A., et al. [37]	2010	1	Селезенка, лимфатические узлы средостения / Spleen, mediastinal lymph nodes	Множество / Multiple	Последовательно: рак яичника; рак молочной железы; рак щитовидной железы (в послеоперационном периоде в течение 2 лет) / Consistently: ovarian cancer; breast cancer; thyroid cancer (in the postoperative period for 2 years)
Jöst C., et al. [38]	2010	1	Селезенка, печень / Spleen, liver	Множество / Multiple	–
Ogiwara Y., et al. [39]	2010	1	Селезенка / Spleen	Один / One	–
Stryckers M., et al. [40]	2011	1	Селезенка, печень / Spleen, liver	Множество / Multiple	–
Raber E.L., et al. [41]	2011	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Hsu H.L. [42]	2011	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Wang Y.T., et al. [43]	2012	1	Легкие, селезенка / Lungs, spleen	Множество / Multiple	–
Palade R., et al. [44]	2012	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Konishi H., et al. [45]	2012	1	Селезенка, лимфатические узлы грудной и брюшной полости / Spleen, lymph nodes of the thoracic and abdominal cavity	Множество / Multiple	Рак желудка (синхронно) / Gastric cancer (synchronously)
Fong Z.V., et al [46]	2012	2	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	Холангиокарцинома (синхронно) / Cholangiocarcinoma (synchronously)
			Селезенка, печень, кости / Spleen, liver, bones	Множество / Multiple	IPMN с карциномой in situ (синхронно) / IPMN with carcinoma in situ (synchronously)

Таблица 1. Анализ литературных данных за период с 1972 по 2024 гг., посвященных случаям очагового проявления саркоидоза селезенки (продолжение таблицы)
Table 1. Analysis of literature data for the period from 1972 to 2024 on cases of focal manifestation of spleen sarcoidosis (table continuation)

Источник литературы / Literature source	Год / Year	Число пациентов / Number of patients	Органы-мишени / Target organs	Количество очагов / Number of foci	Сочетание с онкологическим заболеванием (синхронно / в послеоперационном периоде, срок) / Combined with cancer (synchronously / in the postoperative period, term)
Tana C., et al [47]	2013	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	Рак толстой кишки (в послеоперационном периоде) / Colon cancer (in the postoperative period)
Grzelak P., et al [48]	2013	1	Легкие, селезенка / Lungs, spleen	Множество / Multiple	–
Bauones S., et al [49]	2014	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Souto M.M., et al. [50]	2014	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Dennis B.A., et al. [51]	2014	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Sada M., et al. [52]	2014	1	Легкие, кости, слезные и околоушные железы, подмышечные и паховые лимфатические узлы, подкожные узелки, печень, селезенка / Lungs, bones, lacrimal and parotid glands, axillary and inguinal lymph nodes, subcutaneous nodules, liver, spleen	Множество / Multiple	–
Sreelesh K.P., et al. [53]	2014	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	
Kobe C., et al. [54]	2015	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	Рак предстательной железы (синхронно) / Prostate cancer (synchronously)
Ruiz Serrato A., et al. [55]	2015	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Yonenaga Y., et al. [56]	2015	1	Селезенка, печень / Spleen, liver	Множество / Multiple	Рак яичника (в послеоперационном периоде, через 3 года) / Ovarian cancer (in the postoperative period, after 3 years)
Shima T., et al. [57]	2016	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	Колоректальный рак (в послеоперационном периоде, через 1 год) / Colorectal cancer (in the postoperative period, after 1 year)
Tu C., et al. [58]	2016	1	Добавочная селезенка в большом сальнике / An extra spleen in a large omentum	Множество / Multiple	Рак желудка, рак почки (синхронно) / Gastric cancer, kidney cancer (synchronously)
Rana S.S., et al. [59]	2017	2	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–

Таблица 1. Анализ литературных данных за период с 1972 по 2024 гг., посвященных случаям очагового проявления саркоидоза селезенки (продолжение таблицы)
Table 1. Analysis of literature data for the period from 1972 to 2024 on cases of focal manifestation of spleen sarcoidosis (table continuation)

Источник литературы / Literature source	Год / Year	Число пациентов / Number of patients	Органы-мишени / Target organs	Количество очагов / Number of foci	Сочетание с онкологическим заболеванием (синхронно/ в послеоперационном периоде, срок) / Combined with cancer (synchronously / in the postoperative period, term)
Wadhwa P., et al. [60]	2017	1	Селезенка, печень, щитовидная железа / Spleen, liver, thyroid gland	Множество / Multiple	–
Tetikkurt C., et al. [61]	2017	20	Селезенка (сочетание с легкими в 95 %) / Spleen (combined with lungs in 95%)	Множество / Multiple	–
Bachmeyer C., et al. [62]	2017	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Jhaveri K., et al. [63]	2018	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Gaudemer A., et al. [64]	2018	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Webb M., et al. [6]	2018	25	Селезенка (сочетание с легкими в 92 %; с сердцем в 32 %) / Spleen (combined with lungs in 92%; with heart in 32%)	Множество / Multiple	–
Makis W., et al. [6]	2018	1	Легкие, печень, селезенка, костный мозг / Lungs, liver, spleen, bone marrow	Множество / Multiple	–
Mikamori M., et al. [67]	2019	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Garanzini E.M., et al. [68]	2019	1	Легкие, селезенка / Lungs, spleen	Множество / Multiple	Меланома (в послеоперационном периоде) / Melanoma (in the postoperative period)
Rossi U.G., et al. [69]	2020	1	Селезенка, печень / Spleen, liver	Множество / Multiple	–
Kopparapu A., et al. [70]	2020	1	Селезенка, печень / Spleen, liver	Множество / Multiple	–
Matsuzawa H., et al. [71]	2020	1	Легкие, селезенка / Lungs, spleen	Множество / Multiple	–
Bodwal J., et al. [72]	2020	1	Легкие, сердце, печень, селезенка / Lungs, heart, liver, spleen	Множество / Multiple	–
Tiwari A., et al. [73]	2020	1	Селезенка, печень / Spleen, liver	Множество / Multiple	–
Okada H., et al. [74]	2020	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	Рак желудка (в послеоперационном периоде, через 6 мес.) / Gastric cancer (in the postoperative period, after 6 months)

Таблица 1. Анализ литературных данных за период с 1972 по 2024 гг., посвященных случаям очагового проявления саркоидоза селезенки (продолжение таблицы)
Table 1. Analysis of literature data for the period from 1972 to 2024 on cases of focal manifestation of spleen sarcoidosis (table continuation)

Источник литературы / Literature source	Год / Year	Число пациентов / Number of patients	Органы-мишени / Target organs	Количество очагов / Number of foci	Сочетание с онкологическим заболеванием (синхронно/ в послеоперационном периоде, срок) / Combined with cancer (synchronously / in the postoperative period, term)
Aedma S.K., et al. [75]	2020	1	Печень, селезенка, лимфатические узлы средостения / Liver, spleen, lymph nodes of mediastinum	Множество / Multiple	Колоректальный рак (в послеоперационном периоде, срок) / Colorectal cancer (in the postoperative period, after 6 months)
Chikamori F., et al. [76]	2021	1	Печень, селезенка, спинной мозг / Liver, spleen, spinal cord	Один / One	Лимфома Ходжкина в печени (синхронно) / Hodgkin's lymphoma in the liver (synchronously)
Kobayashi K., et al. [77]	2021	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	Последовательно: рак почечной лоханки, рак молочной железы (в послеоперационном периоде, через 7 и 6 лет) / Consistently: renal pelvis cancer, breast cancer (in the postoperative period, after 7 and 6 years)
Samuel Rajeen K., et al. [78]	2022	1	Селезенка, кожа / Spleen, skin	Множество / Multiple	–
Niwa T., et al. [79]	2022	1	Лимфатические узлы средостения, селезенка, сердце, пищевод / Lymph nodes of mediastinum, spleen, heart, esophagus	Множество / Multiple	–
Brunner M., et al. [80]	2023	1	Легкие, селезенка, печень / Lungs, spleen, liver	Множество / Multiple	Рак прямой кишки (синхронно) / Rectal cancer (synchronously)
Woomer H.M., et al. [81]	2023	1	Селезенка, печень / Spleen, liver	Множество / Multiple	–
Галлямов Э.А. и соавт. / Gallyamov E.A., et al. [82]	2023	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
Tanimoto A., et al. [83]	2023	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	–
		1	Селезенка / Spleen	Один / One	–
Kitamura K., et al. [84]	2023	2	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	Рак эндометрия (в послеоперационном периоде, через 3 года) / Endometrial cancer (in the postoperative period, after 3 years)
			Селезенка, лимфатические узлы брюшной полости / Spleen, abdominal lymph nodes	Множество / Multiple	Рак эндометрия (в послеоперационном периоде, через 2 года) / Endometrial cancer (in the postoperative period, after 2 years)

Таблица 1. Анализ литературных данных за период с 1972 по 2024 гг., посвященных случаям очагового проявления саркоидоза селезенки (окончание таблицы)
Table 1. Analysis of literature data for the period from 1972 to 2024 on cases of focal manifestation of spleen sarcoidosis (table end)

Источник литературы / Literature source	Год / Year	Число пациентов / Number of patients	Органы-мишени / Target organs	Количество очагов / Number of foci	Сочетание с онкологическим заболеванием (синхронно/ в послеоперационном периоде, срок) / Combined with cancer (synchronously / in the postoperative period, term)
Camastra G., et al. [85]	2024	1	Селезенка, печень, лимфатические узлы средостения / Spleen, liver, mediastinal lymph nodes	Множество / Multiple	–
Hashimoto A., et al. [86]	2024	1	Селезенка / Spleen	Множество / Multiple	Рак желудка (синхронно) / Gastric cancer (synchronously)

Когда поражение ограничивалось органами брюшной полости (экстраторакальное), выявляли сочетание очагов в селезенке и в других органах: селезенка и печень – 11 наблюдений, селезенка и лимфатические узлы брюшной полости – 2, множественное системное поражение – 9.

Оценка клинических проявлений в плане обобщения возможна только при изолированном поражении селезенки ($n = 41$), так как значительный разброс органов-мишеней формирует сочетанное поражение, в котором клиника может быть связана с различными органами, что не позволяет корректно провести анализ. Для изолированного поражения были характерны достаточно неспецифичные симптомы: боли в животе (39,0 %) и потеря веса (26,8 %). В 24,4 % случаев пациенты жалоб не предъявляли. Уровни кальция в сыворотке крови и ангиотензинпревращающего фермента были нормальными в большинстве случаев (63,4 %), в остальных незначительно повышенными.

В подавляющем большинстве случаев поражение селезенки было множественным (95,3 %). Единичный очаг был выявлен в 5 случаях при изолированном поражении селезенки и в 1 при наличии лимфомы Ходжкина в печени. Следует также отметить, что спленомегалия (считали площадь селезенки более 60 см²) была выявлена только в 28,1 % случаев и только при множественном поражении, однако она преимущественно не была массивной, что в целом совпадает с данными литературы, при этом она значительно чаще отмечается при диффузном поражении [87, 88].

Необходимо также отметить, что саркоидоз развивался синхронно или после хирургического лечения онкологического заболевания в 22 (17,2 %) случаях: синхронно – 12 (54,5 %) наблюдений; в послеоперационном периоде – 10 (45,5 %). Одна морфо-

логическая форма рака выявлена у 19 пациентов; последовательно три и два разных морфологических рака – у 2; два синхронных рака – у 1. Морфологические виды рака представлены в табл. 1.

Преимущественно это было колоректальный рак и рак желудка. Однако набор органов мишеней саркоидоза не был специфичным для какой-то морфологической формы рака. Хотя это может быть обусловлено единичными наблюдениями разных морфологических форм в большинстве случаев.

Множественные очаговые образования в селезенке после установленного онкологического заболевания в первую очередь наводят специалистов на мысль о вторичном характере поражения. Однако метастазы в селезенку занимают особое место, как с точки зрения редкости поражения, так и с позиции не до конца изученных механизмов их возникновения [89]. Причина редкости злокачественного, в том числе и метастатического, поражения селезенки до сих пор не ясна. Выдвинутые теории этого феномена предлагают следующие объяснения: выработка селезенкой специфических противоопухолевых клеток, возможность скорого их поглощения фагоцитами, особенности анатомического строения селезенки (особенно богатство кровеносными сосудами и специфика лимфатической сети) [90]. В то же время, гранулематозное воспаление – это тип хронической воспалительной реакции, возникающей, когда клеточный иммунитет не может полностью устранить антигенные стимулы. Гранулемы могут быть вызваны системным саркоидозом, инфекционными заболеваниями, такими как туберкулез, и местными раздражителями (предыдущая операция/биопсия), или они могут быть опухолеподобными саркоидоподобными гранулемами. Ненекротизирующие гранулемы были описаны в связи с несколькими злокачественными

новообразованиями. Гистологически эти гранулемы не отличимы от тех, которые наблюдаются при системном саркоидозе. Они состоят из четко определенных ненекротизирующих гранул с очаговыми агрегатами эпителиоидных клеток и многоядерных гигантских клеток. Считается, что эта саркоидоподобная реакция возникает из-за антигенов, экспрессируемых неопластическими клетками, или растворимых опухолевых антигенов, которые запускают опосредованный Т-клетками местный иммунный ответ [91]. Сообщалось, что они встречаются примерно в 13,8 % случаев лимфомы Ходжкина, 7,3 % неходжкинских лимфом, 0,7 % сарком и 4,4 % различных карцином [92].

Опубликованные исследования демонстрируют, что саркоидоподобные реакции селезенки при онкологическом заболевании являются не столь редкими явлениями. Так, в работе М. Kojima и соавт. для анализа возникновения саркоидоподобной реакции в селезенке пациентов с карциномой желудка были исследованы 100 последовательных образцов после гастропленэктомии. Саркоидоподобная реакция наблюдалась в лимфатических узлах в 13 (13 %) и в селезенке в 5 (5 %) случаях. Ни у одного из пациентов не было никаких симптомов, указывающих на системный саркоидоз. Похоже, что случаи с саркоидоподобной реакцией в селезенке чаще возникали на поздней стадии рака желудка, чем случаи без этого явления. Эпителиоидно-клеточные гранулемы гистологически возникали в периартериоларных лимфоидных оболочках селезенки, но не были обнаружены в красной пульпе или зародышевых центрах. Они состояли из групп эпителиоидных клеток и сопровождалась малыми лимфоцитами и плазматическими клетками. В 3 случаях среди эпителиоидных клеток также наблюдались рассеянные эозинофилы. Иммуногистохимически большинство интрагранулематозных малых лимфоцитов имели фенотип Т-клеток, в то время как В-клетки образовывали только минорную клеточную популяцию. Ни в одном из 13 случаев в первичной опухоли не было эпителиоидно-клеточных гранул. Исследование показало, что саркоидоподобная реакция в селезенке при раке желудка чаще наблюдается на поздней стадии. Саркоидоподобные реакции регионарных лимфатических узлов чаще наблюдались у пациентов с эпителиоидно-клеточными гранулемами в селезенке, чем у пациентов без гранул. Авторы предполагают, что частота саркоидоподобных реакций в селезенке тесно связана с таковыми в панкреатоселезеночных лимфоузлах и/или узлах ворот селезенки [93].

В клиническом наблюдении, представленном С. Ту и соавт. [58], авторы сообщают о случае изолированного саркоидоза добавочной селезенки в большом

сальнике, который был выявлен после операции у 44-летней женщины. При рентгенографии грудной клетки патологических изменений не было. Эндоскопия желудка выявила язву в антральном отделе. МСКТ брюшной полости определила умеренное утолщение задней антральной части и патологический очаг в нижнем полюсе левой почки. После радикальной дистальной гастрэктомии и левой радикальной нефрэктомии гистологическое исследование выявило перстневидно клеточную карциному в антральном отделе и светлоклеточный рак левой почки. До операции добавочную селезенку в большом сальнике не верифицировали. Однако после выделения большого сальника от поперечно-ободочной кишки, резекции верхнего листка брыжейки кишки и проведения гистологического исследования добавочной селезенки в ее структуре выявили небольшие и плотные эпителиоидные неказеозные гранулемы с четкими краями, окруженные небольшим количеством лимфоцитарных инфильтратов. Пациент выздоровел без осложнений и был выписан на 8-й день после операции. Далее два года безрецидивного динамического наблюдения.

Основной проблемой при дифференциальной диагностике саркоидоподобных очаговых реакций при синхронных злокачественных опухолях является редкость данной ситуации и, как следствие, отсутствие подобных знаний у специалистов. Практически во всех выше приведенных публикациях, как с единичными клиническими наблюдениями, так и в обзорах с незначительным числом случаев [46], диагноз не был поставлен дооперационно и даже не стоял в дифференциальном диагностическом ряду до морфологического исследования удаленного препарата. Таким образом, при наличии гиповаскулярных очаговых образований в селезенке, как синхронно с выявлением злокачественной опухоли, так и в послеоперационном периоде после лечения, возможно и в сочетании с аналогичными образованиями в печени и увеличенными измененными лимфатическими узлами, учитывая редкость метастатического поражения селезенки, необходимо рассматривать также и возможность саркоидоза.

Диагностические характеристики очагов при саркоидозе не специфичны, однако следует их учитывать.

При УЗИ возможно увеличение селезенки, а также гиповаскулярные очаги разного размера с четкими/нечеткими контурами. Очаги могут быть различной степени экзогенности (гипо-, изо- или гипер-), что соответствует различной степени фиброза узелков. Однако эта картина неспецифична, так, например, гипозоногенные очаги могут быть ошибочно интерпретированы как лимфомы, для которых пониженная

эхогенность характерна. При дуплексном сканировании и введении контрастного вещества образования аваскулярны [94, 95].

При МСКТ после введения контраста также выявляют небольшие гиподенсные очаги, иногда с тенденцией к слиянию [9]. Следует отметить необходимость оценки легких при подозрении на саркоидоз. Определяются нечеткие легочные затемнения с небольшими узелками вокруг, напоминающие типичный признак «саркоидной галактики». Также для саркоидоза характерно увеличение лимфатических узлов, они имеют шаровидную или овоидную форму, однородную структуру, гладкие четкие контуры, без перифокальной инфильтрации и склероза [97, 98].

При МРТ узловые поражения гипоинтенсивны в T1 и T2 взвешенных изображениях (ВИ) с гомогенным и поздним усилением при контрастировании. Визуализация достигает оптимального уровня при T2 В.И. с подавлением жира и на ранних T1 В.И., усиленных гадолинием [99, 100]. Было отмечено, что МРТ способна констатировать активность заболевания. На изображениях, взвешенных по T2, очаги могут выглядеть гиперинтенсивными в случаях воспаления из-за отека и высокой сосудистой проницаемости. Также при диффузно-взвешенном МР-изображении (DWI) очаги воспаления показывают высокую интенсивность сигнала с ограничением на карте ADC (Apparent Diffusion Coefficient) [101].

Паренхиматозные поражения показывают повышенное поглощение фтордезоксиглюкозы на ПЭТ-КТ: в области низкой плотности на КТ выявляют множественные очаги повышенной метаболической активности на ПЭТ-изображениях [95, 102].

Однако, если лучевые методы исследования и клиническая картина не позволяют уверенно поставить диагноз при наличии очагового поражения селезенки, то во избежание хирургической спленэктомии возможно выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии селезеночных узлов под контролем УЗИ [83].

Особенность диагностики саркоидоза – исключение сходных с ним заболеваний. Нельзя останавливаться на предположительном диагнозе. Если это окажется туберкулез (поражение внутригрудных лимфатических узлов, диссеминация в легких, узловая эритема и некоторые внелегочные поражения сходны с саркоидозом), то требуется интенсивная специфическая терапия и, возможно, изоляция пациента. Тест-терапия «саркоидоза» в этой ситуации приведет к обострению туберкулеза. Если это опухолевый процесс, то потребуются своевременное оперативное лечение. Назначение стероидов в таком случае – это потеря времени и неоправданный риск развития побочных эффектов от кортикостероидов [67]. По мнению экспертов, большинство пациентов с саркоидозом селезенки не нуждаются в лечении, поскольку естественное течение заболевания даже с развитием спленомегалии, включая гигантскую спленомегалию, может разрешиться спонтанно [103].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение селезенки может встречаться в различных клинических ситуациях. Однако очаговые образования селезенки встречаются достаточно редко, что затрудняет сбор данных больших групп однородных морфологических форм для анализа и выработки критериев дифференциальной диагностики, поэтому наличие очага в селезенке, зачастую, вызывает сложности у специалистов при постановке диагноза. При анализе данных литературы было выявлено 128 случаев саркоидоза селезенки, изолированный очаговый саркоидоз селезенки выявлен в 32,0 % случаев. Данные о редких заболеваниях критически важны для практических врачей, поскольку позволяют своевременно диагностировать и лечить эти заболевания, а также выявлять общие механизмы их развития.

Список источников / References

1. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р., Баранова О. П., Борисов С. Е., Геппе Н. А., и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022;32(6):806–833. /Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Baranova OP, Borisov SE, Geppe NA, et al. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. Pulmonologiya. 2022;32(6):806–833. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>
2. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al.; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1885–1889. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.10.2104046>
3. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. Cells. 2021 Mar 31;10(4):766. <https://doi.org/10.3390/cells10040766>
4. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 15;201(8):e26–e51. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251st>

5. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug;160(2):736–755.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
6. Gezer NS, Başara I, Altay C, Harman M, Rocher L, Karabulut N, Seçil M. Abdominal sarcoidosis: cross-sectional imaging findings. *Diagn Interv Radiol.* 2015 Mar-Apr;21(2):111–117. <https://doi.org/10.5152/dir.2014.14210>
7. Madaule S, Lauque D, Sailler L, Arlet P, Carles P. Les splénomégalias sarcoïdiques: caractéristiques cliniques et évolutives. A propos de 17 observations [Splenomegaly in sarcoidosis: clinical features and outcome. Analysis of 17 cases]. *Rev Med Interne.* 2004 May;25(5):348–356. (French). <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2003.11.007>
8. Pérez-Gruoso MJ, Repiso A, Gómez R, Gonzalez C, de Artaza T, Valle J, et al. Splenic focal lesions as manifestation of sarcoidosis: Characterization with contrast-enhanced sonography. *J Clin Ultrasound.* 2007 Sep;35(7):405–408.
<https://doi.org/10.1002/jcu.20322>
9. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014 Mar 29;383(9923):1155–1167.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60680-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60680-7)
10. Tana C, Dietrich CF, Schiavone C. Hepatosplenic sarcoidosis: contrast-enhanced ultrasound findings and implications for clinical practice. *Biomed Res Int.* 2014;2014:926203. <https://doi.org/10.1155/2014/926203>
11. Sumiyoshi A, Sannoe Y, Tanaka K. Rhabdomyosarcoma of the esophagus—a case report with sarcoid-like lesions in its draining lymph nodes and the spleen. *Acta Pathol Jpn.* 1972 Aug;22(3):581–589.
12. Lapertosa G. Un caso di linfogranuloma maligno con alterazioni di tipo sarcoïdoso nella milza [Case of malignant lymphogranuloma with sarcoid-type changes of the spleen]. *Pathologica.* 1975 Jan-Feb; 67(963-964):61–68.
13. Мухин А. С., Корнев Б. М., Шаталов Н. Н., Анисимов Л. Л., Лебедев С. П. Поражение печени и селезенки при саркоидозе. Советская медицина. 1980;8:26–29. / Mukhin AS, Kornev BM, Shatalov NN, Anisimov LL, Lebedev SP. Liver and spleen damage in sarcoidosis. *Sovetskaya meditsina.* 1980;8:26–29. (In Russ.).
14. Venho KK, Selroos O, Haahtela T, Mönkäre S. Splenic granulomas in Farmer's lung disease. An extrapulmonary manifestation of extrinsic allergic alveolitis. *Acta Med Scand.* 1982;211(5):413–414.
15. Шаталов Н. Н., Анисимов Л. Л., Корнев В. М., Камалов Ю. Р., Мамонова Е. Н. Поражение селезенки при саркоидозе. Клиническая медицина. 1985;63(6):58–61. / Shatalov NN, Anisimov LL, Kornev VM, Kamalov YuR, Mamonova EN. Spleen damage in sarcoidosis. *Clinical Medicine.* 1985;63(6):58–61.
16. Prugberger E., Prieger J., Szinay G., Farkas K. Pajzsmirigy és lépérintettség akut sarcoidosisban. Rendkívüli módon elhunyt fiatal nőbeteg ritka bonclete [Thyroid and spleen involvement in acute sarcoidosis. Rare pathological findings in a young woman having died under unusual circumstances]. *Morphol Igazságügyi Orv Sz.* 1987 Oct;27(4):274–279.
17. Legrand I, Hassan M, Brauner M. Manifestations radiologiques de la sarcoïdose splénique et gastroduodénale. A propos de 2 observations [Radiological manifestations of splenic and gastroduodenal sarcoidosis. Apropos of 2 cases]. *J Radiol.* 1988 Jan; 69(1):39–43.
18. Ishizaki T, Kuroda H, Kuroda T, Nakai T, Miyabo S. Sarcoidosis with multiple calcification. *Jpn J Med.* 1988 May; 27(2):191–194.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine1962.27.191>
19. Kitamura M, Ishizaki T. Sarcoidosis of the liver and spleen in Japan. *Nihon Rinsho.* 1994 Jun;52(6):1595–1598.
20. Guilarte López-Mañas J, Bellot García V, Gallego Rojo FJ, Casado Caballero FJ, Ardoy Ibáñez FM, Ortego Centeno N, Caballero Plasencia AM. Colestasis intrahepática crónica asintomática y múltiples nódulos hipodensos en hígado y bazo: manifestaciones de un caso de sarcoidosis [Asymptomatic chronic intrahepatic cholestasis and multiple hypodense nodules in the liver and the spleen: manifestations of a case of sarcoidosis]. *Gastroenterol Hepatol.* 1996 Aug-Sep;19(7):359–362.
21. Molina M, Ortega G, Rivera MD, Pérez-Luján R. Sarcoidosis extratorácica con esplenomegalia gigante y osteólisis craneal [Extra-thoracic sarcoidosis with giant splenomegaly and cranial osteolysis]. *An Med Interna.* 1996 Dec; 13(12):598–600.
22. Robertson AS, Hawighorst H. Unklarer MR-Befund der Milz. Milzbeteiligung bei systemischer Sarkoidose [Unknown MRI finding of the spleen. Splenic involvement in systemic sarcoidosis]. *Radiologe.* 1997 Dec; 37(12):1017–1018. (In German).
<https://doi.org/10.1007/s001170050315>
23. Shigematsu H, Kurita A, Omura Y, Kubo Y, Takashima S, Mandai K. Gastric cancer with sarcoid reactions in the regional lymph nodes, the stomach wall, and the splenic parenchyma: report of a case. *Surg Today.* 1999;29(6):549–552.
<https://doi.org/10.1007/bf02482351>
24. Mestiri I, Dridi L, Hantous S, Merai S, Djeneyah F, Ben Miled-Mrad K. Sarcoïdose nodulaire de la rate. Une nouvelle observation [Nodular sarcoidosis of the spleen. A new case]. *Rev Med Interne.* 1999 Nov; 20(11):1048–1050. (In French).
[https://doi.org/10.1016/s0248-8663\(00\)87091-5](https://doi.org/10.1016/s0248-8663(00)87091-5)
25. Sharma OP, Vucinic V, James DG. Splenectomy in sarcoidosis: indications, complications, and long-term follow-up. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002 Mar;19(1):66–70.

26. Czekajski-Chehab E, Kieszko R, Drop A, Milanowski J, Krawczyk P. Nodular lesions in the spleen diagnosed by US and CT in the course of sarcoidosis. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med.* 2003;58(1):118–123.
27. Brader P, Scheidl S, Reittner P. Lungenkavernen einer Sarkoidose mit nodulärem Leber- und Milzbefall [Lung caverns in sarcoidosis with nodular liver and spleen involvement]. *Rofo.* 2004 Oct; 176(10):1515–1517.
28. Payne MM, Kaimatchiev V, Loriax M. Pathologic quiz case: multiple splenic nodules. Splenic sarcoid. *Arch Pathol Lab Med.* 2005 Mar;129(3):419–420. <https://doi.org/10.5858/2005-129-419-pqcmsn>
29. Zia H, Zemon H, Brody F. Laparoscopic splenectomy for isolated sarcoidosis of the spleen. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2005 Apr;15(2):160–162. <https://doi.org/10.1089/lap.2005.15.160>
30. Gorriño Angulo M, Isusi M, Oleaga L, Grande D. Sarcoidosis con afectación sistémica. A propósito de dos casos [Sarcoidosis with systemic involvement: a report of two cases]. *Radiologia.* 2007 May-Jun; 49(3):194–197. [https://doi.org/10.1016/s0033-8338\(07\)73749-9](https://doi.org/10.1016/s0033-8338(07)73749-9)
31. Wang YT, Han YP, Xu H, Chen HZ, Sheng K, Li Q. Splenic sarcoidosis: a case report and review of literature. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2009 May;48(5):367–370.
32. Kitamura A, Takiguchi Y, Sugiura T, Kitazono S, Kurosu K, Tanabe N, et al. Symptomatic splenomegaly in a young Japanese man with sarcoidosis accompanied by spleen, liver, kidney, lung and lymph node lesions. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2009 Aug;47(8):742–745.
33. Giovinali M, Fonnesu C, Soriano A, Cerquaglia C, Curigliano V, Verrecchia E, De Socio G, Gasbarrini G, Manna R. Atypical sarcoidosis: case reports and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009 Mar;13 Suppl 1:37–44
34. Chen MY, Cai JT, Du Q, Wang LJ. Sarcoidosis of spleen presenting with solitary thrombopenia. *Eur J Intern Med.* 2009 Jan;20(1):e12. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.09.022>
35. Joglekar SP, Hudson RL, Logasundaram R, Pereira JH. 'Surgical cure' for non-parathyroid hypercalcemia. *World J Surg Oncol.* 2009 Mar 2;7:23. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-7-23>
36. Cuilliere-Dartigues P, Meyohas MC, Ballardur P, Gorin NC, Coppo P. Splenic sarcoidosis: an unusual aetiology of agranulocytosis. *Am J Hematol.* 2010 Nov;85(11):891. <https://doi.org/10.1002/ajh.21661>
37. Kurata A, Takayama N, Terado Y, Hirano K, Yokoyama K, Fujioka Y. Sarcoidal granulomas in the spleen associated with multiple carcinomas. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2010 Jul;27(2):153–159.
38. Jöst C, Aiginger C, Prosch H. Isolierte Sarkoidose der Milz und Leber als Ultraschall-Zufallsbefund [Isolated sarcoidosis of the spleen and liver as incidental ultrasound finding]. *Rofo.* 2010 Apr;182(4):353–354. (In German). <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109829>
39. Ogiwara Y, Mori S, Iwama M, Sawabe M, Takemoto M, Kanazawa N, et al. Hypoglycemia due to ectopic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with an isolated sarcoidosis of the spleen. *Endocr J.* 2010;57(4):325–330. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k09e-370>
40. Stryckers M, Voet D, Vogelaers D, Afschrift M, Verstraete K, Van Belle S. Contrast-enhanced ultrasonography in hepatosplenic sarcoidosis. *Acta Clin Belg.* 2011 Nov-Dec;66(6):429–431.
41. Raber EL, Haba J, Beck P. Splenic sarcoidosis: a case report and review of the imaging findings of multiple incidental splenic lesions as the initial presentation of sarcoidosis. *Can J Gastroenterol.* 2011 Sep;25(9):477–478. <https://doi.org/10.1155/2011/748920>
42. Hsu HL. Multiple splenic tumors, hypercalcemia, and acute renal failure. Isolated splenic sarcoidosis. *Gastroenterology.* 2011 Jan;140(1):e7–8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.062>
43. Wang YT, Han YP, Li Q, Chen HZ. Recurrence of sarcoidosis: the follow-up of splenic involvement. *Heart Lung.* 2012 Nov-Dec;41(6):e44–8. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2011.09.010>
44. Palade R, Voiculescu D, Suliman E, Simion G. Splenic sarcoidosis – a case report. *Chirurgia (Bucur).* 2012 Sep-Oct;107(5):670–674.
45. Konishi H, Komatsu S, Ichikawa D, Sougawa A, Okamoto K, Shiozaki A, et al. Diagnostic problems in gastric cancer patients with sarcoidosis-case report and literature review. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2012 Nov; 39(12):2330–2332.
46. Fong ZV, Wong J, Maley WR, Sandorfi N, Winter JM, Koniaris LG, et al. Sarcoid-reaction mimicking metastatic malignant hepatopancreatobiliary tumors: report of two cases and review of the literature. *J Gastrointest Surg.* 2012 Jun;16(6):1245–1250. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1820-3>
47. Tana C, Iannetti G, D'Alessandro P, Tana M, Mezzetti A, Schiavone C. Pitfalls of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of splenic sarcoidosis. *J Ultrasound.* 2013 Mar 2;16(2):75–80. <https://doi.org/10.1007/s40477-013-0013-1>
48. Grzelak P, Augsburg Ł, Majos A, Stefańczyk L, Górski P, Piotrowski W, Antczak A. Diagnostic potential of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the assessment of spleen and liver granulomas in the course of sarcoidosis. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(5):424–428.
49. Bauones S, Le Corroller T, Durieux O, Guenoun D, Del Grande J, Pirro N, Champsaur P. Splenic sarcoidosis mimicking neoplastic disease. *J Clin Ultrasound.* 2014 Jan;42(1):38–41. <https://doi.org/10.1002/jcu.22031>
50. Souto MM, Tempes BC, Lambert BF, Trindade EN, Trindade MR. Laparoscopic splenectomy for isolated splenic sarcoidosis. *JSLs.* 2014 Jan-Mar;18(1):155–159. <https://doi.org/10.4293/108680814x13868878212956>
51. Dennis BA, Jajosky RP, Harper RJ. Splenic sarcoidosis without focal nodularity: a case of 1,25-dihydroxyvitamin D-mediated hypercalcemia localized with FDG PET/CT. *Endocr Pract.* 2014 Feb;20(2):e28–33. <https://doi.org/10.4158/ep13240.cr>

52. Sada M, Saraya T, Ishii H, Goto H. Sudden multiple fractures in a patient with sarcoidosis in multiple organs. *BMJ Case Rep.* 2014 Apr 7;2014:bcr2013201408. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201408>
53. Sreelesh KP, Kumar ML, Anoop TM. Primary splenic sarcoidosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2014 Oct;27(4):344–345. <https://doi.org/10.1080/08998280.2014.11929154>
54. Kobe C, Maintz D, Fischer T, Drzezga A, Chang DH. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Splenic Sarcoidosis. *Clin Nucl Med.* 2015 Nov;40(11):897–898. <https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000000827>
55. Ruiz Serrato A, Guerrero León MÁ, Jiménez Martín J, Gómez Lora D. Isolated splenic sarcoidosis. *Reumatol Clin.* 2015 Jan-Feb;11(1):54–55. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.01.006>
56. Yonenaga Y, Kushihata F, Inoue H, Watanabe J, Tohyama T, Sugita A, Takada Y. Sarcoidosis manifesting as hepatic and splenic nodules mimicking ovarian cancer metastases: A case report. *Oncol Lett.* 2015 Oct;10(4):2166–2170. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3566>
57. Shima T, Tanaka Y, Katsuragi K, Fujio N, Nakatani S, Kobayashi Y, Hida T. Sarcoid reaction in the spleen after sigmoid colon cancer resection: a case report. *Surg Case Rep.* 2016 Dec;2(1):115. <https://doi.org/10.1186/s40792-016-0244-4>
58. Tu C, Lin Q, Zhu J, Shao C, Zhang K, Jiang C, et al. Isolated sarcoidosis of accessory spleen in the greater omentum: A case report. *Exp Ther Med.* 2016 Jun;11(6):2379–2384. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3221>
59. Rana SS, Sharma V, Sharma R, Srinivasan R, Gupta R. Safety and utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of focal splenic lesions: a retrospective analysis. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(5):559–563.
60. Wadhwa P, Vaideeswar P. Hepatic, splenic and thyroidal nodular sarcoidosis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2017 Oct-Dec;60(4):608–609. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_242_17
61. Tetikkurt C, Yanardag H, Pehlivan M, Bilir M. Clinical features and prognostic significance of splenic involvement in sarcoidosis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2017 Dec 21;87(3):893. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2017.893>
62. Bachmeyer C, Fayand A, Georgin-Lavialle S, Fedida B, Naccache JM, Lionnet F, Amiot X. Massive Splenomegaly Indicating Sarcoidosis. *Am J Med.* 2017 Apr;130(4):e141–e142. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.11.033>
63. Jhaveri K, Vakil A, Surani SR. Sarcoidosis and Its Splenic Wonder: A Rare Case of Isolated Splenic Sarcoidosis. *Case Rep Med.* 2018 Nov 5;2018:4628439. <https://doi.org/10.1155/2018/4628439>
64. Gaudemer A, Sauvet G, Hij A, Stanciu R, Farge-Bancel D, Algayres JP. Sarcoïdose splénique diagnostiquée par biopsie écho-guidée: à propos d'un cas [Splenic sarcoidosis diagnosed by US-guided biopsy: About a case]. *Rev Med Interne.* 2018 Mar;39(3):200–202. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.11.012>
65. Webb M, Conway KS, Ishikawa M, Diaz F. Cardiac Involvement in Sarcoidosis Deaths in Wayne County, Michigan: A 20-Year Retrospective Study. *Acad Forensic Pathol.* 2018 Sep;8(3):718–728. <https://doi.org/10.1177/1925362118797744>
66. Makis W, Palayew M, Rush C, Probst S. Disseminated Multi-system Sarcoidosis Mimicking Metastases on 18F-FDG PET/CT. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2018 Jun 7;27(2):91–95. <https://doi.org/10.4274/mirt.29200>
67. Mikamori M, Tanemura M, Furukawa K, Saito T, Ohtsuka M, Suzuki Y, Imasato M, Kishi K, Akamatsu H. Laparoscopic splenectomy for isolated splenic sarcoidosis: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;60:79–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.04.031>
68. Garanzini EM, Scaramuzza D, Spadarella G, Di Guardo L, Marchianò A. Sarcoidosis-like disease mimicking metastases during adjuvant ipilimumab therapy in advanced melanoma patient: CT scan and MRI help in managing difficult clinical decision. *BJR Case Rep.* 2020 Sep 29;6(2):20190065. <https://doi.org/10.1259/bjrcr.20190065>
69. Rossi UG, Rutigliani M, Antonucci G, Rollandi GA. Hepatic and splenic sarcoidosis as multiple micro-nodular formations. *Gastroenterol Hepatol.* 2020 Feb;43(2):95–96. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.08.002>
70. Kopparapu A, Odathil F, Bajaj G, Jarrett D, Kraleti S. Hepatosplenic sarcoidosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020 Apr 3;33(3):382–383. <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1739926>
71. Matsuzawa H, Goto T, Ohshima S, Shibuya T, Sato W, Chiba M, et al. Sarcoidosis with Splenic Involvement Diagnosed with Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration. *Intern Med.* 2020 Aug 15;59(16):2077–2081. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4512-20>
72. Bodwal J, Napoleone M, Herath J. Post-mortem CT with macroscopic and microscopic correlation in a case of sudden death due to systemic sarcoidosis. *Forensic Sci Med Pathol.* 2020 Sep;16(3):544–547. <https://doi.org/10.1007/s12024-020-00259-8>
73. Tiwari A, Mithun CB. Sarcoidosis mimicking as liver & splenic abscess. *Indian J Med Res.* 2020 Nov;152(Suppl 1):S186–S187. https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_2288_19
74. Okada H, Ouchi K, Saito T, Takahashi Y, Yamada M, Negami N, et al. Splenic sarcoid reaction mimicking metachronous metastasis in patients after distal gastrectomy for gastric cancer: a case report and literature review. *Surg Case Rep.* 2020 Jul 29;6(1):185. <https://doi.org/10.1186/s40792-020-00955-1>
75. Aedma SK, Chidharla A, Kelting S, Kasi A. Oxaliplatin-associated sarcoid-like reaction masquerading as recurrent colon cancer. *BMJ Case Rep.* 2020 Sep 8;13(9):e229548. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229548>
76. Chikamori F, Yorita K, Yoshino T, Ito S, Mizobuchi M, Ueta K, et al. Sarcoidosis-lymphoma syndrome with portal hypertension: diagnostic clues and approach. *Radiol Case Rep.* 2021 Jun 12;16(8):2192–2201. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.05.045>

77. Kobayashi K, Einama T, Fujinuma I, Tsunenari T, Miyata Y, Iwasaki T, et al. A rare case of isolated splenic sarcoidosis: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol*. 2021 Feb;14(2):22. <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2184>
78. Samuel Rajeen K, Umakanth M. A Rare Presentation of Sarcoidosis in Which a Lady Presented With Massive Splenomegaly and Skin Manifestation Without Lung Involvement: A Case Report. *Cureus*. 2022 Jan 7;14(1):e21020. <https://doi.org/10.7759/cureus.21020>
79. Niwa T, Unno S, Yoshizawa Y, Yamada Y, Kobayashi Y, Kimata M, et al. Sarcoidosis diagnosed by a tiny esophageal lesion: a case report. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2022;119(3):251–258.
80. Brunner M, Ammer-Herrmenau C, Biggemann L, Ströbel P, König A, Ellenrieder V, Petzold G. Metastase oder Sarkoidose – eine diagnostische Herausforderung beim metastasierten Rektumkarzinom [Metastasis or sarcoidosis – a diagnostic pitfall in metastatic rectal carcinoma]. *Z Gastroenterol*. 2023 May;61(5):515–521. <https://doi.org/10.1055/a-1880-1639>
81. Woomer HM, Hamdani TN, Graffeo V, Mustafa B. A Pesky Spleen: A Painful Presentation of Extrapulmonary Sarcoidosis. *Cureus*. 2023 Aug 7;15(8):e43077. <https://doi.org/10.7759/cureus.43077>
82. Галлямов Э. А., Шалыгин А. Б., Кихляров П. В., Горбачева И. В., Гадлевский Г. С., Гололобов Г. Ю., и др. Лапароскопическая спленэктомия при изолированной саркоидозе селезенки. Клинический случай. Хирургическая практика. 2023;8(1):30–41. / Gallyamov EA, Shalygin AB, Kikhlyarov PV, Gorbacheva IV, Gadlevsky GS, Gololobov GYu, et al. Laparoscopic splenectomy for isolated sarcoidosis of the spleen. Clinical case. *Surgical Practice*. 2023;8(1):30–41. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2023-1-3>
83. Tanimoto A, Shibata M, Honma Y, Morino K, Kusanaga M, Abe S, Harada M. Two Cases with Isolated Splenic Sarcoidosis Diagnosed by an Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration Biopsy. *Intern Med*. 2023 Jul 15;62(14):2077–2083. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0409-22>
84. Kitamura K, Ogura T, Miyamoto R, Ishida H, Matsudaira S, Takahashi A, Kanda H, Fukuda T. Splenic sarcoid reaction mimicking metastases in patients after uterine cancer surgery: a report of two cases. *Surg Case Rep*. 2023 Sep 20;9(1):167. <https://doi.org/10.1186/s40792-023-01753-1>
85. Camastra G, Ciolina F. MRI of Splenic Sarcoidosis with T1 and T2 Mapping. *Radiology*. 2024 Feb;310(2):e232367. <https://doi.org/10.1148/radiol.232367>
86. Hashimoto A, Okamoto K, Kuwata S, Maruyama K, Shinden Y, Motoyama S, et al. Splenic Sarcoidosis with Concurrent Gastric Cancer Diagnosed by Robot-Assisted Surgery-A Case Report. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2024 Dec; 51(13):1746–1748.
87. Webb AK, Mitchell DN, Bradstreet CM, Salisbury AJ. Splenomegaly and splenectomy in sarcoidosis. *J Clin Pathol*. 1979 Oct;32(10):1050–1053. <https://doi.org/10.1136/jcp.32.10.1050>
88. Fordice J, Katras T, Jackson RE, Cagle PT, Jackson D, Zaleski H, Asimacopoulos PJ. Massive splenomegaly in sarcoidosis. *South Med J*. 1992 Jul;85(7):775–778. <https://doi.org/10.1097/00007611-199207000-00028>
89. Sauer J, Sobolewski K, Dommisch K. Splenic metastases--not a frequent problem, but an underestimate location of metastases: epidemiology and course. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009 May;135(5):667–671. <https://doi.org/10.1007/s00432-008-0502-3>
90. Гроздов Д. М. Хирургия печени, желчных путей, поджелудочной железы и селезенки. В кн. Хирургия селезенки. Руководство по хирургии. Под ред. Петровского Б. В. М.: Медгиз. 1962, с. 588–633. Grozdov DM. Surgery of the Liver, Bile Tract, Pancreas and Spleen. In: *Surgery of the Spleen. Manual of Surgery*. Edited by Petrovsky B.V. Moscow: "Medgiz" Publ., 1962, pp. 588–633. (In Russ.).
91. Kurata A, Terado Y, Schulz A, Fujioka Y, Franke FE. Inflammatory cells in the formation of tumor-related sarcoid reactions. *Hum Pathol*. 2005 May;36(5):546–554. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2005.02.017>
92. Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev*. 1986 Sep;13(3):147–156. [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(86\)90002-2](https://doi.org/10.1016/0305-7372(86)90002-2)
93. Kojima M, Nakamura S, Fujisaki M, Hirahata S, Hasegawa H, Maeda D, et al. Sarcoid-like reaction in the regional lymph nodes and spleen in gastric carcinoma: a clinicopathologic study of five cases. *Gen Diagn Pathol*. 1997 Jun;142(5-6):347–352.
94. Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN, Giardino A, Brown JR, Ramaiya N, Jagannathan JP. Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br J Radiol*. 2012 Jan;85(1009):81–92. <https://doi.org/10.1259/bjr/31542964>
95. Ignee A, Cui X, Hirche T, Demolo C, Barreiros AP, Schuessler G, Dietrich CF. Percutaneous biopsies of splenic lesions--a clinical and contrast enhanced ultrasound based algorithm. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;58(4):529–541. <https://doi.org/10.3233/ch-141813>
96. Prabhakar HB, Rabinowitz CB, Gibbons FK, O'Donnell WJ, Shepard JA, Aquino SL. Imaging features of sarcoidosis on MDCT, FDG PET, and PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Mar;190(3 Suppl):S1–6. <https://doi.org/10.2214/ajr.07.7001>
97. Shaikh F, Abtin FG, Lau R, Sagar R, Belperio JA, Lynch JP 3rd. Radiographic and Histopathologic Features in Sarcoidosis: A Pictorial Display. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020 Oct;41(5):758–784. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712534>
98. Зыков К. А., Попкова А. М., Игонина Н. П., Самойлова Н. В., Крылова Н. С., Паневина А. С., и др. Саркоидоз. Современные представления о диагностике и лечении. Учебно-методическое пособие. М.: МГМСУ, 2023; 76 с. / Zykov KA, Popkova AM, Igonina NP, Samoilova NV, Krylova NS, Panevina AS, et al. Sarcoidosis. Modern ideas about diagnosis and treatment. Moscow: MGMSU, 2023; 76 p. (In Russ.).
99. Warshauer DM. Splenic sarcoidosis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007 Feb;28(1):21–27. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2006.10.004>

100. Elsayes KM, Narra VR, Mukundan G, Lewis JS Jr, Menias CO, Heiken JP. MR imaging of the spleen: spectrum of abnormalities. *Radiographics*. 2005 Jul-Aug;25(4):967–982. <https://doi.org/10.1148/rg.254045154>
101. Sekine T, Amano Y, Hidaka F, Takagi R, Machida T, Naito Z, Kumita S. Hepatosplenic and muscular sarcoidosis: characterization with MR imaging. *Magn Reson Med Sci*. 2012;11(2):83–89. <https://doi.org/10.2463/mrms.11.83>
102. Barahona ZD. Cuándo solicitar PET/CT en la evaluación de sarcoidosis? [When should a PET/CT be requested in sarcoidosis?]. *Rev Med Chil*. 2019 Oct;147(10):1308–1314. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872019001001308>
103. Ali Y, Popescu NA, Woodlock TJ. Extrapulmonary sarcoidosis: rapid spontaneous remission of marked splenomegaly. *J Natl Med Assoc*. 1996 Nov;88(11):714–716.

Информация об авторах:

Степанова Юлия Александровна ✉ – д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>, SPIN: 1288-6141, AuthorID: 561545, Scopus Author ID: 57194482656, WoS ResearcherID: D-6764-2018

Ионкин Дмитрий Анатольевич – к.м.н., доцент образовательного отдела, врач-хирург отдела абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>, SPIN: 1075-0861, AuthorID: 332080, Scopus Author ID: 6506075004

Information about authors:

Yulia A. Stepanova ✉ – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Senior Researcher of Ultrasound Diagnostics Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>, SPIN: 1288-6141, AuthorID: 561545, Scopus Author ID: 57194482656, WoS ResearcherID: D-6764-2018

Dmitry A. Ionkin – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of Educational Department, Surgeon of Abdominal Surgery Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>, SPIN: 1075-0861, AuthorID: 332080, Scopus Author ID: 6506075004

Участие авторов:

Степанова Ю. А. – концепция исследования, сбор и анализ материала, написание статьи, окончательная правка;
Ионкин Д. А. – сбор и анализ материала, написание статьи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Stepanova Yu. A. – research concept, collection and analysis of the material, writing of the article, final editing;
Ionkin D. A. – collecting and analyzing the material, writing the article.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Компьютерная томография в диагностике транспозиции магистральных артерий

Л. А. Титова¹, А. А. Грицай^{1✉}, Е. М. Гончаренко¹, С. И. Маркс¹, Н. В. Ищенко¹,
М. В. Анисимов¹, А. Ю. Гончарова¹, И. А. Баранов¹, Е. А. Язова¹, А. И. Тимошина²

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация

² Клиника семейной медицины «Олимп здоровья», г. Воронеж, Российская Федерация

✉ x-ray73@mail.ru

Аннотация

Транспозиция магистральных артерий (ТМА) является одним из наиболее сложных врожденных пороков сердца, который требует хирургического вмешательства в первые дни после рождения ребенка. В статье описан уникальный клинический случай пациента с ТМА, перенесшего двухэтапную хирургическую коррекцию в детском возрасте с отдаленными осложнениями через 30 лет после операции.

В представленном клиническом наблюдении компьютерная томография (КТ) с контрастированием и ЭКГ-синхронизацией продемонстрировала преимущества перед эхокардиографией (ЭхоКГ), став определяющим методом для выбора дальнейшей стратегии лечения. Важность КТ-диагностики была обусловлена следующими преимуществами: трехмерная визуализация дегенерации кондуита (кальцификация, стеноз 72 %), точная оценка ремоделирования правого желудочка, диагностика субклинического тромбоза дистальных ветвей легочной артерии, количественный анализ функции правого желудочка, визуализация коллатерального кровообращения, выявление асцита и признаков фиброза печени.

Анализ представленного клинического наблюдения демонстрирует возможности рентгенологических методов визуализации и подчеркивает необходимость наблюдения за пациентами после коррекции ТМА.

Ключевые слова:

врожденные anomalies сердца, транспозиция магистральных артерий, эхокардиография, компьютерная томография, хирургическая коррекция, клиническое наблюдение

Для цитирования: Титова Л. А., Грицай А. А., Гончаренко Е. М., Маркс С. И., Ищенко Н. В., Анисимов М. В., Гончарова А. Ю., Баранов И. А., Язова Е. А., Тимошина А. И. Компьютерная томография в диагностике транспозиции магистральных артерий. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(3): 104–115. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-9> EDN: ZHNDVH

Для корреспонденции: Грицай Андрей Александрович – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация

Адрес: 394036, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

E-mail: x-ray73@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8237-3907>, eLibrary SPIN: 4311-6986, AuthorID: 1246982

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От пациента (родителя/законного представителя) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического наблюдения.

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 26.02.2025; одобрена после рецензирования 16.07.2025; принята к публикации 27.08.2025.

© Титова Л. А., Грицай А. А., Гончаренко Е. М., Маркс С. И., Ищенко Н. В., Анисимов М. В., Гончарова А. Ю., Баранов И. А., Язова Е. А., Тимошина А. И., 2025

Computed tomography in terms of transposition of the great arteries

L. A. Titova¹, A. A. Gridsay¹✉, E. M. Goncharenko¹, S. I. Marks¹, N. V. Ischenko¹, M. V. Anisimov¹, A. Yu. Goncharova¹, I. A. Baranov¹, E. A. Yazova¹, A. I. Timoshina²

¹ Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

² Family Medicine Clinic "Olymp Zdorovya" (Health Olympus), Voronezh, Russian Federation

✉ x-ray73@mail.ru

Abstract

Transposition of the great arteries (TGA) is one of the most complex congenital heart defects, which requires surgical intervention in the first days after the birth of a child. The article describes a unique clinical case of a patient with TGA who underwent two-stage surgical correction in childhood with long-term complications 30 years after surgery.

In the presented clinical case, computed tomography (CT) with contrast and ECG synchronization demonstrated advantages over echocardiography (EchoCG), becoming the determining method for choosing a further treatment strategy. The importance of CT diagnostics was due to the following advantages: three-dimensional visualization of conduit degeneration (calcification, 72 % stenosis), accurate assessment of right ventricular remodeling, diagnosis of subclinical thrombosis of the distal branches of the pulmonary artery, quantitative analysis of right ventricular function, visualization of collateral circulation, detection of ascites and signs of liver fibrosis.

The analysis of the presented clinical observation demonstrates the possibilities of X-ray imaging methods and emphasizes the need to monitor patients after TGA correction.

Keywords:

congenital heart defects, transposition of great arteries, echocardiography, computed tomography, surgical correction, clinical case reports

For citation: Titova L. A., Gridsay A. A., Goncharenko E. M., Marks S. I., Ischenko N. V., Anisimov M. V., Goncharova A. Yu., Baranov I. A., Yazova E. A., Timoshina A. I. Computed tomography in terms of transposition of the great arteries. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(3): 104–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-9> EDN: ZHHDVH

For correspondence: Andrey A. Gridsay – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Address: 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation

E-mail: x-ray73@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8237-3907>, eLibrary SPIN: 4311-6986, AuthorID: 1246982

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. A written voluntary informed consent was obtained from the patient to publish the description of the clinical observation.

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 26.02.2025; approved after reviewing 16.07.2025; accepted for publication 27.08.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Транспозиция магистральных артерий (ТМА) составляет до 7 % всех врожденных аномалий сердца с оценочной частотой ~1 на 5000 новорожденных. В большинстве случаев это изолированная аномалия (90 %), которая редко связана с синдромом или внесердечным пороком развития. Сочетание с другими пороками развития сердца, включая дефект межжелудочковой перегородки и обструкцию путей оттока левого желудочка, встречается достаточно часто и существенно влияет на клиническую картину и сроки развития симптомов, основными из которых являются цианоз и застойная сердечная недостаточность [1–4]. Проявления симптомов заболевания и их тяжесть зависят от анатомических и функциональных особенностей, определяющих интенсивность взаимодействия между двумя циркуляторными системами [5, 6].

При физикальном обследовании возможно выявить увеличение правого желудочка, колебание в левой нижней границе грудины, а при наличии обструкции путей оттока левого желудочка можно заметить систолический шум на верхней границе грудины. Патогномичным признаком, хотя и редким, является обратный дифференциальный цианоз, который проявляется в верхних конечностях при отсутствии подобных изменений в нижних конечностях. Развитие обратного дифференциального цианоза возможно только при декстротранспозиции в сочетании с открытым артериальным протоком, а также при наличии либо прерывистой дуги аорты, либо ее коарктации [7].

В 2020 г. были опубликованы рекомендации Европейского общества кардиологов по обследованию и ведению взрослых с врожденными пороками сердца [7].

В клинической практике параллельно с осмотром выполняют электрокардиографию (ЭКГ) и пульсоксиметрию. Рентгенография грудной клетки позволяет выявить изменения размеров и конфигурации сердца, а также состояние легочного кровотока.

Эхокардиография (ЭхоКГ) имеет преимущества перед магнитно-резонансной томографией (МРТ) в отношении оценки градиентов давления и давления в легочной артерии, а также выявления мелких высокоподвижных образований, таких как вегетации. МРТ сердца идеально подходит для точной количественной оценки объемов желудочков, фракции выброса (ФВ), клапанной регургитации, расчета легочного и системного кровотока, выявления фиброза миокарда. Сердечно-сосудистая компьютерная томография (КТ) имеет преимущества в оценке легочной артерии (стенозы, аневризмы) и аорты (аневризма,

диссекция, коарктация), для оценки системных и легочных вен (аномальное впадение, обструкция, анатомия коронарных вен перед вмешательством и т.п.), а также визуализации коллатералей, артериовенозных мальформаций, аномалий коронарных сосудов и ишемической болезни сердца [8–15].

Септопластика с помощью операций Растелли – это хирургическая процедура по коррекции определенных комбинаций сердечно-сосудистых пороков у пациентов с цианотичным врожденным пороком сердца. Операция основана на перенаправлении желудочкового оттока с помощью внутрисердечной перегородки, которая туннелирует левый желудочек к аорте, и наружного клапанного канала, который соединяет правый желудочек и легочный ствол [5, 15]. Прогноз зависит от своевременности вмешательства и наличия сопутствующих пороков. После успешной операции выживаемость достигает 90 %.

Основной сложностью при операции Растелли является высокая вероятность развития дисфункции экстракардиального кондуита. Это приводит к необходимости частых повторных вмешательств на правых отделах сердца, что существенно ограничивает возможности широкого применения данной техники [15].

Приводим описание редкого клинического наблюдения пациента с ТМА, перенесшего двухэтапную хирургическую коррекцию в детском возрасте с отдаленными осложнениями через 30 лет после операции.

Клиническое наблюдение

Пациент М., 33 года. Обратился с жалобами на выраженные отеки, наличие жидкости в брюшной полости, одышку при средних нагрузках. При рождении диагностированы ТМА, дефект межжелудочковой перегородки и стеноз легочной артерии. На момент осмотра данных о проведенном в детстве лечении не предоставил. Атриосептостомию не выполняли. Наблюдался в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н. М. Амосова НАМН Украины. В возрасте 1 год 8 мес. была выполнена операция Switch (коррекция ТМА путем перевода аорты и легочной артерии в анатомически правильное положение). После операции наблюдался в том же учреждении. В возрасте 7,5 лет выполнена операция Растелли с закрытием септальных дефектов. После 27 лет эпизодически начал появляться асцит. В возрасте 32 лет начали появляться выраженные отеки нижних конечностей. Получал лечение хронической сердечной недостаточности. При ЭхоКГ выявлен гемодинамически значимый транскондуитный градиент (как признак стеноза кондуита легочной артерии), выраженная трикуспи-

дальняя регургитация. Принимал: спиронолактон, торасемид, дапаглифлозин, бета-блокеры. На время обращения лекарственных средств не принимает, использует компрессионный трикотаж на нижние конечности. Сопутствующая патология: хронический гастрит, хронический бронхит.

Физикальное исследование: состояние средней тяжести. В сознании, адекватен. Рост 170 см, вес 74 кг. Кожа обычной окраски. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в мин. в покое. Дыхание жесткое, выслушивается во всех отделах, единичные влажные хрипы в нижних отделах легких. Частота



Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки в прямой (А) и боковой (Б) проекциях: дополнительная тень в проекции переднего средостения, признаки сердечно-легочной недостаточности.

Fig. 1. Chest X-ray in direct (A) and lateral (Б) projections: additional shadow in the projection of the anterior mediastinum, signs of cardiopulmonary insufficiency.

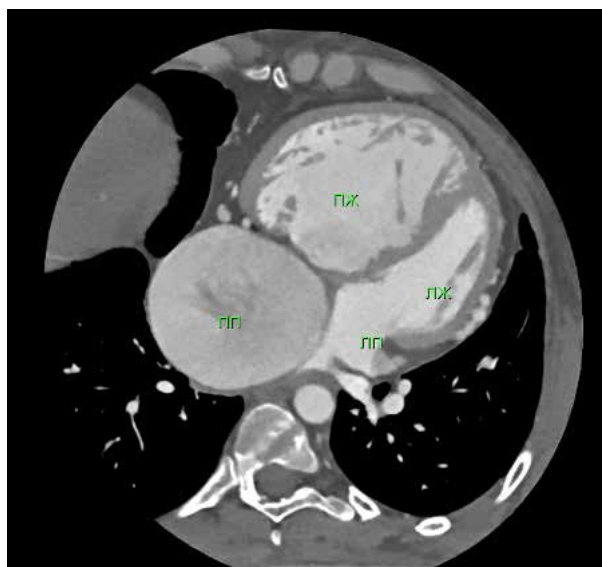


Рис. 2. МСКТ в аксиальной проекции на уровне межжелудочковой перегородки. Анатомические особенности пациента.

*ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек.

Fig. 2. MSCT in axial projection at the level of the interventricular septum. Anatomical features of the patient.

*ПЖ – right ventricle, ПП – right atrium, ЛП – left atrium, ЛЖ – left ventricle.

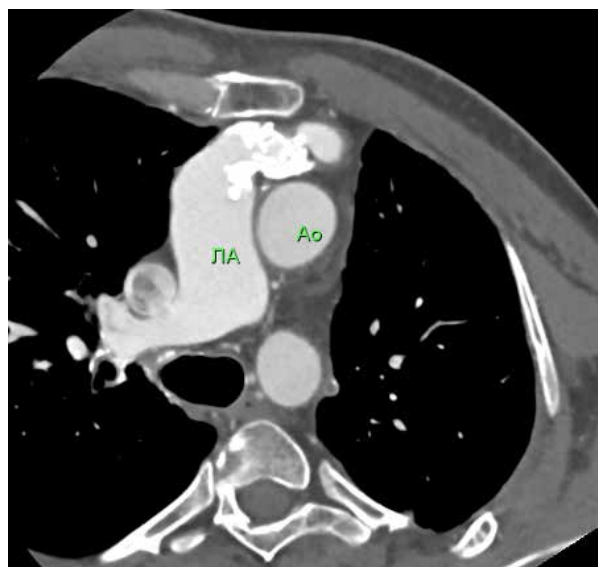


Рис. 3. МСКТ в аксиальной проекции на уровне легочного ствола. Анатомические особенности пациента.

*ЛА – легочная артерия, Ао – восходящий отдел аорты.

Fig. 3. MSCT in axial projection at the level of the pulmonary trunk. Anatomical features of the patient.

*ЛА – pulmonary artery, Ао – ascending aorta.

сердечных сокращений (ЧСС) 76 в мин. Артериальное давление левой верхней конечности – 121/81 мм рт. ст., артериальное давление правой верхней конечности – 108/74 мм рт. ст. Тоны сердца звучные, выраженный систолический шум над всеми точками с эпицентром в 3 межреберье слева

от грудины. Живот при пальпации мягкий. Печень +5 см из-под края реберной дуги справа. Перкуторные признаки умеренного асцита. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Голени с выраженным отеком. Стернотомный и задне-торакотомный (3–4 м/р) рубцы без особенностей.



Рис. 4. МСКТ, мультипланарная реконструкция на уровне правого предсердия и левого желудочка. Анатомические особенности пациента.

*ПП – правое предсердие, ЛЖ – левый желудочек.

Fig. 4. MSCT, multiplanar reconstruction at the level of the right atrium and left ventricle. Anatomical features of the patient.

*ПП – right atrium, ЛЖ – left ventricle.



Рис. 5. МСКТ, мультипланарная реконструкция на уровне правого предсердия и правого желудочка. Анатомические особенности пациента.

*ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек.

Fig. 5. MSCT, multiplanar reconstruction at the level of the right atrium and the right ventricle. Anatomical features of the patient.

*ПП – right atrium, ПЖ – right ventricle.



Рис. 6. МСКТ в аксиальной проекции на уровне ствола легочной артерии. Состояние после коррекции ВПС, кондукт легочной артерии с обызвествлением стенок.

*ВПЖ – выводной отдел правого желудочка, Ао – восходящий отдел аорты, ЛА – легочная артерия.

Fig. 6. MSCT in axial projection at the level of the trunk of the pulmonary artery. Condition after correction of CHD, pulmonary artery conduit with calcification of the walls.

*ВПЖ – excretory section of the right ventricle, Ао – ascending section of the aorta, ЛА – pulmonary artery.

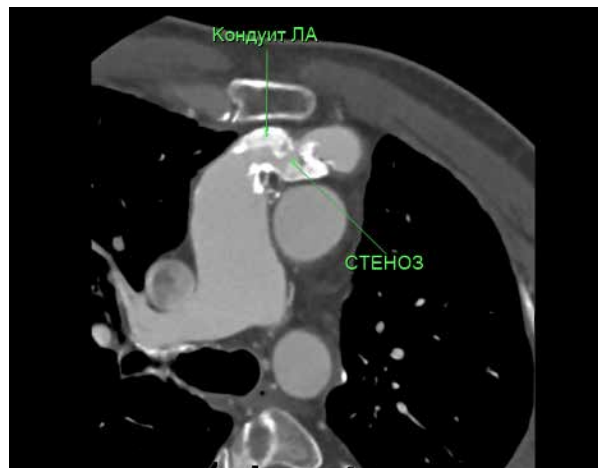


Рис. 7. МСКТ в аксиальной проекции на уровне кондукта. Состояние после коррекции ВПС, кондукт легочной артерии с обызвествлением стенок.

Fig. 7. MSCT in the axial projection at the conduit level. Condition after correction of CHD, pulmonary artery conduit with calcification of the walls.

Выполнена рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях (рис. 1).

Очаговые и инфильтративные тени в легких не определяются. Пневматизация равномерная. Легочный рисунок диффузно усилен за счет сосудистого компонента. Корни легких структурные, не расширены. Купола диафрагмы четкие, ровные. Синусы

свободные. Тень сердца расширена в поперечнике до 172 мм. В проекции переднего верхнего средостения в боковой проекции визуализируется тень овальной формы размером 20 × 35 мм, неомогенная, преимущественно известковой плотности. Тень прилежит к задней поверхности верхней трети грудины, контур которой в этом месте деформиро-

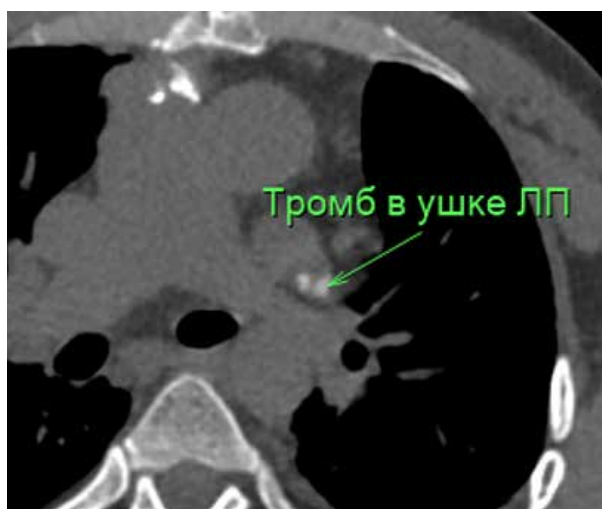


Рис. 8. МСКТ в аксиальной проекции. Тромб в ушке левого предсердия с признаками частичной кальцификации.
 *ЛП – левое предсердие.

Fig. 8. MSCT in axial projection. Thrombus in the auricle of the left atrium with signs of partial calcification.
 *ЛП – is the left atrium.

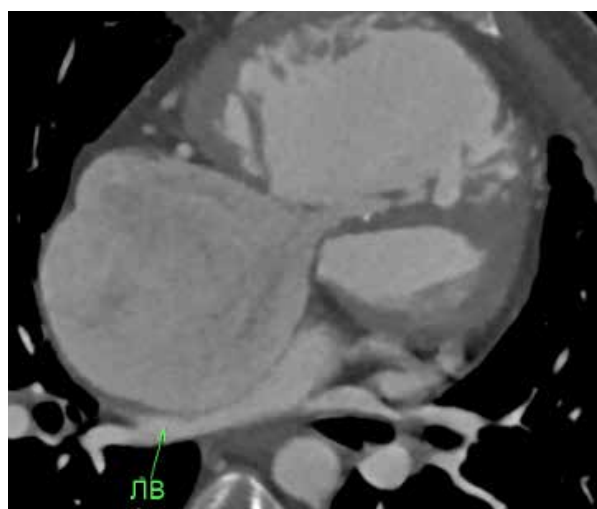


Рис. 9. МСКТ в аксиальной проекции. Компрессия правых легочных вен с увеличенным правым предсердием.
 *ЛВ – легочная вена.

Fig. 9. MSCT in axial projection. Compression of the right pulmonary veins with an enlarged right atrium.
 *ЛВ – pulmonary vein.



Рис. 10. МСКТ в сагиттальной проекции на уровне правого предсердия. Аневризма стенки правой верхней легочной вены.
 ПП – правое предсердие, ЛВ – легочная вена.

Fig. 10. MSCT in the sagittal projection at the level of the right atrium. Aneurysm of the wall of the right superior pulmonary vein.
 ПП – right atrium, ЛВ – pulmonary vein.



Рис. 11. МСКТ, мультипланарная реконструкция, анатомия коронарных артерий.
 ПКА – правая коронарная артерия, ЛКА – левая коронарная артерия.

Fig. 11. MSCT, multiplanar reconstruction, anatomy of coronary arteries.
 ПКА – right coronary artery, ЛКА – left coronary artery.

ван. Заключение: дополнительная тень в проекции переднего средостения, признаки сердечно-легочной недостаточности.

Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с внутривенным контрастированием и с ЭКГ-синхронизацией, при которой выявлены врожденный порок сердца (двойное отхождение магистральных сосудов от левого желудочка), ТМА, клапанно-подклапанный стеноз легочной артерии с гипоплазией ее проксимального отдела (подклапанный отдел 8×10 мм, фиброзное кольцо клапана легочной артерии 9×12 мм) (рис. 2–15).

Ключевое послеоперационное осложнение после операции Растелли: выраженный стеноз (субокклюзия – просвет $2,5 \times 4$ мм) и обызвествление кондуита легочной артерии. Правожелудочковая недостаточность и перегрузка правых отделов сердца. Резкая дилатация правых камер: правое предсердие: аневризматически расширено ($80 \times 80 \times 100$ мм, ~ 330 мл), правый желудочек: резко увеличен (длина 95 мм, сечение 60×80 мм), гипертрофия миокарда (толщина 8 мм), аневризматическое расширение выводного отдела правого желудочка. Косвенные признаки тяжелой недостаточности трикуспидального клапана (дилатация фиброзного кольца трикуспидального клапана 30×30 мм). Выраженное расширение нижней полой вены (38×50 мм) и варикозное расширение венечных вен $\rightarrow$ признаки системного венозного застоя. Левое предсердие сдавлено увеличенным правым предсердием. Легочная гипертензия и изменения легочных сосудов: косвенные признаки гипертензии в малом круге. Усиление интерстициального компонента легочного рисунка. Большая аортолегоч-

ная коллатераль (1,5–2 мм). Аневризма по задней стенке верхней правой легочной вены (10×7 мм), сдавление правых легочных вен увеличенным правым предсердием. Декомпенсация сердечной недостаточности и полиорганные нарушения: асцит, анасарка, спленомегалия (селезенка $150 \times 100 \times 65$ мм), диффузные изменения паренхимы печени, формирующийся цирроз. Прочие значимые находки: тромб в ушке левого предсердия ($10 \times 7 \times 22$ мм) – частично обызвествленный, фиксированный (хронический). Аневризматическое расширение легочного ствола (36×25 мм). Вариант отхождения ветвей дуги аорты (плечеголовный ствол и левая общая сонная артерия отходят общим устьем).

По данным МСКТ у пациента выявлен сложный врожденный порок сердца (двойное отхождение магистральных сосудов от левого желудочка, ТМА, стеноз легочной артерии), корригированным операцией Растелли, на фоне этого развилось критическое послеоперационное осложнение – выраженный стеноз и обызвествление кондуита легочной артерии (просвет $2,5 \times 4$ мм). Это привело к тяжелой перегрузке и недостаточности правых отделов сердца (огромное правое предсердие, дилатация и гипертрофия правого желудочка, недостаточность трикуспидального клапана), легочной гипертензии и выраженной системной декомпенсации (асцит, анасарка, спленомегалия, начинающийся цирроз печени). Дополнительные риски представляют хронический тромб в ушке левого предсердия и аневризма легочной вены. Состояние крайне тяжелое, обусловлено в первую очередь критическим стенозом кондуита легочной артерии после операции Растелли.

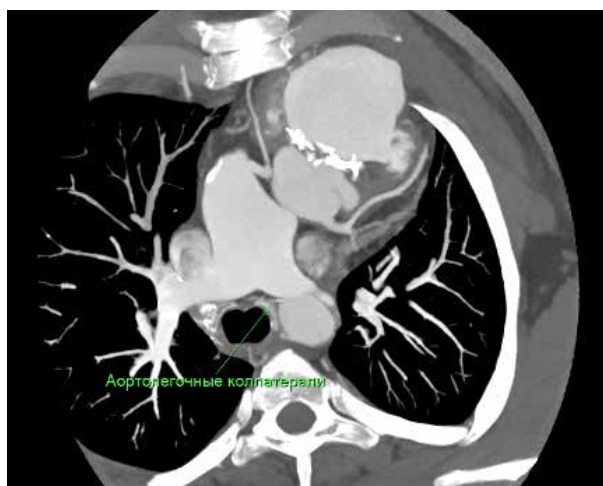


Рис. 12. МСКТА, мультипланарная реконструкция, аортолегочные коллатерали.

Fig. 12. MSCT, multiplanar reconstruction, aortopulmonary collaterals.



Рис. 13. МСКТА, мультипланарная реконструкция, расширенные венечные вены.

Fig. 13. MSCT, multiplanar reconstruction, dilated coronary veins.

На фоне выявленной системной декомпенсации показана госпитализация в специализированный центр для дальнейшего лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные исследования показывают, что подобная стратегия в виде хирургической коррекции ТМА, хотя и обеспечивает выживаемость в детском возрасте, несет значительный риск поздних осложнений [3, 5]. Динамика клинического состояния пациента после применения комбинированного хирургического подхода, сочетающего артериальный switch с операцией Растелли, представляет значительный интерес.

Рентгенография органов грудной клетки и ЭКГ сохраняют диагностическую ценность при первичном обследовании, хотя их находки характеризуются низкой специфичностью.

Трансторакальная ЭхоКГ является методом выбора диагностики ТМА. В мировой практике существуют разные точки зрения о возможности использования ЭхоКГ как единственной и окончательной методики

в планировании тактики ведения детей с ТМА и хирургическом планировании [9]. Активное развитие томографических методик обуславливают интерес кардиологов и кардиохирургов к пониманию диагностических возможностей КТ и МРТ сердца в оценке хирургических рисков у детей с ТМА на первичном дооперационном этапе.

Диагноз устанавливается с помощью ЭхоКГ, позволяющей получить детальные морфологические данные, необходимые для будущего хирургического лечения. Возможно напрямую визуализировать аномальную анатомию с аортой и легочным стволом, лежащими параллельно без скрещивания (лучше всего видно при виде основания сердца плода).

Метод доплерографии с использованием цветового картирования потока может значительно улучшить визуализацию расположения коронарных сосудов [10].

Использование КТ-ангиокардиографии с построением многоплоскостных реформаций, ориентированных на оси сердца позволяет определить характерные анатомические признаки транспозиции и скорректированной транспозиции магистральных



Рис. 14. МСКТ, 3D-реконструкция. Расширенные венечные вены.

Fig. 14. MSCT, 3D reconstruction. Dilated coronary veins.

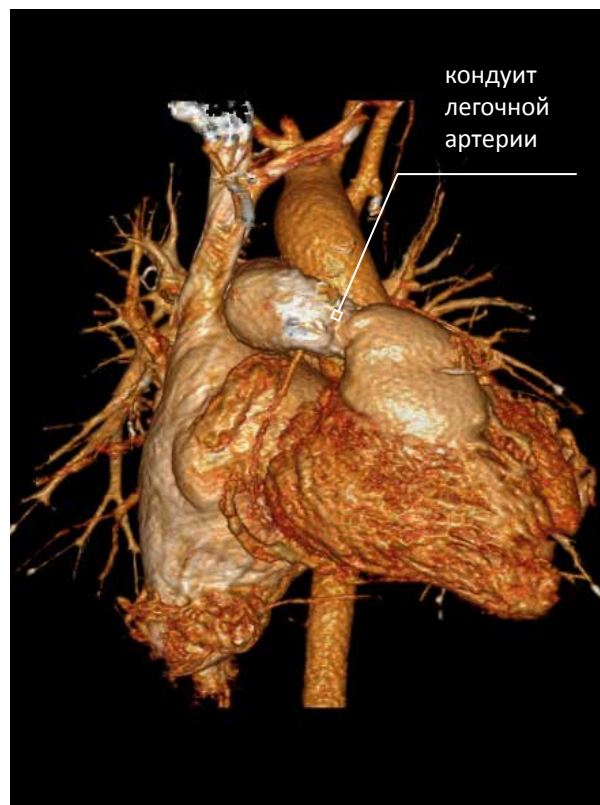


Рис. 15. МСКТ, 3D-реконструкция. Состояние после коррекции ВПС, кондуит легочной артерии с обызвествлением стенок.

Fig. 15. MSCT, 3D reconstruction. Condition after correction of CHD, pulmonary artery conduit with calcification of the walls.

сосудов (ТМС). Кроме того, этот метод помогает выявить внутрисердечную и внесердечную патологии, что улучшает тактику при определении объема и времени хирургического вмешательства [11–13]. Так, в исследовании Хасановой К. А. и соавт. диагностическая точность КТ сердца в комплексном определении сопутствующих аномалий магистральных сосудов, коронарных артерий и экстракардиальной патологии составила 98 % (AUC = 98,9 %) [13].

МРТ позволяет точно оценивать сложные анатомо-морфологические особенности, включая относительно малые структуры у детей [2, 14]. При этом возможна оценка гемодинамики: применяется последовательность киносигналов. В частности, SSFP (Steady-State Free Precession – стационарная свободная прецессия) является основным режимом визуализации и обеспечивает превосходный контраст между полостью сердца (кровью) и миокардом по сравнению со стандартными МР последовательностями. Также эта методика позволяет рассчитать объемы желудочков (конечный диастолический, конечный систолический), фракцию выброса и массу миокарда.

Применение МР-ангиографии играет существенную роль в оценке структуры сосудов и гемодинамики при ТМС.

В представленном клиническом наблюдении пациента с декомпенсированным врожденным пороком сердца после операции Растелли КТ с контрастированием и ЭКГ-синхронизацией продемонстрировала преимущества перед ЭхоКГ, став определяющим методом для выбора дальнейшей стратегии лечения. Была выявлена причина декомпенсации: КТ подтвердила критический стеноз и обызвествление кондуита легочной артерии, измерив минимальный просвет (2,5 × 4 мм), что недоступно ЭхоКГ с такой точностью.

С помощью КТ-исследования была получена детальная 3D-модель анатомических структур (размеры камер, кондуита, легочной артерии, аневризмы, большая аортолегочная коллатераль, вариант аорты) и выявлены критические риски (обызвествленный тромб в левом предсердии), без которых планирование безопасной реоперации по замене кондуита невозможно. КТ позволила провести комплексную диагностику не только сердца, но и выявить признаки системной декомпенсации, включая асцит, спленомегалию, изменения печени и отек легких, что существенно для оценки общего риска.

Хотя ЭхоКГ остается первым и незаменимым методом для оценки функции сердца и клапанных нарушений, в ситуациях сложных реопераций у взрослых с врожденными пороками сердца, особенно при подозрении на патологию кондуитов, кальцификацию или внесердечные осложнения, КТ становится методом выбора благодаря своей точности, воспроизводимости и способности предоставить исчерпывающую анатомическую информацию для принятия жизненно важных решений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После достижения положительных результатов оперативного вмешательства у пациентов с ТМА необходимо дальнейшее наблюдение. Следует отметить важность периодического послеоперационного контроля состояния пациента в течении жизни. Рентгенологические методы визуализации позволяют в должной степени проводить оценку отсроченных физиолого-анатомических изменений после различных кардиоваскулярных операций, проведенных в раннем возрасте, с целью дальнейшей коррекции состояния пациента и улучшения качества жизни.

Список источников

1. Ferguson EC, Krishnamurthy R, Oldham SA. Classic imaging signs of congenital cardiovascular abnormalities. *Radiographics*. 2007 Sep-Oct;27(5):1323–1334. <https://doi.org/10.1148/rg.275065148>
2. Panayiotou A, Thorne S, Hudsmith LE, Holloway B. CT of transposition of the great arteries in adults. *Clin Radiol*. 2022 Apr;77(4):e261–e268. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2021.12.006>
3. Бокерия Л. А., Беришвили Д. О., Нефедова И. Е., Баринштейн Д. Б., Степаничева О. А. Хирургическая коррекция транспозиции магистральных артерий с тотальным дренажем легочных вен в портальную вену. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2019;20(1):77–80. <https://doi.org/10.24022/1810-0694-2019-20-1-77-80>
4. Leschka S, Oechslin E, Husmann L, Desbiolles L, Marincek B, Genoni M, Prêtre R, Jenni R, Wildermuth S, Alkadhi H. Pre- and postoperative evaluation of congenital heart disease in children and adults with 64-section CT. *Radiographics*. 2007 May-Jun;27(3):829–846. <https://doi.org/10.1148/rg.273065713>
5. Шаталов К. В., Джиджихия К. М. Эволюция хирургического лечения сложной транспозиции магистральных артерий. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;63(4):261–270. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2021-63-4-261-270>
6. Gaur L, Cedars A, Diller GP, Kutty S, Orwat S. Management considerations in the adult with surgically modified d-transposition of the great arteries. *Heart*. 2021 Oct;107(20):1613–1619. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318833>

7. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
8. Cohen MS, Mertens LL. Educational series in congenital heart disease: Echocardiographic assessment of transposition of the great arteries and congenitally corrected transposition of the great arteries. *Echo Res Pract*. 2019 Dec 1;6(4):R107–R119. <https://doi.org/10.1530/erp-19-0047>
9. Kiener A, Kelleman M, McCracken C, Kochilas L, St Louis JD, Oster ME. Long-Term Survival After Arterial Versus Atrial Switch in d-Transposition of the Great Arteries. *Ann Thorac Surg*. 2018 Dec;106(6):1827–1833. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.06.084>
10. Садыкова Г. К., Иванов Д. О., Багатурия Г. О., Ипатов В. В., Рязанов В. В. Возможности рентгеновской компьютерной томографии с построением многоплоскостных реформаций, ориентированных на оси сердца, в диагностике транспозиций магистральных сосудов. *Педиатр*. 2018;9(4):28–35. <https://doi.org/10.17816/ped9428-35>
11. Xie LJ, Jiang L, Yang ZG, Shi K, Xu HY, Li R, Diao KY, Guo YK. Assessment of transposition of the great arteries associated with multiple malformations using dual-source computed tomography. *PLoS One*. 2017 Nov 20;12(11):e0187578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187578>
12. Хасанова К. А., Терновой С. К., Абрамян М. А. Роль трансторакальной ЭхоКГ, КТ и МРТ сердца в оценке легочных артерий у детей с тетрадой Фалло. *REJR*. 2023;13(3):39–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2023-13-3-39-50>
13. Малов А. А., Калиничева Ю. Б., Садыкова Д. И., Красноперова О. В., Петрушенко Д. Ю., Мельникова Ю. С. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца и магнитно-резонансной ангиографии магистральных сосудов у детей с транспозицией магистральных сосудов. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(2):115–122. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-115-122>
14. Cuypers JA, Eindhoven JA, Slager MA, Opić P, Utens EM, Helbing WA, Witsenburg M, van den Bosch AE, Ouhlous M, van Domburg RT, Rizopoulos D, Meijboom FJ, Bogers AJ, Roos-Hesselink JW. The natural and unnatural history of the Mustard procedure: long-term outcome up to 40 years. *Eur Heart J*. 2014 Jul 1;35(25):1666–1674. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu102>
15. Борисков М. В., Ефимочкин Г. А., Карахалис Н. Б., Серова Т. В. Результаты коррекции врожденных пороков сердца с использованием кондуитов в легочной позиции у новорожденных и младенцев. *Инновационная медицина Кубани*. 2016;2:35–41.

References

1. Ferguson EC, Krishnamurthy R, Oldham SA. Classic imaging signs of congenital cardiovascular abnormalities. *Radiographics*. 2007 Sep-Oct;27(5):1323–1324. <https://doi.org/10.1148/rg.275065148>
2. Panayiotou A, Thorne S, Hudsmith LE, Holloway B. CT of transposition of the great arteries in adults. *Clin Radiol*. 2022 Apr;77(4):e261–e268. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2021.12.006>
3. Bockeria LA, Berishvili DO, Nefedova IE, Barinshteyn DB, Stepanicheva OA. Surgical correction of transposition of the great arteries with total anomalous drainage of pulmonary veins into the portal vein. *Bakoulev Journal for Cardiovascular Diseases*. 2019;20(1):77–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.24022/1810-0694-2019-20-1-77-80>
4. Leschka S, Oechslin E, Husmann L, Desbiolles L, Marincek B, Genoni M, Prêtre R, Jenni R, Wildermuth S, Alkadhi H. Pre- and postoperative evaluation of congenital heart disease in children and adults with 64-section CT. *Radiographics*. 2007 May-Jun;27(3):829–846. <https://doi.org/10.1148/rg.273065713>
5. Shatalov KV, Dzhidzhikhiya KM. Evolution of surgical approaches for treatment of complex transposition of the great arteries. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021;63(4):261–270. (In Russ.). <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2021-63-4-261-270>
6. Gaur L, Cedars A, Diller GP, Kutty S, Orwat S. Management considerations in the adult with surgically modified d-transposition of the great arteries. *Heart*. 2021 Oct;107(20):1613–1619. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318833>
7. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
8. Cohen MS, Mertens LL. Educational series in congenital heart disease: Echocardiographic assessment of transposition of the great arteries and congenitally corrected transposition of the great arteries. *Echo Res Pract*. 2019 Dec 1;6(4):R107–R119. <https://doi.org/10.1530/erp-19-0047>
9. Kiener A, Kelleman M, McCracken C, Kochilas L, St Louis JD, Oster ME. Long-Term Survival After Arterial Versus Atrial Switch in d-Transposition of the Great Arteries. *Ann Thorac Surg*. 2018 Dec;106(6):1827–1833. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.06.084>
10. Sadykova GK, Ivanov DO, Bagaturia GO, Ipatov VV, Ryazanov VV. The possibilities of computed tomography using heart-axis-oriented multiplanar reformations in diagnostics of the great arteries transposition. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):28–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/ped9428-35>

11. Xie LJ, Jiang L, Yang ZG, Shi K, Xu HY, Li R, Diao KY, Guo YK. Assessment of transposition of the great arteries associated with multiple malformations using dual-source computed tomography. *PLoS One*. 2017 Nov 20;12(11):e0187578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187578>
12. Khasanova KA, Ternovoy SK, Abramyan MA. Transthoracic echocardiography, cardiac CT and MRI in pulmonary arteries assessment in children with tetralogy of Fallot. *REJR*. 2023;13(3):39–50. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2023-13-3-39-50>
13. Malov AA, Kalinicheva YB, Sadykova DI, Krasnoperova OV, Petrushenko DYU, Melnikova YS. Capabilities of cardiac magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography of the great vessels in children with transposition of the great vessels. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(2):115–122. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-115-122>
14. Cuypers JA, Eindhoven JA, Slager MA, Opić P, Utens EM, Helbing WA, Witsenburg M, van den Bosch AE, Ouhlous M, van Domburg RT, Rizopoulos D, Meijboom FJ, Bogers AJ, Roos-Hesselink JW. The natural and unnatural history of the Mustard procedure: long-term outcome up to 40 years. *Eur Heart J*. 2014 Jul 1;35(25):1666–1674. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu102>
15. Boriskov MV, Efimochkin GA, Karakhalis NB, Serova TV. Management of congenital heart diseases with conduit application in pulmonary position in newborns and infants. *Innovative Medicine of Kuban*. 2016;2:35–41. (In Russ.).

Информация об авторах:

Титова Лилия Александровна – д.м.н., заведующая кафедрой инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8421-3411>, eLibrary SPIN: 9157-4149, AuthorID: 606593, Scopus Author ID: 57200567055

Грицай Андрей Александрович [✉] – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8237-3907>, eLibrary SPIN: 4311-6986, AuthorID: 1246982

Гончаренко Елена Михайловна – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация

Маркс Светлана Ивановна – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4156-127X>, eLibrary SPIN: 2762-5466, AuthorID: 736516

Ищенко Наталья Владимировна – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0306>, eLibrary SPIN: 7735-9012, AuthorID: 606595

Анисимов Михаил Викторович – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
eLibrary AuthorID: 260467

Гончарова Анна Юрьевна – ассистент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0719-8078>, eLibrary SPIN: 7754-2647, AuthorID: 1094817

Баранов Илья Альбертович – ассистент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6258-7906>, eLibrary SPIN: 7640-5197, AuthorID: 1094842

Язова Екатерина Александровна – ассистент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 4630-3285, AuthorID: 1137607

Тимошина Александра Ивановна – врач-рентгенолог Клиники семейной медицины «Олимп здоровья», г. Воронеж, Российская Федерация

Information about authors:

Liliya A. Titova – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8421-3411>, eLibrary SPIN: 9157-4149, AuthorID: 606593, Scopus Author ID: 57200567055

Andrey A. Gridsay [✉] – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8237-3907>, eLibrary SPIN-код: 4311-6986, AuthorID: 1246982

Elena M. Goncharenko – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Svetlana I. Marks – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4156-127X>, eLibrary SPIN: 2762-5466, AuthorID: 736516

Natalia V. Ischenko – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0306>, eLibrary SPIN: 7735-9012, AuthorID: 606595

Mikhail V. Anisimov – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

eLibrary AuthorID: 260467

Anna Yu. Goncharova – Assistant of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0719-8078>, eLibrary SPIN: 7754-2647, AuthorID: 1094817

Ilya A. Baranov – Assistant of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6258-7906>, eLibrary SPIN: 7640-5197, AuthorID: 1094842

Ekaterina A. Yazova – Assistant of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

eLibrary SPIN: 4630-3285, AuthorID: 1137607

Aleksandra I. Timoshina – Radiologist Family Medicine Clinic "Olymp Zdorovya" (Health Olympus), Voronezh, Russian Federation

Участие авторов:

Титова Л. А. – разработка идеи исследования, редактирование текста, унификация терминологии;

Грицай А. А. – планирование методологии, выбор диагностических критериев, проверка соответствия международным рекомендациям;

Гончаренко Е. М. – анализ литературных данных, обоснование актуальности;

Маркс С. И. – проведение инструментальных исследований (ЭхоКГ, рентгенография);

Ищенко Н. В. – анализ лабораторных показателей, ведение медицинской документации;

Анисимов М. В. – обработка данных КТ/МРТ, подготовка иллюстративного материала;

Гончарова А. Ю. – подготовка первоначального варианта рукописи;

Баранов И. А. – сопоставление клинических и инструментальных данных;

Язова Е. А. – сравнительный анализ с литературными источниками;

Тимошина А. И. – подготовка первоначального варианта рукописи.

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

Contribution of the authors:

Titova L. A. – development of a research idea, text editing, unification of terminology; Gritsay A. A. – methodology planning, selection of diagnostic criteria, verification of compliance with international recommendations;

Goncharenko E. M. – analysis of literary data, substantiation of relevance;

Marks S. I. – conducting instrumental examinations (EchoCG, radiography);

Ishchenko N. V. – analysis of laboratory parameters, maintenance of medical records;

Anisimov M. V. – CT/MRI data processing, preparation of the illustrations;

Goncharova A. Yu. – preparation of the initial draft of the manuscript;

Baranov I. A. – comparison of clinical and instrumental data;

Yazova E. A. – comparative analysis with literary sources;

Timoshina A. I. – preparation of the initial version of the manuscript.

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



ЮБИЛЕЙ

К 55-летию Кита Олега Ивановича



31 августа 2025 г. научное сообщество и коллеги сердечно поздравляют с 55-летним юбилеем Олега Ивановича Кита — академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России.

Олег Иванович Кит — выдающийся ученый-онколог, признанный лидер в сфере организации здравоохранения и высшего медицинского образования. Его 30-летняя научно-практическая деятельность в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии отражена в более 1000 публикаций, включая 21 монографию, 15 учебных пособий и 236 патентов на изобретения РФ. О. И. Кит является главным редактором рецензируемого научно-практического журнала «Южно-Российский онкологический журнал» и входит в состав редакционных коллегий авторитетных российских журналов «Вопросы онкологии», «Российский онкологический журнал», «Онкология. Журнал им. П. А. Герцена», «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии», «Биомедицина», «Наука Юга России», «Cardiometry».

Под руководством Олега Ивановича за 15-летний период сформирована авторитетная научная

школа в области онкологии и онкохирургии, ориентированная на разработку и внедрение инновационных хирургических подходов и методов лечения, основанных на углубленном изучении молекулярно-генетических, патогенетических и иммунологических механизмов злокачественных новообразований. Он является инициатором внедрения органосохранных, реконструктивных и малоинвазивных операций, а также усовершенствования хирургических приемов, направленных на профилактику послеоперационных осложнений.

Олег Иванович Кит внес существенный вклад в создание современной инфраструктуры для онкологических исследований, включая организацию единого патологоанатомического центра и создание комплексного депозитария опухолевых образцов и выделенных из них ДНК и РНК, что позволило развернуть масштабные генетические исследования. Под его руководством ведутся исследования по молекулярному профилированию нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, выявлению прогностических маркеров кардиотоксичности, определению молекулярно-генетических предикторов течения глиальных опухолей, а также доклинические испытания новых противоопухолевых веществ.

За разработку и внедрение междисциплинарной стратегии в лечении колоректального рака в 2016 г. О. И. Киту присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники и присвоено звание «Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники».

Олег Иванович как главный внештатный специалист-онколог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Южном федеральном округе большое внимание уделяет повышению профессионального уровня врачей. За развитие онкологической службы и повышение качества онкологической помощи в Южном федеральном округе в 2020 г. он был награжден медалью имени Н. Н. Трапезникова «За вклад в развитие онкологической службы».

С 2015 г. Олег Иванович Кит является заведующим кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

О. И. Кит – председатель Ученого совета и Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. Под его руководством успешно защищены 21 докторских и 23 кандидатские диссертации.

Масштабная работа Олега Ивановича в сфере науки, практической медицины, образования, организационной и общественной деятельности отмечена многочисленными государственными,

ведомственными и общественными наградами, в их числе: «Заслуженный врач Российской Федерации», «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», нагрудный знак «Отличник здравоохранения», медаль ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, медаль «За заслуги перед отечественным здравоохранением», Медаль Ордена «За заслуги перед Ростовской областью», Благодарственное письмо Президента Российской Федерации.

Его высокий профессионализм, чувство долга, внимательное и доброжелательное отношение к людям снискали авторитет и уважение среди научной общественности, коллег, учеников и пациентов.

*Коллектив Национального медицинского исследовательского центра онкологии
и редакция журнала «Research and Practical Medicine Journal»
от всей души поздравляют Олега Ивановича с юбилеем!
Желаем крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии, новых научных свершений
и дальнейших успехов в Вашей ответственной и многогранной деятельности!
Пусть Ваши знания и опыт и впредь служат развитию
отечественной науки и здравоохранения.*



ЮБИЛЕЙ

К 70-летию Франциянц Елены Михайловны



23 сентября 2025 г. отмечает свой 70-летний юбилей Елена Михайловна Франциянц – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации.

Елена Михайловна – выдающийся ученый-патолофизиолог и биохимик, чей вклад в изучение фундаментальных механизмов развития опухолевых заболеваний трудно переоценить. Родившись в Таганроге в семье педагогов, она уже в юности определила свой путь, посвятив себя науке. После окончания биолого-почвенного факультета Ростовского государственного университета в 1978 г., Елена Михайловна начала свой профессиональный путь в Центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовского государственного медицинского университета, а затем, в 1985 году, перешла в Ростовский научно-исследовательский онкологический институт. Здесь она прошла путь от старшего научного сотрудника, руководителя биохимической лаборатории (1990–2000 гг.) и лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей (2014–2017 гг.) и, впоследствии, до заместителя генерального директора по науке (2017 г. – по настоящее время).

Научные интересы Елены Михайловны сосредоточены на исследовании патогенеза опухолевой болезни, включая изучение активности антиоксидантных систем при канцерогенезе и росте опухолей. Ее работы раскрыли новые аспекты перестройки метаболизма организма, приводящие к возникновению и росту экспериментальных опухолей. На основе этих исследований в клиническую практику был внедрен комплекс биохимических показателей для прогнозирования течения злокачественного процесса и оценки эффективности противоопухолевого лечения, а также разработана серия биохимических методик, позволяющих индивидуализировать специфическое противоопухолевое лечение. Существенный вклад Елена Михайловна внесла в понимание роли гормонального дисбаланса и медиаторных нарушений в развитии злокачественных процессов.

В настоящее время, являясь заместителем генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, она руководит исследованиями по изучению митохондриальной дисфункции при росте злокачественных опухолей, а также экспериментальными разработками таргетных препаратов и дендритно-клеточных вакцин.

Результаты многолетней плодотворной работы Елены Михайловны нашли отражение в более чем 1000 научных публикациях, 205 патентов на изобретения и 8 монографий, среди которых особое место занимают монографии «Переокисление липидов в патогенезе опухолевой болезни» (1995), «Комплексное лечение первичных злокачественных глиальных опухолей больших полушарий» (2014), «Цитологическая, морфологическая и иммуногистохимическая диагностика опухолей центральной нервной системы» (2015), «Патогенетические аспекты метастатического поражения печени (экспериментальное исследование)» (2022) и «Нейроэндокринные и метаболические аспекты патогенеза меланомы (экспериментально-клиническое исследование)» (2023).

За 40 лет работы в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии Елена Михайловна стала ведущим ученым центра в области фундаментальных исследований. Она является консультантом практических и теоретических научных работ, руководителем 7 кандидатских и 7 докторских диссертаций, заместителем председателя Ученого совета и членом диссертационного совета НМИЦ онкологии.

Профессор Франциянц Елена Михайловна – талантливый и увлеченный ученый, обладающий глубокими знаниями, эрудицией и аналитическим мышлением. Ее отличают не только профессиональные качества, но и душевная теплота, красота и умение сочетать научную деятельность с радостями семейной жизни.

*Коллектив Национального медицинского исследовательского центра онкологии
и редакция журнала «Research and Practical Medicine Journal»
от всей души поздравляют Елену Михайловну с юбилеем!
Желаем крепкого здоровья, благополучия, новых научных свершений
и неиссякаемой энергии для достижения поставленных целей!
Пусть Ваши исследования и разработки принесут
огромную пользу обществу и заслуженное признание!
Вы по праву снискали авторитет и уважение среди коллег и учеников!*

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ**

Research'n Practical Medicine Journal

