



ISSN 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 13

№ 1

2026

Москва

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

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

Цель:

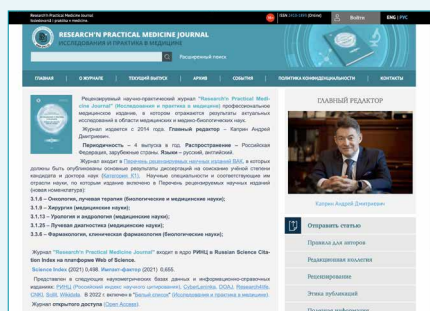
способствовать развитию медицины и внедрению достижений в диагностике и лечении заболеваний в клиническую практику.

Задачи:

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

Журнал принимает к публикации:

оригинальные исследования, обзоры литературы, описание клинических случаев.



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

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (биологические науки)

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.9 – Хирургия (медицинские науки)

3.1.13 – Урология и андрология (медицинские науки)

3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

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.

www.rpmj.ru



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

Издатель: ООО «Квазар»

Адрес: 111401, Россия, Москва,
ул. 1-я Владимирская, д. 31, стр. 2
E-mail: info@rpmj.ru

Сетевое издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор), регистрационный номер Эл № ФС 77-58914 от 5 августа 2014 года. 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.

Выпуск принят к публикации 18.03.2026 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; ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин Андрей Александрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАУ 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, ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

КОРРЕКТОР

Богданова Дина Петровна

ПЕРЕВОДЧИК

Акобова Ребека

ДИЗАЙНЕР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абрамов Алексей Юрьевич, д.м.н., ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., доцент, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Балыкова Лариса Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

Вуксанович А. М., д.м.н., проф., Белградский университет, урологическая клиника, Белград, Сербия

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Глыбочко Петр Витальевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

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

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

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

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

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

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'N PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

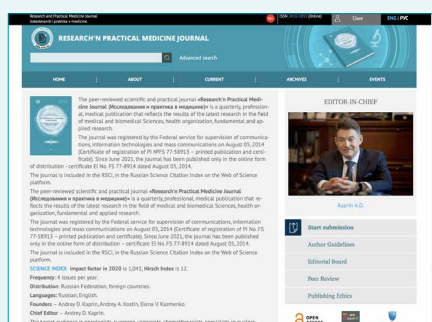
The peer-reviewed scientific and practical Journal «**Research'n Practical Medicine Journal**» (Issled. prakt. med.) is a professional medical publication that reflects the results of current research in the field of medical and biomedical sciences.

The Purpose of the Journal:
to facilitate the development of medicine and the implementation of achievements in the diagnosis and treatment of 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.



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.

www.rpmj.ru



Open Access Journal
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Publisher: «Quasar» LLC

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

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications.
Registration number EL No. FS 77-58914 dated 05.08.2014.
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 18.03.2026



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

TRANSLATOR

Rebeka Hakobova

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

Непосредственная эффективность и профиль безопасности деэскалированного режима неоадьювантной терапии ТНР при раннем HER2-положительном раке молочной железы: предварительные результаты проспективного исследования
М. С. Рубан, Л. В. Болотина, Ю. Б. Карагодина 8

Интраоперационная лимфография с индоцианином зеленым при лимфодиссекции у больных с метастазами колоректального рака в печени
А. В. Коршак, Д. В. Подлужный, А. Г. Котельников, В. И. Егоров, М. Г. Абгарян, М. В. Баталова, Г. Г. Макиев, А. А. Трякин, Д. М. Кантиева, М. Ш. Манукян, А. Н. Поляков..... 18

Особенности содержания гормонов и рецепторов в митохондриях при агрессивных подтипах рака эндометрия
Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, Е. И. Сурикова, А. П. Меньшенина, Т. И. Моисеенко, Е. А. Озеркова, И. В. Нескубина, А. И. Шихлярова, Н. Д. Черярина, М. А. Rogozin 31

Роль маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса (ММР-2 и TIMP-1) в прогнозировании прогрессирования хронической болезни почек после лапароскопической резекции почки
А. И. Тарасенко, А. Д. Каприн, А. А. Курбанов, Д. В. Чиненов, Я. Н. Чернов, Д. Н. Хотько 44

Обзоры

Нейтрофилы при раке и сепсисе: перекрестные механизмы иммунной дисрегуляции
О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Н. Д. Ушакова, В. А. Бандовкина, Ю. А. Фоменко, А. М. Скопинцев 55

Хирургические осложнения после онкопластических резекций у больных раком молочной железы
Е. А. Трошенков, А. Д. Зикирходжаев, А. Д. Каприн, А. Р. Босиева 74

Использование лапароскопического ультразвукового исследования в ургентной хирургии при желчнокаменной болезни
А. В. Гусев, Д. А. Бобров, А. Ю. Соловьев..... 83

Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение резекции ребер с применением индивидуального 3D-имплантата в хирургическом лечении хондросаркомы
Г. В. Афонин, Д. Ю. Миронова, Е. И. Смоленов, З. М. Салимов, А. А. Курильчик, М. С. Бондарь, С. А. Иванов, А. Д. Каприн..... 95

Магнитно-резонансная томография в диагностике мультисистемной атрофии мозжечкового типа
Л. А. Титова, А. А. Грицай, А. Ю. Гончарова, И. А. Баранов, О. Н. Литвинова, В. А. Рещиков, К. А. Панков..... 104

Original articles

- Immediate efficacy and safety profile of a de-escalated neoadjuvant THP regimen in early HER2-positive breast cancer: preliminary results of a prospective study
M. S. Ruban, L. V. Bolotina, Yu. B. Karagodina 8
- Intraoperative indocyanine green lymphography during lymph node dissection in patients with colorectal cancer liver metastases
A. V. Korshak, D. V. Podluzhny, A. G. Kotelnikov, V. I. Egorov, M. G. Abgaryan, M. V. Batalova, G. G. Makiev, A. A. Tryakin, D. M. Kantieva, M. Sh. Manukyan, A. N. Polyakov 18
- Features of mitochondrial hormone and receptor levels in aggressive endometrial cancer subtypes
E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, E. I. Surikova, A. P. Menshenina, T. I. Moiseenko, E. A. Ozerkova, I. V. Neskubina, A. I. Shikhlyarova, N. D. Cheryarina, M. A. Rogozin 31
- The role of extracellular matrix remodeling markers (MMP-2 and TIMP-1) in predicting chronic kidney disease progression after partial laparoscopic nephrectomy
A. I. Tarasenko, A. D. Kaprin, A. A. Kurbanov, D. V. Chinenov, Ya. N. Chernov, D. N. Khotko 44

Reviews

- Neutrophils in cancer and sepsis: shared mechanisms of immune dysregulation
O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, N. D. Ushakova, V. A. Bandovkina, Yu. A. Fomenko, A. M. Skopintsev 55
- Surgical complications after oncoplastic resections in patients with breast cancer
E. A. Troshenkov, A. D. Zikiryakhodzhaev, A. D. Kaprin, A. R. Bosieva 74
- Use of laparoscopic ultrasound in emergency surgery for cholelithiasis
A. V. Gusev, D. A. Bobrov, A. Yu. Solovev 83

Clinical case reports

- Clinical observation of rib resection using a patient-specific 3D implant in the surgical treatment of chondrosarcoma
G. V. Afonin, D. Yu. Mironova, E. I. Smolenov, Z. M. Salimov, A. A. Kurilchik, M. S. Bondar, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin 95
- Magnetic resonance imaging in the diagnosis of cerebellar-type multiple system atrophy
L. A. Titova, A. A. Gridsay, A. Yu. Goncharova, I. A. Baranov, O. N. Litvinova, V. A. Reshchikov, K. A. Pankov 104



Непосредственная эффективность и профиль безопасности деэскалированного режима неоадъювантной терапии ТНР при раннем HER2-положительном раке молочной железы: предварительные результаты проспективного исследования

М. С. Рубан[✉], Л. В. Болотина, Ю. Б. Карагодина

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
[✉] ruban.m.s@yandex.ru

Аннотация

Деэскалация неоадъювантной терапии при HER2-положительном раке молочной железы (РМЖ) является одной из ключевых тенденций современной онкологии. Поиск режимов, позволяющих снизить токсичность лечения без ущерба для противоопухолевой эффективности, остается актуальной клинической задачей.

Цель исследования. Оценить непосредственную эффективность (частоту достижения полного патоморфологического ответа (pCR)) и профиль безопасности деэскалированного 12-недельного режима неоадъювантной терапии ТНР (паклитаксел, трастузумаб, пертузумаб) у пациенток с ранним HER2-положительным РМЖ.

Пациенты и методы. В проспективное одноцентровое исследование, проводимое на базе МНИОИ им. П. А. Герцена, включено 55 пациенток с верифицированным HER2-положительным РМЖ стадии IIA–IIB. Все пациентки получали неоадъювантную терапию по схеме ТНР: 12 еженедельных введений паклитаксела (80 мг/м²) на фоне двойной таргетной блокады (трастузумаб + пертузумаб, 4 цикла). Основным оцениваемым исходом была частота pCR (ypT0/is ypN0). Вторичные конечные точки включали профиль токсичности и частоту выполнения органосохраняющих операций.

Результаты. Полный патоморфологический ответ в общей когорте был достигнут у 34 (61,8 %; 95 % ДИ 48,6–73,5) из 55 пациенток. Анализ в подгруппах выявил статистически значимую зависимость эффективности от биологического подтипа: при нелюминальном HER2-положительном раке частота pCR составила 76,2 %, тогда как при люминальном – 52,9 % ($p = 0,04$). Также значимыми факторами, ассоциированными с высокой вероятностью pCR, стали высокая степень злокачественности (G3–87,5 %) и высокий индекс Ki-67 (> 30 % – 73,2 %). Частота эрадикации метастазов в лимфатических узлах у пациенток с исходным статусом cN1 составила 85,0 %. Профиль безопасности режима был благоприятным: не зафиксировано ни одного случая фебрильной нейтропении или токсичности 3–4 степени, редукции доз не потребовалось.

Заключение. Деэскалированный 12-недельный режим ТНР демонстрирует высокую непосредственную эффективность, сопоставимую со стандартными платиносодержащими схемами, при исключительно благоприятном профиле безопасности. Анализ полученных результатов обосновывает возможность использования данной схемы в качестве опции выбора для деэскалации терапии, особенно у пациенток с нелюминальным подтипом опухоли и высоким риском токсичности стандартных режимов.

Ключевые слова:

HER2-положительный рак молочной железы, неоадъювантная терапия, деэскалация, двойная блокада, полный патоморфологический ответ, паклитаксел, трастузумаб, пертузумаб

Для цитирования: Рубан М. С., Болотина Л. В., Карагодина Ю. Б. Непосредственная эффективность и профиль безопасности деэскалированного режима неоадъювантной терапии ТНР при раннем HER2-положительном раке молочной железы: предварительные результаты проспективного исследования. *Research and Practical Medicine Journal* (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(1): 8–17. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-1> EDN: JZRINC

Для корреспонденции: Рубан Максим Сергеевич – врач-аспирант отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

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

E-mail: ruban.m.s@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-2009>, eLibrary SPIN: 2319-2693, AuthorID: 1170985, Scopus Author ID: 59501818300

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 локальным этическим комитетом МНИОИ им. П. А. Герцена (Протокол №107 от 29.09.2023). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: автор статьи Л. В. Болотина является членом редколлегии журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятию в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 02.02.2026; одобрена после рецензирования 02.03.2026; принята к публикации 10.03.2026.

Immediate efficacy and safety profile of a de-escalated neoadjuvant THP regimen in early HER2-positive breast cancer: preliminary results of a prospective study

M. S. Ruban[✉], L. V. Bolotina, Yu. B. Karagodina

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

✉ ruban.m.s@yandex.ru

Abstract

De-escalation of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer remains one of the key trends in modern oncology. The search for treatment regimens that reduce toxicity without compromising antitumor efficacy remains a clinically relevant challenge.

Purpose of the study. To evaluate the immediate efficacy (pathological complete response rate) and safety profile of a de-escalated 12-week neoadjuvant THP regimen (paclitaxel, trastuzumab, pertuzumab) in patients with early HER2-positive breast cancer.

Patients and methods. A prospective single-center study conducted at the P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute included 55 patients with verified stage IIA–IIB HER2-positive breast cancer. All patients received THP neoadjuvant therapy consisting of 12 weekly infusions of paclitaxel (80 mg/m²) combined with dual HER2 blockade (trastuzumab + pertuzumab, 4 cycles). The primary endpoint was the pathological complete response (pCR) rate (ypT0/is ypN0). Secondary endpoints included the toxicity profile and the rate of breast-conserving surgery.

Results. A pathological complete response was achieved in 34 (61.8 %; 95 % CI 48.6–73.5) of 55 patients in the overall cohort. Subgroup analysis revealed a statistically significant association between efficacy and biological subtype: the pCR rate was 76.2 % in non-luminal HER2-positive cancer compared to 52.9 % in the luminal subtype ($p = 0.04$). High tumor grade (G3, 87.5 %) and high Ki-67 index (>30 %, 73.2 %) were also significant factors associated with a high probability of pCR. The rate of lymph node metastasis eradication in patients with initial cN1 status was 85.0 %. The safety profile was favorable: no cases of febrile neutropenia or grade 3–4 toxicity were recorded, and no dose reductions were required.

Conclusion. The de-escalated 12-week THP regimen demonstrates high immediate efficacy, comparable to standard platinum-containing regimens, with an exceptionally favorable safety profile. The results support the use of this regimen as a de-escalation option, particularly for patients with non-luminal tumor subtypes and those at high risk of toxicity from standard treatment regimens.

Keywords:

HER2-positive breast cancer, neoadjuvant therapy, de-escalation, dual blockade, pathological complete response, paclitaxel, trastuzumab, pertuzumab

For citation: Ruban M. S., Bolotina L. V., Karagodina Yu. B. Immediate efficacy and safety profile of a de-escalated neoadjuvant THP regimen in early HER2-positive breast cancer: preliminary results of a prospective study. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2026; 13(1): 8-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-1> EDN: JZRIHC

For correspondence: Maksim S. Ruban – PhD Student, Department of Chemotherapy, Division of Drug Treatment of Tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkin passage, Moscow 125284, Russian Federation
E-mail: ruban.m.s@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-2009>, eLibrary SPIN: 2319-2693, AuthorID: 1170985, Scopus Author ID: 59501818300

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 Local Ethics Committee (Protocol No. 107 of 29.09.2023) at the A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. All patients signed a voluntary informed consent form for participation in the study and processing of personal data.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Larisa V. Bolotina is the Member of the Editorial Board of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 02.02.2026; approved after reviewing 02.03.2026; accepted for publication 10.03.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неoadъювантная лекарственная терапия с двойной HER2-блокадой в комбинации с цитостатиками существенно улучшила прогноз лечения пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы (РМЖ) [1]. На сегодняшний день наиболее предпочтительным является безантрациклиновый режим ТСНР (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб), который позволяет достичь полного патоморфологического ответа (pCR) у 50–65 % больных, что напрямую коррелирует с увеличением показателей безрецидивной и общей выживаемости. Однако высокая эффективность данного режима сопряжена со значимой токсичностью: высокая частота гематологических и гастроинтестинальных осложнений, а также периферической полинейропатии остается существенной проблемой, зачастую приводящей к нарушению дозовой и интервальной интенсивности лечения [2, 3]. В связи с этим актуальным направлением современной онкологии стала деэскалация неoadъювантной терапии, целью которой является снижение токсичности без потери противоопухолевой эффективности [4].

Пилотные исследования, такие как WSG-ADAPT HER2+/HR- [5] и DAPHNE [6], продемонстрировали обнадеживающие результаты применения «облегченных» схем на основе таксана в сочетании с трастузумабом и пертузумабом. Эти данные послужили основой для инициирования крупных проспективных испытаний, результаты которых (в частности, neoCARHP и CompassHER2-pCR) были представлены на конгрессе ASCO 2025 [7, 8].

Убедительные доказательства возможности безопасного исключения карбоплатина были получены в исследовании III фазы neoCARHP, проведенном на азиатской популяции пациентов ($n = 774$). Авторы продемонстрировали, что режим ТНР на протяжении 18 нед. не уступает стандарту ТСНР по частоте достижения pCR (64,1 % против 65,9 %; P non-inferiority = 0,0089). При этом профиль безопасности деэскалированного режима оказался достоверно лучше: частота нежелательных явлений 3–4-й степени составила 20,7 % против 34,6 % в группе контроля. Следует отметить, что дизайн исследования допускал использование различных таксанов – доцетаксела, паклитаксела и наб-паклитаксела [7].

В крупном исследовании II фазы CompassHER2-pCR (EA1181) оценивалась эффективность режима ТНР у более чем 2000 пациенток. В данном протоколе также использовались различные таксаны, однако анализ результатов выявил преимущество еженедельного введения паклитаксела (12 нед.) по сравнению с 3-недельным введением доцетаксела: использова-

ние паклитаксела ассоциировалось с достоверно более высокой частотой pCR (ОШ 1,48; 95 % ДИ 1,2–1,81). Общая эффективность терапии оказалась гетерогенной: в группе гормон-рецептор-негативного (HR-негативного) рака частота pCR достигла 63,7 %, тогда как в люминальной когорте (HR-позитивный) этот показатель составил 32,5 %. Более того, была подтверждена обратная зависимость ответа от уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов: при экспрессии > 70 % вероятность достижения pCR существенно снижается [8].

В российской клинической практике опыт применения подобных режимов пока ограничен.

Целью исследования стала оценка непосредственной эффективности (частота достижения pCR) и профиля безопасности деэскалированного 12-недельного режима неoadъювантной терапии ТНР (паклитаксел, трастузумаб, пертузумаб) у пациенток с ранним HER2-положительным РМЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и когорты пациенток

В основу работы положены промежуточные результаты проспективного одноцентрового исследования, выполняемого в МНИОИ им. П. А. Герцена. Анализируемая когорта включает 55 пациенток с верифицированным ранним HER2-положительным РМЖ, неoadъювантная терапия которым была иницирована в 2023–2024 гг. и к моменту анализа полностью завершена хирургический этап.

Критерии включения: гистологически подтвержденный инвазивный РМЖ стадии II–IIb (TNM 8-го пересмотра); возраст от 18 до 75 лет и сохраненный соматический статус (ECOG 0–1). Статус HER2 определялся как положительный при наличии гиперэкспрессии (ИГХ 3+) или амплификации гена ERBB2 (FISH+ при ИГХ 2+). Не включались в исследование пациентки с наличием отдаленных метастазов, синхронными или метакронными злокачественными опухолями другой локализации, тяжелой сопутствующей кардиальной патологией (включая перенесенный инфаркт миокарда), а также получавшие какое-либо предшествующее лечение по поводу текущего заболевания.

В промежуточный анализ включено 55 пациенток. Медиана возраста в исследуемой когорте составила 52 года (диапазон 29–75 лет). Большинство пациенток имели стадию IIA (70,9 %), поражение лимфоузлов (cN1) на момент диагностики было верифицировано у 20 (36,4 %) больных. Подробные клинико-морфологические характеристики представлены в табл. 1.

В подавляющем большинстве случаев (94,5 %) гистологическая структура опухоли была представлена инвазивной карциномой неспецифического типа.

Редкие гистологические варианты (муцинозный, апокриновый и дольковый рак) встречались в единичных случаях (по 1,8 % соответственно). Опухоли характеризовались преимущественно умеренной степенью злокачественности (G2–70,9 %), однако треть случаев

(29,1 %) была представлена высокозлокачественными карциномами G3. В когорте преобладали опухоли с высокой пролиферативной активностью: медиана Ki-67 составила 55 %, при этом у 74,5 % пациенток индекс превышал 30 %.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика включенных в анализ пациентов (n = 55)
Table 1. Clinicopathological characteristics of patients included in the analysis (n = 55)

Характеристика / Characteristic	Значение / Value
Возраст, лет / Age, years	
Медиана (диапазон) / Median (range)	52 (29–75)
Стадия заболевания, n (%) / Clinical stage, n (%)	
IIA	39 (70,9 %)
IIB	16 (29,1 %)
Размер первичной опухоли (cT), n (%) / Primary tumor size (cT), n (%)	
cT1c	5 (9,1 %)
cT2	49 (89,1 %)
cT3	1 (1,8 %)
Статус регионарных лимфоузлов (cN), n (%) / Regional lymph node status (cN), n (%)	
cN0	35 (63,6 %)
cN1	20 (36,4 %)
Гистологический тип опухоли, n (%) / Histological type, n (%)	
Инвазивная неспецифицированная карцинома / Invasive carcinoma of no special type (NST)	52 (94,5 %)
Другие (муцинозный, апокриновый, дольковый) / Other (mucinous, apocrine, lobular)	3 (5,5 %)
Степень злокачественности (G), n (%) / Histological grade (G), n (%)	
G2 (умеренная) / G2 (moderate)	39 (70,9 %)
G3 (высокая) / G3 (high)	16 (29,1 %)
Иммунофенотип, n (%) / Immunophenotype, n (%)	
Люминальный HER2-положительный / Luminal HER2-positive	34 (61,8 %)
Нелюминальный HER2-положительный / Non-luminal HER2-positive	21 (38,2 %)
Статус HER2, n (%) / HER2 status, n (%)	
ИГХ 3+ / IHC 3+	52 (94,5 %)
ИГХ 2+ / FISH+ / HC 2+ / FISH-positive	3 (5,5 %)
Индекс Ki-67, n (%) / Ki-67 index, n (%)	
≤ 30 %	14 (25,5 %)
> 30 %	41 (74,5 %)
Герминальные мутации, n (%) / Germline mutations, n (%)	
BRCA1/2 или CHEK2 / BRCA1/2 or CHEK2	3 (5,5%)
Не выявлено / Not detected	52 (94,5%)

При иммуногистохимическом анализе люминальный HER2-положительный подтип выявлен у 34 (61,8 %) пациентов, нелюминальный – у 21 (38,2 %). Подавляющее большинство опухолей (94,5 %) имели гиперэкспрессию HER2 (ИГХ 3+). Патогенные герминальные мутации были обнаружены у 3 (5,5 %) пациенток: одна мутация в гене BRCA2 и две – в гене CHEK2.

Методы обследования и стадирования

Для определения распространенности опухолевого процесса применялся стандартный диагностический алгоритм: физикальный осмотр, цифровая маммография и УЗИ молочных желез с регионарными зонами лимфооттока. Поражение регионарных лимфатических узлов (cN1) верифицировалось цитологически: всем пациенткам с УЗИ-признаками метастатического поражения выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковой навигацией. При исходном планировании органосохраняющего вмешательства до начала неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) выполнялась предоперационная внутритканевая маркировка первичного опухолевого очага под ультразвуковым контролем для обеспечения точной хирургической навигации после завершения лекарственного этапа. Исключение отдаленного метастазирования проводилось с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки, комплексного обследования брюшной полости и малого таза и остеосцинтиграфии.

Оценка рецепторного статуса опухоли проводилась иммуногистохимическим методом с использованием шкалы Allred (суммарный балл 0–8, отражающий долю позитивных ядер и интенсивность окрашивания). Нелюминальный подтип констатировался при ЭР–/ПР– (Allred 0–2 балла для обоих рецепторов), люминальный подтип – при ЭР+ и/или ПР+ (Allred \geq 3 баллов).

Протокол неoadъювантной терапии и оценка патоморфологического ответа

Всем пациенткам проводилась неoadъювантная лекарственная терапия в деэскалированном режиме THP общей продолжительностью 12 нед. Схема лечения включала еженедельные инфузии паклитаксела (80 мг/м², 12 введений) на фоне введения трастузумаба (нагрузочная доза 8 мг/кг, далее 6 мг/кг) и пертузумаба (нагрузочная доза 840 мг, далее 420 мг) один раз в 3 недели (всего 4 цикла). Профилактика гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) не входила в стандартный протокол и назначалась только по клиническим показаниям.

Хирургическое лечение выполнялось после завершения лекарственного этапа. Патоморфологический

ответ оценивался централизованно на операционном материале с использованием системы Residual Cancer Burden (RCB). В качестве суррогатного маркера эффективности рассматривалось достижение pCR, соответствующего категории RCB-0 (ypT0/is ypN0). Мониторинг нежелательных явлений осуществлялся на каждом визите в соответствии со шкалой NCI CTCAE v.5.0.

При достижении ypT \leq 1a, ypN0, RCB 0–I планировалось продолжение постнеoadъювантной терапии трастузумабом до суммарной длительности анти-HER2 терапии 1 год, при люминальном РМЖ – в комбинации с гормонотерапией. При ypT \geq 1b и/или ypN+ и/или RCB II–III планировалась постнеoadъювантная терапия трастузумаб эмтанзином (3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, до 14 циклов), при люминальном РМЖ – также в комбинации с гормонотерапией. Послеоперационная лучевая терапия назначалась при наличии стандартных показаний (органосохраняющая операция и/или факторы высокого риска рецидива). При выявлении признаков клинического прогрессирования на фоне НАХТ дальнейшая тактика (смена режима лекарственного лечения и/или досрочное выполнение оперативного вмешательства) определялась решением мультидисциплинарного консилиума.

Статистический анализ

Анализ данных выполнен в программном пакете IBM SPSS Statistics v.27. Проверка нормальности распределения количественных переменных проводилась критерием Шапиро – Уилка; при отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена медианой и диапазоном значений. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами. Для выявления статистически значимых различий качественных признаков использовались точный критерий Фишера (при ожидаемых частотах менее 5) и критерий χ^2 Пирсона. Сравнение количественных переменных в двух независимых группах (pCR и non-pCR) проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Уровень значимости $p < 0,05$ принят как пороговый.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность терапии и факторы прогноза

За весь период проведения неoadъювантной терапии в исследуемой когорте случаев клинического прогрессирования заболевания зарегистрировано не было. По данным планового гистологического исследования операционного материала, полный патоморфологический ответ (pCR, RCB-0) в общей ко-

горте был достигнут у 34 (61,8 %; 95 % ДИ 48,6–73,5) из 55 пациенток. В случаях резидуальной опухоли распределение по классам остаточной опухолевой нагрузки (RCB) в общей когорте составило: RCB-I – 18,2 % (10/55), RCB-II – 18,2 % (10/55) и RCB-III – 1,8 % (1/55). При анализе в зависимости от биологического подтипа (рис. 1) распределение выглядело следующим образом: в подгруппе нелюминального РМЖ ($n = 21$) pCR был достигнут у 76,2 % (16/21) пациенток, частота RCB-I составила 19,0 % (4/21), RCB-II – 4,8 % (1/21), случаев RCB-III зафиксировано не было. В люминальной подгруппе ($n = 34$) частота RCB-0 составила 52,9 % (18/34), доля минимальной остаточной опухоли (RCB-I) – 17,6 % (6/34), умеренной (RCB-II) – 26,5 % (9/34), выраженной (RCB-III) – 2,9 % (1/34). Обращает на себя внимание, что подавляющее большинство пациенток с умеренной и выраженной остаточной опухолевой нагрузкой (RCB II–III) имели люминальный подтип: 10 из 11 (90,9 %).

Выраженный противоопухолевый эффект терапии позволил выполнить органосохраняющие операции (радикальная резекция) более чем у половины больных – в 29 (52,7 %) случаях, мастэктомия выполнена у 26 (47,3 %) пациенток. Относительно высокая доля мастэктомий в ряде случаев была обусловлена соотношением объема опухоли к объему молочной железы, мультицентричным характером роста опухоли, а также предпочтениями пациенток. В 3 (5,5 %) случаях объем операции в виде мастэктомии был обусловлен наличием подтвержденной патогенной герминальной мутации (1 случай – BRCA2, 2 случая – CHEK2), несмотря на хороший клинический ответ. Объем вмешательства на регионарных зонах лим-

фооттока определялся исходным статусом регионарных лимфоузлов и ответом на НАХТ. В подгруппе cN0 ($n = 35$) во всех случаях выполнялась биопсия сторожевого лимфатического узла (35/35; 100,0 %). В подгруппе cN1 ($n = 20$), несмотря на высокую частоту конверсии в ypN0, стандартным подходом оставалась радикальная операция на зонах лимфооттока в объеме подмышечно-подлопаточной лимфодиссекции I–II уровня с/без выделения подключичной клетчатки (19/20; 95,0 %), биопсия сторожевого лимфатического узла выполнена в 1 (5,0 %) случае.

Для идентификации предикторов эффективности был проведен однофакторный анализ, который выявил статистически значимую связь частоты достижения pCR со степенью злокачественности, пролиферативной активностью и гормональным статусом опухоли (табл. 2).

Так, опухоли высокой степени злокачественности (G3) демонстрировали существенно более высокую чувствительность к терапии: частота pCR в этой группе составила 87,5 %, тогда как при умеренной степени (G2) она не превышала 51,3 % ($p = 0,015$). Аналогичная закономерность прослеживалась и для индекса Ki-67: в группе с высокой пролиферативной активностью ($> 30 %$) полный ответ был зарегистрирован у 73,2 % пациенток против 28,6 % в группе с низким Ki-67 ($p = 0,005$); медиана Ki-67 у ответивших на лечение была почти в два раза выше по сравнению с группой резидуальной опухоли (62 % против 35 %, $p = 0,009$). Негативное прогностическое влияние подтвердил и люминальный фенотип: частота pCR при нелюминальном подтипе достигала 76,2 %, достоверно выше, чем при люминальном (52,9 %, $p = 0,04$),

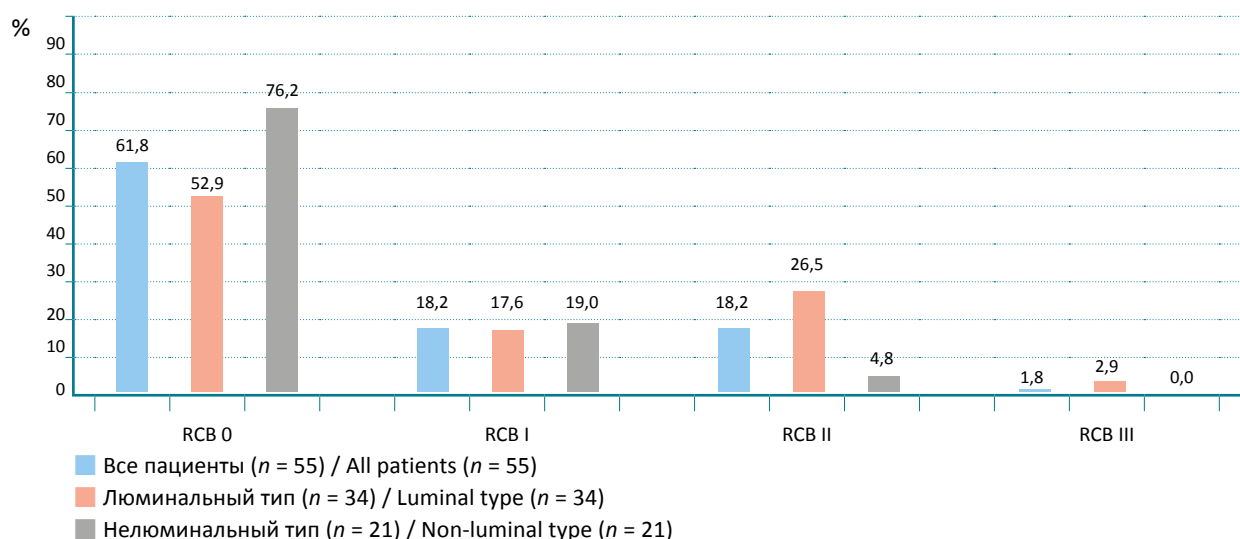


Рис. 1. Распределение классов остаточной опухолевой нагрузки (RCB) после неoadъювантной терапии ТНР

Fig. 1. Distribution of residual cancer burden (RCB) classes after neoadjuvant THP therapy

что также коррелировало с более низким уровнем экспрессии эстрогеновых рецепторов в группе полного ответа (медиана Allred 3,5 против 8,0 баллов, $p = 0,01$). В то же время размер первичной опухоли (cT) и статус регионарных лимфоузлов (cN) не показали статистически значимой ассоциации с вероятностью достижения полной регрессии.

Ответ в регионарных лимфатических узлах

Был проведен отдельный анализ эффективности терапии в отношении метастатического поражения регионарных лимфоузлов. В подгруппу с исходно

подтвержденным статусом cN1 вошли 20 пациенток. После завершения неoadъювантной терапии полная эрадикация опухолевых клеток в лимфоузлах (ypN0) была констатирована у 17 (85,0 %) из них. Следует отметить, что частота конверсии в лимфоузлах (ypN0) оказалась выше, чем частота полного ответа в первичной опухоли (ypT0) в этой же когорте (85,0 % против 60,0 %). В 5 случаях (25 % от подгруппы cN1) наблюдался феномен диссоциированного ответа: сохранение резидуальной опухоли в молочной железе при полной санации аксиллярных лимфоузлов. У больных с исходным статусом cN1 ($n = 20$) преоб-

Таблица 2. Однофакторный анализ факторов, ассоциированных с достижением pCR
Table 2. Univariate analysis of factors associated with achieving pathological complete response (pCR)

Показатель / Variable	Всего / Total, $n = 55$	pCR, $n = 34$	non-pCR, $n = 21$	Частота pCR / Rate, %	p -value
Степень злокачественности (G) / Histological grade (G)					0,015
G2	39	20	19	51,3	
G3	16	14	2	87,5	
Индекс Ki-67 / Ki-67 index					0,005
≤ 30 %	14	4	10	28,6	
> 30 %	41	30	11	73,2	
Биологический подтип / Biological subtype					0,04
Люминальный HER2+ / Luminal HER2-positive	34	18	16	52,9	
Нелюминальный HER2+ / Non-luminal HER2-positive	21	16	5	76,2	
Статус лимфоузлов (cN) / Lymph node status (cN)					0,56
cN0	35	23	12	65,7	
cN1	20	11	9	55,0	

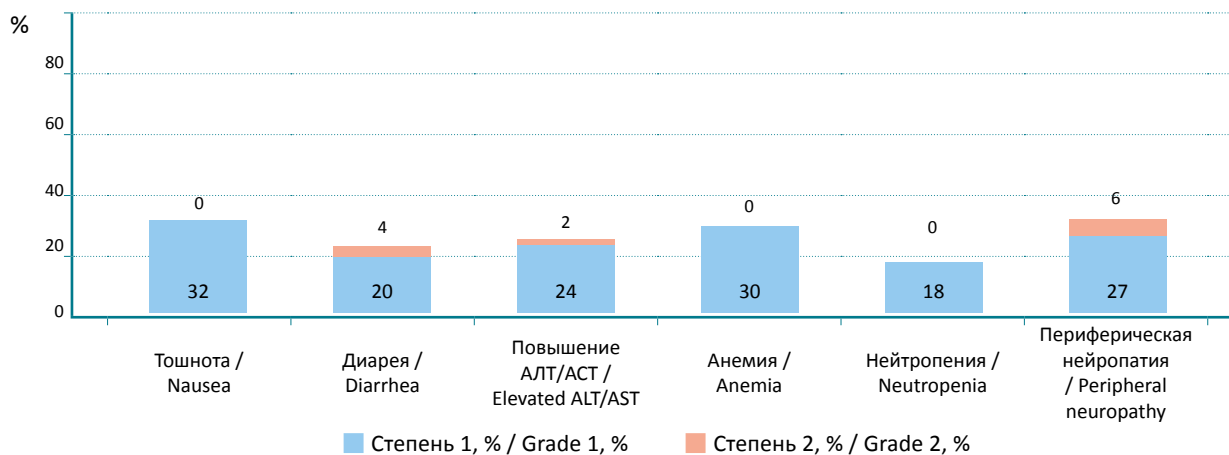


Рис. 2. Частота и степень тяжести нежелательных явлений на фоне неoadъювантной терапии THP

Fig. 2. Frequency and severity of adverse events during neoadjuvant THP therapy

ладали опухоли с высокой пролиферативной активностью: Ki-67 >30 % отмечен у 16 (80,0 %) пациенток; доля нелюминального подтипа составила 10 (50,0 %), G3–6 (30,0 %). Таким образом, высокая частота ypN0 в данной подгруппе может быть обусловлена преобладанием биологически агрессивных опухолей. Учитывая малое число случаев ypN+, данные наблюдения носят описательный характер.

Токсичность

Профиль безопасности режима ТНР оценивался у всех 55 включенных в анализ пациенток (рис. 2).

Лечение характеризовалось благоприятной переносимостью. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были гастроинтестинальная и гематологическая токсичность. Тошнота 1-й степени отмечена у 32 % больных. Диарея наблюдалась преимущественно в легкой форме (1-я степень – 20 %), у 2 (3,6 %) пациенток зафиксированы эпизоды диареи 2-й степени, купированные стандартной симптоматической терапией. Транзиторное повышение активности трансаминаз (АЛТ/АСТ) 1-й степени выявлено в 24 % случаев, повышение 2-й степени – у 1 (1,8 %) пациентки. Анемия 1-й степени зарегистрирована у 30 % пациентов. Нейтропения 1-й степени наблюдалась в 18 % случаев.

За весь период наблюдения не было зафиксировано ни одного случая фебрильной нейтропении, а также нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести. Периферическая полинейропатия 1–2-й степени зарегистрирована у 18 (32,7 %) пациенток: степень 1 – у 15 (27,3 %), степень 2 – у 3 (5,5 %). Все случаи носили легкий характер и не требовали медикаментозной коррекции. В связи с отсутствием показаний Г-КСФ не применялись ни в одном случае. Все пациентки завершили запланированный объем терапии без редукции доз и нарушения интервалов между введениями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Деэскалация неoadъювантной терапии при HER2-положительном РМЖ является одной из наиболее актуальных тенденций современной онкологии [9]. Ключевой вопрос заключается в поиске оптимального баланса: возможно ли не только исключить высокотоксичные агенты (препараты платины, антрациклины), но и сократить длительность лечения без потери его эффективности [1, 10]. Результаты нашего проспективного исследования вносят важный вклад в решение этой задачи.

В анализируемой когорте частота полного патоморфологического ответа (pCR) на фоне деэскалированного 12-недельного режима ТНР составила 61,8 %.

Этот показатель численно сопоставим с результатами, полученными в недавнем исследовании III фазы неоCARHP (64,1 % в группе 18 нед. ТНР) [7]. Примечательно, что наши данные оказались выше, чем в общей популяции исследования CompassHER2-pCR (44 %). Вероятной причиной такого различия может являться использование в нашем протоколе еженедельного введения паклитаксела, который, согласно субанализу CompassHER2-pCR, продемонстрировал достоверное преимущество перед 3-недельным введением доцетаксела (ОШ 1,48 в пользу паклитаксела) [8]. Таким образом, наш опыт подтверждает, что именно еженедельный режим таксанов является оптимальным «партнером» для двойной таргетной блокады в условиях деэскалации.

Особого внимания заслуживает высокая эффективность терапии в подгруппе нелюминального HER2-положительного РМЖ, где частота pCR достигла 76,2 %. Этот результат практически идентичен эффективности стандартных режимов (ТСНР, АС-ТНР), что подтверждает обоснованность деэскалации терапии для данной категории больных. В люминальной подгруппе частота полных ответов была ожидаемо ниже – 52,9 %, что согласуется с мировыми данными о меньшей чувствительности гормон-позитивных опухолей к цитостатикам [11–13].

Важной находкой исследования стала высокая частота эрадикации метастазов в регионарных лимфатических узлах (85,0 % у пациентов с cN1), которая превышала частоту ответа в первичной опухоли. Данный феномен «диссоциированного ответа» (ypN0 при резидуальной опухоли в молочной железе) нередко наблюдается при HER2-положительном раке и, вероятно, свидетельствует о высокой чувствительности метастатических клонов к таргетной терапии [14]. Полученные данные поддерживают обоснованность современной тенденции к минимизации объема аксиллярной хирургии (выполнение таргетной аксиллярной диссекции вместо полной лимфодиссекции) у пациенток с отличным клиническим ответом на лечение [15, 16].

Профиль токсичности режима ТНР оказался исключительно благоприятным. Полное отсутствие случаев фебрильной нейтропении, а также нежелательных явлений 3–4-й степени выгодно отличает данный режим от классической схемы ТСНР, где частота подобных осложнений остается существенной [17, 18]. Низкая гематологическая токсичность режима ТНР позволяет избежать рутинной первичной профилактики Г-КСФ, что снижает лекарственную нагрузку на пациента и обеспечивает потенциальное фармакоэкономическое преимущество по сравнению со схемой ТСНР, требующей обязательного применения Г-КСФ. Отсутствие не-

обходимости в редукции доз позволило сохранить запланированную дозовую интенсивность лечения у всех пациенток.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, представленные данные являются результатом промежуточного анализа первой когорты пациентов ($n = 55$) из продолжающегося проспективного набора, что ограничивает статистическую мощность при выявлении редких предикторов. Во-вторых, одноцентровой дизайн требует осторожности при экстраполяции результатов. В-третьих, на данный момент мы не располагаем данными о долгосрочных результатах (безрецидивная и общая выживаемость). Оценка этих показателей запланирована на следующем этапе исследования по мере увеличения сроков наблюдения. Следует учитывать, что небольшой объем выборки ($n = 55$) и малое количество событий не позволили провести полноценный многофакторный регрессионный анализ. Также, учитывая поисковый характер работы, поправка на множественные сравнения не применялась, поэтому выявленные ассоциации следует расценивать как предварительные и требующие подтверждения в более крупных когортах. Тем не менее, проспективный дизайн, строгие критерии отбора и централизованная оценка патоморфоза по системе RCB обеспечивают высокое качество полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Деэскалированный 12-недельный курс неоадьювантной терапии по схеме THP (еженедельный паклитаксел + трастузумаб + пертузумаб) продемонстрировал высокую непосредственную эффективность у пациенток с ранним HER2-положительным РМЖ, позволив достичь полного патоморфологического ответа в 61,8 % случаев. Наибольшая эффективность применения данного подхода установлена у пациенток с нелюминальным подтипом и опухолями высокой степени злокачественности – результаты были сопоставимы со стандартными режимами. Исключительно благоприятный профиль токсичности в сочетании с высокой противоопухолевой активностью обосновывает возможность использования данной схемы в клинической практике, особенно у пациенток, имеющих противопоказания к назначению карбоплатина или антрациклинов. Отсутствие необходимости в применении профилактики Г-КСФ является дополнительным клиническим и фармакоэкономическим преимуществом исследуемого режима. Исследование продолжается – дальнейшими задачами являются сравнительный анализ эффективности с группой исторического контроля (режим ТСНР), а также оценка показателей безрецидивной и общей выживаемости.

Список источников / References

1. Dowling GP, Keelan S, Toomey S, Daly GR, Hennessy BT, Hill ADK. Review of the status of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer. *Front Oncol.* 2023 Jan 30;13:1066007. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1066007>
2. Hassett MJ, Li H, Burstein HJ, Punglia RS. Neoadjuvant treatment strategies for HER2-positive breast cancer: cost-effectiveness and quality of life outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 May;181(1):43–51. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05587-5>
3. Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2017;12(2):81–92. <https://doi.org/10.2174/1574887112666170202165049>
4. Tauber N, Cirkel C, Claussen A, Fick F, Kontomanolis E, Krawczyk N, Rody A, Banys-Paluchowski M. HER2-Positive Early Breast Cancer: Time for Ultimate De-Escalation? *Cancers (Basel).* 2024 Mar 11;16(6):1121. <https://doi.org/10.3390/cancers16061121>
5. Nitz U, Gluz O, Graeser M, Christgen M, Kuemmel S, Grischke EM, et al.; WSG-ADAPT investigators. De-escalated neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab therapy with or without weekly paclitaxel in HER2-positive, hormone receptor-negative, early breast cancer (WSG-ADAPT-HER2+/HR-): survival outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 May;23(5):625–635. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00159-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00159-0)
6. Waks AG, Desai NV, Li T, Poorvu PD, Partridge AH, Sinclair N, et al. A prospective trial of treatment de-escalation following neoadjuvant paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2022 May 10;8(1):63. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00429-7>
7. Gao HF, Ye GL, Lin Y, Huang Q, Dong J, Cao Y, et al. Neoadjuvant Taxane Plus Trastuzumab and Pertuzumab With or Without Carboplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The Randomized Noninferiority Phase III neoCARHP Trial. *J Clin Oncol.* 2026 Jan 23;JCO2502176. <https://doi.org/10.1200/jco-25-02176>
8. Tung NM, et al. Predicting pathologic complete response (pCR) from clinicopathologic variables and HER2DX genomic test in stage II/III HER2+ breast cancer treated with taxane, trastuzumab, and pertuzumab (THP): Secondary results from the EA1181/CompassHER2 pCR trial. *J Clin Oncol.* 2025;43(16_suppl):501–501.
9. Wu S, Bian L, Wang H, Zhang S, Wang T, Yu Z, et al. De-escalation of neoadjuvant taxane and carboplatin therapy in HER2-positive breast cancer with dual HER2 blockade: a multicenter real-world experience in China. *World J Surg Oncol.* 2024 Aug 21;22(1):214. <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03468-5>

10. Werutsky G, Rosa ML. De-escalation of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: an overview. *Ann Palliat Med*. 2020 Jul;9(4):1352–1357. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1035>
11. Hännikäinen EN, Mattson J, Karihtala P. Predictors of successful neoadjuvant treatment in HER2 positive breast cancer. *Oncol Lett*. 2023 Aug 22;26(4):434. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.14021>
12. Luz P, Lopes-Brás R, de Pinho IS, Patel V, Esperança-Martins M, Gonçalves L, et al. Predictive factors for pCR and relapse following neoadjuvant dual HER2-blockade in HER2+ breast cancer: an international cohort study. *Clin Transl Oncol*. 2025 Nov;27(11):4160–4169. <https://doi.org/10.1007/s12094-025-03937-7>
13. Chen HL, Chen Q, Deng YC. Pathologic complete response to neoadjuvant anti-HER2 therapy is associated with HER2 immunohistochemistry score in HER2-positive early breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Nov 5;100(44):e27632. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000027632>
14. Jankowski C, Michel E, Vincent L, Beltjens F, Arnould L, Ladoire S, Coutant C. Axillary pathologic response after neoadjuvant chemotherapy and surgery according to breast cancers subtypes and survival impact. *Bull Cancer*. 2023 Jun;110(6):605–615. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2023.03.009>
15. Wazir U, Mokbel K. De-Escalation of Breast Cancer Surgery Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Eur J Breast Health*. 2021 Dec 30;18(1):6–12. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-5-4>
16. Chen H, Qian X, Mao L, Tao Y, Yang Y, Gui X, et al. De-escalation of axillary surgery after neoadjuvant therapy in breast cancer: long-term outcomes of sentinel lymph node biopsy alone versus complete axillary lymph node dissection. *Ther Adv Med Oncol*. 2026 Jan 8;18:17588359251405095. <https://doi.org/10.1177/17588359251405095>
17. Bayo J, Aviñó V, Toscano F, Jiménez F. Toxicity of docetaxel, carboplatin, and trastuzumab combination as adjuvant or neo-adjuvant treatment for Her2 positive breast cancer patients and impact of colony-stimulating factor prophylaxis. *Breast J*. 2018 Jul;24(4):462–467. <https://doi.org/10.1111/tbj.12927>
18. Le D, Vargo C, Collins S, Williams N, Palettas M, Berger M. Impact of Dose Intensity on Pathologic Complete Response Rate in HER2-Positive Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab and Pertuzumab (TCHP). *Target Oncol*. 2022 Mar;17(2):167–175. <https://doi.org/10.1007/s11523-022-00874-1>

Информация об авторах:

Рубан Максим Сергеевич ✉ – врач-аспирант отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-2009>, eLibrary SPIN: 2319-2693, AuthorID: 1170985, Scopus Author ID: 59501818300

Болотина Лариса Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, eLibrary SPIN: 2787-5414, AuthorID: 594953, Scopus Author ID: 50960914200, WoS ResearcherID: U-5441-2019

Карагодина Юлия Борисовна – научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, eLibrary SPIN: 2409-7696, AuthorID: 1170902

Information about authors:

Maksim S. Ruban ✉ – PhD Student, Department of Chemotherapy, Division of Drug Treatment of Tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-2009>, eLibrary SPIN: 2319-2693, AuthorID: 1170985, Scopus Author ID: 59501818300

Larisa V. Bolotina – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Chemotherapy Department, Division of Drug Treatment of Tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, eLibrary SPIN: 2787-5414, AuthorID: 594953, Scopus Author ID: 50960914200, WoS ResearcherID: U-5441-2019

Yulia B. Karagodina – Researcher, Division of Drug Treatment of Tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, eLibrary SPIN: 2409-7696, AuthorID: 1170902

Участие авторов:

Рубан М. С. – написание текста, анализ и интерпретация результатов, статистическая обработка данных, итоговые выводы;
Болотина Л. В. – анализ зарубежной литературы, организация и контроль за выполнением исследования, итоговые выводы;
Карагодина Ю. Б. – техническое редактирование, оформление библиографии.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Ruban M. S. – manuscript writing, analysis and interpretation of results, statistical data processing, final conclusions;
Bolotina L. V. – analysis of foreign literature, organization and supervision of the research, final conclusions;
Karagodina Yu. B. – technical editing, bibliography preparation.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Intraoperative indocyanine green lymphography during lymph node dissection in patients with colorectal cancer liver metastases

A. V. Korshak¹✉, D. V. Podluzhny², A. G. Kotelnikov¹, V. I. Egorov^{1,3,4}, M. G. Abgaryan¹,
M. V. Batalova⁵, G. G. Makiev¹, A. A. Tryakin¹, D. M. Kantieva¹,
M. Sh. Manukyan¹, A. N. Polyakov¹

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

² A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

³ Kazan State Medical University, Russian Federation

⁴ Republican Clinical Oncological Dispensary named after Professor M.Z. Sigal, Kazan, Russian Federation

⁵ V. M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

✉ Alina-korshak@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the diagnostic performance of intraoperative fluorescence lymphography in patients with colorectal liver metastases (CLM).

Patients and methods. The study included 55 patients with CLM who underwent intraoperative fluorescence lymphography with indocyanine green (ICG) during laparotomy to guide hepatic hilum lymph node dissection (LND) and liver resection. The first three fluorescent lymph nodes (LNs), defined as sentinel lymph nodes (SLNs), were identified within 30–45 minutes after peritumoral ICG injection. LND was performed with excision and labeling of SLNs and all fluorescent LNs detected during the observation period, as well as lymph nodes from stations 12, 13, and 8, regardless of fluorescence. Liver resection was subsequently performed.

Results. In six of 55 patients (10.9 %), no SLNs were visualized. These patients underwent LND with removal of lymph nodes from stations 12, 8, and 13; histopathological examination revealed no LN metastases in this subgroup. In the remaining patients (89.1 %, $n = 49$), SLN fluorescence was observed. Histopathological analysis demonstrated lymphogenous metastases in 11 of 55 patients (20.0 %). In four of these 11 patients (36.3 %), selective LND based solely on preoperative imaging and intraoperative assessment would have failed to identify and remove metastatic LNs. The sensitivity of ICG lymphography was 100 %: in all 11 patients with nodal metastases, at least one SLN (SLN No1, No2, or No3) was involved. In two cases (18.2 %), metastatic involvement was detected only in SLN No3, with SLN No1 and SLN No2 being negative. Only one of the 11 patients (9.1 %) had additional metastatic LNs beyond the SLN basin; in this patient, all three SLNs were metastatic.

Conclusion. Hepatic hilum LN metastases were detected in one in five patients with CLM. Reliable preoperative or intraoperative identification of metastatic hilar LNs remains challenging. ICG-guided SLN mapping enables more precise lymph node dissection. Further studies are required to determine whether this approach improves long-term oncological outcomes after liver resection for CLM.

Keywords:

colorectal cancer, liver metastases, lymph node metastases, extrahepatic colorectal cancer metastases, sentinel lymph nodes, fluorescent lymphography

For citation: Korshak A. V., Podluzhny D. V., Kotelnikov A. G., Egorov V. I., Abgaryan M. G., Batalova M. V., Makiev G. G., Tryakin A. A., Kantieva D. M., Manukyan M. Sh., Polyakov A. N. Intraoperative indocyanine green lymphography during lymph node dissection in patients with colorectal cancer liver metastases. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(1): 18–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-2> EDN: BKHIPW

For correspondence: Alina V. Korshak – oncologist of the Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

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

E-mail: Alina-korshak@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8236-2808>, Scopus Author ID: 58681896200

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 conducted in accordance with the ethical principles outlined in the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, revised 2013). The research protocol was approved by the Ethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (extract from meeting protocol No. 12 dated 26.10.2023). 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 25.11.2025; approved after reviewing 11.02.2026; accepted for publication 10.03.2026.

© Коршак А. В., Подлужный Д. В., Котельников А. Г., Егоров В. И., Абгарян М. Г., Баталова М. В., Макиев Г. Г., Трякин А. А., Кантиева Д. М., Манукян М. Ш., Поляков А. Н., 2026

Интраоперационная лимфография с индоцианином зеленым при лимфодиссекции у больных с метастазами колоректального рака в печени

А. В. Коршак¹✉, Д. В. Подлужный², А. Г. Котельников¹, В. И. Егоров^{1,3,4}, М. Г. Абгарян¹, М. В. Баталова⁵, Г. Г. Макиев¹, А. А. Трякин¹, Д. М. Кантиева¹, М. Ш. Манукян¹, А. Н. Поляков¹

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

² Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

³ Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация

⁴ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. проф. М. З. Сигала, г. Казань, Российская Федерация

⁵ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Российская Федерация

✉ Alina-korshak@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить диагностические возможности интраоперационной флуоресцентной лимфографии при метастазах колоректального рака (КРР) в печени.

Пациенты и методы. В работу включены 55 пациентов с метастазами КРР в печени, которым за период с 2023 по 2025 г. во время лапаротомии при планировании лимфодиссекции ворот печени с последующей резекцией печени была применена флуоресцентная лимфография с индоцианином зеленым (ИЦЗ-лимфография). В течение 30–45 мин от перитуморального введения ИЦЗ под капсулу печени определяли первые три прокрашенных лимфатических узла (ЛУ) – сторожевые лимфатические узлы (СЛУ). Осуществляли лимфодиссекцию (ЛД) с удалением и маркировкой СЛУ и всех прокрашенных за время наблюдения ЛУ, а также ЛУ 12, 13 и 8 групп вне зависимости от наличия прокрашивания. Далее осуществляли резекцию печени.

Результаты. У шести пациентов (10,9 %) не выявлено ни одного СЛУ. Этим пациентам выполнена ЛД с удалением ЛУ 12, 8, 13 групп, метастазов в ЛУ в этой группе не было. В остальных случаях (89,1 %, $n = 49$) отмечено накопление ИЦЗ в ЛУ. Поражение ЛУ по данным морфологического исследования отмечено у 11 пациентов из 55 (20,0 %). У четырех из этих одиннадцати (36,3 %) при выполнении селективной ЛД, осуществленной с учетом данных предоперационного обследования и интраоперационной ревизии, пораженные ЛУ не были бы распознаны и удалены. Чувствительность ИЦЗ-лимфографии составила 100 %: у всех 11 пациентов с положительными ЛУ был поражен хотя бы один СЛУ (№ 1, № 2 или № 3). В двух случаях (18,1 %) вовлечение ЛУ было выявлено только при изучении всех трех СЛУ без поражения СЛУ № 1 или № 2. Только у одного пациента из 11 (9,1 %) с положительными ЛУ был дополнительно поражен ЛУ вне СЛУ, при этом все три СЛУ у этого пациента были также поражены.

Заключение. Лимфогенное метастазирование в ворота печени выявлено у каждого пятого пациента с колоректальными печеночными метастазами. Достоверно определить наличие и локализацию метастатических узлов ворот печени до или во время операции сложно. ИЦЗ-лимфография с диссекцией СЛУ позволяет выполнить ЛД более прецизионно. Необходимо изучить, улучшит ли такая тактика отдаленные результаты лечения после резекции печени по поводу метастазов КРР.

Ключевые слова:

рак толстой кишки, метастазы в печени, метастазы в лимфатических узлах, внепеченочные метастазы колоректального рака, сторожевые лимфатические узлы, флуоресцентная лимфография

Для цитирования: Коршак А. В., Подлужный Д. В., Котельников А. Г., Егоров В. И., Абгарян М. Г., Баталова М. В., Макиев Г. Г., Трякин А. А., Кантиева Д. М., Манукян М. Ш., Поляков А. Н. Интраоперационная лимфография с индоцианином зеленым при лимфодиссекции у больных с метастазами колоректального рака в печени. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(1): 18–30. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-2> EDN: VKNIPW

Для корреспонденции: Коршак Алина Владимировна – врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

E-mail: Alina-korshak@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8236-2808>, Scopus Author ID: 58681896200

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Этическим Комитетом при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» (выписка из протокола заседания №12 от 26.10.2023). 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 29.11.2025; одобрена после рецензирования 11.02.2026; принята к публикации 10.03.2026.

INTRADUCTION

Liver metastases develop in 50 % of patients with CRC [1]. Liver resection in such cases is the priority treatment method. The incidence of hepatic hilum lymph node (LN) involvement in resectable colorectal liver metastases (CLM) can reach up to 14–20 %, and the prognosis in this case is generally unfavorable [2–4]. In certain patient groups, hepatic hilum LN involvement can be as high as 40 % [5].

An article by René Adam showed that long-term survival following liver resection for CLM is possible even in the presence of extrahepatic metastases, such as metastases to the LNs or peritoneal metastases [6]. In a study by Wakai T. et al. among CRC patients with metastatic liver and LN involvement, a five-year overall survival (OS) rate of 29 % was noted [7]. In a study by Patyutko I. I. et al., the combination of resection and chemotherapy in a group of patients with CLM and hepatic hilum LN involvement resulted in a five-year OS of 21.9 % [8]. The presence of long-term survival following resection and systemic therapy justifies performing the surgical stage after appropriate patient selection [9]. In the study by Mahuron K. M. et al., liver resection and lymph node dissection (LND) of its hilum in combination with successfully conducted systemic therapy reached excellent long-term results – the median OS in the group of patients with CRC liver metastases and LN involvement reached 54 months [10].

At the same time, the question of performing systematic versus selective LND of the hepatic hilum during liver resection for CRC metastases remains controversial. Routine preoperative diagnostic methods generally have low diagnostic capabilities in interpreting lymphogenic metastases [5, 11]. Proponents of systematic LND point to the inaccuracy of preoperative diagnosis and intraoperative assessment – with selective LND, many patients are left with unremoved lymphogenic metastases. The operation in this case is non-radical [3, 4, 12].

Considering the difficulties in determining the necessity of LND and choosing its extent, searches are underway for methods to identify affected LNs, including through morphological examination of sentinel lymph nodes (SLN). Fluorescence lymphography using indocyanine green (ICG) has found application in identifying SLNs with subsequent histopathological examination in ovarian cancer [13], breast cancer [14], melanoma [15], lung cancer [16], and endometrial cancer [17]. There are studies on identifying SLNs in biliary tract cancer [18], as well as in various pathologies involving the liver, including in patients with CLM [19].

It should be noted that lymphatic drainage from the liver is complex, and involvement of specific LNs depends on the location of the tumor node within the liver [20, 21].

This complexity of lymphatic drainage from the liver further underscores the relevance of searching for methods to determine the advisability and extent of LND for CLM, including through SLN identification [18, 19].

Purpose of the study was to evaluate the diagnostic performance of intraoperative fluorescence lymphography in patients with CLM.

PATIENTS AND METHODS

The study included patients with CLM who underwent ICG lymphography in 2023–2025 prior to planned liver resection with preliminary lymph node dissection (LND) of the hepatic hilum. Exclusion criteria were: absence of informed consent for the study, allergy to iodine-containing drugs, and a history of prior liver resection (patients who had undergone liver resection previously were not included).

Before surgery, the following steps were performed: magnetic resonance imaging (MRI) and/or contrast-enhanced computed tomography (CT) of the abdomen and contrast-enhanced CT of the chest. The interpretation of hepatic hilum lymph node (LN) status by a radiologist was recorded. Levels of tumor markers CEA and CA 19–9 were determined.

After laparotomy, abdominal exploration was performed, including assessment of LNs in the hepatic hilum area, along the common hepatic artery, left gastric artery, behind the pancreatic head, along the lesser curvature of the stomach, and retroperitoneal LNs.

After exploration, 1 ml of a prepared solution consisting of 25 mg ICG and 20 ml of water for injection was injected subcapsularly into the liver, peritumorally. The ICG solution was injected around the periphery of the node(s). For metastases larger than 3 cm in diameter, the agent was injected from two maximally distant positions; for nodes larger than 5 cm – from three positions. In cases of bilobar involvement, the largest and, when possible, the most distant metastases (up to 3 nodes) were injected. To expand the infiltration field around a single node, the needle direction was changed without additional puncture of the liver capsule. The puncture site was sutured or coagulated to prevent agent leakage. A total of no more than 4 ml of the ICG solution was injected.

After injection, the accumulation of ICG in the lymphatic apparatus of the liver and bile ducts was observed using an infrared camera with a peak wavelength of 805 nm for excitation and 830 nm for detection.

Time points for studying ICG spread through the lymphatic apparatus were 1, 3, 5, 10, 15, 30, and 45 minutes after injection. During this time, LND and liver mobilization were not performed. Limited dissection of adhesions interfering with objective assessment of LNs and observation of agent accumulation was allowed. If three

sentinel LNs (SLNs) were identified within 30 minutes, observation at 45 minutes was not performed.

LNs accumulating ICG, depending on the time interval at which their fluorescent staining was noted, were marked as SLN № 1, № 2, № 3 after lymph node dissection. Lymph node dissection was performed with removal and marking of SLNs and all stained LNs. LNs from stations 12, 13, and 8, and LNs suspicious for metastatic involvement – those with firm consistency, round shape regardless of size, or larger than 1 cm in short axis – were also removed and marked. Subsequently, liver resection was performed when technically feasible and oncologically justified.

The surgical protocol recorded characteristics of the removed LNs, including SLNs, such as location, size, consistency, shape, presence of infiltration of surrounding tissues. The clinician's interpretation (metastatic, suspicious for involvement, lymphadenopathy without signs of metastatic LN involvement, unchanged LNs without signs of involvement). Numerical parameters were presented indicating the median and the 1st and 3rd quartiles.

The diagnostic potential of ICG lymphography with subsequent SLN assessment, as well as preoperative diagnostic methods and intraoperative exploration, in predicting hepatic hilum LN status was studied. Sensitivity was defined as the ratio of the number of patients with correctly predicted metastatic LN involvement to the total number of patients with lymphogenic metastases identified by morphological examination. Specificity was defined as the ratio of the number of patients with

correctly predicted absence of lymphogenic metastases to the number of patients without LN metastases according to morphological examination.

RESULTS

A total of 55 patients were included in this study. All patients underwent laparotomy, lymphography with ICG followed by lymph node dissection.

Some patients (32.7 %, $n = 18$) were operated on for liver metastases from rectal cancer. Liver metastases from colon cancer were operated on in 67.3 % of cases ($n = 37$).

Synchronous liver metastases (detected simultaneously with the primary tumor) were found in 34 patients (61.8 %). Of these, in 18 patients (52.9 %), the bowel was resected earlier as the first stage. In 47.1 % of cases with synchronous involvement ($n = 16$), the decision was made to operate on the liver first.

Metachronous liver metastases (detected after the primary tumor surgery) were found in 21 patients (38.2 %). In half of the cases, these were patients older than 58 years; men and women were equally represented. Preoperative parameters are presented in Table 1.

The majority of patients (85.5 %, $n=47$) received preoperative chemotherapy, most commonly oxaliplatin-based regimens (93.6 %, $n = 44/47$). The median number of chemotherapy cycles was 8 (range 4–28). Disease progression was noted in four patients (7.2 %), stable disease in twenty-five (45.5 %), partial response in seventeen patients (31 %), and complete response (RECIST) in one patient (1.8 %).

Table 1. Patient characteristics before surgery

Parameter	Value	
Gender	Male, n (%)	29 (52.7 %)
	Female, n (%)	26 (47.3 %)
Age, median (first – third quartile), years	58 (34 – 73)	
Body Mass Index, median (first – third quartile)	27.12 (22.7–30.55)	
Preoperative therapy	Chemotherapy, n (%)	47 (85.5 %)
	None, n (%)	8 (14.5 %)
Size of the largest liver metastasis according to imaging, median (first – third quartile), mm	61.85 (7–123)	
Signs of lymph node involvement according to preoperative imaging	None, n (%)	42 (76.3 %)
	Lymphadenopathy, n (%)	7 (12.7 %)
	Suspicion, n (%)	3 (5.5 %)
	Confirmed involvement, n (%)	3 (5.5 %)
CA 19-9 level before surgery, median (first – third quartile), U/ml	8.53 (2–21.9)	
CEA before surgery, median (first – third quartile), ng/ml	5.615 (2.4–22)	

Signs of LN involvement according to preoperative diagnostics were noted in three patients (5.5 %), and in another three patients (5.5 %) there was suspicion of metastatic LNs.

Lymphography with ICG was performed after laparotomy. ICG injection was administered via a single puncture in 22 cases (40 %), via two punctures in 27 patients (49.1 %), and via three punctures in 6 patients (10.9 %). In six patients (10.9 %), no ICG accumulation was observed in any LN within the 45-minute observa-

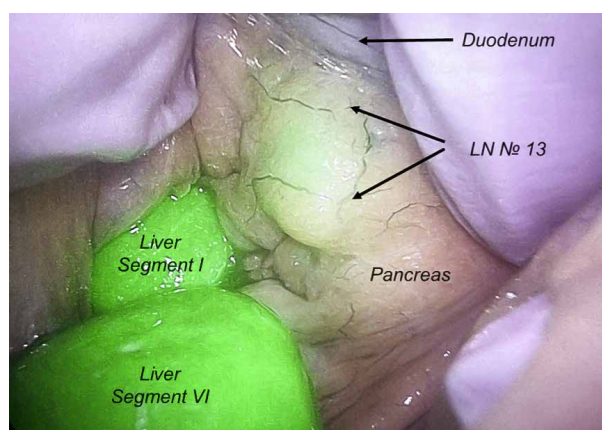


Fig. 1. Uptake of indocyanine green by a station 13 lymph node. LN №13 – Station 13 lymph node

tion period. It should be noted that in this patient group, subsequent morphological examination did not reveal any metastatic LNs. In the remaining patients (89.1 %, $n = 49$), at least one SLN was identified; 11 of them had LN metastases. The median time for the appearance of staining in the first sentinel lymph node (SLN No1) was 3 minutes (1st – 3rd quartile: 1–5 minutes).

Figure 1 shows ICG accumulation in a LN of station 13 (SLN No2) at the 5th minute after peritumoral injection of the agent into the fifth and fourth liver segments, 1 ml each, resulting in a total of 2 ml injected from two puncture sites, forming three infiltration zones. According to preoperative imaging, LNs in the liver hilum were interpreted as non-involved. Intraoperative examination revealed LNs ranging from 0.5 to 10.0 mm in length, soft, flattened, and appearing visually and palpably non-involved. A total of 6 LNs were removed. Pathomorphological examination revealed metastatic involvement of SLN No2. The remaining LNs were free of metastases.

In half of the cases (56.4 %), the liver metastases exhibited bilobar spread. In one-third of the patients (30.9 %, $n = 17$), signs of metastatic lymph node involvement or suspicion of lymphogenic metastases were noted during surgical exploration. The planned liver resection volume could not be performed in four patients (7.3 %) due to more extensive disease. The remaining patients (92.7 %, $n = 51$) underwent curative-intent liver resection (Table 2).

Table 2. Intraoperative patient characteristics

Parameter	Value	
Affected Liver Lobe	Right, n (%)	19 (34.5 %)
	Left, n (%)	5 (9.1 %)
	Bilobar involvement, n (%)	31 (56.4 %)
LN Involvement or Suspicion of Involvement During Exploration	Yes, n (%)	17 (30.9 %)
	No, n (%)	38 (69.1 %)
Liver Resection Volume	Major liver resection, n (%)	17 (30.9 %)
	Limited liver resection, n (%)	32 (58.1 %)
	Central resection, n (%)	2 (3.7 %)
	Exploratory laparotomy, n (%)	4 (7.3 %)
Successful Lymphography (Presence of at Least One SLN)	Yes, LNs involved, n (%)	11 (20 %)
	Yes, but no involved LNs, n (%)	38 (69.1 %)
	No SLN, n (%)	6 (10.9 %)
Operative Time, median (1 st –3 rd quartile), minutes	270 (210–330)	
Blood Loss, median (1 st –3 rd quartile), milliliters	300 (100–800)	

Note: LN – lymph node, SLN – sentinel lymph node.

Hemihepatectomies were performed on 17 patients (30.9 %). Limited liver resections were predominant (61.8 %, $n = 34$), including two cases of segment IV–V resections. The median operative time was 270 (210–330) minutes, and the median blood loss was 300 (100–800) ml.

Intraoperative red blood cell transfusion was required in one case – a patient with 3000 ml blood loss. No intraoperative complications related to ICG administration were observed.

Characteristics of the follow up are presented in Table 3. Complications developed in 12 patients (21.8 %). Post-hepatectomy liver failure ($n = 4$) predominated and was noted only among patients who underwent major liver resection. Other complications included bile leakage ($n = 3$) and lymphorrhea ($n = 3$). Complications of Clavien-Dindo grade III or higher occurred in 5 cases (9.1 %). One patient experienced bleeding from the LND site, which required re-laparotomy. Post-hepatectomy liver failure led to death in three patients (mortality – 5.4 %).

Among patients in whom at least one SLN was identified ($n = 49$), lymphogenic metastases were not found based on morphological examination in 38 patients. As noted earlier, among patients without SLN staining ($n = 6$), no lymph node metastases were detected either. Among all patients ($n = 55$) included in the study, histopathological examination revealed lymphogenic metastases in 11 cases (20.0 %). The characteristics of patients with lymphogenic metastases are presented below (Table 4). It is important to note that of the 11 patients with morphologically confirmed metastatic LNs, only two (18.2 %) had their involvement indicated by preoperative examination.

In the group of patients with involved LNs, 4 to 21 LNs were removed during lymph node dissection. The median, 1st and 3rd quartiles of removed LNs were 7 (6–13). The median ratio of involved to removed LNs was 0.14 (0.07–0.225).

In the group with lymphogenic metastases, staining of the first LN (SLN 1) occurred at a median of 3 minutes (1–5 minutes). In seven patients (63.6 %), LNs from station 12 were stained in the first step: 12A in three patients, 12B in three patients, and in one case SLN 1 was a cystic LN (12C). In two cases, station 8 LNs were the first to accumulate the agent. In two cases, simultaneous staining of several LN groups occurred at the first step, in both cases involving station 13 LNs and hepatoduodenal ligament LNs (station 12A and 12C, respectively). SLN 1 was metastatic in four patients.

SLN 2 was also identified in all 11 patients with involved LNs, with a median staining time of 5 minutes (1st–3rd quartile: 5–15 minutes). Station 12 LNs accumulated ICG at the second stage in two cases (12A and 12P, one each). Station 8 LNs were stained at the second stage in three patients. In three cases, SLN 2 were station 13 LNs. Station 11 LNs, as well as station 3 LNs, were noted as SLN 2 in one case each. Interestingly, in one patient, station 12A and 8 LNs stained simultaneously during the second observation stage – and the 12A LN was metastatic. Perhaps, by studying lymphatic drainage with a shorter time interval between control points in this patient, it would have been possible to differentiate these LN groups into SLN 2 and SLN 3. Note that formally, SLN 3 was not identified in this patient – no further ICG accumulation was observed. Involvement of SLN 2

Table 3. Postoperative period characteristics

Parameter	Value
Complications, n (%)	12 (21.8 %)
Bile Leakage, n (%)	3 (5.4 %)
Post-hepatectomy Liver Failure, n (%)	4 (7.3 %)
Lymphorrhea, n (%)	3 (5.4 %)
Bleeding from LND Site, n (%)	1 (1.8 %)
Complications \geq Grade III, n (%)	5 (9 %)
Mortality, n (%)	3 (5.4 %)
Number of Involved LNs in N+ Group, median (1 st –3 rd quartile)	1 (1–1)
Number of Removed LNs in N+ Group, median (1 st –3 rd quartile)	7 (6–13)
Ratio of Involved to Removed LNs in N+ Group, median (1 st –3 rd quartile)	0.14 (0.07–0.225)
Number of Removed LNs in the Entire Group, median (1 st –3 rd quartile)	6 (4–9)

Note: LN – lymph node, LND – lymph node dissection, N+ – lymph node positive.

Table 4. Characteristics of patients with identified lymphogenic metastases

Parameter	Patient Number										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Affected Liver Segments	3, 4, 7, 8	4, 5, 6, 8	3, 5, 6, 7, 8	2, 3, 4, 5, 8	2, 3, 6, 7, 8	4, 5, 6, 7, 8	4, 5, 6	2, 4, 5, 6, 7, 8	7, 8	8	4, 5, 8
LNs per MRI/CT	no mts	no mts	no mts	no mts	mts	no mts	no mts	no mts	no mts	no mts	no mts
SLN 1, min	5	3	3	1	1	7	3	1	1	1	10
Group	8	12b, 13	12a	12a	8	12b	12b	12c, 13	12b	12c	12a
Surgeon's Interpretation	mts	susp	susp	susp	mts	no mts	susp	susp	no mts	no mts	no mts
Morphology	mts	mts	no mts	no mts	mts	mts*	no mts	no mts	no mts	no mts	no mts
SLN 2, min	30	25	5	5	5	15	5	2	3	15	5
Group	12a	3	8	8	11	12p	13	12a, 8	13	13	8
Surgeon's Interpretation	susp	no mts	susp	susp	no mts	no mts	no mts	susp	no mts	susp	mts
Morphology	mts	no mts	no mts	no mts	no mts	no mts	mts*	mts	mts**	mts	mts
SLN 3, min	30	8	8	7	5	-	10	-	5	8	-
SLN 3, group	12b	-	12b	12p	9,7	-	16	-	8	12b	-
Interpretation	susp	-	no mts	susp	no mts	-	no mts	-	no mts	no mts	-
Morphology	mts	-	mts**	mts	no mts	-	no mts	-	no mts	no mts	-
LNs with Metastases	4	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1
Removed LNs	7	11	6	5	14	13	6	21	11	4	7
LNR	0.57	0.09	0.16	0.20	0.07	0.07	0.33	0.05	0.09	0.25	0.14
Sensitivity											
SLN 1: 36.4 %, n = 4	True Positives	True Positives	False Negatives	False Negatives	True Positives	True Positives	False Negatives	False Negatives	False Negatives	False Negatives	False Negatives
SLN 1-2: 81.8 %, n = 9	True Positives	True Positives	False Negatives	False Negatives	True Positives	True Positives	True Positives	True Positives	True Positives	True Positives	True Positives
SLN 1-3: 100.0%, n = 11	True Positives	True Positives	True Positives	True Positives	True Positives	True Positives	True Positives	True Positives	True Positives	True Positives	True Positives

* In two patients (Patients 6 and 7), lymph node metastases were identified only during lymph node dissection with subsequent morphological examination, with no indication of involvement/suspicion of involvement based on MRI/CT or surgical exploration; ** In another two patients (Patients 3 and 9), suspicions of lymphogenic metastases were raised based on exploration, but the groups of metastatic lymph nodes indicated during exploration and those identified by morphological examination differed. Abbreviations: LN – lymph node; SLN – Sentinel lymph node; mts – metastasis; susp – suspicious for metastasis; LNR – Lymph node ratio (ratio of metastatic to removed lymph nodes).

was noted in six patients, including one in combination with involvement of SLN 1.

Staining of LNs at the third stage (SLN 3) occurred in seven patients with a median time of 30 minutes (5–30 minutes). In four cases, station 12 LNs were stained (12B in three cases, 12P in one). Station 8 and station 16 LNs accumulated contrast at the third stage in one case each. In another patient, simultaneous accumulation of ICG in station 7 and station 9 LNs was noted. Involvement of SLN 3 was found in three patients, with only one of them having involvement of both SLN 1 and SLN 2.

Note that when using the first three stained LNs as SLNs, the sensitivity of the method was 100 %. It is also important that after systematic LND, only in one case was a non-SLN involved (9.1 %), while metastases were found in all three SLNs.

We compared data from imaging methods and surgical exploration with morphological examination results in the entire group.

The majority of patients underwent MRI preoperatively (94.5 %, $n = 52/55$). In two patients, MRI raised suspicion of metastases in station 12 LNs, and in another one – in station 8 LNs. None of these patients had involved LNs confirmed by morphology. MRI convincingly indicated metastases in station 12 LNs in three patients; however, one patient had no LN metastases, one patient had involvement of a station 8 LN without involvement of station 12, and in one patient the indication of hepatooduodenal ligament LN involvement was confirmed.

CT was performed in 14 patients (24.4 %), with three patients (5.4 %) undergoing CT alone, without MRI. Suspicion of metastases in station 8 and 12 LNs was raised in one case, and convincing indication of metastases in station 12 LNs was obtained in two other patients. None of them had lymphogenic metastases confirmed by histology.

Previously, in Table 1, it was indicated that suspicion or convincing indication of involvement of hepatic hilum LNs (any station) based on any imaging method (CT and/or MRI) was noted in six patients (10.9 %). The interpretation was correct in only two cases (33.3 %), in the other four cases the result was a false positive. The sensitivity of the method was 18.2 %, specificity was 90.9 %.

During intraoperative exploration, suspicion of metastases in hepatic hilum LNs (any location) was raised in 17 patients, but only in half of them (52.9 %, $n = 9$) were metastatic LNs of the hepatic hilum confirmed by morphological examination. Both the sensitivity and specificity of intraoperative exploration in determining hepatic hilum LN status were 81.8 %. It is worth emphasizing that, despite the fact that in 9 out of 11 cases the prediction of involvement of any hepatic hilum LNs was correct based on exploration data, the location of the suspect-

ed involved LNs in two patients (Patients 3 and 9) (Table 4) was not confirmed by morphological results. With selective lymphadenectomy performed based on exploration data, unrecognized involved LNs in these two patients would also not have been removed, as in two other cases (Patients 6 and 7) (Table 4), where exploration did not suggest involvement of hepatic hilum LNs.

DISCUSSION

Liver resection for CRC metastases is a standard approach, yet the role of hepatic hilar lymph node dissection (LND) is frequently debated. One argument in favor of LND for CRC liver metastases is the high incidence of involvement of stations 8, 12, and 13 lymph nodes, which can reach 14–20 % [2–4]. This was confirmed in our study – in one out of every five patients (20 %, $n = 11/55$) who underwent liver resection with LND, lymphogenic metastases were identified upon morphological examination of the resected specimen.

Extrahepatic metastases in CRC, including metastatic involvement of hepatic hilar LNs, worsen the prognosis. However, performing surgery with removal of all detectable disease manifestations in combination with systemic therapy allows for long-term survival in 20 % of patients with CLM and lymph node involvement [8, 10]. Advances in systemic therapy for metastatic CRC have led to expanded indications for liver resection, including in cases with additional extrahepatic metastases. In the ESMO clinical guidelines, metastases to hepatic hilar lymph nodes are no longer a contraindication to resection [9].

However, the question of LND of the hepatic hilum and its extent remains controversial. In their study, Pindak D. compared the results of systematic versus selective LND during liver resection for CLM. Systematic LND was defined as dissection removing LNs from stations 12, 8, and 9. Selective LND involved removal of LNs suspicious for metastasis. The authors noted that performing systematic LND did not significantly increase the complication rate compared to selective LND (13.63 % vs. 8.69 %, $p = 0.36$). Patients with metastatic LNs had worse long-term outcomes, with a median OS of 29.6 months compared to 66.97 months in patients without lymph node involvement ($p = 0.0001$). On one hand, the authors noted a higher detection rate of LN metastases with systematic versus selective LND (11.11 % vs. 3.7 %). In other words, in some patients undergoing selective LND, involved LNs might not have been recognized and removed. However, the difference in detection rate of involved LNs was not statistically significant ($p = 0.4$), and the authors themselves attributed the difference in diagnosing LNs metastases to some patient selection – during a certain time period, clinically detectable metastases in

hepatic hilar LNs were a contraindication to continuing the operation. Indeed, in the cited work, only one patient in the selective LND group with involved LNs underwent liver resection. Furthermore, in the group of patients without LNs involvement ($n = 74$), systematic LND did not affect OS (HR 1.17; 95 % CI 0.6–2.11, $p = 0.6$). In the overall patient group ($n = 81$), there was also no difference in the risk of death (HR 0.90; 95 % CI 0.52–1.58, $p = 0.7$), with median OS being about 5 years in both groups. The authors concluded that LND is relatively safe but does not affect prognosis [24].

The study by Hess G. et al. similarly showed that systematic LND did not improve overall ($p = 0.959$) or disease-free survival, $p = 0.076$. Moreover, more extensive LND led to increased postoperative complications ($p = 0.0023$). According to the authors, performing LND is justified when metastases are suspected preoperatively or during surgery [4].

Proponents of systematic LND point to the inaccuracy of preoperative diagnosis and intraoperative exploration in determining the status of hepatic hilar LNs. In the study by Rau C., 76 patients with CRC liver metastases underwent liver resection combined with LND removing LNs from stations 12, 8, and 13. Lymph node metastases were found histologically in 20 % of cases. The authors note that in more than a quarter of patients (27 %), LNs involvement was detected only based on the results of systematic LND. Preoperative CT and intraoperative exploration did not raise suspicion of LNs involvement in these patients [3]. In the previously cited work by Hess G. et al., it was also noted that preoperative diagnostics were not sufficiently accurate in determining LNs metastases; in 18.5 % of patients, metastatic LNs were detected only by LND with subsequent morphological examination. The authors concluded that LND improves staging, but systematic LND did not impact long-term outcomes [4].

In controversial cases, PET/CT can be used. Its sensitivity in detecting metastases in hepatic hilar LNs exceeds 90 %, which is higher than CT/MRI (93.5 % vs. 64.5 %, respectively, $p = 0.011$), but the method is not routine [11].

In our study, as noted above, after systematic LND with removal of LNs from stations 8, 12, and 13, as well as all nodes stained during observation outside these stations, morphological examination revealed LN involvement in 11 out of 55 patients (20 %). In one-third of the patients (two out of six) in whom CT and/or MRI indicated suspicion or involvement of hepatic hilar LNs, this involvement was indeed present. On the other hand, absence of hilar LNs involvement was indicated by MRI/CT in 49 cases, but in 9 patients they were involved. Thus, in the group of patients with involved LN ($n = 11$), only in two patients (18.2 %) did preop-

erative examination methods allow prediction of this involvement, confirming the low sensitivity of routine preoperative radiological methods in determining lymphogenic metastasis. However, we note the acceptable specificity of preoperative examination in assessing LNs status (90.9 %).

In the aforementioned work by Rau C. et al., a high frequency (up to 20 %) of hepatic hilar LNs involvement is noted based on morphological examination after performed LND. Moreover, in 27 % of cases, intraoperative exploration did not suggest lymphogenic metastases [3].

According to the results of the present work, in one-third of patients (30.9 %, $n = 17/55$), exploration revealed either convincing signs of metastatic involvement of hepatic hilar LNs, or lymphogenic metastases were suspected. In nine patients, LNs metastases were morphologically confirmed, showing acceptable sensitivity (81.8 %) and specificity (81.8 %) of exploration in predicting the detection of LNs from stations 8, 12, and 13. However, only in seven of them did the location of the involved nodes according to exploration and morphological examination coincide. Only adherence to the protocol of the present work – performing at least systematic LND with removal of stations 12, 8, and 13 nodes in all patients with careful labeling of the removed specimens – allowed detection of these metastases and establishment of their topographic location. Thus, in four out of eleven patients (36.4 %) with morphologically confirmed lymphogenic metastases, LNs involvement with precise localization was not established during exploration; in these patients, involved nodes were detected only during morphological examination after systematic LND. It is noteworthy that in these four patients, radiological diagnostic methods were negative for LNs metastases.

Positive results of using SLN identification methods with ICG are known for various oncological diseases [13–17]. However, studies on SLN in liver resection are few. We note the successful application of ICG lymphography in determining lymphatic drainage from the affected part of the liver in biliary cancer in most patients (12/20) in the study by Zhang Y. et al. The proposed method allowed performing LND with removal of a larger number of nodes (7 vs. 3.5, $p < 0.001$), and the ratio of involved to removed LNs was also higher in the experimental group (75.0 % vs. 33.3 %, $p < 0.001$). In other words, the proposed method allowed for more precise LND in intrahepatic cholangiocarcinoma [18]. The study by Ruzzenente A. et al. describes a method for determining SLN and the main lymphatic drainage pathway from the liver in primary and metastatic liver cancer, as well as biliary cancer, using ICG lymphography. Despite generally positive results, attention is drawn to the small number of patients with CRC liver metastases

($n = 2$) and the absence of LN staining in one of them. Also, note that patients with CLM underwent limited lymphadenectomy with removal of 1 LN in one case and three LNs in another, which does not exclude the presence of lymphogenic metastases in non-removed nodes. At the same time, none of the patients had involved nodes in the studied specimens, which does not allow judgment on the feasibility of the method for CLM [19].

In our study, the method was applied to a significant pool of patients with CLM ($n = 55$), with SLNs identified in 49 (89.1 %) and LNs metastases in 20.0 %. Comparison of the results of preoperative MRI/CT, exploration data, and morphological findings demonstrated the unreliability of radiological and clinical signs in interpreting the status of hepatic hilar LNs in CRC with liver involvement. At the same time, the sensitivity of ICG lymphography in determining SLNs in patients with involved hepatic hilar LNs was 100 % (11 out of 11), but only when using the first three stained lymph nodes as sentinel nodes.

The results obtained in this study can be used to perform more accurate LND in patients with CLM. The necessity of removing the first three LNs accumulating

ICG to achieve 100 % sensitivity of lymphography is explained by the complexity of lymphatic drainage from the liver, as indicated in several studies [18, 20, 21]. On the other hand, as our experience shows, in the majority of patients (90.9 %) with involved hepatic hilar LNs, removal of precisely the first three stained nodes is sufficient, since in 10 out of 11 patients, lymphogenic metastases were limited to SLNs 1–3.

CONCLUSION


Lymphogenic metastases of the hepatic hilum are detected in 20 % of cases in patients with CML. However, preoperative diagnostic methods and intraoperative exploration do not allow for confident assessment of lymph node status or precise localization of involved LNs. When planning liver resection in patients with CLM, the use of ICG lymphography with removal of at least three SLNs is feasible to achieve more selective and accurate LND of the hepatic hilum. It is advisable to evaluate the impact of LND, performed with consideration of ICG lymphography findings on long-term outcomes in patients with resectable CLM.

References

- Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, Dawson LA, Tchelebi L, Gusani NJ, Sharma NK, Chen H, Trifiletti DM, Zaorsky NG. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiol.* 2020 Aug;67:101760. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101760>
- Sawada Y, Sahara K, Endo I, Sakamoto K, Honda G, Beppu T, et al. Long-term outcome of liver resection for colorectal metastases in the presence of extrahepatic disease: A multi-institutional Japanese study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020 Nov;27(11):810–818. <https://doi.org/10.1002/jhbp.810>
- Rau C, Blanc B, Ronot M, Dokmak S, Aussilhou B, Faivre S, et al. Neither preoperative computed tomography nor intra-operative examination can predict metastatic lymph node in the hepatic pedicle in patients with colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jan;19(1):163–168. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1994-7>
- Hess GF, Aegerter NLE, Zeindler J, Vosbeck J, Neuschütz KJ, Müller PC, et al. Impact of Positive Lymph Nodes after Systematic Perihilar Lymphadenectomy in Colorectal Liver Metastases. *J Clin Med.* 2024 Sep 6;13(17):5301. <https://doi.org/10.3390/jcm13175301>
- August DA, Sugarbaker PH, Schneider PD. Lymphatic dissemination of hepatic metastases. Implications for the follow-up and treatment of patients with colorectal cancer. *Cancer.* 1985 Apr 1;55(7):1490–1494. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850401\)55:7<1490::aid-cnrc2820550712>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850401)55:7<1490::aid-cnrc2820550712>3.0.co;2-n)
- Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, Castaing D. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg.* 2011;253(2):349–359. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e318207bf2c>
- Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Nagahashi M, Kaneko K, Hatakeyama K. Hepatic lymph node dissection provides a survival benefit for patients with nodal disease of colorectal carcinoma liver metastases. *Hepatogastroenterology.* 2009 Jan-Feb;56(89):186–190.
- Patiutko Iul, Pylev AL, Sagařidak IV, Poliakov AN, Chuchuev ES, Abgarian MG, Shishkina NA. Surgical and combined treatment of patients with metastatic liver and lymph nodes invasion by colorectal cancer. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2010;(7):49–54. (In Russ.)
- Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinical-guidelines@esmo.org. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Jan;34(1):10–32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>
- Mahuron KM, Hernandez MC, Wong P, Fan D, Ituarte PHG, Raouf M, et al. Liver Resection With Extrahepatic Disease: A Population-Based Analysis of Thoughtful Selection. *J Surg Oncol.* 2025 Mar;131(3):443–449. <https://doi.org/10.1002/jso.27944>

11. Viganò L, Lopci E, Costa G, Rodari M, Poretti D, Pedicini V, et al. Positron Emission Tomography-Computed Tomography for Patients with Recurrent Colorectal Liver Metastases: Impact on Restaging and Treatment Planning. *Ann Surg Oncol*. 2017 Apr;24(4):1029–1036. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5644-y>
12. Pindak D, Pavlendova J, Tomas M, Dolnik J, Duchon R, Pechan J. Selective versus routine lymphadenectomy in the treatment of liver metastasis from colorectal cancer: a retrospective cohort study. *BMC Surg*. 2017 Apr 4;17(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0233-y>
13. Tikhonovskaya MN, Shevchuk AS. Sentinel lymph node detection in early-stage ovarian cancer: primary results and perspectives. *Siberian Journal of Oncology*. 2025;24(4):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2025-24-4-20-28>
14. Ngô C, Sharifzadehgan S, Lecurieux-Lafayette C, Belhouari H, Rousseau D, Bonsang-Kitzis H, et al. Indocyanine green for sentinel lymph node detection in early breast cancer: Prospective evaluation of detection rate and toxicity-The FLUOBREAST trial. *Breast J*. 2020 Dec;26(12):2357–2363. <https://doi.org/10.1111/tbj.14100>
15. Knackstedt R, Couto RA, Ko J, Cakmakoglu C, Wu D, Gastman B. Indocyanine Green Fluorescence Imaging with Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Biopsy in Melanoma: Increasing the Sentinel Lymph Node-Positive Rate. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(11):3550–3560. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07617-z>
16. Kawakami Y, Kondo K, Kawakita N, Matsuoka H, Toba H, Takizawa H, et al. Long-term outcomes of sentinel node identification using indocyanine green in patients with lung cancer. *Thorac Cancer*. 2021 Jan;12(2):165–171. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13737>
17. Imboden S, Mereu L, Siegenthaler F, Pellegrini A, Papadia A, Tateo S, Mueller MD. Oncological safety and perioperative morbidity in low-risk endometrial cancer with sentinel lymph-node dissection. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Sep;45(9):1638–1643. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.05.026>
18. Zhang Y, Zhang Y, Zhu J, Tao H, Liang H, Chen Y, et al. Clinical application of indocyanine green fluorescence imaging in laparoscopic lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A pilot study (with video). *Surgery*. 2022 Jun;171(6):1589–1595. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.09.032>
19. Ruzzenente A, Conci S, Isa G, Campagnaro T, Pedrazzani C, De Bellis M, et al. The LiverSENTinelLymph-node (LISELY) study: A prospective intraoperative real time evaluation of liver lymphatic drainage and sentinel lymph-node using near-infrared (NIR) imaging with Indocyanine Green (ICG). *Eur J Surg Oncol*. 2022 Dec;48(12):2455–2459. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.06.035>
20. Gavriilidis P, Bath NM, Pawlik TM. The impact of lymphadenectomy on intrahepatic cholangiocarcinoma management and prognosis: a comprehensive review. *Hepatoma Research*. 2023;9:24. <https://doi.org/10.20517/2394-5079.2023.26>
21. Yong TL, Houli N, Christophi C. Anatomy of hepatic lymphatics and its implications in hepatic malignancies. *ANZ J Surg*. 2016 Nov;86(11):868–873. <https://doi.org/10.1111/ans.13662>

Information about authors:

Alina V. Korshak  – MD, Oncologist, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8236-2808>, Scopus Author ID: 58681896200

Danil V. Podluzhny – Cand. Sci. (Medicine), oncologist, Abdominal Department, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>, eLibrary SPIN: 3537-3436, AuthorID: 583879, Scopus Author ID: 56801896900

Alexey G. Kotelnikov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher of the Department of abdominal oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>, eLibrary SPIN: 8710-4003, AuthorID: 105352, Scopus Author ID: 7005528750

Vasily I. Egorov – Cand. Sci. (Medicine), Assistant of the Department of Oncology, Diagnostic Radiology and Radiation Therapy, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; MD, Oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary named after Professor M.Z. Sigal, Kazan, Russian Federation; Postgraduate Researcher (Applicant), Department of Abdominal Oncology No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>, eLibrary SPIN: 7794-4210, AuthorID: 829829, Scopus Author ID: 7202505136

Mikael G. Abgaryan – Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Medical Oncologist, Department of Abdominal Oncology No. 1, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8893-1894>, eLibrary SPIN: 1821-6900, AuthorID: 601950, Scopus Author ID: 57193874192

Maria V. Batalova – Cand. Sci. (Medicine), radiologist of the Diagnostic Radiology Department, Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2074-0877>

Georgii G. Makiev – MD, Oncologist, PhD Student, Department of Anticancer Drug Therapy No. 2, Division of Drug Treatment Methods, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-4033>, eLibrary SPIN: 5068-0705, AuthorID: 999008, Scopus Author ID: 59202759300

Alexey A. Tryakin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy No. 2, Division of Drug Treatment Methods, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>, eLibrary SPIN: 7708-5775, AuthorID: 122803, Scopus Author ID: 6505503514, WoS ResearcherID: E-6094-2015

Dayana M. Kantieva – MD, Interventional Radiologist, Department of Endovascular Diagnosis and Treatment, Division of Interventional Radiology, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3953-0036>, Scopus Author ID: 57216418049, WoS ResearcherID: GLV-5759-2022

Mariam Sh. Manukyan – MD, Oncologist, Research Fellow, Department of Anticancer Drug Therapy No. 2, Division of Drug Treatment Methods, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>, eLibrary SPIN: 1546-6035, AuthorID: 1160450

Alexander N. Polyakov – Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, eLibrary SPIN: 9924-0256, AuthorID: 764535, Scopus Author ID: 57190413973, WoS ResearcherID: ABB-8912-2021

Информация об авторах:

Коршак Алина Владимировна ✉ – врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8236-2808>, Scopus Author ID: 58681896200

Подлужный Данил Викторович – к.м.н., врач-онколог абдоминального отделения 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/0000-0001-7375-3378>, eLibrary SPIN: 3537-3436, AuthorID: 583879, Scopus Author ID: 56801896900

Котельников Алексей Геннадьевич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>, eLibrary SPIN: 8710-4003, AuthorID: 105352, Scopus Author ID: 7005528750

Егоров Василий Иванович – к.м.н., ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация; врач-онколог ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. проф. М. З. Сигала», г. Казань, Российская Федерация; соискатель отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>, eLibrary SPIN: 7794-4210, AuthorID: 829829, Scopus Author ID: 7202505136

Абгарян Микаэл Грантович – к.м.н., старший научный сотрудник, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1 НИИ клинической онкологии им. Н.Н.Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8893-1894>, eLibrary SPIN: 1821-6900, AuthorID: 601950, Scopus Author ID: 57193874192

Баталова Мария Васильевна – к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2074-0877>

Макиев Георгий Георгиевич – врач-онколог, аспирант отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственных методов лечения НИИ клинической онкологии им. Н. Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-4033>, eLibrary SPIN: 5068-0705, AuthorID: 999008, Scopus Author ID: 59202759300

Трякин Алексей Александрович – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии им. Н. Н. Трапезникова, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. Н. Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>, eLibrary SPIN: 7708-5775, AuthorID: 122803, Scopus Author ID: 6505503514, WoS ResearcherID: E-6094-2015

Кантиева Даяна Магомедовна – врач по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3953-0036>, Scopus Author ID: 57216418049, WoS ResearcherID: GLV-5759-2022

Манукян Мариам Ширакновна – врач-онколог, научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственных методов лечения НИИ клинической онкологии им. Н. Н. Трапезникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>, eLibrary SPIN: 1546-6035, AuthorID: 1160450

Поляков Александр Николаевич – д.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, eLibrary SPIN: 9924-0256, AuthorID: 764535, Scopus Author ID: 57190413973, WoS ResearcherID: ABB-8912-2021

Contribution of the authors:

Korshak A. V., Kantieva D. M. – drafting of the initial manuscript;
Podluzhny D. V., Manukyan M. Sh., Abgaryan M. G. – revision and editing of the text;
Kotelnikov A. G., Polyakov A. N., Tryakin A. A. – research conception; final conclusions.
Batalova M. V., Makiev G. G., Egorov V. I. – collection and processing of clinical data
All authors made an equivalent contribution to the preparation of the article and approved the final version submitted for publication.

Участие авторов:

Коршак А. В., Кантиева Д. М. – написание исходного текста;
Подлужный Д. В., Манукян М. Ш., Абгарян М. Г. – доработка текста;
Котельников А. Г., Поляков А. Н., Трякин А. А. – концепция исследования, итоговые выводы;
Баталова М. В., Макиев Г. Г., Егоров В. И. – сбор, обработка клинического материала;
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.



Особенности содержания гормонов и рецепторов в митохондриях при агрессивных подтипах рака эндометрия

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина✉, Е. И. Сурикова, А. П. Меньшенина, Т. И. Моисеенко, Е. А. Озеркова, И. В. Нескубина, А. И. Шихлярова, Н. Д. Черярина, М. А. Рогозин

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

Аннотация

Серозный рак эндометрия (СРЭ) и светлоклеточный рак эндометрия (СКРЭ) относятся к наиболее агрессивным подтипам рака эндометрия (РЭ) с высоким риском рецидива и метастазирования. Митохондрии играют ключевую роль в стероидогенезе и клеточном метаболизме, однако их вклад в гормонально-метаболическую адаптацию опухоли при редких формах РЭ остается малоизученным.

Цель исследования. Комплексное изучение уровня половых гормонов, их рецепторов, кортизола и глутатиона в митохондриях, выделенных из тканей СРЭ и СКРЭ.

Пациенты и методы. В проспективное исследование были включены 41 пациентка с редкими формами РЭ. Митохондрии были выделены из опухолевой ткани – 21 СРЭ, 20 СКРЭ. Контрольную группу составили 20 образцов непораженного опухолью эндометрия. Методом ИФА определяли концентрации гормонов эстрогена, эстрадиола, эстриола, прогестерона, тестостерона и кортизола, рецепторов эстрогенов (RE α , RE β), андрогенов и прогестерона (RP4), а также концентрации холестерина и глутатиона. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. В митохондриях СРЭ и СКРЭ по сравнению с показателями в митохондриях непораженного опухолью эндометрия выявлено повышение уровня тестостерона и прогестерона в среднем в 1,5 раза, эстриола в 1,8 раза и в 2,2 раза, RE β в 3,5 и в 1,8 раза, RP4 в 2,4 раза и в 5,2 раза, RE β /RE α в 2,2 раза и в 1,9 раза соответственно. Содержание эстрадиола, RE α и андрогенов превышало показатели контроля только в митохондриях СРЭ в 2 раза, в 1,8 раза и в 2,2 раза соответственно. Концентрация кортизола и холестерина в митохондриях опухолей редких форм рака были выше, чем в митохондриях непораженного эндометрия в 1,9–2,5 раза, а уровень глутатиона оказался повышен в 1,9–2,4 раза.

Заключение. СРЭ и СКРЭ характеризуются формированием уникальной митохондриальной гормональной среды с доминированием эстриола и высоким соотношением RE β /RE α , что может опосредовать подавление апоптоза и усиление пролиферации. Различия в профиле рецепторов указывают на различные механизмы гормональной сигнализации, что может определять особенности течения каждой из опухолей. Накопление холестерина и кортизола на фоне высокого уровня глутатиона свидетельствует о метаболической перестройке, направленной на поддержание стероидогенеза и устойчивости к окислительному стрессу и апоптозу.

Ключевые слова:

серозный рак эндометрия, светлоклеточный рак эндометрия, митохондрии, стероидогенез, рецепторы гормонов, глутатион

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Меньшенина А. П., Моисеенко Т. И., Озеркова Е. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Черярина Н. Д., Рогозин М. А. Особенности содержания гормонов и рецепторов в митохондриях при агрессивных подтипах рака эндометрия. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(1): 31-43. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-3> EDN: ITATWW

Для корреспонденции: 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

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

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания №22 от 05.09.2023 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

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

Статья поступила в редакцию 27.05.2025; одобрена после рецензирования 13.02.2026; принята к публикации 10.03.2026.

Features of mitochondrial hormone and receptor levels in aggressive endometrial cancer subtypes

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina[✉], E. I. Surikova, A. P. Menshenina, T. I. Moiseenko, E. A. Ozerkova, I. V. Neskubina, A. I. Shikhlyarova, N. D. Cheryarina, M. A. Rogozin

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

✉ valerryana@yandex.ru

Abstract

Serous endometrial carcinoma (SEC) and clear cell endometrial carcinoma (CCEC) are among the most aggressive subtypes of endometrial cancer (EC), characterized by a high risk of recurrence and metastasis. Mitochondria play a key role in steroidogenesis and cellular metabolism; however, their contribution to hormonal and metabolic tumor adaptation in rare forms of EC remains poorly understood.

Purpose of the study. To comprehensively assess the levels of sex hormones, their receptors, cortisol, and glutathione in mitochondria isolated from SEC and CCEC tissues.

Patients and methods. This prospective study included 41 patients with rare forms of EC. Mitochondria were isolated from tumor tissues – 21 SEC and 20 CCEC. The control group was composed of 20 samples of endometrium unaffected by tumour. Concentrations of estrone, estradiol, estriol, testosterone, progesterone, estrogen receptors (RE α , RE β), androgen receptors, progesterone receptors (RP4), cortisol, cholesterol, and glutathione were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software.

Results. In mitochondria obtained from SEC and CCEC, compared with tumor-free endometrial mitochondria, levels of testosterone and progesterone were increased by an average of 1.5-fold, estriol by 1.8-fold and 2.2-fold, RE β by 3.5-fold and 1.8-fold, RP4 by 2.4-fold and 5.2-fold, and the RE β /RE α ratio by 2.2-fold and 1.9-fold, respectively. Estradiol, RE α , and androgen receptor levels exceeded control values only in SEC mitochondria, by 2.0-fold, 1.8-fold, and 2.2-fold, respectively. Cortisol and cholesterol concentrations in mitochondria from rare endometrial cancer subtypes were 1.9–2.5-fold higher than in tumor-free endometrial mitochondria, while glutathione levels were increased by 1.9–2.4-fold.

Conclusion. SEC and CCEC are characterized by the formation of a unique mitochondrial hormonal microenvironment with estriol predominance and a high RE β /RE α ratio, which may mediate suppression of apoptosis and enhanced proliferation. Differences in receptor profiles indicate distinct mechanisms of hormonal signaling, potentially determining specific features of the clinical course of each tumor subtype. Accumulation of cholesterol and cortisol in the context of elevated glutathione levels indicates metabolic reprogramming aimed at sustaining steroidogenesis and resistance to oxidative stress and apoptosis.

Keywords:

serous endometrial cancer, clear cell endometrial cancer, mitochondria, steroidogenesis, hormone receptors, glutathione

For citation: Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Surikova E. I., Menshenina A. P., Moiseenko T. I., Ozerkova E. A., Neskubina I. V., Shikhlyarova A. I., Cheryarina N. D., Rogozin M. A. Features of mitochondrial hormone and receptor levels in aggressive endometrial cancer subtypes. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2026; 13(1): 31-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-3> EDN: ITATWW

For correspondence: Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

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 (Protocol No. 22 dated September 5, 2023). Written informed consent was obtained from all study participants.

Funding: this work was not funded.

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

The article was submitted 27.05.2025; approved after reviewing 13.02.2026; accepted for publication 10.03.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак эндометрия (РЭ) занимает шестое место по распространенности среди злокачественных опухолей у женщин: в 2020 г. было зарегистрировано 417 000 новых случаев и 97 000 смертей. За последние три десятилетия заболеваемость РЭ выросла на 132 %, что отражает рост распространенности факторов риска, в частности ожирения и старения населения [1]. Традиционно, согласно Бохману Я. В. на основании клинико-патологических характеристик и прогноза РЭ классифицируется на тип I (умеренно- и высоко дифференцированный эндометриоидный РЭ) и тип II, который включает недифференцированный РЭ (РЭ II, 20 %), серозную карциному матки (10 %), светлоклеточную карциному матки (от 1 до 5 %) и карциносаркому матки (от 2 до 5 %) [2]. Несмотря на прогресс в онкогинекологических исследованиях, трудности в лечении и наименее благоприятный прогноз связаны с редкими, но крайне агрессивными подтипами РЭ II типа, к которым относятся серозный рак эндометрия (СРЭ) и светлоклеточный рак эндометрия (СКРЭ) [2]. СРЭ – гистогенетически связан с эпителием маточных труб, характеризуется высокой степенью злокачественности, ранним лимфогенным и имплантационным метастазированием. СКРЭ – редкая опухоль, происходящая из парамезонефрических протоков эпителия, также обладает агрессивным течением. Они часто диагностируются на поздних стадиях с высоким риском рецидива метастазирования и смертности, но даже при диагностике на ранних стадиях пятилетняя выживаемость при СРЭ и СКРЭ составляет от 36 до 80 % [3], что указывает на необходимость поиска новых молекулярных мишеней и механизмов, обуславливающих их устойчивость к терапии.

Одним из ключевых аспектов злокачественной прогрессии является перепрограммирование клеточного метаболизма, в котором центральную роль играют митохондрии. Хотя митохондрии традиционно считаются «энергетическими станциями» клетки, их метаболические функции гораздо шире. Митохондрии катаболизируют питательные вещества для получения энергии, генерируют биосинтетические предшественники макромолекул, распределяют метаболиты для поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза и участвуют в утилизации метаболических отходов, например, через цикл мочевины или реакции детоксикации [4]. Важность митохондрий в клеточной биологии и патологии становится все более очевидной. Известно, что митохондрии наследуются по материнской линии, проявляют тканевую специфичность поскольку большинство митохондриальных белков кодируются ядерным геномом, что делает их идеально приспособленными к физиологии клетки-хозяина.

Большинство митохондриальных белков кодируются ядерным геномом, что делает органеллы интегрированными в общие клеточные сигнальные пути, включая регуляцию половыми гормонами. Влияние половых хромосом опосредовано не напрямую, а через продукты ядерных генов, которые, в свою очередь, регулируют митохондриальный биогенез и функцию.

Стероидогенез – это превращение холестерина в биологически активные стероидные гормоны – минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены, прогестины. В стероидогенных клетках половых желез и коры надпочечников, которые вырабатывают большое количество стероидов, проникновению холестерина в митохондрии способствует стероидогенный острофазный регуляторный белок StAR, который воздействует на внешнюю мембрану митохондрий, увеличивая импорт холестерина. Прегненолон может превращаться в прогестерон с помощью 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (3 β HSD2), которая локализована как в эндоплазматическом ретикулуме, так и в митохондриях, где она, по-видимому, локализована в межмембранном пространстве [5]. Далее прогестерон служит субстратом для последующих ферментативных превращений, катализируемых цитоплазматическими ферментами – 17 α -гидроксилазой/17,20-лиазой (P450c17, CYP17A1), 21-гидроксилазой (P450c21, CYP21A2) и ароматазой (P450aro, CYP19A1), а также митохондриальными ферментами – 11 β -гидроксилазой (P450c11 β , CYP11B1) и альдостеронсинтазой (P450c11AS, CYP11B2), что приводит к образованию глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов и эстрогенов. Экспрессия этих ферментов различается в разных типах стероидогенных клеток, что делает в них активными разные стероидогенные пути [6]. Дифференциальная экспрессия этих ферментов в различных стероидогенных тканях определяет специфичность синтезируемых гормонов [6].

Влияние эстрогенов на митохондрии не ограничивается их присутствием и ролью внутри митохондрий, но и опосредуется через воздействие на ядерный геном, который контролирует биогенез митохондрий. Эстрогены оказывают влияние на содержание белка и специфическую активность митохондриальных белков, содержание фосфолипидов в мембранах, окислительную и антиоксидантную активность, окислительное фосфорилирование и способность удерживать кальций, а через свои рецепторы эстрогены участвуют в жизненном цикле митохондрий, регулируя их биогенез, контроль качества митохондрий и митофагию [7].

Строение митохондрий напрямую определяет их функцию: внешняя мембрана служит барьером и местом локализации поровых комплексов, а внутрен-

няя мембрана, образующая кристы, содержит дыхательную цепь и поддерживает протонный градиент, необходимый для синтеза АТФ. При патологических состояниях, включая канцерогенез, архитектура крист и функции мембран могут нарушаться [8]. Тестостерон влияет на структуру и функцию митохондрий несколькими способами. Современные данные свидетельствуют о том, что рецептор андрогена содержится в митохондриях и действует, стимулируя транскрипцию генов [9]. В митохондриальном геноме обнаружены участки связывания с рецептором андрогена. Vajrai P. и соавт. [9] установили, что рецептор андрогена локализуется в митохондриях и импортируется в митохондрии *in vitro*. Авторы также обнаружили, что рецептор андрогена содержит последовательность локализации в митохондриях (MLS) длиной 36 аминокислот, способную направлять «пассажирский» белок в митохондрии, и что удаление MLS препятствует импорту рецептора андрогена в митохондрии. Помимо уменьшения количества митохондрий, дефицит тестостерона приводит к дальнейшему снижению уровня белков, связанных с биогенезом митохондрий, и усугубляет нарушение регуляции экспрессии белков, связанных с динамикой митохондрий [10]. Пролиферативная активность опухоли приводит к изменению клеточного метаболизма и тесно связана с повышенным спросом на холестерин, избыток которого в митохондриях может повышать продукцию активных форм кислорода (АФК), что, в свою очередь, влияет на апоптоз и требует активации антиоксидантных систем [11, 12].

Таким образом, несмотря на очевидную связь между системой сигналов стероидных гормонов, метаболизмом и агрессивным фенотипом СРЭ и СКРЭ, комплексный анализ митохондриального пула стероидных гормонов, их рецепторов и маркеров окислительного стресса в этих типах опухолей не проводился. Неясно, существуют ли различия в гормонально-метаболическом перепрограммировании между СРЭ и СКРЭ, которые могли бы объяснить особенности их течения и ответа на противоопухолевую терапию.

Цель исследования: комплексное изучение уровня половых гормонов, их рецепторов, кортизола и глутатиона в митохондриях, выделенных из тканей СРЭ и СКРЭ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 41 пациентка с редкими формами РЭ, получившие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация) в период с 2021–2025 гг. Критерии включения: мор-

фологически верифицированный диагноз СРЭ или СКРЭ; отсутствие предшествующей гормоно- или лучевой терапии; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: наличие синхронных злокачественных новообразований другой локализации. Пациентки были разделены на две группы: с СРЭ ($n = 21$) и СКРЭ ($n = 20$). Контрольную группу составили 20 пациенток с миомой матки, у которых при гистерэктомии был взят образец интактного эндометрия, не пораженного опухолевым процессом (морфологически подтверждено). В исследование включены больные в возрасте от 49 до 60 лет, средний возраст пациенток составил: СРЭ – 55 лет, СКРЭ – 59 лет, все женщины были в менопаузе. Распространенный опухолевый процесс (III и IV стадии) отмечен при СРЭ в 19 %, при СКРЭ – в 35 %, I–II стадии заболевания выявлены у 81 % больных СРЭ и у 65 % больных СКРЭ. У большинства больных (85 %) отмечена высокая степень злокачественности опухоли.

Из всех тканей, полученных во время хирургического этапа, были выделены митохондрии с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, Beckman Coulter, USA по методу Егорова М. В., Афанасьева С. А. (2011) [13] и Гуреева А. П. и соавт. (2015) [14]. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера-Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл среды выделения (0,22 М маннитол, 0,3 М сахароза, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4). Ткани гомогенизировали и центрифугировали первый раз 10 мин при скорости 3000 g, температура 0–2 °C, второе и третье центрифугирование осуществляется при 20 000 g, 20 мин, температура 0–2 °C. Между центрифугированием проводили процедуру ресуспендирования осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, перокси-сом, меланосом и т.п., центрифугируя в 23 % градиенте Перколла. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколла, центрифугировали 15 мин при 21 000 g, после этого наблюдалось разделение на 3 фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали средой выделения. Следующую промывку митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 мин при 15 000 g, температура 0–2 °C. Митохондриальные образцы (концентрация белка 4–6 г/л) до анализа хранили при –80 °C в среде выделения. Перед проведением ИФА-анализа митохондриальные образцы подвергали замораживанию-оттаиванию для раз-

рушения митохондриальных мембран и высвобождения внутримитохондриального содержимого. Чистота митохондриальной фракции, выделяемая описанным методом, была подтверждена при помощи электронно-микроскопического контроля, который не выявил ядерного и клеточного компонентов, а также с помощью исследования на проточном цитофлуориметре. В митохондриальных образцах с помощью тест-систем на ИФА-анализаторе (Infinite F50 Tecan, Austria) согласно инструкциям производителя определяли концентрацию: стероидных гормонов (эстрон, эстрадиол, эстриол, общий тестостерон, прогестерон, кортизол), глутатиона, холестерина, а также общего пула рецепторов (эстрогеновых, андрогеновых, прогестероновых) (Cusabio, Китай) и белка (г/л) – биуретовым методом (Ольвекс Диагностикум, Россия) на спектрофотометре (Hitachi U-2900 Japan). Проводили расчет коэффициентов соотношения рецепторов.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica 10. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони для корректировки критического уровня значимости, который был $p = 0,017$ в случае трех сравниваемых групп. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты изучения уровня половых гормонов и их рецепторов представлены в табл. 1.

Установлено, что в митохондриях СРЭ и СКРЭ уровень эстрогена не имел достоверных отличий от ткани эндометрия непораженного злокачественной опухолью. Уровень эстрадиола и эстриола был повышен в разной степени: в митохондриях СРЭ – в 2 раза и 1,8 раза, в митохондриях СКРЭ – в 1,3 раза и 2,2 раза.

Уровень рецептора $RE\alpha$ в митохондриях СРЭ был повышен в 1,75 раза, при СКРЭ не имел достоверных отличий от уровня в митохондриях эндометрия, не пораженного злокачественным процессом. Уровень рецептора $RE\beta$ был повышен в обоих выборках: при СРЭ – в 3,5 раза, при СКРЭ – в 1,8 раза. Несмотря на выраженную разницу в содержании $RE\beta$ в митохондриях редких форм рака, соотношение $RE\beta/RE\alpha$ оказалось повышено в среднем в 2 раза.

В митохондриях СРЭ и СКРЭ относительно показателей в непораженном эндометрии равнозначно было повышено содержание тестостерона и прогестерона в среднем в 1,4 раза и 1,5 раза соответственно. Уровень андрогенового рецептора был повышен в митохондриях СРЭ – в 2,2 раза, при СКРЭ не имел значимых отличий. Отмечено увеличение содержания рецепторов прогестерона в митохондриях СРЭ в 3,4 раза и 5,2 раза в митохондриях СКРЭ.

В ходе исследования оказалось, что в митохондриях СРЭ было выше содержание рецепторов эстрогенов в среднем в 1,9 раза, рецептора андрогенов в 1,8 раза, но ниже уровень рецепторов прогестерона в 1,5 раза по сравнению с показателями в митохондриях СКРЭ. Не установлено значимых различий в уровне эстрогена, эстриола, прогестерона и тестостерона, а также соотношения $RE\beta/RE\alpha$ в митохондриях СРЭ и СКРЭ, а различия в содержании эстрадиола оказались не значимыми при поправке на множественность сравнений ($p_2 = 0,0390$ при критическом $p = 0,017$).

Хотя активность стероидогенеза в митохондриях исследуемых редких форм опухолей эндометрия ранее не изучалась, мы определили уровни холестерина – основного субстрата для синтеза стероидов, и кортизола – конечного продукта глюкокортикоидного пути (табл. 2). Для оценки окислительного статуса, который может быть нарушен при накоплении холестерина, был также исследован уровень глутатиона (табл. 2).

Обнаружено, что в образцах митохондрий СРЭ уровень холестерина и кортизола был повышен в среднем в 2,1 раза, а при СКРЭ в 1,9 раза и в 2,5 раза соответственно.

Концентрация глутатиона в митохондриях опухолей превышала показатели в митохондриях непораженного эндометрия при СРЭ в 2,4 раза, а при СКРЭ в 1,9 раза. Не установлено значимых отличий содержания в митохондриях СРЭ и СКРЭ кортизола, холестерина и глутатиона.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование выявило комплексные изменения в содержании стероидных гормонов и их рецепторов в митохондриях при редких типах РЭ – СРЭ и СКРЭ. Ключевыми находками стали значительное повышение уровня эстриола и кортизола, увеличение соотношения $RE\beta/RE\alpha$, а также накопление холестерина на фоне повышенного содержания митохондриального глутатиона. Эти данные позволяют предположить адаптацию митохондриального метаболизма, поддерживающую агрессивный фенотип опухолей.

Таблица 1. Половые гормоны и рецепторы в митохондриях опухоли и непораженного эндометрия
Table 1. Sex hormones and receptors in mitochondria of tumor tissue and tumor-free endometrium

Показатели / Parameter	Эндометрий, не пораженный злокачественным процессом / Tumor-free endometrium	СРЭ / SEC	СКРЭ / CSEC
E1, пг/мг белка / E1, pg/mg protein	300,5 ± 23,8	330,1 ± 31,3	341,2 ± 29,8
E2, нг/мг белка / E2, pg/mg protein	40,8 ± 3,1	81,6 ± 6,8 $p^1 = 0,00001$	54,8 ± 4,9 $p^1 = 0,0194$ $p^2 = 0,0390$
E3, нг/мг белка / E3, pg/mg protein	0,85 ± 0,08	1,5 ± 0,14 $p^1 = 0,0003$	1,9 ± 0,18 $p^1 = 0,0000$
P4, нг/мг белка / P4, pg/mg protein	0,13 ± 0,01	0,2 ± 0,02 $p^1 = 0,0042$	0,2 ± 0,02 $p^1 = 0,0017$
T, нг/мг белка / T, pg/mg protein	0,14 ± 0,01	0,2 ± 0,02 $p^1 = 0,0043$	0,2 ± 0,02 $p^1 = 0,0117$
RE α , нг/мг белка / RE α , pg/mg protein	0,4 ± 0,03	0,7 ± 0,07 $p^1 = 0,0002$	0,4 ± 0,04 $p^2 = 0,0060$
RE β , нг/мг белка / RE β , pg/mg protein	1,6 ± 0,15	5,6 ± 0,55 $p^1 = 0,00001$	2,9 ± 0,3 $p^1 = 0,0004$ $p^2 = 0,0020$
RP4, нг/мг белка / RP4, pg/mg protein	3,7 ± 0,34	12,5 ± 0,97 $p^1 = 0,00001$	19,3 ± 1,7 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0190$
AR, нг/мг белка / AR, pg/mg protein	0,73 ± 0,06	1,6 ± 0,15 $p^1 = 0,00001$	0,9 ± 0,09 $p^2 = 0,0050$
RE β /RE α	4,1 ± 0,33	8,9 ± 1,1 $p^1 = 0,0002$	7,7 ± 0,91 $p^1 = 0,0006$

Примечание: p^1 – статистически достоверно по отношению к показателю в не пораженном злокачественным процессом эндометрии; p^2 – статистически достоверно по отношению к показателю при серозном раке. Уровень статистической значимости при сравнении трех групп – $p < 0,017$; E1 – эстрон, E2 – эстрадиол, E3 – эстриол, P4 – прогестерон, T – тестостерон, RE α , RE β – рецепторы эстрогенов, RP4 – рецептор прогестерона, AR – андрогеновый рецептор.

Note: p^1 – statistically significant compared with the value in tumor-free endometrium; p^2 – statistically significant compared with the value in serous carcinoma. The level of statistical significance for comparisons among three groups was $p < 0.017$;

E1 – estrone, E2 – estradiol, E3 – estriol, P4 – progesterone, T – testosterone, RE α , RE β – estrogen receptors, RP4 – progesterone receptor, AR – androgen receptor.

Таблица 2. Содержание холестерина, глутатиона и кортизола в митохондриях опухоли и непораженного эндометрия
Table 2. Cholesterol, glutathione, and cortisol levels in mitochondria of tumor tissue and tumor-free endometrium

Показатели / Parameters	Эндометрий, не пораженный злокачественным процессом / Tumor-free endometrium	СРЭ / SEC	СКРЭ / CSEC
Кортизол, нг/мг белка / Cortisol, ng/mg protein	2,0 ± 0,18	4,2 ± 0,39 $p^1 = 0,00001$	4,9 ± 0,45 $p^1 = 0,00001$
Холестерин, мкг/мг белка / Cholesterol, μ g/mg protein	0,043 ± 0,004	0,09 ± 0,009 $p^1 = 0,00001$	0,083 ± 0,007 $p^1 = 0,00001$
Глутатион, мкг/мг белка / Glutathione, μ g/mg protein	10,1 ± 0,82	24,2 ± 2,1 $p^1 = 0,00001$	19,4 ± 1,8 $p^1 = 0,00001$

Примечание: p – статистически достоверно по отношению к показателю в не пораженном злокачественным процессом эндометрии. Уровень статистической значимости при сравнении трех групп – $p < 0,017$.

Note: p – statistically significant compared with the value in tumor-free endometrium. The level of statistical significance for comparisons among three groups was $p < 0.017$.

Митохондрии являются одной из важнейших клеточных органелл, отвечающих за индукцию эффектов эстрадиола. Его физиологические эффекты в основном опосредуются рецепторами эстрогена альфа (RE α) и бета (RE β), которые являются членами суперсемейства ядерных рецепторов [15]. Оба рецептора имеют схожие структурные домены, однако различаются по участкам связывания с ДНК и лигандами, которые имеют решающее значение для их разнообразных транскрипционных действий. Рецепторы эстрогенов после активации эстрадиола функционируют как факторы транскрипции, регулируя экспрессию генов-мишеней эстрадиола [16].

Irwin R. W. и соавт. [17] исследовали влияние прогестерона (P4) и E2 на функции митохондрий. Они вводили крысам-самцам P4, E2 или E2 +P4, а затем выделяли митохондрии и наблюдали, что митохондрии мозга крыс, получавших гормоны, демонстрировали повышенную экспрессию и активность комплекса IV, связанного с функциями цепи переноса электронов, что сопровождалось снижением скорости утечки реактивного кислорода и уменьшением перекисного окисления липидов, свидетельствуя о систематическом повышении эффективности митохондрий мозга.

В настоящем исследовании, мы обнаружили повышение уровня E2 в митохондриях редких типов рака, более выраженное при серозном раке, и равное повышение уровня P4. Данные, полученные на митохондриях клеток опухоли эндометрия матки, согласуются с результатами Irwin R. W. и соавт. [17], что позволяет предположить повышение функциональной активности митохондрий, проявляющееся в активации дыхания и ингибировании митохондриального апоптоза. Локализация RE α , RE β и прогестерона внутри митохондрий обеспечивает дополнительные механизмы их регуляции.

Существует три основных эстрогена, из которых эстрадиол считается самым мощным, т.е. обладает самым высоким сродством к рецепторам эстрогенов и является преобладающим эстрогеном в организме женщин в менопаузе. Эстрон и эстриол – эстрогены с более низким сродством к рецепторам эстрогенов. Считается, что эстриол в основном вырабатывается плацентой, хотя может синтезироваться из андрогенных предшественников в зависимости от экспрессии ароматазы CYP19 в тканях, однако физиологическая роль эстриола вне беременности в настоящее время не определена [18]. Известно также, что эстриол может образовываться из эстрона и эстрадиола, но не может ферментативно метаболизироваться «обратно» в эстрадиол, эстрон, тестостерон и прогестерон, поскольку в настоящее время не существует известного пути его превращения в другие

типы стероидов [19]. Полагают, что в физиологических условиях эстриол проявляет преимущественное сродство к RE β , а не к RE α [20].

Основным результатом нашего исследования является значительное повышение содержания эстриола в митохондриях CPЭ и СКРЭ, что согласуется с нашими предыдущими данными о нарушении локального гормонального равновесия при этих типах рака, характеризующемся не классическим для эндометрия доминированием эстрадиола, а аномально высокими уровнями эстриола [21]. RE α и RE β были найдены в митохондриях различных типов клеток, где они связываются с мтДНК и участвуют в экспрессии митохондриальных генов и белков дыхательной цепи, индуцированных E2, что указывает на роль этих рецепторов в регуляции энергетики [22]. Связывание рецепторов эстрогенов как с ядерной, так и с мтДНК обеспечивает скоординированный ответ ядерного и митохондриального генома на воздействие эстрогенов. RE α также опосредованно взаимодействует с ядерной ДНК через белок-белковое взаимодействие с другими факторами транскрипции, связанными с ДНК [7].

В контексте литературы, предполагающей избирательное сродство эстриола к RE β [20], наша находка получает важное функциональное объяснение. Мы обнаружили, что соотношение RE β /RE α в митохондриях CPЭ и СКРЭ в 2 и 1,8 раза выше, соответственно, чем в интактном эндометрии. Поскольку высокое соотношение RE β /RE α ассоциировано с подавлением апоптоза, усилением пролиферации и высвобождением провоспалительных цитокинов [23], можно предположить, что аномально высокий уровень эстриола через активацию RE β -зависимых путей вносит вклад в поддержание пролиферативного и анти-апоптотического статуса этих опухолей, объясняя их агрессивное поведение. В работе Han S. J. и соавт. сообщалось, что увеличение RE β в нормальных клетках эндометрия значительно увеличивало клеточную пролиферацию, высвобождение провоспалительных цитокинов вместе со снижением выраженности апоптоза [23]. Вероятно, обнаруженное нами повышение уровня RE β в митохондриях редких типов рака, особенно при CPЭ, связано с такими особенностями, как быстрый рост и метастазирование. Кроме того, RE β модулирует функцию митохондрий посредством ядерного респираторного фактора-1 – NRF1 и регулирует базовую экспрессию супероксиддисмутазы 2 для минимизации окислительного стресса, а также регулирует экспрессию матриксной металлопротеиназы 1 для ремоделирования ткани, инвазии клеток и их роста [24].

Помимо смещения баланса эстрогеновых рецепторов, мы обнаружили значительное повышение уровней андрогеновых и прогестероновых рецепто-

ров на фоне значимого, но не большого увеличения концентраций прогестерона и тестостерона в митохондриях, выделенных из опухолей СРЭ и СКРЭ. Это указывает на то, что рецепторы могут играть самостоятельную, возможно, лиганд-независимую роль в митохондриях редких форм РЭ. Например, Yin L. и соавт. было показано, что избыточное накопление митохондриального рецептора андрогена может подавлять дыхание [25], однако в нашем случае это потенциально негативное влияние может нивелироваться мощной активацией RE-зависимых сигнальных путей, направленных на усиление энергетического метаболизма, как это было продемонстрировано в других моделях [17].

Важным аспектом нашего исследования является обнаружение почти двукратного повышения уровня холестерина и кортизола в митохондриях опухолей редких форм РЭ. Несмотря на ограниченное количество холестерина во внутренней митохондриальной мембране, метаболизм холестерина играет важную физиологическую роль, выступая в качестве предшественника для синтеза стероидных гормонов в стероидогенных тканях. Накопление холестерина в митохондриях выше физиологического уровня оказывает негативное влияние на функцию митохондрий посредством нескольких механизмов, включая ограничение важнейших антиоксидантных механизмов защиты, таких как цикл восстановления митохондриального глутатиона, повышенное образование АФК и последующую окислительную модификацию кардиолипина, а также нарушение сборки суперкомплексов дыхательной цепи переноса электронов [12, 26]. Однако мы не обнаружили признаков тотальной окислительной дисфункции, что, вероятно, объясняется значительным повышением уровня митохондриального глутатиона. Объяснение этому парадоксу можно найти в исследовании на модели гепатоцеллюлярной карциномы, в котором было показано, что, несмотря на накопление холестерина и вызванное им снижение текучести мембран, высокий уровень глутатиона меняет его функцию с проапоптотической на антиапоптотическую. Это происходит за счет стабилизации окислительного статуса и блокады апоптоза, опосредованной стабилизацией индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) [27]. Таким образом, мы предполагаем, что в СРЭ и СКРЭ имеет место аналогичная адаптация, позволяющая опухолевым клеткам избегать митохондриально-опосредованной гибели. В условиях высокого уровня глутатиона накопление митохондриального холестерина, которое обычно запускает апоптоз, напротив, способствует выживанию клеток. Это происходит благодаря стабилизации окислительного статуса мембранных белков, в то время как само по себе

накопление холестерина снижает текучесть мембран и нарушает процесс апоптоза. В целом, конечный эффект митохондриального холестерина – проапоптотический или антиапоптотический – по-видимому, зависит от уровня глутатиона и состояния процесса перекисного окисления кардиолипидов [12].

Фундаментальные механизмы стероидогенеза схожи во всех стероидогенных клетках, особенно на начальных этапах в митохондриях. Например, домен START, отвечающий за опосредованный белком транспорт холестерина в митохондрии и его превращение в прегненолон с помощью фермента P450_{ssc}, сохраняется во всех стероидогенных клетках. Фермент P450_{ssc} локализуется на внутренней мембране митохондрий, что делает митохондрии необходимыми для стероидогенеза. Такая разница в уровнях стероидных гормонов в организме может объяснять, почему структура, количество и распределение митохондрий существенно различаются в стероидогенных клетках [28].

Известно, что дефицит кортизола связан с вариантами в генах стероидогенного белка острой регуляции STAR, который транспортирует холестерин в митохондрии, и окислительно-восстановительного партнера P450-оксидоредуктазы [29]. Повышение уровня кортизола, с одной стороны, может объяснять накопление холестерина как исходного вещества для синтеза стероидных гормонов. С другой стороны, известно, что глюкокортикоиды подавляют процесс митофагии и образование новых митохондрий [30]. Это потенциально может способствовать накоплению дисфункциональных митохондрий, которые сохраняют способность вырабатывать энергию, но невосприимчивы к сигналам, запускающим апоптоз. Данное предположение требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы относительно особенностей митохондриального метаболизма при СРЭ и СКРЭ: оба типа опухолей характеризуются формированием уникальной гормональной среды в митохондриях, определяемой не классическим эстрадиолом, а аномально высоким уровнем эстриола; выявленное значительное увеличение соотношения RE β /RE α , потенциально усиленное лигандом эстриола, может опосредовать такие черты агрессивности, как усиленная пролиферация, подавление апоптоза и воспалительная активация. Установлены различия в активации гормональных сигнальных путей: СРЭ демонстрирует более выраженную эстрогеновую и андрогеновую сигнализацию, тогда как для СКРЭ характерна повышенная прогестероновая сигнализа-

ция. Эти различия могут влиять на их биологическое поведение и ответ на терапию. Повышение уровней рецепторов андрогенов и прогестерона при отсутствии адекватного роста концентраций соответствующих гормонов указывает на возможную лиганд-независимую роль этих рецепторов в митохондриях изучаемых опухолей. Ключевым наблюдением стало накопление холестерина и кортизола в митохондриях опухолевых клеток на фоне компенсаторного повы-

шения уровня глутатиона. Это позволяет предположить, что в данных опухолях формируется адаптивный механизм, который, с одной стороны, может поддерживать синтез стероидов (стероидогенез), а с другой – переводит митохондрии в состояние, устойчивое к окислительному стрессу и апоптозу. Именно эта адаптивная перестройка метаболизма, а не классическая дисфункция, может обуславливать резистентность к терапии.

Список источников

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol.* 2017 Feb;144(2):243–249. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.010>
3. Zannoni GF, Santoro A, Angelico G, Spadola S, Arciuolo D, Valente M, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium: an immunohistochemical and molecular analysis of 45 cases. *Hum Pathol.* 2019 Oct;92:10–17. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.06.005>
4. Spinelli JB, Haigis MC. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nat Cell Biol.* 2018 Jul;20(7):745–754. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0124-1>
5. Thomas JL, Bose HS. Regulation of human 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type-2 (3βHSD2) by molecular chaperones and the mitochondrial environment affects steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Jul;151:74–84. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2014.11.018>
6. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011 Feb;32(1):81–151. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013> Epub 2010 Nov 4. Erratum in: *Endocr Rev.* 2011 Aug;32(4):579.
7. Ventura-Clapier R, Piquereau J, Veksler V, Garnier A. Estrogens, Estrogen Receptors Effects on Cardiac and Skeletal Muscle Mitochondria. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Aug 14;10:557. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00557>
8. Hu C, Shu L, Huang X, Yu J, Li L, Gong L, et al. OPA1 and MICOS Regulate mitochondrial crista dynamics and formation. *Cell Death Dis.* 2020 Oct 31;11(10):940. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03152-y>
9. Bajpai P, Koc E, Sonpavde G, Singh R, Singh KK. Mitochondrial localization, import, and mitochondrial function of the androgen receptor. *J Biol Chem.* 2019 Apr 19;294(16):6621–6634. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.006727>
10. Zhang T, Chu Y, Wang Y, Wang Y, Wang J, Ji X, Zhang G, Shi G, Cui R, Kang Y. Testosterone deficiency worsens mitochondrial dysfunction in APP/PS1 mice. *Front Aging Neurosci.* 2024 May 1;16:1390915. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1390915>
11. Goicoechea L, Conde de la Rosa L, Torres S, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Mitochondrial cholesterol: Metabolism and impact on redox biology and disease. *Redox Biol.* 2023 May;61:102643. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102643>
12. Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., и др. Содержание апоптоз индуцирующего фактора (AIF) в митохондриях клеток опухоли у больных колоректальным раком. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2025;6(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-2>
13. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;26(1–1):22–28.
14. Гуреев А. П., Кокина А. В., Сыромятникова М. Ю., Попов В. Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мыши. *Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация.* 2015;4:61–65.
15. Menazza S, Murphy E. The Expanding Complexity of Estrogen Receptor Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2016 Mar 18;118(6):994–1007. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.305376>
16. Beikoghli Kalkhoran S, Kararigas G. Oestrogenic Regulation of Mitochondrial Dynamics. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 20;23(3):1118. <https://doi.org/10.3390/ijms23031118>
17. Irwin RW, Yao J, Hamilton RT, Cadenas E, Brinton RD, Nilsen J. Progesterone and estrogen regulate oxidative metabolism in brain mitochondria. *Endocrinology.* 2008 Jun;149(6):3167–3175. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1227>
18. Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future. *Vitam Horm.* 2018;108:1–28. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.02.002>
19. Kolokythas A, Betschart C, Wunder D, Janka H, Stute P. Impact of vaginal estriol on serum hormone levels: a systematic review. *Climacteric.* 2024 Apr;27(2):137–153. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2287624>

20. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist*. 2020 Dec;25(12):e1846–1854. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0417>
21. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Меньшенина А. П., Моисеенко Т. И., Рогозин М. А., Погорелова Ю. А., и др. Особенности локального гормонального фона у больных с редкими формами рака эндометрия. *Исследования и практика в медицине*. 2024;11(4):23–35. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-2>
22. Klinge KM. Estrogens regulate mitochondrial life and death. *J. Bioenerg Biomembr*. 2017 Aug;49(4):307–324. <https://doi.org/10.1007/s10863-017-9704-1>
23. Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, et al. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell*. 2015 Nov 5;163(4):960–974. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.034>
24. Thaler JD, Achari Y, Lu T, Shreve NG, Hart DA. Estrogen receptor beta and its truncated variants enhance expression of transfected MMP-1 promoter constructs in response to specific mechanical loading. *Biol. Sex Differ*. 2014 Sep 27;5:14. <https://doi.org/10.1186/s13293-014-0014-6>
25. Yin L, Luo M, Wang R, Ye J, Wang S. Mitochondria in sex hormone-induced energy metabolism disorders in men and women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 20;12:749451. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749451>
26. Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Немашкалова Л. А., Нескубина И. В., и др. Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в миоме матки и в эндометриальной аденокарциноме в зависимости от ее степени дифференцировки. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2025;6(1):50–59. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-6>
27. Baulies A, Montero J, Matías N, Insausti N, Terrones O, Basañez G, et al. The 2-oxoglutarate carrier promotes liver cancer by sustaining mitochondrial GSH despite cholesterol loading. *Redox Biol*. 2018 Apr;14:164–177. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.022>
28. Bassi G, Sidhu SK, Mishra S. The Expanding Role of Mitochondria, Autophagy and Lipophagy in Steroidogenesis. *Cells*. 2021 Jul 22;10(8):1851. <https://doi.org/10.3390/cells10081851>
29. Pignatti E, Flück CE. Adrenal cortex development and related disorders leading to adrenal insufficiency. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 May 1;527:111206. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111206>
30. Choi GE, Han HJ. Glucocorticoid impairs mitochondrial quality control in neurons. *Neurobiol Dis*. 2021 May;152:105301. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105301>

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol*. 2017 Feb;144(2):243–249. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.010>
3. Zannoni GF, Santoro A, Angelico G, Spadola S, Arciuolo D, Valente M, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium: an immunohistochemical and molecular analysis of 45 cases. *Hum Pathol*. 2019 Oct;92:10–17. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.06.005>
4. Spinelli JB, Haigis MC. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nat Cell Biol*. 2018 Jul;20(7):745–754. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0124-1>
5. Thomas JL, Bose HS. Regulation of human 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type-2 (β HSD2) by molecular chaperones and the mitochondrial environment affects steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Jul;151:74–84. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.11.018>
6. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*. 2011 Feb;32(1):81–151. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013> Epub 2010 Nov 4. Erratum in: *Endocr Rev*. 2011 Aug;32(4):579.
7. Ventura-Clapier R, Piquereau J, Veksler V, Garnier A. Estrogens, Estrogen Receptors Effects on Cardiac and Skeletal Muscle Mitochondria. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Aug 14;10:557. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00557>
8. Hu C, Shu L, Huang X, Yu J, Li L, Gong L, et al. OPA1 and MICOS Regulate mitochondrial crista dynamics and formation. *Cell Death Dis*. 2020 Oct 31;11(10):940. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03152-y>
9. Bajpai P, Koc E, Sonpavde G, Singh R, Singh KK. Mitochondrial localization, import, and mitochondrial function of the androgen receptor. *J Biol Chem*. 2019 Apr 19;294(16):6621–6634. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.006727>
10. Zhang T, Chu Y, Wang Y, Wang Y, Wang J, Ji X, Zhang G, Shi G, Cui R, Kang Y. Testosterone deficiency worsens mitochondrial dysfunction in APP/PS1 mice. *Front Aging Neurosci*. 2024 May 1;16:1390915. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1390915>

11. Goicoechea L, Conde de la Rosa L, Torres S, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Mitochondrial cholesterol: Metabolism and impact on redox biology and disease. *Redox Biol.* 2023 May;61:102643. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102643>
12. Kit OI, Frantsiyants EM, Ilchenko SA, Bandovkina VA, Neskubina IV, Shikhlyarova AI, et al. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) content in tumor cell mitochondria from colorectal cancer patients. *South Russian Journal of Cancer.* 2025;6(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-2>
13. Egorova MV, Afanasiev SA. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: Modern methodical approaches. *Siberian Medical Journal.* 2011;26(1–1):22–28. (In Russ.).
14. Gureev AP, Kokina AV, Syromyatnikov MYu, Popov VN. Optimization of methods for the mitochondria isolation from different mice tissues. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2015;4:61–65. (In Russ.).
15. Menazza S, Murphy E. The Expanding Complexity of Estrogen Receptor Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2016 Mar 18;118(6):994–1007. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.305376>
16. Beikoghli Kalkhoran S, Kararigas G. Oestrogenic Regulation of Mitochondrial Dynamics. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 20;23(3):1118. <https://doi.org/10.3390/ijms23031118>
17. Irwin RW, Yao J, Hamilton RT, Cadenas E, Brinton RD, Nilsen J. Progesterone and estrogen regulate oxidative metabolism in brain mitochondria. *Endocrinology.* 2008 Jun;149(6):3167–3175. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1227>
18. Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future. *Vitam Horm.* 2018;108:1–28. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.02.002>
19. Kolokythas A, Betschart C, Wunder D, Janka H, Stute P. Impact of vaginal estriol on serum hormone levels: a systematic review. *Climacteric.* 2024 Apr;27(2):137–153. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2287624>
20. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist.* 2020 Dec;25(12):e1846–1854. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0417>
21. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Menshenina AP, Moiseenko TI, Rogozin MA, Pogorelova YuA, et al. Tumor and peritumoral tissue hormonal background features in patients with rare types of endometrial cancer. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.).* 2024;11(4):23–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-2>
22. Klinge KM. Estrogens regulate mitochondrial life and death. *J. Bioenerg Biomembr.* 2017 Aug;49(4):307–324. <https://doi.org/10.1007/s10863-017-9704-1>
23. Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, et al. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell.* 2015 Nov 5;163(4):960–974. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.034>
24. Thaler JD, Achari Y, Lu T, Shreve NG, Hart DA. Estrogen receptor beta and its truncated variants enhance expression of transfected MMP-1 promoter constructs in response to specific mechanical loading. *Biol. Sex Differ.* 2014 Sep 27;5:14. <https://doi.org/10.1186/s13293-014-0014-6>
25. Yin L, Luo M, Wang R, Ye J, Wang S. Mitochondria in sex hormone-induced energy metabolism disorders in men and women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 20;12:749451. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749451>
26. Surikova EI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Nemashkalova LA, Neskubina IV, et al. Free radical oxidation and anti-oxidant defense in uterine myoma and endometrioid adenocarcinoma depending on its degree of differentiation. *South Russian Journal of Cancer.* 2025;6(1):50–59. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-6>
27. Baulies A, Montero J, Matías N, Insausti N, Terrones O, Basañez G, et al. The 2-oxoglutarate carrier promotes liver cancer by sustaining mitochondrial GSH despite cholesterol loading. *Redox Biol.* 2018 Apr;14:164–177. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.022>
28. Bassi G, Sidhu SK, Mishra S. The Expanding Role of Mitochondria, Autophagy and Lipophagy in Steroidogenesis. *Cells.* 2021 Jul 22;10(8):1851. <https://doi.org/10.3390/cells10081851>
29. Pignatti E, Flück CE. Adrenal cortex development and related disorders leading to adrenal insufficiency. *Mol Cell Endocrinol.* 2021 May 1;527:111206. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111206>
30. Choi GE, Han HJ. Glucocorticoid impairs mitochondrial quality control in neurons. *Neurobiol Dis.* 2021 May;152:105301. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105301>

Информация об авторах:

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

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, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

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, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, WoS ResearcherID: AAG-8748-2019

Меньшенина Анна Петровна – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения 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, Author ID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>, eLibrary SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Озеркова Елена Александровна – врач-онколог клинико-диагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8658-8902>, eLibrary SPIN: 8708-7013, AuthorID: 1277468

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

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

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, eLibrary SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Рогозин Марк Андреевич – аспирант отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, eLibrary SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Information about authors:

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

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, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

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

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

Tatiana I. Moiseenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Department of Reproductive System Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>, eLibrary SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Elena A. Ozerkova – oncologist, Clinical Diagnostic Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8658-8902>, eLibrary SPIN: 8708-7013, AuthorID: 1277468

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

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

Nataliya D. Cheryarina – laboratory assistant at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, eLibrary SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Mark A. Rogozin – graduate student, Section of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, eLibrary SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Участие авторов:

Франциянц Е. М. – написание текста, анализ и интерпретация результатов;
Бандовкина В. А. – научное редактирование;
Сурикова Е. И. – анализ и интерпретация результатов;
Меньшенина А. П. – научное редактирование;
Моисеенко Т. И. – анализ и интерпретация результатов;
Озеркова Е. А. – анализ и интерпретация результатов;
Нескубина И. В. – научное редактирование;
Шихлярова А. И. – научное редактирование;
Черярина Н. Д. – выполнение РИА, редактирование рукописи, оформление библиографии;
Рогозин М. А. – анализ и интерпретация результатов.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – manuscript writing, analysis and interpretation of the results;
Bandovkina V. A. – scientific editing;
Surikova E. I. – analysis and interpretation of the results;
Menshenina A. P. – scientific editing;
Moiseenko T. I. – analysis and interpretation of the results;
Ozerkova E. A. – analysis and interpretation of the results;
Neskubina I. V. – scientific editing;
Shikhlyarova A. I. – scientific editing;
Cheryarina N. D. – radioimmunoassay (RIA), manuscript editing, reference formatting;
Rogozin M. A. – analysis and interpretation of the results.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Роль маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса (ММР-2 и ТИМР-1) в прогнозировании прогрессирования хронической болезни почек после лапароскопической резекции почки

А. И. Тарасенко^{1✉}, А. Д. Каприн^{2,3,4}, А. А. Курбанов¹, Д. В. Чиненов¹,
Я. Н. Чернов¹, Д. Н. Хотько⁵

¹ Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

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

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

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

⁵ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Российская Федерация

✉ tar-art@yandex.ru

Аннотация

Резекция почки является методом выбора при лечении локализованных форм почечно-клеточного рака. После органосохраняющего вмешательства в почечной ткани развиваются процессы ремоделирования внеклеточного матрикса, регулируемые балансом матриксных металлопротеиназ (ММР) и их тканевых ингибиторов (ТИМР). Традиционная оценка функции почек по уровню сывороточного креатинина не отражает локальные тканевые процессы.

Цель исследования. Оценить динамику уровней и взаимосвязь ТИМР-1, ММР-2 и сывороточного креатинина у пациентов с почечно-клеточным раком после лапароскопической резекции почки, а также определить их связь с прогрессированием хронической болезни почек (ХБП).

Пациенты и методы. В проспективное исследование включены 633 пациента с локализованным почечно-клеточным раком, перенесших лапароскопическую резекцию или энуклеацию почки. Уровни ТИМР-1 и ММР-2 определяли методом иммуноферментного анализа, креатинина – кинетическим колориметрическим методом до операции на 7-е и 30-е сутки, через 12 и 24 мес. Анализ прогрессирования ХБП выполнен в подгруппе пациентов с полным 24-месячным наблюдением ($n = 119$). Прогрессирование определяли как переход на более высокую стадию ХБП. Выполнены корреляционный анализ, подгрупповой анализ и многофакторное логистическое моделирование с ROC-анализом.

Результаты. Выявлено транзиторное повышение ТИМР-1 к 7-м суткам. ММР-2 характеризовалась выраженной вариабельностью с пиком медианных значений к 1-му месяцу ($p < 0,05$). Обнаружена слабая положительная корреляция между ТИМР-1 и ММР-2 на 7-е сутки ($r = 0,10$; $p = 0,012$). Связь маркеров с креатинином отсутствовала ($p > 0,05$). Через 24 мес. более высокий уровень ТИМР-1 ассоциировался с прогрессированием ХБП (OR = 3,6; 95 % ДИ 1,5–8,7; $p = 0,004$). AUC модели составила 0,81.

Заключение. Маркеры ММР-2 и ТИМР-1 отражают особенности послеоперационного тканевого ремоделирования и не коррелируют с динамикой сывороточного креатинина. Повышенный ТИМР-1 в отдаленном периоде ассоциирован с прогрессированием ХБП и обладает прогностическим потенциалом.

Ключевые слова:

биомаркеры, лапароскопическая резекция почки, матриксные металлопротеиназы, почечно-клеточный рак, хроническая болезнь почек, сывороточный креатинин, тканевые ингибиторы металлопротеиназ

Для цитирования: Тарасенко А. И., Каприн А. Д., Курбанов А. А., Чиненов Д. В., Чернов Я. Н., Хотько Д. Н. Роль маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса (ММР-2 и ТИМР-1) в прогнозировании прогрессирования хронической болезни почек после лапароскопической резекции почки. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(1): 44-54. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-4> EDN: FTIXZE

Для корреспонденции: Тарасенко Артем Игоревич – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 119992, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1

E-mail: tar-art@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, eLibrary SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». От всех участников исследования было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: 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 30.01.2026; одобрена после рецензирования 27.02.2026; принята к публикации 10.03.2026.

© Тарасенко А. И., Каприн А. Д., Курбанов А. А., Чиненов Д. В., Чернов Я. Н., Хотько Д. Н., 2026

The role of extracellular matrix remodeling markers (MMP-2 and TIMP-1) in predicting chronic kidney disease progression after partial laparoscopic nephrectomy

A. I. Tarasenko¹✉, A. D. Kaprin^{2,3,4}, A. A. Kurbanov¹, D. V. Chinenov¹, Ya. N. Chernov¹, D. N. Khotko⁵

¹ Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

³ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

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

⁵ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

✉ tar-art@yandex.ru

Abstract

Partial nephrectomy is the treatment of choice for localized renal cell carcinoma. Following organ-sparing surgery, extracellular matrix remodeling processes develop in renal tissue and are regulated by the balance between matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs). Conventional assessment of renal function based on serum creatinine levels does not reflect local tissue remodeling processes.

Purpose of the study. To evaluate the dynamics and interrelationship of TIMP-1, MMP-2, and serum creatinine levels in patients with renal cell carcinoma after partial laparoscopic nephrectomy, and to determine their association with progression of chronic kidney disease (CKD).

Patients and methods. This prospective study included 633 patients with localized renal cell carcinoma who underwent partial laparoscopic nephrectomy or tumor enucleation. TIMP-1 and MMP-2 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and serum creatinine was determined by a kinetic colorimetric method preoperatively, on postoperative days 7 and 30, and at 12 and 24 months.

Analysis of CKD progression was performed in a subgroup of patients with complete 24-month follow-up ($n = 119$). CKD progression was defined as transition to a higher CKD stage. Correlation analysis, subgroup analysis, and multivariable logistic regression modeling with ROC analysis were performed.

Results. A transient increase in TIMP-1 levels was observed by postoperative day 7. MMP-2 demonstrated marked variability, with a peak in median values at 1 month ($p < 0.05$). A weak positive correlation between TIMP-1 and MMP-2 was detected on day 7 ($r = 0.10$; $p = 0.012$). No significant association was found between these markers and serum creatinine levels ($p > 0.05$).

At 24 months, higher TIMP-1 levels were independently associated with CKD progression (OR = 3.6; 95 % CI 1.5–8.7; $p = 0.004$). The model demonstrated good predictive performance with an AUC of 0.81.

Conclusion. MMP-2 and TIMP-1 reflect specific features of postoperative extracellular matrix remodeling and do not correlate with serum creatinine dynamics. Elevated TIMP-1 levels in the late postoperative period are associated with CKD progression and demonstrate prognostic potential.

Keywords:

biomarkers, partial laparoscopic nephrectomy, matrix metalloproteinases, renal cell carcinoma, chronic kidney disease, serum creatinine, tissue inhibitors of metalloproteinases

For citation: Tarasenko A. I., Kaprin A. D., Kurbanov A. A., Chinenov D. V., Chernov Ya. N., Khotko D. N. The role of extracellular matrix remodeling markers (MMP-2 and TIMP-1) in predicting chronic kidney disease progression after partial laparoscopic nephrectomy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(1): 44-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-4> EDN: FTIXZE

For correspondence: Artem I. Tarasenko – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Innovation Development, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
Address: 2/1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119992, Russian Federation
E-mail: tar-art@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, eLibrary SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

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 protocol was approved by the Local Ethics Committee of the First Moscow State Medical University (Sechenov University). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: 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 30.01.2026; approved after reviewing 28.02.2026; accepted for publication 10.03.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Почечно-клеточный рак (ПКР) – злокачественная опухоль паренхимы почки, составляющая около 2 % всех выявленных случаев рака и смертей от онкологических заболеваний в мире, с тенденцией к дальнейшему росту этих показателей. В 2019 г. во всем мире зарегистрировано примерно 1,87 млн случаев (95 % ДИ: 1,73–2,03), с ежегодной заболеваемостью около 372 тыс. новых пациентов. Случайные находки остаются основной формой диагностики ПКР, и, несмотря на новые возможности в лечении, на поздних стадиях заболевания прогноз неблагоприятный.

Одним из ключевых векторов развития современной биомедицины выступает выявление универсальных биомаркеров, создающих предпосылки для формирования объективных подходов к хирургической тактике при лечении ПКР, в том числе для достижения оптимального соотношения между онкологической радикальностью и сохранением максимального объема функционирующей паренхимы почки [1, 2].

Хирургическое лечение пациентов с опухолью почки сопровождается выраженными воспалительно-репаративными процессами, в основе которых лежит ремоделирование внеклеточного матрикса. Данные процессы играют ключевую роль в восстановлении структуры тканей, и дисбаланс этих процессов может способствовать развитию фиброза и хронического повреждения почек [1–3]. Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство ферментов, обеспечивающих деградацию компонентов внеклеточного матрикса, тогда как тканевые ингибиторы металлопротеиназ регулируют их активность и предотвращают избыточный протеолиз [4–6]. Среди них особое значение имеют MMP-2 и TIMP-1, активно вовлеченные в процессы репарации, воспаления и фиброза почечной ткани [7, 8]. Ряд экспериментальных и клинических исследований указывает на участие MMP-2 в формировании тубулоинтерстициального фиброза и прогрессировании хронической болезни почек, а повышение TIMP-1 рассматривается как фактор, ограничивающий деструкцию тканей, но одновременно потенциально способствующий фиброзу при длительной активации [3, 9, 10]. При этом большинство работ посвящено либо экспериментальным моделям, либо отдельным клиническим состояниям, тогда как данные о динамике этих маркеров в послеоперационном периоде остаются ограниченными. Оценка функционального состояния почек в клинической практике традиционно основывается на уровне креатинина сыворотки, который отражает системную функцию органа, но не позволяет судить о локальных процессах тканевого ремоделирова-

ния [2, 10]. В связи с этим представляет интерес комплексный анализ маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса в сопоставлении с показателями функции почек в различные сроки после хирургического вмешательства. Таким образом, изучение динамики системы MMP-2/TIMP-1 в периоперационном и отдаленном периодах является актуальным направлением, способствующим более глубокому пониманию механизмов послеоперационной адаптации тканей после лапароскопических резекций новообразований почек.

Цель исследования: оценить динамику уровней и взаимосвязь TIMP-1, MMP-2 и сывороточного креатинина у пациентов с ПКР после лапароскопической резекции почки, а также определить их связь с прогрессированием хронической болезни почек (ХБП).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные 633 пациентов с опухолью почки и клинической стадией T1–3aNOMO, получавших хирургическое лечение в Университетской клинической больнице № 1 им. С. П. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России за период с 2016 по 2021 гг. в объеме резекции почки. В рамках исследования проводилась оценка интраоперационного, раннего послеоперационного и отдаленного периодов.

Исследование проведено на базе НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- опухоль почки cT1–T3a;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии исключения из исследования:

- наличие в анамнезе оперативных вмешательств на почках;
- метастатический рак почки;
- наличие интрасинусных опухолевых образований;
- пациенты с исходной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²;
- пациенты, находящиеся на поддерживающей заместительной почечной терапии или с ОПП до оперативного вмешательства;
- наличие в анамнезе трансплантации органов с последующим длительным приемом гормональной терапии;
- активное инфекционное заболевание (ВИЧ, гепатиты), требующее систематического приема лекарственных препаратов.

У всех пациентов, включенных в исследование, были проанализированы исходные клинико-анамнестические характеристики, оценивалась распространенность опухолевого процесса. Проведена оценка интраоперационных параметров и осложнений, в том числе продолжительность оперативного вмешательства в целом и тепловой ишемии в частности, а также объем кровопотери. Проанализировано течение раннего послеоперационного и госпитального периодов. Нефрометрический индекс оценивался по шкале RENAL.

Исходная функция почек оценивалась у всех пациентов: в предоперационном периоде определялся уровень сывороточного креатинина и выполнялась динамическая нефросцинтиграфия с отдельным аппаратным расчетом нормализованной с учетом поверхности тела СКФ.

Образцы крови выбранных биомаркеров и уровня креатинина были получены у пациентов до вмешательства и через 7 сут., 30 сут., 12 мес. и 24 мес. после него.

Определение концентраций TIMP-1 и MMP-2 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов реагентов, предназначенных для количественного определения соответствующих биомаркеров.

Забор венозной крови осуществляли в утренние часы натощак. Образцы крови центрифугировали при стандартных условиях для получения сыворотки, которую хранили при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до момента проведения анализа. Повторные циклы замораживания и размораживания не допускались.

Имуноферментный анализ выполняли в соответствии с инструкциями производителя наборов. Оптическую плотность измеряли на микропланшетном фотометре при длине волны 450 нм. Концентрации TIMP-1 и MMP-2 рассчитывали по калибровочным кривым, построенным с использованием стандартных образцов.

Определение уровня креатинина сыворотки крови проводили с использованием кинетического колориметрического метода на автоматическом биохимическом анализаторе.

Ретроспективно в рамках данного исследования из массива данных были отобраны пациенты с T1a-bNOMO ($n = 119$ пациентов), у которых были получены данные по всем контрольным точкам маркеров и уровня СКФ и разделены на 2 группы по наличию или отсутствию прогрессирования ХБП через 2 года после оперативного вмешательства.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась с использованием прикладного программного обеспечения Statistica v6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 19.0 for

Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel. Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических методов в связи с ненормальным распределением показателей. Количественные показатели с распределением, отличным от нормального, описывались в виде медианы и межквартильного размаха «Me [Q25 %; Q75 %]». Для сравнения показателей в динамике применяли критерий Фридмана с последующим парным сравнением с использованием критерия Уилкоксона с поправкой Бонферрони. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки факторов, ассоциированных с прогрессированием хронической болезни почек, использовали многофакторную логистическую регрессионную модель с расчетом отношения шансов (OR) и 95 % доверительных интервалов (95 % ДИ). Дискриминирующую способность модели оценивали методом ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC).

Пропущенные значения исключались попарно для каждой временной точки. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены данные 633 пациентов с опухолью почки и клинической стадией T1–3aNOMO. Средний возраст составил $55,85 \pm 12,22$ лет, медиана – $55,0 [47,0; 63,0]$ лет, с диапазоном значений от 27 до 98 лет. По половому составу выборки отмечалось преобладание мужчин – 76,0 % ($n = 481$), тогда как доля женщин составила 24,0 % ($n = 152$). Среди пациентов с ПКР отмечалась высокая распространенность коморбидной патологии. Гипертоническая болезнь наблюдалась у 51,9 % ($n = 329$) пациентов, сахарный диабет – у 34,1 % ($n = 226$), хроническая обструктивная болезнь легких – у 20,6 % ($n = 130$). Избыточная масса тела с ожирением (ИМТ $> 40\text{ кг/м}^2$) выявлена у 22,4 % ($n = 142$) обследованных. Наиболее распространенным модифицируемым фактором риска являлось курение, которое отмечалось у 75,2 % ($n = 476$) пациентов.

По исходной стадии ХБП у пациентов с ПКР большинство имели 2-ю стадию ХБП – 66,4 % ($n = 440$), а 3а стадию – 30,8 % ($n = 205$). Пациенты с 1-й стадией составили лишь 1,7 % ($n = 11$), а с 3b стадией – 1,1 % ($n = 7$). Таким образом, преобладали пациенты с умеренным снижением функции почек (2–3а стадии), что отражает наличие исходных изменений почечной функции, характерных для лиц с онкоурологической патологией и множественными метаболическими факторами риска.

Преобладали пациенты с клинической стадией T2a, составлявшие 57,3 % ($n = 363$) от числа обследо-

ванных. Пациенты со стадиями T1a и T1b составили соответственно 19,4 % ($n = 123$) и 18,4 % ($n = 117$). Доля больных с более распространенными стадиями заболевания была существенно ниже: T2b – 2,5 % ($n = 16$) и T3a – 2,2 % ($n = 14$). Подавляющее большинство пациентов имели локализованные формы опухоли (T1–T2a), что указывает на преимущественное включение в исследование больных, подвергшихся хирургическому лечению на относительно ранних стадиях опухолевого процесса.

У 61,6 % больных опухолевые поражения почечной паренхимы локализовались справа, у 38,4 % – слева.

Преобладали новообразования среднего сегмента (56,7 %), опухоли верхнего и нижнего сегмен-

тов почки имели место в 23,3 % и 20 % наблюдениях соответственно. Большинство резецируемых опухолей выходило за полюсную линию (60 %), в том числе в 25 % случаев выход составил более чем на 50 %. Медиана диаметра опухолевых очагов составила 3,41 [2,0; 5,2] см.

Всем пациентам выполнили лапароскопическую резекцию/энуклеацию почки. В 83,9 % ($n = 531$) случаев резекционный этап производили в условиях тепловой ишемии почечной паренхимы (путем временного пережатия почечной артерии), длительность которой в 149 (23,5 %) случаях составила в среднем более 20,0 [10,0; 32,0] мин. Резекция выполнена у 70 % ($n = 443$) больных, энуклеация – у 30 % ($n = 190$). Резекция элементов собирательной системы потребовалась в 15 % ($n = 96$) случаев. Для осуществления гемостаза формировались гемостатические швы, при необходимости дополнительно использовали электрокоагуляцию и тканевой герметик. Вскрытые элементы собирательной системы герметично ушивались.

Опухолевая инвазия собирательной системы диагностировалась в 2 % ($n = 12$) случаев. При этом ни у одного пациента после проведенного хирургического лечения не было радиологически определяемых опухолевых очагов.

Дополнительное противоопухолевое лечение не применялось ни в одном наблюдении. Осложнения по классификации Clavien – Dindo не превышали I класса во всех группах.

Динамика биомаркеров в послеоперационном периоде представлена на рис. 1–3.

На рис. 1 представлена выраженная межиндивидуальная вариабельность уровня MMP-2 на всех этапах

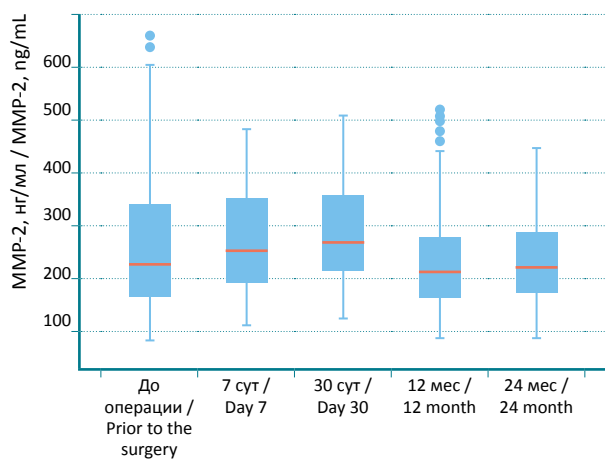


Рис. 1. Динамика уровня MMP-2 в сыворотке крови у пациентов после лапароскопической резекции почки

Fig. 1. Dynamics of serum MMP-2 levels in patients after partial laparoscopic nephrectomy

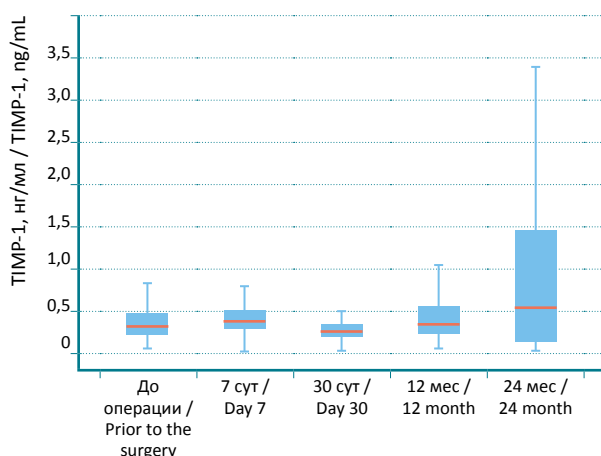


Рис. 2. Динамика уровня TIMP-1 в сыворотке крови у пациентов после лапароскопической резекции почки

Fig. 2. Dynamics of serum TIMP-1 levels in patients after partial laparoscopic nephrectomy

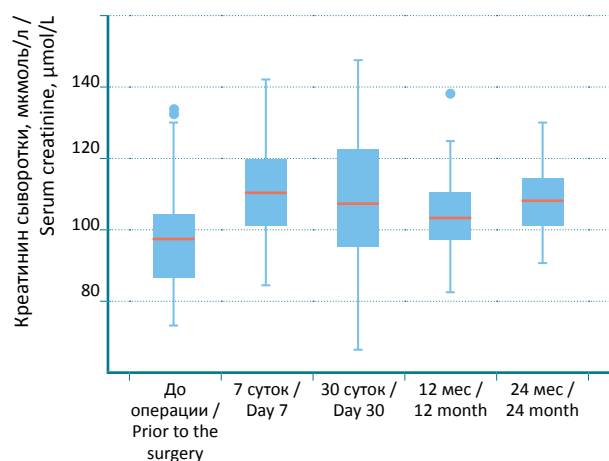


Рис. 3. Динамика уровня сывороточного креатинина у пациентов после лапароскопической резекции почки

Fig. 3. Dynamics of serum creatinine levels in patients after partial laparoscopic nephrectomy

наблюдения. В динамике показателя отмечается достижение максимальных медианных значений к 1-му месяцу после оперативного вмешательства; различия между исходным уровнем и значениями на 30-е сутки достигают статистической значимости (критерий Фридмана, $p < 0,05$), что соответствует фазе активного ремоделирования внеклеточного матрикса.

На рис. 2 показано транзитное смещение распределения TIMP-1 в сторону более высоких значений к 7-м суткам послеоперационного периода, сопровождающееся увеличением разброса индивидуальных значений. При этом статистически значимого монотонного тренда медианных значений TIMP-1 в динамике не выявлено ($p > 0,05$). В отдаленные сроки наблюдения (1 мес. и позднее) медианный уровень показателя стабилизируется, при сохранении отдельных выбросов.

На рис. 3 представлена динамика уровня сывороточного креатинина, характеризующаяся транзитным повышением показателя к 48 часам после оперативного вмешательства. Различия по сравнению с исходным уровнем являются статистически значимыми ($p < 0,05$), тогда как в последующие сроки наблюдения значения креатинина не демонстрируют статистически значимых отличий от предоперационного уровня ($p > 0,05$), что свидетельствует о нормализации и относительной стабильности показателя в отдаленном периоде.

Корреляционный анализ выполнен для раннего послеоперационного периода как наиболее патофизиологически значимого (7 дней для TIMP-1 и MMP-2, 48 часов для креатинина) (табл. 1).

В корреляционном анализе по методу Спирмена (r/p), выполненного для раннего послеоперационного периода (7-е сутки для TIMP-1 и MMP-2, 48 ч для креатинина сыворотки), выявлена слабая, но статистически значимая положительная корреляция между уровнями TIMP-1 и MMP-2 на 7-е сутки ($r = 0,10$; $p = 0,012$). Корреляции между маркерами ремоделирования (TIMP-1, MMP-2) и креатинином сыворотки на 48 ч не выявлено ($r = -0,00$; $p = 0,994$ для TIMP-1 – креатинин; $r = 0,07$; $p = 0,071$ для MMP-2 – креатинин), при этом связь между MMP-2 и креатинином носит лишь тенденциальный характер, не достигая статистической значимости. Полученные данные свидетельствуют о согласованной активации

локальных тканевых процессов ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, отражаемой синхронным повышением уровней TIMP-1 и MMP-2 в раннем послеоперационном периоде. В то же время отсутствие значимых корреляций с креатинином сыворотки подчеркивает, что изменения этого показателя характеризуют преимущественно системный функциональный ответ почек, не зависящий напрямую от локальной матриксной протеолизной активности.

Учитывая выраженную межиндивидуальную вариабельность маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса и отсутствие выраженных линейных корреляций с уровнем сывороточного креатинина, представляется целесообразным рассмотреть динамику показателей в контексте клинически значимого функционального исхода. В связи с этим был выполнен дополнительный подгрупповой анализ с разделением пациентов в зависимости от наличия прогрессирования ХБП.

В качестве критерия прогрессирования ХБП использовали переход на более высокую стадию заболевания в течение 24 мес. наблюдения. Пациенты были распределены на две группы: с прогрессированием ХБП и без признаков прогрессирования. Такой подход позволил оценить особенности динамики MMP-2 и TIMP-1 не только во временном аспекте, но и с учетом отдаленных функциональных исходов.

В подгрупповой анализ включены 119 пациентов с локализованным ПКР стадии T1a-bN0M0, перенесших лапароскопическую резекцию или энуклеацию почки и имевших полный набор данных по всем контрольным точкам наблюдения.

Медианный возраст пациентов составил 58,0 [52,0; 65,0] года. В исследуемой когорте преобладали мужчины – 90 (75,6 %), доля женщин составила 29 (24,4 %).

По исходной стадии ХБП большинство пациентов имели 2-ю стадию заболевания – 77 (64,7 %), у 41 (34,5 %) пациента диагностирована 3а стадия, и лишь у 1 (0,8 %) пациента отмечалась 3b стадия. Пациенты с более выраженным снижением функции почек в исследование не включались.

Таким образом, анализируемая подгруппа представляла собой клинически однородную когорту пациентов с локализованными формами ПКР и преимущественно сохраненной или умеренно сниженной

Таблица 1. Корреляционная связь между биомаркерами
Table 1. Correlation between biomarkers

Пара показателей / Parameter pair	<i>r</i>	<i>p</i>
TIMP-1 (7 дней) – MMP-2 (7 дней) / TIMP-1 (Day 7) – MMP-2 (Day 7)	0.10	0.012
TIMP-1 (7 дней) – Креатинин сыворотки (48 ч) / TIMP-1 (Day 7) – Serum creatinine (48 h)	-0.00	0.994
MMP-2 (7 дней) – Креатинин сыворотки (48 ч) / MMP-2 (Day 7) – Serum creatinine (48 h)	0.07	0.071

функцией почек, что позволило корректно оценить динамику маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса и их связь с отдаленными функциональными исходами.

В группу без прогрессирования ХБП вошли 87 пациентов, в группу с прогрессированием – 32 пациента.

Исходные уровни MMP-2, TIMP-1 и сывороточного креатинина статистически значимо не различались между группами ($p > 0,05$), что свидетельствует о сопоставимости пациентов до оперативного вмешательства.

В отдаленном периоде наблюдения выявлены различия в уровнях маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса. Через 24 мес. после операции у пациентов с прогрессированием ХБП медианные значения MMP-2 были выше по сравнению с группой без прогрессирования ($p = 0,021$). Аналогичная тенденция отмечена для TIMP-1, уровень которого также был статистически значимо выше в группе с прогрессированием ХБП ($p = 0,003$).

Кроме того, повышенные значения TIMP-1 ($> 1,0$ нг/мл) через 24 мес. значительно чаще реги-

стрировались у пациентов с прогрессированием ХБП по сравнению с пациентами без прогрессирования (53,1 % и 14,9 % соответственно, $p < 0,001$).

Динамика сывороточного креатинина также отличалась между группами: через 24 мес. уровень креатинина был выше у пациентов с прогрессированием ХБП по сравнению с пациентами без прогрессирования ($p = 0,001$).

Результаты представлены в табл. 2.

Таким образом, подгрупповой анализ показал, что отдаленные изменения уровней MMP-2 и TIMP-1 ассоциированы с прогрессированием ХБП и проявляются преимущественно в поздние сроки наблюдения, при отсутствии различий по исходным значениям показателей.

Прогностическая модель прогрессирования ХБП

С целью оценки факторов, ассоциированных с прогрессированием ХБП, была построена многофакторная логистическая регрессионная модель. В качестве зависимой переменной рассматривали прогрессирование

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики и уровни маркеров ремоделирования у пациентов с прогрессированием и без прогрессирования ХБП через 24 мес. после лапароскопической резекции почки
Table 2. Clinical and demographic characteristics and levels of remodeling markers in patients with and without chronic kidney disease progression 24 months after partial laparoscopic nephrectomy

Показатель / Parameter	Без прогрессирования ХБП / No CKD progression, n = 87	С прогрессированием ХБП / / CKD progression, n = 32	p
Возраст, лет / Age, years	54,0 [47,0; 62,0]	56,5 [49,0; 64,0]	0,29
Мужчины / Men, n (%)	67 (77,0)	25 (78,1)	0,89
Женщины / Women, n (%)	20 (23,0)	7 (21,9)	
MMP-2 до операции, нг/мл / MMP-2 preoperative, ng/mL	225,8 [161,4; 334,7]	231,6 [170,2; 345,1]	0,72
TIMP-1 до операции, нг/мл / TIMP-1 preoperative, ng/mL	0,30 [0,22; 0,47]	0,31 [0,23; 0,50]	0,68
Креатинин до операции, мкмоль/л / Preoperative serum creatinine, μmol/L	96,0 [87,0; 104,0]	98,0 [89,0; 107,0]	0,41
MMP-2 через 24 мес, нг/мл / MMP-2 at 24 months, ng/mL	218,7 [175,4; 276,3]	267,9 [210,8; 358,4]	0,021
TIMP-1 через 24 мес, нг/мл / TIMP-1 at 24 months, ng/mL	0,34 [0,14; 0,92]	0,91 [0,44; 1,56]	0,003
Креатинин через 24 мес, мкмоль/л / Serum creatinine at 24 months, μmol/L	104,0 [98,0; 111,0]	118,0 [109,0; 128,0]	0,001
TIMP-1 >1,0 нг/мл, n (%) / TIMP-1 >1.0 ng/mL, n (%)	13 (14,9)	17 (53,1)	< 0,001

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q25; Q75]. Прогрессирование ХБП определяли как переход на более высокую стадию хронической болезни почек к 24 мес. наблюдения. Для сравнения количественных показателей использовали U-критерий Манна – Уитни, категориальных – χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Note: CKD – chronic kidney disease; Data are presented as median and interquartile range – Me [Q25; Q75]. CKD progression was defined as transition to a higher stage of chronic kidney disease by 24 months of follow-up. Quantitative variables were compared using the Mann – Whitney U test, and categorical variables using Pearson's χ^2 test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

ХБП, определяемое как переход на более высокую стадию заболевания в течение 24 мес. наблюдения.

В модель включались показатели, продемонстрировавшие статистически значимую связь с прогрессированием ХБП в однофакторном анализе, а также клинически значимые параметры. Основное внимание уделялось маркерам ремоделирования внеклеточного матрикса в отдаленном периоде наблюдения.

По результатам многофакторного анализа установлено, что повышенный уровень ТИМР-1 через 24 мес. после операции был независимо ассоциирован с прогрессированием ХБП (OR = 3,6; 95 % ДИ 1,5–8,7; $p = 0,004$). Это соответствует увеличению относительных шансов прогрессирования ХБП при повышенных значениях ТИМР-1.

Уровень ММР-2 через 24 мес. также демонстрировал ассоциацию с прогрессированием ХБП, однако его вклад в модель был менее выраженным и не достигал уровня независимого предиктора (OR = 1,4; 95 % ДИ 0,9–2,3; $p = 0,11$).

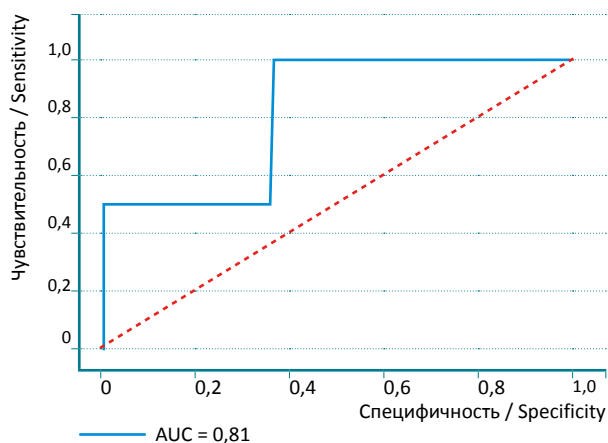


Рис. 4. ROC-кривая прогностической модели прогрессирования ХБП на основе уровня ТИМР-1 через 24 мес. после операции (AUC = 0,81)

Fig. 4. ROC curve of the predictive model for chronic kidney disease progression based on TIMP-1 levels at 24 months after surgery (AUC = 0.81)

Исходные клинико-демографические характеристики, включая возраст, пол и исходную стадию ХБП, не сохраняли статистически значимой связи с прогрессированием заболевания при включении в модель маркеров ремоделирования.

Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 3. Повышенный уровень ТИМР-1 через 24 мес. после операции сохранял независимую ассоциацию с прогрессированием ХБП, тогда как другие включенные в модель показатели статистически значимого влияния не оказывали.

Дискриминирующая способность прогностической модели оценивалась с использованием ROC-анализа (рис. 4). Площадь под ROC-кривой составила 0,81, что свидетельствует о хорошей прогностической способности модели.

Таким образом, результаты многофакторного анализа подтверждают, что ТИМР-1 в отдаленном периоде наблюдения может рассматриваться как независимый фактор, ассоциированный с прогрессированием ХБП после органосохраняющих вмешательств.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании показано, что лапароскопическая резекция почки у пациентов с ПКР сопровождается фазовыми изменениями показателей системы ремоделирования внеклеточного матрикса, отражающимися в динамике уровней ММР-2 и ТИМР-1.

В раннем послеоперационном периоде отмечено статистически значимое повышение уровня ТИМР-1 к 7-м суткам наблюдения, что может свидетельствовать об активации регуляторных механизмов протеолитической активности в ответ на хирургическую травму и воспалительный ответ. Данные результаты согласуются с литературными источниками, в которых ТИМР-1 рассматривается как компонент системы регуляции баланса деградации и сохранения внеклеточного матрикса [1].

Уровень ММР-2 характеризовался более выраженной межиндивидуальной вариабельностью

Таблица 3. Многофакторная логистическая регрессионная модель факторов, ассоциированных с прогрессированием ХБП
Table 3. Multivariable logistic regression model of factors associated with chronic kidney disease progression

Показатель / Parameter	OR	95% ДИ / CI	p
ТИМР-1 через 24 мес (повышенный уровень) / TIMP-1 at 24 months (elevated level)	3,6	1,5–8,7	0,004
ММР-2 через 24 мес / MMP-2 at 24 months	1,4	0,9–2,3	0,11
Возраст (на 1 год) / Age (per 1 year increase)	1,02	0,98–1,06	0,27
Мужской пол / Male sex	1,1	0,5–2,6	0,82
Исходная стадия хронической болезни почек (3a–b vs 2) / Baseline CKD stage (3a–b vs 2)	1,3	0,6–2,9	0,48

с достижением максимальных медианных значений в раннем послеоперационном периоде (7-е сутки – 1 месяц; $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем). Подобная динамика соответствует фазе активного ремоделирования внеклеточного матрикса. В отдаленные сроки у части пациентов сохранялись повышенные значения MMP-2, что может отражать продолжающиеся процессы тканевой перестройки, аналогично описанным в исследованиях, посвященных роли MMP-2 при хронической болезни почек [2].

Корреляционный анализ по Спирмену выявил слабую, но статистически значимую положительную связь между TIMP-1 и MMP-2 на 7-е сутки ($r = 0,10$; $p = 0,012$), что указывает на согласованную регуляцию процессов протеолиза и его ингибирования. При этом статистически значимых корреляций между уровнями MMP-2 или TIMP-1 и сывороточным креатинином выявлено не было (TIMP-1 – креатинин: $r = -0,00$; $p = 0,994$; MMP-2 – креатинин: $r = 0,07$; $p = 0,071$), что подчеркивает различие между локальными тканевыми процессами и системной функциональной оценкой почек.

Транзиторное повышение уровня креатинина к 48 часам после операции с последующей нормализацией и отсутствием статистически значимых отличий от исходного уровня в отдаленном периоде отражает преимущественно гемодинамический характер изменений без признаков стойкого функционального ухудшения.

Подгрупповой анализ показал, что через 24 мес. пациенты с прогрессированием хронической болезни почек имели более высокие уровни MMP-2 ($p = 0,021$) и TIMP-1 ($p = 0,003$) по сравнению с пациентами без прогрессирования, при отсутствии исходных различий между группами. Повышенные значения TIMP-1 ($> 1,0$ нг/мл) значительно чаще регистрировались в группе с прогрессированием ХБП ($p < 0,001$).

В многофакторной логистической регрессионной модели повышенный уровень TIMP-1 через 24 мес. сохранял независимую ассоциацию с прогресси-

рованием ХБП (OR = 3,6; 95 % ДИ 1,5–8,7; $p = 0,004$). Дискриминирующая способность модели оценена с использованием ROC-анализа; площадь под кривой составила AUC = 0,81, что соответствует хорошей прогностической способности модели.

Полученные данные свидетельствуют о том, что система MMP-2/TIMP-1 отражает особенности послеоперационного тканевого ремоделирования и может быть связана с отдаленными функциональными исходами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лапароскопическая резекция почки сопровождается динамическими изменениями показателей системы ремоделирования внеклеточного матрикса. В раннем послеоперационном периоде отмечается статистически значимое повышение уровня TIMP-1 и увеличение вариабельности MMP-2, что соответствует фазе активной тканевой перестройки.

Выявленная слабая, но статистически значимая корреляция между TIMP-1 и MMP-2 на 7-е сутки подтверждает согласованный характер процессов протеолиза и его ингибирования. При этом динамика маркеров ремоделирования не сопровождается прямой связью с изменениями сывороточного креатинина, отражающего системную функцию почек.

Подгрупповой и многофакторный анализ показали, что повышенный уровень TIMP-1 в отдаленном периоде ассоциирован с прогрессированием хронической болезни почек и демонстрирует хорошую дискриминирующую способность модели (AUC = 0,81).

Комбинированная оценка MMP-2 и TIMP-1 в дополнение к стандартным показателям функции почек может расширять возможности стратификации риска и оценки послеоперационной адаптации почечной ткани. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов и уточнения клинической значимости выявленных ассоциаций.

Список источников / References

1. Klimm W, Szamotulska K, Karwański M, Bartoszewicz Z, Witkowski W, Rozmyslowicz T, Niemczyk S. Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 1 (TIMP-1) and 3 (TIMP-3) as New Markers of Acute Kidney Injury After Massive Burns. *Med Sci Monit.* 2024 May 6;30:e943500. <https://doi.org/10.12659/msm.943500>
2. Baudier RL, Orlandi PF, Yang W, Chen HY, Bansal N, Blackston JW, et al.; CRIC Study Investigators. Matrix Metalloproteinase-2 and CKD Progression: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Kidney Med.* 2024 Jun 6;6(8):100850. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2024.100850>
3. Deng J, Tu S, Li L, Li G, Zhang Y. Diagnostic, predictive and prognostic molecular biomarkers in clear cell renal cell carcinoma: A retrospective study. *Cancer Rep (Hoboken).* 2024 Jun;7(6):e2116. <https://doi.org/10.1002/cnr2.2116>
4. Akinleye AA, Chapman HM, Roman RJ, Bidwell GL 3rd. Kidney-specific delivery of a matrix metalloproteinase-2 inhibitory peptide fused to elastin-like polypeptide reduces proteinuria and renal fibrosis in a model of salt-sensitive hypertension. *J Pharmacol Exp Ther.* 2025 Dec;392(12):103556. <https://doi.org/10.1016/j.jpet.2025.103556>

5. de Rooij ENM, Hoogeveen EK, Romijn FPHTM, van der Kooy SW, Veighey KV, Dekker FW, et al. Urinary beta-2 microglobulin increases whereas TIMP-2 and IGFBP7 decline after unilateral nephrectomy in healthy kidney donors. *Sci Rep.* 2024 Jun 5;14(1):12901. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62246-1>
6. Chrabańska M, Rynkiewicz M, Kiczmer P, Drozdowska B. Immunohistochemical Expression of CD44, MMP-2, MMP-9, and Ki-67 as the Prognostic Markers in Non-Clear Cell Renal Cell Carcinomas-A Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2022 Sep 2;11(17):5196. <https://doi.org/10.3390/jcm11175196>
7. Matsuo M, Taguchi K, Yokota Y, Fukami K, Igawa T. The impact of ischemic reperfusion injury on contralateral kidneys and the determinants of renal prognosis after robot-assisted partial nephrectomy. *PLoS One.* 2025 Apr 15;20(4):e0321769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0321769>
8. Guillaume Z, Auvray M, Vano Y, Oudard S, Helley D, Mauge L. Renal Carcinoma and Angiogenesis: Therapeutic Target and Biomarkers of Response in Current Therapies. *Cancers (Basel).* 2022 Dec 14;14(24):6167. <https://doi.org/10.3390/cancers14246167>
9. Shou Y, Liu Y, Xu J, Liu J, Xu T, Tong J, et al. TIMP1 Indicates Poor Prognosis of Renal Cell Carcinoma and Accelerates Tumorigenesis via EMT Signaling Pathway. *Front Genet.* 2022 Feb 25;13:648134. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.648134>
10. Kushlinskii NE, Gershtein ES, Alferov AA, Bezhanova SD, Mushtenko VV, Pushkar DY, et al. Prognostic Role of Matrix Metalloproteinases 2, 7, 8, 9 and Their Type 1 Tissue Inhibitor in Blood Serum of Patients with Kidney Cancer. *Bull Exp Biol Med.* 2020 Mar;168(5):673–676. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04778-w>

Информация об авторах:

Тарасенко Артем Игоревич ✉ – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, eLibrary SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

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 ФГАУ 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, WoS ResearcherID: K-1445-2014

Курбанов Асадулла Асадуллаевич – врач-уролог Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 9297-7843, AuthorID: 1132201

Чиненов Денис Владимирович – д.м.н., доцент Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9056-9791>, eLibrary SPIN: 2176-9563, AuthorID: 690686, Scopus Author ID: 59702172400, WoS ResearcherID: MGV-4876-2025

Чернов Ярослав Николаевич – к.м.н., доцент Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 9300-6742, AuthorID: 923433, Scopus Author ID: 57196260405

Хотько Дмитрий Николаевич – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7966-5181>, eLibrary SPIN: 3052-1733, AuthorID: 661608, Scopus Author ID: 57212254779

Information about authors:

Artem I. Tarasenko ✉ – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Innovation Development, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
Address: 2/1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119992, Russian Federation
Scopus Author ID: 57199647114

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, WoS ResearcherID: K-1445-2014

Asadulla A. Kurbanov – MD, Urologist, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
eLibrary SPIN: 9297-7843, AuthorID: 1132201

Denis V. Chinenov – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9056-9791>, eLibrary SPIN: 2176-9563, AuthorID: 690686, Scopus Author ID: 59702172400, WoS ResearcherID: MGV-4876-2025

Yaroslav N. Chernov – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
eLibrary SPIN: 9300-6742, AuthorID: 923433, Scopus Author ID: 57196260405

Dmitriy N. Khotko – Cand. Sci. (Medicine), assistant, Department of Urology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7966-5181>, eLibrary SPIN: 3052-1733, AuthorID: 661608, Scopus Author ID: 57212254779

Участие авторов:

Тарасенко А. И. – концепция и дизайн исследования, научное руководство, интерпретация данных, написание и редактирование исходного текста;
Каприн А. Д. – научное руководство и общее администрирование проекта, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;
Курбанов А. А. – разработка методологии, сбор и обработка клинических данных, проведение статистического анализа, написание раздела «Пациенты и методы», редактирование текста;
Чиненов Д. В. – курирование сбора биоматериала и лабораторных исследований, анализ и интерпретация данных, написание разделов «Результаты» и «Обсуждение», редактирование текста;
Чернов Я. Н. – сбор и валидация клинических данных, участие в статистическом анализе, подготовка иллюстраций и таблиц, редактирование текста;
Хотько Д. Н. – сбор и систематизация клинического материала, проведение литературного обзора, техническая подготовка рукописи и оформление списка литературы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Tarassenko A. I. – study concept and design, scientific supervision, data interpretation, drafting and manuscript revision;
Kaprin A. D. – scientific supervision and overall project administration, critical revision of the manuscript for important intellectual content;
Kurbanov A. A. – methodology development, collection and processing of clinical data, statistical analysis, drafting of the “Patients and methods” section, manuscript editing;
Chinenov D. V. – supervision of biomaterial collection and laboratory investigations, data analysis and interpretation, drafting of the “Results” and “Discussion” sections, manuscript editing;
Chernov Ya. N. – collection and validation of clinical data, participation in statistical analysis, preparation of figures and tables, manuscript editing;
Khotko D. N. – collection and systematization of clinical material, literature review, technical preparation of the manuscript and formatting of references.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Нейтрофилы при раке и сепсисе: перекрестные механизмы иммунной дисрегуляции

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Н. Д. Ушакова, В. А. Бандовкина✉,
Ю. А. Фоменко, А. М. Скопинцев



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

✉ valerryana@yandex.ru

Аннотация

Нейтрофилы, преобладающие лейкоциты врожденной иммунной системы, все чаще рассматриваются как потенциальные участники процессов, способствующих развитию опухоли или подавляющих его, в зависимости от биологических особенностей опухоли.

Цель исследования. Анализ и обобщение современных данных о функциональной пластичности и гетерогенности нейтрофилов, их двойственной роли в патогенезе онкологических заболеваний и сепсиса. Особое внимание уделено перекрестным механизмам нейтрофильной дисрегуляции при этих патологиях и перспективам разработки таргетных терапевтических стратегий.

Материалы и методы. При подготовке обзора проведен выборочный поиск публикаций в базах данных PubMed, Elibrary.ru и Scopus за последние 15 лет по ключевым словам: «нейтрофилы», «рак», «нейтрофилы при раке и сепсисе», «иммунная дисрегуляция при раке и сепсисе», «пластичность нейтрофилов при опухолях и инфекциях», «иммуноterapia и сепсис у онкологических больных», «окислительный стресс в нейтрофилах», «нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение», «опухолевый рост индуцированный сепсисом». Критериями отбора публикаций были их научная значимость, релевантность тематике исследования и соответствие современным стандартам доказательной медицины.

Результаты. Результаты анализа выявили двойственную роль нейтрофилов при раке, и их сложные взаимодействия, происходящие в микроокружении опухоли. Представлен анализ двух подтипов нейтрофилов N1 и N2, оказывающих противоположное влияние на биологию опухоли. Рассматривается участие нейтрофилов в формировании и функционировании внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs), играющих ключевую роль в прогрессировании рака через участие в процессах воспаления, ангиогенеза и метастазирования. В обзоре рассматриваются общие механизмы участия нейтрофилов в прогрессировании рака и сепсиса у онкологических больных, в частности, это касается активированных нейтрофилов и внеклеточных ловушек нейтрофилов.

Заключение. Систематизация данных об участии нейтрофилов в прогрессировании рака и сепсиса у онкологических больных направит будущие исследования в этой области на разработку точных и эффективных терапевтических стратегий при раке, осложненном сепсисом, улучшая прогноз для пациента.

Ключевые слова:

нейтрофилы, рак, сепсис, внеклеточные ловушки нейтрофилов, опухоль-ассоциированные нейтрофилы

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Ушакова Н. Д., Бандовкина В. А., Фоменко Ю. А., Скопинцев А. М. Нейтрофилы при раке и сепсисе: перекрестные механизмы иммунной дисрегуляции. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(1): 55–73. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-5> EDN: FUKHLS

Для корреспонденции: 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

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

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

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 24.09.2025; одобрена после рецензирования 04.03.2026; принята к публикации 10.03.2026.

Neutrophils in cancer and sepsis: shared mechanisms of immune dysregulation

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, N. D. Ushakova, V. A. Bandovkina✉, Yu. A. Fomenko, A. M. Skopintsev

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

✉ valerryana@yandex.ru

Abstract

Neutrophils, the predominant leukocytes of the innate immune system, are increasingly recognized as potential participants in processes that either promote or suppress tumor development, depending on the tumor's biological characteristics.

Purpose of the study. This narrative review aims to analyze and summarize current knowledge on the functional plasticity and heterogeneity of neutrophils, as well as their dual role in the pathogenesis of cancer and sepsis. Particular attention is given to shared mechanisms of neutrophil dysregulation in these conditions and to the prospects for developing targeted therapeutic strategies.

Materials and methods. A selective literature search was conducted in the PubMed, eLibrary.ru, and Scopus databases covering the past 15 years using the following keywords: "neutrophils", "cancer", "sepsis", "neutrophils in cancer and sepsis", "immune dysregulation in cancer and sepsis", "neutrophil plasticity in tumor and infection", "immunotherapy and sepsis in cancer patients", "oxidative stress in neutrophils", "neutrophil-lymphocyte ratio", and "sepsis-induced tumor growth". Publications were selected based on their scientific significance, relevance to the topic, and compliance with contemporary evidence-based medicine standards.

Results. The analysis revealed the dual role of neutrophils in cancer and their complex interactions within the tumor microenvironment. The review discusses two neutrophil subtypes, N1 and N2, which exert opposing effects on tumor biology. It also examines the role of neutrophils in the formation and function of neutrophil extracellular traps (NETs), which contribute to cancer progression through their involvement in inflammation, angiogenesis, and metastasis. In addition, the review highlights shared mechanisms of neutrophil involvement in cancer progression and sepsis in oncology patients, with particular emphasis on activated neutrophils and NET formation.

Conclusion. Integrating current knowledge on neutrophil involvement in cancer progression and sepsis in oncology patients may guide future research toward the development of more precise and effective therapeutic strategies for cancer complicated by sepsis, ultimately improving patient outcomes.

Keywords:

neutrophils, cancer, sepsis, neutrophil extracellular traps, tumor-associated neutrophils

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Ushakova N. D., Bandovkina V. A., Fomenko Yu. A., Skopintsev A. M. Neutrophils in cancer and sepsis: shared mechanisms of immune dysregulation. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2026; 13(1): 55-73. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-5> EDN: FUKHLS

For correspondence: Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

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 24.09.2025; approved after reviewing 04.03.2026; accepted for publication 10.03.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейтрофилы – самая многочисленная популяция лейкоцитов (50–70 % от всех циркулирующих в кровотоке человека), которые являются важнейшими эффекторными клетками врожденного иммунитета. Эти терминально дифференцированные миелоидные клетки долгое время рассматривались исключительно как «первая линия защиты» против бактериальных и грибковых инфекций, благодаря их способности к фагоцитозу, дегрануляции и образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) [1].

Исследования последнего десятилетия кардинально изменили понимание биологической роли нейтрофилов. Современные данные свидетельствуют, что они обладают удивительной функциональной пластичностью и участвуют не только в антимикробной защите, но и в патогенезе различных заболеваний, включая онкологические [2, 3].

Нейтрофилы считаются важной частью врожденного иммунного ответа, но до сих пор ведутся активные споры о жизненном цикле этих клеток [4]. Нейтрофилы сначала дифференцируются в костном мозге из клеток-предшественников, а затем попадают в кровь. Этот процесс позволяет оценить размер внекостномозгового пула. Раньше считалось, что нейтрофилы напрямую уничтожаются в костном мозге, печени и селезенке, но теперь известно, что после циркуляции в крови в течение менее чем 1 дня они перераспределяются с плохо изученной кинетикой в различных тканях [5].

Микроокружение опухоли, состоящее из незлокачественной стромы, окружающей опухолевые клетки, формируется под воздействием многочисленных сигналов, исходящих как от опухолевых, так и от стромальных клеток, которые поддерживают растущую опухоль. Различные иммунные клетки, в том числе нейтрофилы, составляют значительную часть стромы опухоли. Иммунные клетки существуют для защиты организма от различных угроз, а также для обнаружения и уничтожения раковых клеток. Однако при раке иммунные клетки часто принимают фенотип, способствующий развитию опухоли. Это относится и к нейтрофилам, которые, как часто описывают, обладают свойствами, способствующими развитию опухоли, и связаны с неблагоприятным прогнозом [4].

В настоящее время исследователи признали ключевую роль опухоль-ассоциированных нейтрофилов (ОАН) в микроокружении опухоли, и значительные усилия были направлены на изучение их потенциала в качестве терапевтических мишеней [6]. По мере углубления знаний о внеклеточном матриксе акцент в исследованиях сместился с адаптивного иммунитета на врожденный.

ОАН становятся важным компонентом микроокружения опухоли, выполняя двойную функцию. ОАН могут участвовать в воспалении, способствующем развитию опухоли, стимулируя ангиогенез, ремоделирование внеклеточного матрикса, метастазирование и иммуносупрессию. С другой стороны, нейтрофилы могут участвовать в противоопухолевой реакции, напрямую убивая опухолевые клетки и участвуя в клеточных сетях, которые обеспечивают противоопухолевую резистентность. Разнообразие и пластичность нейтрофилов лежат в основе двойного потенциала ОАН в микроокружении опухоли.

Миелоидные контрольные точки представляют собой ключевые регуляторные механизмы, которые определяют поляризацию функции нейтрофилов в опухолевом микроокружении – либо в сторону проопухолевой активности (поддержка ангиогенеза, метастазирования и иммуносупрессии), либо противоопухолевого ответа (прямая цитотоксичность и усиление противоопухолевого иммунитета). Их влияние зависит от молекулярных особенностей опухоли, состояния окружающих тканей и применяемых методов лечения. Нейтрофилы могут стать инструментом для адаптации существующих стратегий иммунотерапии и проложить путь к терапевтическим стратегиям, основанным на миелоидных клетках, которые дополняют существующие подходы [7].

Нейтрофилы при раке демонстрируют биологическую гетерогенность в отношении продолжительности времени жизни (короткоживущие или с увеличенным сроком жизни), что указывает на необходимость нового подхода к изучению этого вопроса. Приводит ли гетерогенность, присутствующая в предшественниках нейтрофилов, к появлению в кровотоке соответствующих костномозговых популяций нейтрофилов и способствует ли она тканевой гетерогенности? Учитывая различные функции субпопуляций нейтрофилов в микроокружении опухоли, является ли воздействие на все субпопуляции ОАН жизнеспособной терапевтической стратегией? Хотя исследования, в основном, сосредоточены на воздействии на иммуносупрессивные или другие проопухолевые субпопуляции ОАН, возможно ли контролировать и использовать их противоопухолевые функции? Стоит отметить, что ответы на эти вопросы могут различаться в зависимости от типа опухоли и стадии прогрессирования заболевания [2].

Учитывая ключевую роль нейтрофилов во врожденном иммунитете, принципиальное значение приобретает понимание их онтогенеза и функциональной гетерогенности, которые определяют двойственную природу этих клеток в патологических процессах.

Цель исследования: анализ и обобщение современных данных о функциональной пластичности и гетерогенности нейтрофилов, а также их двойственной

роли в патогенезе онкологических заболеваний и сепсиса. Особое внимание уделено перекрестным механизмам нейтрофильной дисрегуляции при этих патологиях и перспективам разработки таргетных терапевтических стратегий.

Для подготовки данного обзора был проведен выборочный поиск научной литературы в базах данных PubMed, Elibrary.ru и Scopus за последние 10–15 лет с использованием ключевых слов: нейтрофилы/«neutrophils», рак/«cancer», сепсис/«sepsis», нейтрофилы при раке и сепсисе/«neutrophils in cancer and sepsis», иммунная дисрегуляция при раке и сепсисе/«immune dysregulation in cancer and sepsis», пластичность нейтрофилов при опухолях и инфекциях/«neutrophil plasticity in tumor and infection», иммунотерапия и сепсис у онкологических больных/«immunotherapy and sepsis in cancer patients», окислительный стресс в нейтрофилах/«oxidative stress in neutrophils», нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение/«neutrophil-lymphocyte ratio», опухолевый рост индуцированный сепсисом/«sepsis-induced tumor growth». При отборе публикаций приоритет отдавался оригинальным исследованиям, высокоцитируемым обзорам и статьям, опубликованным в авторитетных рецензируемых журналах. Отбор источников проводился автором на основе их научной значимости и релевантности рассматриваемой теме.

Жизненный цикл и гетерогенность нейтрофилов

Согласно классической модели гемопоэза, первым идентифицируемым предшественником нейтрофилов является промиелоцит, который характеризуется округлым ядром с рыхлым хроматином, базофильной цитоплазмой, обусловленной высокой плотностью рибосом и сохраненной пролиферативной активностью в рамках митотического пула. Промиелоциты могут либо пролиферировать, либо дифференцироваться в миелоциты – последнюю пролиферирующую стадию с начальной инвагинацией ядра [8].

Традиционно считалось, что дифференцировка нейтрофилов и моноцитов происходит из общего бипотентного предшественника. Нейтрофилы образуются из мультипотентных гранулоцитарно-моноцитарных предшественников (GMP), локализованных преимущественно в костном мозге и экстрамедуллярных тканях, в том числе в селезенке, и проходят ряд стадий дифференцировки, включая миелобласты, промиелоциты, палочкоядерные и, наконец, сегментоядерные нейтрофилы – перед достижением полной зрелости. На ранних стадиях дифференцировки миелоидные предшественники (миелобласты) сохраняют полипотентность, имея потенциал к развитию в различные клеточные линии:

моноциты/макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и базофилы. Вследствие короткого периода полужизни (менее 24 часов в периферической крови), популяция нейтрофилов требует постоянного пополнения за счет пролиферации предшественников в костномозговых нишах [5, 9].

Однако исследование Zhu Y. P. и соавт. [10] кардинально изменило это представление. Применяя современные методы масс-цитометрии (CyTOF) и секвенирования РНК единичных клеток (scRNA-seq), авторы идентифицировали ранее неизвестную стадию дифференцировки – унипотентный предшественник нейтрофилов (NeP) в костном мозге взрослых мышей. Важно отметить, что авторы обнаружили аналогичный унипотентный NeP (hNeP) в костном мозге человека. Экспериментальные исследования выявили значительное влияние NeP и hNeP на прогрессию опухолевого роста. При трансплантации в различные мышинные модели, включая гуманизированные системы, эти предшественники демонстрировали выраженное проонкогенное действие, существенно ускоряя развитие новообразований. Клинические наблюдения подтвердили патогенетическую роль hNeP: они присутствуют в крови пациентов с меланомой, не получавших лечения, но отсутствуют у здоровых людей. Благодаря характерному поверхностному фенотипу, hNeP может быть надежно идентифицирован стандартными методами проточной цитометрии и использоваться в качестве биомаркера для раннего выявления рака.

Дальнейшие исследования с применением масс-цитометрии и анализа клеточного цикла позволили идентифицировать три последовательные стадии нейтрофильного созревания в костном мозге: пролиферативный коммитированный предшественник нейтрофилов (preNeu); незрелые постмитотические нейтрофилы; зрелые функциональные нейтрофилы. Транскриптомное профилирование и функциональный анализ показали, что для образования preNeu из GMP необходим фактор транскрипции C/EBP ϵ , а их пролиферативная программа по мере созревания заменяется усилением миграционной и эффекторной функций. preNeus увеличивается в размерах при микробном и опухолевом стрессе, а незрелые нейтрофилы перемещаются на периферию у мышей с опухолями [11].

Несмотря на значительный прогресс в исследованиях, полная картина гетерогенности нейтрофилов остается не до конца изученной. Новаторской оказалась работа Xie S. и соавт. [12], в которой с помощью single-cell RNA секвенирования проанализировали более 25 000 дифференцирующихся и зрелых нейтрофилов мыши как в норме, так и при бактериальной инфекции. Исследователи выделили 8 молекулярно-различных

субпопуляций нейтрофилов и установили происхождение 3 зрелых подтипов нейтрофилов периферической крови, имеющих различных предшественников в костном мозге. Учеными была описана поэтапная активация микробицидных свойств через изменения транскрипционного профиля. Оказалось, что бактериальная инфекция перепрограммирует генетическую архитектуру популяций нейтрофилов, изменяет динамические переходы между субпопуляциями и подготавливает нейтрофилы к усилению функциональности без ущерба для общей гетерогенности.

Исследования Grieshaber-Boyer R. и соавт. показали, что наблюдаемая гетерогенность нейтрофилов при воспалении отражает единый непрерывный процесс клеточного развития, выявляемый при транскриптомном анализе [13]. Для анализа нейтрофильной гетерогенности авторы использовали секвенирование РНК единичных клеток (single-cell RNA-seq), выделенных из нормальных и воспаленных тканей мышей. В то время как традиционная кластеризация выявляет дискретные клеточные популяции, комбинированный подход (диффузионное картирование в сочетании со скоростью РНК RNA velocity) демонстрирует непрерывный процесс развития, который называется нейтротайм, начинается от незрелых преднейтрофилов костного мозга и заканчивается зрелыми нейтрофилами, преимущественно находящимися в крови и селезенке.

Также было обнаружено, что активированные нейтрофилы могут увеличить продолжительность своей жизни после дегрануляции. Благодаря своим неферментативным свойствам высвобожденная миелопероксидаза может активировать пути MAPK-ERK и PI3K-Akt, что приводит к сохранению экспрессии антиапоптотического белка Mcl1 [14]. Таким образом, процесс быстрой дегрануляции после активации может мгновенно изменить фенотип, характеристики и функции нейтрофилов и ошибочно привести к тому, что их будут описывать как новые подтипы нейтрофилов.

Обладая выраженной пластичностью, нейтрофилы активно вовлекаются в формирование опухолевого микроокружения, где их функциональный потенциал реализуется через сложные механизмы межклеточного взаимодействия.

Взаимодействие между нейтрофилами

и опухолевыми клетками

Гетерогенность опухоль-ассоциированных нейтрофилов

Учитывая сходство между нейтрофилами и макрофагами как миелоидными клетками, которые играют важную роль в поддержании иммунологического гомеостаза при воспалении и раке, было предложено

разделить ОАН на группы N1 и N2 [15]. Исследования Chen Q. и соавт. подтвердили значимость такого разделения [16]. Ученые обнаружили значительное увеличение количества нейтрофилов N2, ассоциированных с опухолью, по сравнению с количеством нейтрофилов N1, ассоциированных с опухолью. Низкое соотношение N1/N2 было связано с более низкой степенью дифференцировки опухолей, частым метастазированием в лимфатические узлы и более высокой стадией TNM. Медиана общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без рецидивов (ВБР) в группе с повышенным содержанием нейтрофилов N1, ассоциированных с опухолью, была значительно выше, чем в группе с низким содержанием, в то время как нейтрофилы N2, ассоциированные с опухолью, играли противоположную роль. Многофакторный анализ показал, что высокое соотношение N1/N2 является значимым прогностическим показателем для ОВ и выживаемости без прогрессирования. Кроме того, нейтрофилы N1/N2, ассоциированные с опухолью, демонстрируют обратную корреляцию с инфильтрирующими опухоль CD8+ Т-клетками и прямую с регуляторными Т-клетками. Пластичность ассоциированных с опухолью нейтрофилов N1/N2 была определена как важнейший прогностический показатель, который может отражать состояние микроокружения опухоли и иммунную недостаточность у пациентов.

По мере развития исследований ОАН эта гипотеза получила дальнейшее подтверждение, поскольку нейтрофилы выполняют двойную функцию, тесно связанную с прогнозом [16, 17].

Более детальные исследования транскриптома ОАН выявили четыре функционально различных субпопуляции: ОАН-1: терминально дифференцированные проопухолевые клетки (связаны с неблагоприятным прогнозом); ОАН-2 – воспалительные нейтрофилы; ОАН-3 – недавно мигрировавшие в опухоль клетки переходного состояния; ОАН-4 – клетки с активированными интерферон-стимулируемыми генами [18]. Было отмечено, что при смене функционального состояния ОАН – от менее зрелых (ОАН-3, ОАН-4) к терминально дифференцированным проопухолевым (ОАН-1) – происходит постепенное увеличение активности гликолиза. Так, ОАН-1 демонстрировал гиперактивированную гликолитическую активность, что было подтверждено с помощью комплексного мультиомного подхода, включающего анализ транскриптомики, протеомики и метаболомики. Увеличение гликолитической активности за счет сверхэкспрессии лактатдегидрогеназы А (LDHA) вызывала иммуносупрессию и проопухолевые функции в нейтрофилоподобных дифференцированных клетках HL-60 (dHL-60). Механистические исследования показали, что белок,

реагирующий на гипоксию и стресс эндоплазматического ретикулума – BHLHE40 (от англ. Basic Helix-Loop-Helix family member e40), является ключевым регулятором поляризации нейтрофилов в сторону фенотипа ОАН-1. Прямая регуляция транскрипции BHLHE40 в отношении генов-маркеров ОАН-1 была продемонстрирована с помощью иммунопреципитации хроматина. В клетках dHL-60, сверхэкспрессирующих BHLHE40, наблюдались проопухолевые и иммуносупрессивные функции [18]. Для систематизации современных данных о субпопуляциях ОАН и их функциях ниже представлена табл. 1.

Полученные данные демонстрируют двойственную роль нейтрофилов в опухолевом микроокружении. Нейтрофилы, которые традиционно считались терминально дифференцированными клетками иммунной системы, первыми реагирующими на патогены, теперь известны своей функциональной пластичностью и разнообразными ролями в биологии рака [19]. Помимо своей классической роли в противомикробной защите, нейтрофилы активно модулируют опухолевое микроокружение. Они проявляют прямую цитотоксичность в отношении раковых клеток, а также усиливают эффективность других компонентов противоопухолевого иммунитета. С другой стороны, нейтрофилы могут

оказывать проопухолевое действие за счет выработки факторов, которые способствуют росту злокачественной опухоли, ангиогенезу и образованию метастазов. На баланс противоопухолевой и проонкогенной активности влияет особенно тонкое взаимодействие между нейтрофилами и Т-лимфоцитами [20]. Эти гранулоциты привлекаются к месту опухоли различными хемокинами, где они динамически взаимодействуют с другими иммунными клетками, опухолевыми клетками и стромальными компонентами. Их фенотип и функции определяются микроокружением опухоли: нейтрофилы N1 оказывают противоопухолевое действие, например, проявляют цитотоксичность и активируют иммунную систему, а нейтрофилы N2 способствуют росту опухоли за счет иммуносупрессии и ангиогенеза, выделяя в среду различные цитокины, хемокины, факторы роста (онкостатин М, эпидермальный, тромбоцитарный, сосудисто-эпителиальный факторы роста, трансформирующий фактор роста β, фактор роста гепатоцитов, фактор некроза опухоли α), высвобождая матриксные металлопротеиназы, катепсины, плазминоген, урокиназу, привлекая в очаг роста опухоли различные иммунные клетки (например, Т-регуляторные лимфоциты). Эта двойственность подчеркивает важность баланса N1/N2

Таблица 1. Основные субпопуляции опухоль-ассоциированных нейтрофилов и их функции
Table 1. Major subpopulations of tumor-associated neutrophils and their functions

Субпопуляция нейтрофилов / Neutrophil subpopulation	Маркерные гены / Marker genes	Функции / Functions	Клиническое значение / Clinical significance
ОАН-1	<i>VEGFA, PLA1, LGALS3, LDHA</i>	Проангиогенез, иммуносупрессия, стимуляция пролиферации опухолевых клеток / Pro-angiogenesis, immunosuppression, stimulation of tumor cell proliferation	Ассоциированы с худшим прогнозом, поздней стадией опухолевого роста, низкой выживаемостью / Associated with poorer prognosis, advanced tumor stage, and reduced survival
ОАН-2	<i>NLRP3, PDE4B, IL1RN, ADM</i>	Воспалительный ответ, иммуносупрессия, поддержка опухолевого роста / Inflammatory response, immunosuppression, support of tumor growth	Участвуют в хроническом воспалении, связанном с аденокарциномой поджелудочной железы / Involved in chronic inflammation associated with pancreatic adenocarcinoma
ОАН-3	<i>VNN2, SELL</i>	Трансендотелиальная миграция, переходное состояние между полиморфонуклеарными нейтрофилами и ОАН / Transendothelial migration, transitional state between polymorphonuclear neutrophils and TANs	Отражают ранние этапы инфильтрации нейтрофилов в опухоль / Reflect early stages of neutrophil infiltration into the tumor
ОАН-4	<i>IFIT1, IFIT2, IFIT3, ISG15</i>	Активация интерферонового ответа, потенциально противоопухолевые свойства / Activation of the interferon response, potential antitumor properties	Предположительно могут ограничивать прогрессирование опухоли, требуется дальнейшее изучение / May potentially limit tumor progression; further study is required

Примечание: ОАН – опухоль-ассоциированные нейтрофилы.
Note: OAH – tumor-associated neutrophils.

в развитии рака [21]. Прямое взаимодействие между нейтрофилами и опухолевыми клетками, включая как противоопухолевые, так и проопухолевые функции, уже давно находится в центре внимания исследователей, особенно в том, что касается противоопухолевого иммунитета с его разнообразными механизмами [2].

Многообразие функций ОАН находит отражение в сложной системе их механизмов, которые могут оказывать как противоопухолевое, так и проопухолевое действие.

Механизмы цитотоксичности нейтрофилов против опухолевых клеток

Известно, что многие типы опухолей в разной степени привлекают и активируют нейтрофилы, начиная с самых ранних стадий роста опухоли. Активированные нейтрофилы могут выделять противомикробные факторы (катионные пептиды с антимикробной активностью, активные формы кислорода (АФК)), которые одновременно оказывают как про-, так и противоопухолевое воздействие на развитие опухоли. Помимо бактерицидных белков в цитоплазматических гранулах и секреторных везикулах содержится широкий спектр белков и рецепторов (лактоферрин, лизоцим, α -дефензины, желатиназные гранулы, рецепторы комплемента 1, β 2-интегрины и пр.), которые могут регулировать функции нейтрофилов и их взаимодействие с тромбоцитами и стромальными клетками [22].

Было установлено, что субпопуляция противоопухолевых нейтрофилов способна уничтожать опухолевые клетки и ограничивать распространение метастазов, однако не все опухолевые клетки одинаково восприимчивы к цитотоксичности нейтрофилов. Поскольку клетки, избегающие воздействия нейтрофилов, с большей вероятностью образуют метастазы, Hershkovitz M. и соавт. [23] изучили механизм, с помощью которого нейтрофилы уничтожают опухолевые клетки. Ранее было показано, что цитотоксичность нейтрофилов опосредована секрецией H_2O_2 . В исследовании авторы обнаружили, что цитотоксичность нейтрофилов зависит от Ca^{2+} и опосредована кальциевым каналом, активируемым перекисью водорода – TRPM2 (от англ. Transient Receptor Potential Melastatin 2). Клетки с пониженным уровнем TRPM2 были защищены от цитотоксичности нейтрофилов и более эффективно распространялись в преметастатических участках легких.

Кроме того, нейтрофилы могут разрушать канцерогенные клетки посредством опосредованного антителами трогоцитоза – активного механического разрушения плазматической мембраны раковых клеток, приводящее к литическому (т.е. некротическому)

типу гибели неопластических клеток – трогоптозу. Этот способ уничтожения нейтрофилами раковых клеток, опсонизированных антителами, усиливается при блокировке контрольных точек CD47-SIRP α . В совокупности эти данные показывают, что антителозависимая цитотоксичность нейтрофилов в отношении раковых клеток происходит за счет механизма цитотоксичности, называемого трогоптозом, который можно усилить, воздействуя на взаимодействие белка CD47 (иммуносупрессивная молекула на поверхности клеток – маркер «своих» клеток) и его рецептора на антигенпрезентирующих иммунных клетках – SIRP α (от англ. signal-regulatory protein alpha) [24].

Особый интерес представляет роль NETs как универсального эффекторного механизма, участвующего как в антимикробной защите, так и в патогенезе опухолевого процесса.

Роль активных форм кислорода

Нейтрофилы, ключевые эффекторы врожденного иммунитета, способствуют онкогенезу не только через воспалительные механизмы, но и за счет прямого воздействия на геномную стабильность клеток. Одним из важных механизмов является высвобождение АФК, которые могут вызывать окислительное повреждение ДНК, тем самым усиливая мутагенез и способствуя опухолевой трансформации. В частности, нейтрофилы играют критическую роль в усилении генотоксического действия уретана – канцерогена, содержащегося в табачном дыме. Исследования показали, что при воздействии уретана нейтрофилы активируются и продуцируют АФК, что приводит к увеличению повреждений ДНК в эпителиальных клетках легких. При этом важно отметить, что данный процесс строго ограничен по времени и происходит преимущественно во время контакта ткани с канцерогеном, не сопровождаясь значительным повреждением тканей или хроническим воспалением. Эксперименты на мышах с нокаутом гена GCSF (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора), у которых наблюдается выраженная нейтропения, подтвердили ключевую роль нейтрофилов в онкогенезе. У таких животных после воздействия уретана развивалось значительно меньше опухолей легких по сравнению с контрольной группой. Однако временное восстановление популяции нейтрофилов с помощью рекомбинантного GCSF (rGCSF) исключительно в период воздействия уретана полностью восстанавливало частоту опухолеобразования. Это свидетельствует о том, что ранняя фаза взаимодействия нейтрофилов с канцерогеном критически важна для последующего развития рака, тогда как их роль на более поздних стадиях (например, в поддержании роста опухоли) может быть иной. Таким

образом было продемонстрировано, что даже кратковременная реакция нейтрофилов на канцерогены способна существенно влиять на долгосрочный риск развития рака [25].

Накопленные данные о двойственной роли нейтрофилов в канцерогенезе создают теоретическую основу для разработки таргетных терапевтических подходов, направленных на модуляцию их функций, например, через воздействие на метаболические пути нейтрофилов, на рецепторы семейства TNF, на опосредованный нейтрофилами ангиогенез.

Терапевтические стратегии, направленные на нейтрофилы

Благодаря высокой пластичности нейтрофилы способны проявлять как противоопухолевую, так и проопухолевую активность в зависимости от микроокружения опухоли. ОАН, которые накапливаются непосредственно в зоне опухоли или в ее ближайшем микроокружении, могут активироваться под воздействием внешних стимулов из опухолевого микроокружения (TME) и переключаться между анти- и проопухолевыми фенотипами. Современные подходы к терапии рака, нацеленные на ОАН, включают как утвержденные методы, так и перспективные экспериментальные стратегии. В частности, одна из наиболее изученных и клинически успешных мишеней для препаратов, блокирующих иммунные контрольные точки, – это взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандом PD-L1, распространенное как среди иммунокомпетентных клеток, так и при их взаимодействии с опухолевыми клетками. Путь PD-1/PD-L1 играет значимую роль в иммуносупрессии, связанной с опухолью. В нейтрофилах повышение уровня PD-L1 происходит в условиях воспаления/инфекции. Показано, что высокий уровень экспрессии PD-L1 в нейтрофилах ингибирует пролиферацию Т-клеток и выработку интерферона- γ , оказывая иммуносупрессивное действие. Таким образом, анти-PD-1/PD-L1 терапия воздействует не только на опухолевые клетки, но и на PD-L1+ ОАН, которые способствуют иммуносупрессии. Клинические данные подтверждают экспрессию PD-L1 на нейтрофилах при различных типах рака [26]. Другие перспективные стратегии: антиангиогенная терапия препаратами против VEGF (бевацизумаб, рамцизумаб) подавляет нейтрофил-зависимый ангиогенез через факторы Bv8 (Bombina variegata peptide 8), MMP9 (Matrix Metalloproteinase-9) и VEGFA (Vascular Endothelial Growth Factor-A); модуляция G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) – аналоги G-CSF (филграстим, пегфилграстим) применяются для коррекции нейтропении (NCT03252431), тогда как их антагонисты подавляют проопухолевые g-MDSC (granulocytic Myeloid Derived Suppressor Cells)

в доклинических моделях; агонисты TRAIL (Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand) – Тигатузумаб (CS-1008) показали ограниченную эффективность в монотерапии, что требует разработки комбинированных схем; антагонисты хемокиновых рецепторов 1 и 2 типов CXCR1/2 (репариксин, SX-682) блокируют рекрутирование ОАН и MDSC, усиливая иммунотерапию (NCT02370238, NCT03161431); ингибиторы JAK-STAT (Janus Kinase-signal Transducer And Activator Of Transcription) (напабуказин) подавляют проопухолевую поляризацию ОАН в исследованиях при колоректальном раке и гепатоцеллюлярной карциноме [27].

Современные исследования свидетельствуют, что ремоделирование иммуносупрессивного микроокружения опухоли способно индуцировать фенотипическую перестройку ОАН. Wang Y. и соавт. [28] разработали терапевтическую противораковую вакцину (TCV) на основе дендритных клеток, функционализированных мембраной (mD@cSMN), которая продемонстрировала двойной механизм действия: кислотно-зависимое высвобождение каптоприла в условиях TME с последующей реполяризацией проопухолевых нейтрофилов N2-фенотипа в противоопухолевый N1-фенотип за счет подавления ангиогенеза; индукция иммуногенной гибели клеток посредством фотодинамической терапии с генерацией синглетного кислорода, что способствовало переходу иммунологически «холодной» опухоли в «горячее» состояние.

У пациентов с опухолями высокое количество Т-клеток-предшественников и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) коррелируют с неблагоприятным прогнозом, и на данный момент количество Т-клеток-предшественников и NLR можно считать биомаркерами. Поскольку Т-активированные нейтрофилы играют ключевую роль в стимулировании прогрессирования опухоли, были предложены терапевтические стратегии, направленные на ОАН. Были разработаны два основных подхода: воздействие на ось хемокинов CXCL-8/CXCR-1/CXCR-2 с целью блокирования ОАН или воздействие на вещества, вырабатываемые полиморфноядерными клетками, которые способствуют росту опухоли. Многие эксперименты проводились *in vitro* и на животных моделях, в то время как клинические исследования в настоящее время ограничены из-за риска развития иммуносупрессии [29].

Нейтрофилы и их медиаторы (такие как VEGF, MMP-9, нейтрофильная эластаза, ряд хемокинов и их рецептор 4 типа CXCR4) могут оказывать проопухолевое действие при раке и способствовать метастазированию посредством различных механизмов. Ангиогенез играет ключевую роль в воспалении и ро-

сте опухоли. Активированные нейтрофилы человека выделяют несколько ангиогенных факторов – фактор роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A), ангиопоэтин-1 (ANGPT1), CXCL8, фактор роста гепатоцитов (HGF) и металлопротеиназу 9 (MMP-9) и образуют NETs. NETs способствуют росту опухоли и образованию метастазов посредством нескольких механизмов: они могут пробуждать дормантные опухолевые клетки, захватывать циркулирующие опухолевые клетки, покрывать и защищать раковые клетки, тем самым предотвращая цитотоксичность, опосредованную CD8+ и естественными киллерами (NK) клеток. ANGPTs, высвобождаемые эндотелиальными и периэндотелиальными муральными клетками, индуцируют синтез фактора, активирующего тромбоциты (PAF), и адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам. ОАН могут непосредственно оказывать несколько проангиогенных активностей в эндотелиальных клетках человека, а NETs, индуцированные ANGPTs и PAF, усиливают несколько аспектов ангиогенеза *in vitro* и *in vivo*. Лучшее понимание патофизиологических функций NETs при раке и ангиогенезе могло бы иметь важное значение для ранней диагностики, профилактики и лечения опухолей [30]. Сравнительный анализ роли NETs при раке и сепсисе представлен в табл. 2.

Установлено, что NETs могут захватывать опухолевые клетки как в печени, так и в легких, усиливая их адгезию и метастазирование при послеоперацион-

ных осложнениях. Многочисленные исследования показали, что NETs играют роль в прогрессировании опухоли и метастазировании. NETs состоят из деконденсированной ядерной ДНК, гистонов и цитоплазматических белков. Однако неизвестно, какой из этих белков отвечает за индукцию метастатического фенотипа. Была определена ассоциированная с NETs молекула адгезии клеток карциноэмбрионального антигена 1 (CEACAM1) как важный элемент этого взаимодействия. Действительно, блокирование CEACAM1 в NET или его нокаут в мышинной модели приводит к значительному снижению адгезии, миграции и метастазирования клеток карциномы толстой кишки [31].

Кроме того, NETs, выделяемые нейтрофилами, способствуют патогенезу различных сосудистых заболеваний, приводящих к прогрессированию опухоли [2]. Современные терапевтические стратегии, направленные на модуляцию функций нейтрофилов, обобщены в табл. 3.

В исследовании Teijeira Á. и соавт. [32] установлено, что агонисты хемокиновых рецепторов CXCR1 и CXCR2 являются основными медиаторами NETs, вызванного онкологическими заболеваниями. NETs обволакивают и покрывают опухолевые клетки, защищая их от цитотоксичности, опосредованной CD8+ Т-клетками и естественными киллерами (NK-клетками), препятствуя контакту между иммунными клетка-

Таблица 2. Роль внеклеточных ловушек нейтрофилов при раке и сепсисе
Table 2. Role of extracellular neutrophil traps in cancer and sepsis

Процесс / Process	Роль NETs при раке / Role of NETs in cancer	Роль NETs при сепсисе / Role of NETs in sepsis
Влияние на опухоль / инфекцию / Effect on tumor/infection	Стимуляция метастазирования, защита опухолевых клеток от цитотоксического воздействия иммунных клеток, обеспечивая экранирование и уменьшая физический контакт между опухолевыми клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами и NK-клетками / Stimulation of metastasis, protection of tumor cells from the cytotoxic effects of immune cells, providing shielding and reducing physical contact between tumor cells and cytotoxic T-lymphocytes and NK cells	Захват патогенов, но также повреждение тканей и усиление воспаления / Pathogen trapping, but also tissue damage and amplification of inflammation
Иммунная регуляция / Immune regulation	Подавление активности NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов / Suppression of NK-cell and CD8+ T-lymphocyte activity	Активация системного воспаления, нарушение функции эндотелия / Activation of systemic inflammation and endothelial dysfunction
Клинические последствия / Clinical consequences	Ухудшение прогноза, резистентность к терапии / Poorer prognosis and therapy resistance	Полиорганная недостаточность, высокая летальность / Multiple organ failure and high mortality
Потенциальные мишени / Potential targets	Ингибирование PAD4 (Peptidyl Arginine Deiminase 4), разрушение NETs ДНКазой / PAD4 (peptidyl arginine deiminase 4) inhibition; degradation of NETs by DNase	Терапия, направленная на снижение образования NETs (антикоагулянты, антиоксиданты) / Therapies aimed at reducing NET formation (anticoagulants, antioxidants)

Примечание: NETs – внеклеточные ловушки нейтрофилов.
Note: NETs – neutrophil extracellular traps.

ми и окружающими их клетками-мишенями. Опухолевые клетки, защищенные от цитотоксичности NETs, способствуют успешному метастазированию рака у мышей и иммунотерапевтической синергии ингибиторов протеин аргинин деминазы 4 (PAD4), которые подавляют NETs с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек. Прижизненная микроскопия подтверждает, что нейтрофильные внеклеточные сети препятствуют контакту цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и НК-клеток с опухолевыми клетками.

В совокупности эти результаты указывают на то, что выявление и подавление образования NETs может иметь значение для диагностики рака, прогнозирования и предотвращения метастазирования. Однако роль нейтрофилов в развитии рака сложна и неоднозначна из-за их функциональной пластичности и высокой чувствительности к микроокружению. Согласно современным данным, функциональное разнообразие нейтрофилов можно объяснить двумя основными состояниями: классически активированными (PMN-CA) и патологически активированными иммуносупрессивными клетками (PMN-MDSC), которые различаются по механизмам активации, транскрипционным профилям и влиянию на опухоль [33]. Эти состояния играют противоположные роли в канцерогенезе, что требует дифференцированного подхода при выборе терапевтических мишеней.

Адоптивная клеточная терапия, такая как терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T-клеточная терапия), также может выиграть за счет перепрограммирования проопухолевых N2-нейтрофилов в противоопухолевый фенотип N1. Как по-

казано в исследованиях, N2-нейтрофилы создают иммуносупрессивное микроокружение, экспрессируя PD-L1 и секретируя TGF- β и IL-10, что подавляет активность Т-клеток. Напротив, N1-нейтрофилы усиливают противоопухолевый иммунитет за счет продукции ROS, TNF- α и IFN- γ . Ингибирование TGF- β или CXCR2-опосредованного рекрутинга N2-нейтрофилов может снизить их иммуносупрессивное влияние, улучшая инфильтрацию и функцию CAR-T-клеток при солидных опухолях, таких как рак молочной железы [34]. N1-нейтрофилы, обладающие свойствами иммунных активаторов, могут служить адъювантами, усиливая презентацию антигенов и стимулируя ответ цитотоксических Т-лимфоцитов. Это было показано при прогрессирующем раке молочной железы, где иммуносупрессивное микроокружение, обогащенное N2-нейтрофилами, ограничивает эффективность терапии. Комбинация вакцин с агентами, перепрограммирующими N2-нейтрофилы (например, ингибиторами HDAC или наночастицами, доставляющими IFN- β), может преодолеть эту супрессию и усилить противоопухолевый иммунитет [35].

Анализ патогенетической роли нейтрофилов был бы неполным без рассмотрения их участия в сепсисе – состоянии, где перекрестные механизмы иммунной дисрегуляции демонстрируют удивительные параллели с онкологическими процессами.

Нейтрофилы, рак, сепсис

Сепсис – это персистирующее системное воспалительное заболевание, включающее полиорганную недостаточность из-за нарушения регуляции им-

Таблица 3. Терапевтические стратегии, направленные на нейтрофилы
Table 3. Therapeutic strategies targeting neutrophils

Подход / Approach	Механизм действия / Mechanism of action	Применение / Application
Поляризация N2 \rightarrow N1 / N2 polarization \rightarrow N1	Использование IFN- γ , TNF- α для переключения фенотипа / Use of IFN- γ , TNF- α to switch phenotype	Усиление противоопухолевого иммунитета / Enhanced antitumor immunity
Блокада NETs / NETs blockade	Ингибирование фермента пептидиларгининдеминаза 4 (PAD4), ответственного за образование NETs или применение DNазы для разрушения NETs / Inhibition of the peptidylarginine deiminase 4 (PAD4) enzyme responsible for the formation of NETs or the use of DNase to break down NETs	Снижение метастазирования при раке, уменьшение повреждения тканей при сепсисе / Reduced metastasis in cancer, reduced tissue damage in sepsis
Таргетная терапия / Targeted therapy	Блокада осей хемокинов и их рецепторов CXCL8/CXCR1/CXCR2 или ангиопоэтин/фактор активации тромбоцитов, способствующие ангиогенезу (ANGPT/PAF) / Blockade of the axes of chemokines and their receptors CXCL8/CXCR1/CXCR2 or angiopoietin/platelet activation factor promoting angiogenesis (ANGPT/PAF)	Подавление ангиогенеза и воспаления / Suppression of Angiogenesis and Inflammation
Комбинированная терапия / Combination therapy	Сочетание ингибиторов NETs с иммунотерапией (например, анти-PD-1/PD-L1) / Combination of NETs inhibitors with immunotherapy (e.g. anti-PD-1/PD-L1)	Улучшение эффективности лечения солидных опухолей / Improving the effectiveness of treatment of solid tumors

мунного ответа на инфекцию [36]. Заболеваемость сепсисом растет во всем мире и представляет собой одну из самых серьезных причин смертности среди пациентов в критическом состоянии. Хотя сепсис часто встречается у онкологических больных, исследований, посвященных сепсису и септическому шоку у таких пациентов, немного.

В крупном 20-летнем обсервационном исследовании, проведенном в Комплексном онкологическом центре им. М. Д. Андерсона, были проанализированы 387 306 случаев госпитализации взрослых онкологических пациентов. Среди них 40,4 % составили хирургические пациенты, 28,2 % – пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями (продемонстрировавшие наивысшую госпитальную летальность), 31,4 % – пациенты с солидными опухолями. Из них 12,9 % были переведены в отделение интенсивной терапии; у 38,4 % умерших при выписке основным диагнозом были инфекции (например, сепсис, пневмония) [37]. В течение первого года после постановки диагноза «рак» заболеваемость сепсисом достигает 3,7 %, при этом почти в трети случаев развивается септический шок, а смертность достигает 35,5 % [38, 39]. Несмотря на то, что количество онкологических больных в критическом состоянии с годами уменьшилось, исследования продолжают показывать более высокую смертность среди онкологических больных с сепсисом по сравнению с пациентами без онкологических заболеваний [40].

Рак как фактор риска развития сепсиса

Больные раком подвержены повышенному риску развития тяжелых инфекций, в том числе сепсиса и септического шока, из-за множественных иммунологических нарушений, таких как нейтропения, лимфопения, а также нарушения в работе Т- и В-лимфоцитов. Разнообразие и сложность этих иммунологических профилей в сочетании с одновременным применением иммуносупрессивной терапии (кортикостероидов, цитотоксических препаратов и иммунотерапии), а также нарушением естественных защитных барьеров (повреждением слизистой оболочки, наличием хронических катетеров и изменениями анатомических структур) повышают риск развития различных инфекций. Пожилой возраст, сопутствующие заболевания, ослабленное состояние, тип рака, степень иммуносупрессии, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, грамотрицательная бактериемия, а также тип и время реакции на первоначальное лечение являются факторами, повышающими риск развития септического шока у онкологических пациентов [41].

Онкологические больные, течение основного заболевания которых осложнилось сепсисом, сталкиваются с трудностями из-за ослабления иммунитета как

в результате злокачественного новообразования, так и из-за схем лечения. Сочетание сепсиса с активным онкологическим заболеванием еще больше ослабляет иммунную систему, что приводит к повышенному риску полиорганной недостаточности [42]. Механизмы, лежащие в основе повышенной смертности среди пациентов с раком и сепсисом, многофакторны. Лечение рака изменяет иммунный ответ организма и может повышать восприимчивость к инфекциям.

Доклинические исследования подтверждают, что наличие злокачественного новообразования значительно увеличивает смертность при сепсисе, что связано с нарушением регуляции адаптивного иммунитета, включая повышенный апоптоз CD4+ Т-лимфоцитов и снижение их функциональной активности. При этом сепсис может влиять на последующий рост опухоли, модулируя противоопухолевый иммунный ответ. Ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как анти-PD-1/PD-L1, доказали свою эффективность при лечении рака, а их применение при сепсисе демонстрирует потенциал для улучшения исходов. Однако доклинические данные показывают, что комбинация рака и сепсиса приводит к неожиданным эффектам: например, блокада PD-1 теряет эффективность, тогда как ингибирование альтернативных контрольных точек (2B4, TIGIT) может улучшать выживаемость. Эти различия подчеркивают необходимость персонализированного подхода к лечению сепсиса у онкологических пациентов, учитывающего как тип опухоли, так и особенности иммунного ответа при инфекции [43]. Кроме того, уровень смертности зависит от типа рака: у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями риск выше, чем у пациентов с солидными опухолями [44].

Роль нейтрофилов при сепсисе и раке

Показатели периферической крови получили признание в качестве ценных инструментов для оценки прогноза при сепсисе благодаря их доступности, экономической эффективности и способности отражать системное воспаление и иммунный ответ [45]. Значительное повышение уровня нейтрофилов часто указывает на сильную воспалительную реакцию, которая обычно свидетельствует об активной борьбе иммунной системы с инфекциями. Однако чрезмерная реакция нейтрофилов может привести к повреждению тканей и дисфункции нескольких органов, что в конечном итоге повышает риск смерти [46].

Нейтрофилы играют особую роль в развитии инфекционного процесса. Защитная роль нейтрофилов связана с наличием большого количества протеолитических ферментов, быстрой продукцией медиаторов воспаления и АФК при их активации в очаге

воспаления. Активация нейтрофилов в системном кровотоке инициирует развитие системной воспалительной реакции. Это сопровождается секвестрацией нейтрофилов в микроциркуляторном ложе, связыванием со стенкой кровеносных сосудов, высвобождением протеолитических ферментов, продукцией медиаторов воспаления с последующим повреждением эндотелиальных клеток, повышением проницаемости сосудов, активизацией диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, развитием тканевой гипоперфузии и гипоксии, нарушением тканевого метаболизма путем ингибирования митохондриальных ферментов [47]. Неблагоприятная чрезмерная активность нейтрофилов в системном кровотоке, несоответствующая активация и размещение их в пределах микроциркуляторного русла может быть ключевой стадией в инициации полиорганных нарушений, формировании полиорганной недостаточности.

Пример клинического применения оценки нейтрофильной дисрегуляции демонстрирует исследование больных немелкоклеточным раком легкого, где интегральные показатели нейтрофильных индексов и уровни IL-6/прокальцитонина позволили стратифицировать риск послеоперационного сепсиса. Полученные результаты подтверждают перекрестные механизмы нейтрофильной активации при раке и сепсисе, подчеркивают необходимость включения экстракорпоральной детоксикации (например, терапевтического плазмообмена) в предоперационную подготовку для снижения нейтрофил-опосредованного повреждения тканей и системного воспалительного ответа, а также обосновывают таргетные вмешательства, направленные на коррекцию эндотоксикоза [48].

В исследовании Adrover J. M. и соавт. [49] выявлена внутренняя клеточная программа, которая

изменяет протеом нейтрофилов в кровотоке и приводит к постепенной потере содержимого гранул и снижению способности к образованию NETs. Эта программа управляется рецептором CXCR2 и регуляторами циркадных циклов. В результате легкие были защищены от воспалительных повреждений в определенное время суток или у мышей-мутантов с низким содержанием гранул. Изменения в протеоме, содержании гранул и формировании внеклеточных ловушек также наблюдались в нейтрофилах человека и коррелировали с частотой и тяжестью дыхательной недостаточности у пациентов с пневмонией.

При сепсисе у нейтрофилов наблюдается не только увеличенная продолжительность жизни, но и выраженное нарушение миграционной способности. В отличие от физиологических условий, при которых эти клетки эффективно рекрутируются в очаг инфекции, при тяжелом сепсисе системная активация нейтрофилов приводит к интернализации хемокинового рецептора CXCR2, который блокирует их хемотаксис в ответ на локальные хемоаттрактанты. В результате нейтрофилы задерживаются в сосудистом русле, где они способствуют развитию системного воспаления. Активированные нейтрофилы высвобождают провоспалительные цитокины (такие как TNF- α), АФК и NETs, что приводит к повреждению эндотелия и микроциркуляторным нарушениям. NETs, не только усугубляют эндотелиальную дисфункцию, но и способствуют тромбозу и ишемии тканей. Кроме того, при сепсисе нейтрофилы экспрессируют атипичные хемокиновые рецепторы, такие как CCR2, что способствует их миграции в отдаленные органы (легкие, почки, сердце) и дальнейшему повреждению тканей. Таким образом, при сепсисе нейтрофилы теряют свою защитную роль и становятся ключевыми медиаторами

Таблица 4. Сравнение роли нейтрофилов при раке и сепсисе
Table 4. Comparison of the role of neutrophils in cancer and sepsis

Характеристика / Characteristics	При раке / In case of cancer	При сепсисе / In sepsis
Функциональная пластичность / Functional plasticity	Двойственная роль (N1/N2), зависимость от микроокружения опухоли / Dual role (N1/N2), reliance on tumor microenvironment	Гиперактивация с преобладанием провоспалительного фенотипа / Hyperactivation with predominance of pro-inflammatory phenotype
NETs / NETs	Способствуют метастазированию, защита опухоли / Contribute to metastasis, tumor protection	Повреждение эндотелия, нарушение микроциркуляции / Endothelial damage, microcirculation disorder
Иммуносупрессия / Immunosuppression	Подавление Т-клеточного ответа / Inhibition of T-cell response	Истощение иммунных ресурсов, вторичные инфекции / Depletion of immune resources, secondary infections
Прогностические маркеры / Predictive markers	Соотношение N1/N2, NLR (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс) / Ratio N1/N2, NLR (Neutrophil Lymphocyte Index)	Уровень NETs, маркеры эндотелиальной дисфункции / NETs level, markers of endothelial dysfunction

эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений и полиорганной недостаточности [50, 51].

Важно отметить, что патологическое воздействие нейтрофилов на сосудистую систему реализуется преимущественно через их взаимодействие с эндотелиальными клетками. Эндотелиальные клетки – это сосудистые, нетрадиционные иммунные клетки, которые играют важную роль в системной реакции на бактериальную инфекцию, ограничивая ее распространение. Реакция эндотелиальных клеток на воздействие патогенов, микробных токсинов или эндогенных сигналов опасности является полиморфной, гетерогенной и многогранной. При сепсисе эндотелиальные клетки переходят в проапоптотический, провоспалительный, проадгезивный и прокоагулянтный фенотип. Кроме того, повреждение гликокаликса и дисфункция сосудистого тонуса нарушают микроциркуляторный кровоток, что приводит к повреждению органов и потенциально опасной для жизни органной недостаточности [47, 52]. Нейтрофилам в организме необходимо мигрировать через плотные участки тканей, чтобы уничтожить патогены, но их передвижению часто препятствуют крупные и жесткие ядра. У пациентов с сепсисом нарушена миграция нейтрофилов, но неясно, связан ли этот дефект с деформируемостью их ядер. Qi Y. и соавт. [53] разработали микрофлюидные устройства с узкими щелями микронного размера для имитации биологических барьеров. Эта установка позволила наблюдать и фиксировать движение нейтрофилов и деформацию их ядер в режиме реального времени. Авторы также разработали метод морфологического анализа для количественной оценки деформации ядер в большом количестве отдельных клеток. Эти исследования показали, что нейтрофилы у здоровых людей могут менять форму ядра, чтобы пройти через сужения, в то время как нейтрофилы у пациентов с сепсисом менее гибкие. Нейтрофилы с жесткими ядрами с трудом проходят через узкие отверстия и чаще разрываются под давлением. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что нарушения миграции нейтрофилов, наблюдаемые при сепсисе, могут быть связаны с неспособностью нейтрофилов деформировать свои ядра.

Компоненты NETs оказывают прямое цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки, которое в условиях провоспалительного микроокружения и окислительного стресса приводит к деградации эндотелиального гликокаликса. Этот процесс сопровождается повышением сосудистой проницаемости вследствие: протеолитического расщепления межклеточных соединений, индукции экспрессии молекул адгезии и активации апоптотических механизмов в эндотелиальных клетках [54]. Кроме того, нейтро-

филы и NETs индуцируют фенотип прокоагулянтных эндотелиальных клеток посредством деградации антикоагулянтной системы и усиления регуляции тканевого фактора – TF [55]. Сопоставление данных о роли нейтрофилов при раке и сепсисе (табл. 4) выявляет общие патогенетические закономерности, что открывает новые перспективы для разработки комбинированных терапевтических стратегий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ современных данных демонстрирует ключевую роль нейтрофилов в патогенезе как онкологических заболеваний, так и сепсиса, раскрывая параллели в механизмах иммунной дисрегуляции при этих патологиях. Нейтрофилы, традиционно рассматривавшиеся как простые эффекторы врожденного иммунитета, являются высокопластичными клетками с выраженной функциональной гетерогенностью, способными оказывать диаметрально противоположные эффекты в зависимости от микроокружения. Современные исследования кардинально изменили понимание биологии нейтрофилов, показав чрезвычайную сложность данной системы. Двойственная роль нейтрофилов в опухолевом микроокружении, а также их значение в патогенезе сепсиса представляют интерес для клинических и экспериментальных исследований. Анализ представленных современных исследований выявил перекрестные механизмы нейтрофильной дисрегуляции при раке и сепсисе, так как в обоих случаях установлено нарушение баланса между про- и противовоспалительными популяциями нейтрофилов, патологическая активация синтеза NETs с повреждением окружающих тканей, дисфункция эндотелия и микроциркуляторные нарушения, а также иммуносупрессивное воздействие на адаптивный иммунитет. Обнаружение общих патогенетических моментов открывает новые перспективы для разработки комбинированных терапевтических стратегий направленных на таргетную модуляцию субпопуляционного состава нейтрофилов, ингибирование патологического образования NETs. Кроме того, особое значение приобретает персонализированный подход к терапии с учетом типа опухоли, характера нейтрофильного ответа, стадии септического процесса и генетических особенностей пациента. Несмотря на значительный прогресс многие вопросы остаются без ответа и требуют дальнейшие исследования. Сопоставление роли нейтрофилов при раке и сепсисе не только углубляет понимание патогенеза этих состояний, но и открывает новые возможности для трансляционных исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Maier-Begandt D, Alonso-Gonzalez N, Klotz L, Erpenbeck L, Jablonska J, Immler R, Hasenberg A, Mueller TT, Herrero-Cervera A, Aranda-Pardos I, Flora K, Zarbock A, Brandau S, Schulz C, Soehnlein O, Steiger S. Neutrophils-biology and diversity. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Sep 27;39(10):1551–1564. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad266>
2. Liu S, Wu W, Du Y, Yin H, Chen Q, Yu W, et al. The evolution and heterogeneity of neutrophils in cancers: origins, subsets, functions, orchestrations and clinical applications. *Mol Cancer*. 2023 Sep 7;22(1):148. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01843-6>
3. Herro R, Grimes HL. The diverse roles of neutrophils from protection to pathogenesis. *Nat Immunol*. 2024 Dec;25(12):2209–2219. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-02006-5>
4. Granot Z. Neutrophils as a Therapeutic Target in Cancer. *Front Immunol*. 2019 Jul 19;10:1710. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01710>
5. Hidalgo A, Chilvers ER, Summers C, Koenderman L. The Neutrophil Life Cycle. *Trends Immunol*. 2019 Jul;40(7):584–597. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.04.013>
6. Bejarano L, Jordão MJC, Joyce JA. Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment. *Cancer Discov*. 2021 Apr;11(4):933–959. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-1808>
7. Jaillon S, Ponzetta A, Di Mitri D, Santoni A, Bonecchi R, Mantovani A. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2020 Sep;20(9):485–503. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0281-y>
8. Ramírez C, Mendoza L. Phenotypic stability and plasticity in GMP-derived cells as determined by their underlying regulatory network. *Bioinformatics*. 2018 Apr 1;34(7):1174–1182. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx736>
9. Sheervalilou M, Ghanei M, Arabfard M. Tumor-associated neutrophils and neutrophil extracellular traps in lung cancer: antitumor/protumor insights and therapeutic implications. *Med Oncol*. 2025 Jun 16;42(7):266. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02831-0>
10. Zhu YP, Padgett L, Dinh HQ, Marcovecchio P, Blatchley A, Wu R, et al. Identification of an early unipotent neutrophil precursor with protumor activity in mouse and human bone marrow. *Cell Rep*. 2018 Aug 28;24(9):2329–2341.e8. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.097>
11. Evrard M, Kwok YW, Cheong SZ, Teng KW, Becht E, Chen J, et al. Analysis of bone marrow neutrophil development reveals populations specialized in expansion, trafficking, and effector functions. *Immunity*. 2018. Feb 20;48(2):364–379.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.02.002>
12. Xie S, Shi Q, Wu P, Zhang S, Kambara H, Su J, et al. Single-cell transcriptome profiling reveals neutrophil heterogeneity under homeostasis and infection. *Nat Immunol*. 2020 Sep;21(9):1119–1133. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0736-z>
13. Grieshaber-Boyer R, Radke FA, Kunin P, Stifano G, Levescott A, Vijaykumar B, et al. ImmGen Consortium. A neutrophil transcriptional signature defines a single neutrophil continuum across diverse biological compartments. *Nat Commun*. 2021 May 17;12(1):2856. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22973-9>
14. Othman A, Seheri M, Filep JG. Role of neutrophil granule proteins in the regulation of inflammation and immunity. *FEBS J*. 2022 Jul;289(14):3932–3953. <https://doi.org/10.1111/febs.15803>
15. Yang L, Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol*. 2017 Feb 28;10(1):58. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0430-2>
16. Chen Q, Yin H, Liu S, Shukeir S, Ding N, Ji Y, et al. Prognostic value of tumor-associated neutrophil N1/N2 plasticity in patients after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Immunother Cancer*. 2022 Dec;10(12):e005798. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005798>
17. Yin H, Gao S, Chen Q, Liu S, Shukeir S, Ji Y, et al. Tumor-associated neutrophils N1 and N2 predict outcome in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma: a preliminary study. *MedComm (2020)*. 2022 Nov 3;3(4):e183. <https://doi.org/10.1002/mco2.183>
18. Wang L, Liu Y, Dai Y, Tang X, Yin T, Wang C, et al. Single-cell RNA-seq analysis reveals BHLHE40-driven pro-tumour neutrophils with hyperactivated glycolysis in pancreatic tumour microenvironment. *Gut*. 2023 May;72(5):958–971. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326070>
19. Gion S, Ponzetta A, Di Mitri D, Santoni A, Bonecchi R, Mantovani A. Neutrophil diversity and plasticity during tumor progression and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2020 Sep;20(9):485–503. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0281-y>
20. Oberg HH, Wesch D, Kaljan S, Kabelitz D. Regulatory interactions between neutrophils, tumor cells, and T cells. *Front Immunol*. 2019. Jul 18;10:1690. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01690>
21. Obeagu EI. The balance between N1 and N2 neutrophils implications for breast cancer immunotherapy: a narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025 May 12;87(6):3682–3690. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000003361>
22. Cassatella MA, Ostberg NK, Tamassia N, Zenlein O. Biological roles of neutrophil-derived proteins and cytokines. *Trends Immunol*. 2019 Jul;40(7):648–664. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.003>
23. Hershkovitz M, Caspi Y, Fainod-Levy T, Katz B, Michaeli J, Hawaled S, et al. TRPM2 mediates neutrophil killing of disseminated tumor cells. *Cancer Res*. 2018 May 15;78(10):2680–2690. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-3614>

24. Matlung HL, Babes L, Zhao XW, van Houdt M, Treffers LW, van Rees DJ, et al. Neutrophils Kill Antibody-Opsonized Cancer Cells by Trogoptosis. *Cell Rep.* 2018 Jun 26;23(13):3946–3959.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.082>
25. Vkulek SK, Bridgman VL, Pickman F, Malanchi I. Early neutrophil responses to chemical carcinogenesis determine long-term susceptibility to lung cancer. *iScience.* 2020. Jul 24. 23(7):101277. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101277>
26. Cheng Y, Li H, Deng Y, Tai Y, Zeng K, Zhang Y, Liu W, Zhang Q, Yang Y. Cancer-associated fibroblasts induce PDL1+ neutrophils through the IL6-STAT3 pathway that foster immune suppression in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2018 Apr 1;9(4):422. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0458-4>
27. Que H, Fu Q, Lan T, Tian X, Wei S. Tumor-associated neutrophils and neutrophil-targeted cancer therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2022 Sep;1877(5):188762. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188762>
28. Wang Y, Zhao Q, Zhao B, Zheng Y, Zhuang Q, Liao N, Wang P, Cai Z, Zhang D, Zeng Y, Liu S. Remodeling of tumor-associated neutrophils to enhance the efficacy of a nanovaccine based on HCC and dendritic cell neoantigens. *Adv Sci (Weinheim).* 2022 Apr;9(11):e2105631. <https://doi.org/10.1002/advs.202105631>
29. Masucci MT, Minopoli M, Carriero MV. Tumor-associated neutrophils: their role in oncogenesis, metastasis, prognosis and therapy. *Front Oncol.* 2019 Nov 15;9:1146. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01146>
30. Poto R, Cristinziano L, Modestino L, de Paulis A, Marone G, Loffredo S, Galdero MR, Varricchi G. Neutrophil extracellular traps, angiogenesis, and cancer. *Biomedicine.* 2022. Feb 12;10(2):431. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020431>
31. Reyes RF, Vourtzoumis P, Bou Rzejli M, Seth R, Bourdeau F, Jannias B, et al. The neutrophil extracellular trap CEACAM1 as a potential therapeutic target to prevent metastatic progression in colon carcinoma. *J Immunol.* 2020 Apr 15;204(8):2285–2294. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900240>
32. Teixeira Á, Garasa S, Gato M, Alfaro C, Migueliz I, Cirella A, et al. CXCR1 and CXCR2 Chemokine Receptor Agonists Produced by Tumors Induce Neutrophil Extracellular Traps that Interfere with Immune Cytotoxicity. *Immunity.* 2020 May 19;52(5):856–871.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.001>
33. Eruslanov E, Nefedova Yu, Gabrilovich DI. Neutrophil heterogeneity in cancer and its significance for therapeutic targeting. *Nat Immunol.* 2025 Jan;26(1):17–28. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-02029-y>
34. Zhang S, Sun L, Zuo J, Feng D. Tumor-associated neutrophils drive tumor progression via the IL-10/STAT3/PD-L1 feedback signaling loop in lung cancer. *Transl Oncol.* 2024 Feb;40:101866. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101866>
35. Obeagu EI, Obeagu GU. Neutrophil function in breast cancer progression: a review. *Medicine (Baltimore).* 2024 Mar 29;103(13):e37654. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000037654>
36. Singer M, Deutschman SC, Seymour KW, Shankar-Hari M, Annan D, Bauer M, et al. Third international consensus definitions of sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23; 315(8):801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
37. Wallace SC, Rathee NK, Waller DC, Ensor JE Jr, Hack SA, Price KJ, et al. Two decades of intensive care unit utilization and outcomes in a cancer center. *Crit Care Med.* 2016 May;44(5):926–933. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001568>
38. Sadaqa F, Ethman Abou El Maali S, Citron MA, Fowler K, Javo VM, O'Brien J. Predicting mortality in patients with sepsis: a comparison of the APACHE II and APACHE III scoring systems. *J Clin Med Res.* 2017 Nov;9(11):907–910. <https://doi.org/10.14740/jocmr3083w>
39. Awad WB, Nazer L, Elfarr S, Abdullah M, Hawari F. A 12-year follow-up study to evaluate outcomes and factors influencing mortality in critically ill cancer patients admitted with septic shock. *BMC Cancer.* 2021. Jun 16;21(1):709. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08452-w>
40. Hensley MK, Donnelly JP, Carlton EF, Prescott HS. Epidemiology and outcomes of hospitalizations for cancer-related and non-cancer sepsis. *Critical Care Medicine.* 2019 Oct;47(10):1310–1316. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000003896>
41. Nates JL, Pène F, Darmon M, Mokart D, Castro P, David S, et al. Nine-I Investigators. Septic shock in the immunocompromised cancer patient: a narrative review. *Crit Care.* 2024 Aug 30;28(1):285. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05073-0>
42. Wang W, Liu CF. Heterogeneity of sepsis. *World J Pediatr.* 2023 Oct;19(10):919–927. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00689-8>
43. Williams JC, Ford ML, Coopersmith CM. Cancer and sepsis. *Clin Sci (Lond).* 2023. Jun 14; 137(11):881–893. <https://doi.org/10.1042/cs20220713>
44. Shvetsov Yu B, Ogino MH, Glibech N, Asato KB, Wilkens LR, Le Marchand L, Matter ML. Association of sepsis-related mortality with specific cancer sites and treatment type: a multiethnic cohort study. *J Pers Med.* 2021 Feb 19;11(2):146. <https://doi.org/10.3390/jpm11020146>
45. Ehizogie E, Maghari I, Lo S, Albrecht J. Hidradenitis suppurativa, systemic inflammatory response syndrome, and sepsis: a database-based study. *Br J Dermatol.* 2024 Aug 14;191(3):451–453. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae221>
46. Ling H, Chen M, Dai J, Zhong H, Chen R, Shi F. qSOFA score combined with inflammatory mediators for sepsis diagnosis and mortality prediction in emergency departments. *Clin Chim Acta.* 2023 Apr 1;544:117352. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117352>
47. Zhang H, Wang Y, Qu M, Li W, Wu D, Kata JP, Miao Q. Neutrophils, neutrophil extracellular traps, and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med.* 2023 Jan;13(1):e1170. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1170>

48. Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Тихонова С. Н., Харагезов Д. А., Попова Н. Н. Клинико-патогенетическое обоснование к применению в комплексе предоперационной подготовки больных немелкоклеточным раком легкого, осложненным воспалительным процессом, терапевтического плазмообмена. Южно-Российский онкологический журнал. 2024;5(1):6–16. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-1>
49. Adrover JM, Aroca-Crevillén A, Crainiciuc G, Ostos F, Rojas-Vega Y, Rubio-Ponce A, et al. Programmed 'disarming' of the neutrophil proteome reduces the magnitude of inflammation. *Nat Immunol.* 2020 Feb;21(2):135–144. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0571-2>
50. Sonego F, Castanheira FV, Ferreira RG, Canashiro A, Leite CA, Nascimento DC, et al. Paradoxical roles of neutrophils in sepsis: protective and detrimental. *Front Immunol.* 2016 Apr 26;7:155. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00155>
51. Barkaway A, Rolas L, Giuli R, Bodkin J, Lenn T, Owen-Woods S, et al. Age-related changes in the local inflammatory tissue environment cause aberrant neutrophil trafficking and subsequent distant organ injury. *Immunity.* 2021. Jul 13; 54(7):1494–1510. e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.04.025>
52. Geoffrey J, Hellman J, Ince K, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Aug 1;202(3):361–370. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1911tr>
53. Qi Y, Wang H, Wu J, Wang R, Xu Q, Cui S, Liu Z. Microfluidic device provides new insights into impaired neutrophil transmigration in patients with sepsis. *Biosens Bioelectron.* 2024 Sep 15;260:116460. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.116460>
54. Ma Y, Yang S, Chatterjee W, Meegan JE, Beard RS Jr, Yuan SY. Role of neutrophil extracellular traps and vesicles in regulating vascular endothelial permeability. *Front Immunol.* 2019 May 9;10:1037. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01037>
55. Folco EJ, Mawson TL, Vromman A, Bernardes-Souza B, Frank G, Persson O, Nakamura M, et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production via interleukin-1 α and cathepsin G. *Arteriosclerosis Thrombus Vasc Biol.* 2018 Aug;38(8):1901–1912. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.311150>

References

1. Maier-Begandt D, Alonso-Gonzalez N, Klotz L, Erpenbeck L, Jablonska J, Immler R, Hasenberg A, Mueller TT, Herrero-Cervera A, Aranda-Pardos I, Flora K, Zarbock A, Brandau S, Schulz C, Soehnlein O, Steiger S. Neutrophils-biology and diversity. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Sep 27;39(10):1551–1564. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad266>
2. Liu S, Wu W, Du Y, Yin H, Chen Q, Yu W, et al. The evolution and heterogeneity of neutrophils in cancers: origins, subsets, functions, orchestrations and clinical applications. *Mol Cancer.* 2023 Sep 7;22(1):148. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01843-6>
3. Herro R, Grimes HL. The diverse roles of neutrophils from protection to pathogenesis. *Nat Immunol.* 2024 Dec;25(12):2209–2219. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-02006-5>
4. Granot Z. Neutrophils as a Therapeutic Target in Cancer. *Front Immunol.* 2019 Jul 19;10:1710. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01710>
5. Hidalgo A, Chilvers ER, Summers C, Koenderman L. The Neutrophil Life Cycle. *Trends Immunol.* 2019 Jul;40(7):584–597. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.04.013>
6. Bejarano L, Jordão MJC, Joyce JA. Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment. *Cancer Discov.* 2021 Apr;11(4):933–959. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-1808>
7. Jaillon S, Ponzetta A, Di Mitri D, Santoni A, Bonocchi R, Mantovani A. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy. *Nat Rev Cancer.* 2020 Sep;20(9):485–503. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0281-y>
8. Ramírez C, Mendoza L. Phenotypic stability and plasticity in GMP-derived cells as determined by their underlying regulatory network. *Bioinformatics.* 2018 Apr 1;34(7):1174–1182. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx736>
9. Sheervalilou M, Ghanei M, Arabfard M. Tumor-associated neutrophils and neutrophil extracellular traps in lung cancer: antitumor/protumor insights and therapeutic implications. *Med Oncol.* 2025 Jun 16;42(7):266. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02831-0>
10. Zhu YP, Padgett L, Dinh HQ, Marcovecchio P, Blatchley A, Wu R, et al. Identification of an early unipotent neutrophil precursor with protumor activity in mouse and human bone marrow. *Cell Rep.* 2018 Aug 28;24(9):2329–2341.e8. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.097>
11. Evrard M, Kwok YW, Cheong SZ, Teng KW, Becht E, Chen J, et al. Analysis of bone marrow neutrophil development reveals populations specialized in expansion, trafficking, and effector functions. *Immunity.* 2018. Feb 20;48(2):364–379.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.02.002>
12. Xie S, Shi Q, Wu P, Zhang S, Kambara H, Su J, et al. Single-cell transcriptome profiling reveals neutrophil heterogeneity under homeostasis and infection. *Nat Immunol.* 2020 Sep;21(9):1119–1133. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0736-z>
13. Grieshaber-Boyer R, Radke FA, Kunin P, Stifano G, Levescott A, Vijaykumar B, et al. ImmGen Consortium. A neutrophil transcriptional signature defines a single neutrophil continuum across diverse biological compartments. *Nat Commun.* 2021 May 17;12(1):2856. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22973-9>

14. Othman A, Seheri M, Filep JG. Role of neutrophil granule proteins in the regulation of inflammation and immunity. *FEBS J*. 2022 Jul;289(14):3932–3953. <https://doi.org/10.1111/febs.15803>
15. Yang L, Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol*. 2017 Feb 28;10(1):58. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0430-2>
16. Chen Q, Yin H, Liu S, Shukeir S, Ding N, Ji Y, et al. Prognostic value of tumor-associated neutrophil N1/N2 plasticity in patients after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Immunother Cancer*. 2022 Dec;10(12):e005798. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005798>
17. Yin H, Gao S, Chen Q, Liu S, Shukeir S, Ji Y, et al. Tumor-associated neutrophils N1 and N2 predict outcome in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma: a preliminary study. *MedComm (2020)*. 2022 Nov 3;3(4):e183. <https://doi.org/10.1002/mco2.183>
18. Wang L, Liu Y, Dai Y, Tang X, Yin T, Wang C, et al. Single-cell RNA-seq analysis reveals BHLHE40-driven pro-tumour neutrophils with hyperactivated glycolysis in pancreatic tumour microenvironment. *Gut*. 2023 May;72(5):958–971. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326070>
19. Gion S, Ponzetta A, Di Mitri D, Santoni A, Bonecchi R, Mantovani A. Neutrophil diversity and plasticity during tumor progression and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2020 Sep;20(9):485–503. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0281-y>
20. Oberg HH, Wesch D, Kaljan S, Kabelitz D. Regulatory interactions between neutrophils, tumor cells, and T cells. *Front Immunol*. 2019. Jul 18;10:1690. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01690>
21. Obeagu EI. The balance between N1 and N2 neutrophils implications for breast cancer immunotherapy: a narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025 May 12;87(6):3682–3690. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000003361>
22. Cassatella MA, Ostberg NK, Tamassia N, Zenlein O. Biological roles of neutrophil-derived proteins and cytokines. *Trends Immunol*. 2019 Jul;40(7):648–664. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.003>
23. Hershkovitz M, Caspi Y, Fainod-Levy T, Katz B, Michaeli J, Hawaled S, et al. TRPM2 mediates neutrophil killing of disseminated tumor cells. *Cancer Res*. 2018 May 15;78(10):2680–2690. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-3614>
24. Matlung HL, Babes L, Zhao XW, van Houdt M, Treffers LW, van Rees DJ, et al. Neutrophils Kill Antibody-Opsonized Cancer Cells by Trogoptosis. *Cell Rep*. 2018 Jun 26;23(13):3946–3959.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.082>
25. Vkulek SK, Bridgman VL, Pickman F, Malanchi I. Early neutrophil responses to chemical carcinogenesis determine long-term susceptibility to lung cancer. *iScience*. 2020. Jul 24. 23(7):101277. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101277>
26. Cheng Y, Li H, Deng Y, Tai Y, Zeng K, Zhang Y, Liu W, Zhang Q, Yang Y. Cancer-associated fibroblasts induce PDL1+ neutrophils through the IL6-STAT3 pathway that foster immune suppression in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*. 2018 Apr 1;9(4):422. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0458-4>
27. Que H, Fu Q, Lan T, Tian X, Wei S. Tumor-associated neutrophils and neutrophil-targeted cancer therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022 Sep;1877(5):188762. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188762>
28. Wang Y, Zhao Q, Zhao B, Zheng Y, Zhuang Q, Liao N, Wang P, Cai Z, Zhang D, Zeng Y, Liu S. Remodeling of tumor-associated neutrophils to enhance the efficacy of a nanovaccine based on HCC and dendritic cell neoantigens. *Adv Sci (Weinheim)*. 2022 Apr;9(11):e2105631. <https://doi.org/10.1002/advs.202105631>
29. Masucci MT, Minopoli M, Carriero MV. Tumor-associated neutrophils: their role in oncogenesis, metastasis, prognosis and therapy. *Front Oncol*. 2019 Nov 15;9:1146. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01146>
30. Poto R, Cristinziano L, Modestino L, de Paulis A, Marone G, Loffredo S, Galdero MR, Varricchi G. Neutrophil extracellular traps, angiogenesis, and cancer. *Biomedicine*. 2022. Feb 12;10(2):431. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020431>
31. Reyes RF, Vourtzoumis P, Bou Rzejli M, Seth R, Bourdeau F, Jannias B, et al. The neutrophil extracellular trap CEACAM1 as a potential therapeutic target to prevent metastatic progression in colon carcinoma. *J Immunol*. 2020 Apr 15;204(8):2285–2294. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900240>
32. Teixeira Á, Garasa S, Gato M, Alfaro C, Migueliz I, Cirella A, et al. CXCR1 and CXCR2 Chemokine Receptor Agonists Produced by Tumors Induce Neutrophil Extracellular Traps that Interfere with Immune Cytotoxicity. *Immunity*. 2020 May 19;52(5):856–871.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.001>
33. Eruslanov E, Nefedova Yu, Gabrilovich DI. Neutrophil heterogeneity in cancer and its significance for therapeutic targeting. *Nat Immunol*. 2025 Jan;26(1):17–28. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-02029-y>
34. Zhang S, Sun L, Zuo J, Feng D. Tumor-associated neutrophils drive tumor progression via the IL-10/STAT3/PD-L1 feedback signaling loop in lung cancer. *Transl Oncol*. 2024 Feb;40:101866. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101866>
35. Obeagu EI, Obeagu GU. Neutrophil function in breast cancer progression: a review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Mar 29;103(13):e37654. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000037654>
36. Singer M, Deutschman SC, Seymour KW, Shankar-Hari M, Annan D, Bauer M, et al. Third international consensus definitions of sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315(8):801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
37. Wallace SC, Rathee NK, Waller DC, Ensor JE Jr, Hack SA, Price KJ, et al. Two decades of intensive care unit utilization and outcomes in a cancer center. *Crit Care Med*. 2016 May;44(5):926–933. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001568>

38. Sadaqa F, Ethman Abou El Maali S, Citron MA, Fowler K, Javo VM, O'Brien J. Predicting mortality in patients with sepsis: a comparison of the APACHE II and APACHE III scoring systems. *J Clin Med Res*. 2017 Nov;9(11):907–910. <https://doi.org/10.14740/jocmr3083w>
39. Awad WB, Nazer L, Elfarr S, Abdullah M, Hawari F. A 12-year follow-up study to evaluate outcomes and factors influencing mortality in critically ill cancer patients admitted with septic shock. *BMC Cancer*. 2021. Jun 16;21(1):709. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08452-w>
40. Hensley MK, Donnelly JP, Carlton EF, Prescott HS. Epidemiology and outcomes of hospitalizations for cancer-related and non-cancer sepsis. *Critical Care Medicine*. 2019 Oct;47(10):1310–1316. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000003896>
41. Nates JL, Pène F, Darmon M, Mokart D, Castro P, David S, et al. Nine-I Investigators. Septic shock in the immunocompromised cancer patient: a narrative review. *Crit Care*. 2024 Aug 30;28(1):285. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05073-0>
42. Wang W, Liu CF. Heterogeneity of sepsis. *World J Pediatr*. 2023 Oct;19(10):919–927. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00689-8>
43. Williams JC, Ford ML, Coopersmith CM. Cancer and sepsis. *Clin Sci (Lond)*. 2023. Jun 14; 137(11):881–893. <https://doi.org/10.1042/cs20220713>
44. Shvetsov Yu B, Ogino MH, Glibech N, Asato KB, Wilkens LR, Le Marchand L, Matter ML. Association of sepsis-related mortality with specific cancer sites and treatment type: a multiethnic cohort study. *J Pers Med*. 2021 Feb 19;11(2):146. <https://doi.org/10.3390/jpm11020146>
45. Ehizogie E, Maghari I, Lo S, Albrecht J. Hidradenitis suppurativa, systemic inflammatory response syndrome, and sepsis: a database-based study. *Br J Dermatol*. 2024 Aug 14;191(3):451–453. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae221>
46. Ling H, Chen M, Dai J, Zhong H, Chen R, Shi F. qSOFA score combined with inflammatory mediators for sepsis diagnosis and mortality prediction in emergency departments. *Clin Chim Acta*. 2023 Apr 1;544:117352. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117352>
47. Zhang H, Wang Y, Qu M, Li W, Wu D, Kata JP, Miao Q. Neutrophils, neutrophil extracellular traps, and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med*. 2023 Jan;13(1):e1170. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1170>
48. Ushakova ND, Rozenko DA, Tikhonova SN, Kharagezov DA, Popova NN. Clinical and pathogenetic justification for the use of therapeutic plasma exchange in the complex of preoperative preparation of patients with non-small cell lung cancer complicated by the inflammatory process. *South Russian Journal of Cancer*. 2024;5(1):6–16. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-1>
49. Adrover JM, Aroca-Crevillén A, Crainiciuc G, Ostos F, Rojas-Vega Y, Rubio-Ponce A, et al. Programmed 'disarming' of the neutrophil proteome reduces the magnitude of inflammation. *Nat Immunol*. 2020 Feb;21(2):135–144. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0571-2>
50. Sonogo F, Castanheira FV, Ferreira RG, Canashiro A, Leite CA, Nascimento DC, et al. Paradoxical roles of neutrophils in sepsis: protective and detrimental. *Front Immunol*. 2016 Apr 26;7:155. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00155>
51. Barkaway A, Rolas L, Giuli R, Bodkin J, Lenn T, Owen-Woods S, et al. Age-related changes in the local inflammatory tissue environment cause aberrant neutrophil trafficking and subsequent distant organ injury. *Immunity*. 2021. Jul 13; 54(7):1494–1510. e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.04.025>
52. Geoffrey J, Hellman J, Ince K, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 1;202(3):361–370. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1911tr>
53. Qi Y, Wang H, Wu J, Wang R, Xu Q, Cui S, Liu Z. Microfluidic device provides new insights into impaired neutrophil transmigration in patients with sepsis. *Biosens Bioelectron*. 2024 Sep 15;260:116460. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.116460>
54. Ma Y, Yang S, Chatterjee W, Meegan JE, Beard RS Jr, Yuan SY. Role of neutrophil extracellular traps and vesicles in regulating vascular endothelial permeability. *Front Immunol*. 2019 May 9;10:1037. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01037>
55. Folco EJ, Mawson TL, Vromman A, Bernardes-Souza B, Frank G, Persson O, Nakamura M, et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production via interleukin-1 α and cathepsin G. *Arteriosclerosis Thrombus Vasc Biol*. 2018 Aug;38(8):1901–1912. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.311150>

Информация об авторах:

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

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

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии 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, AuthorID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900, WoS ResearcherID: L-6049-2017

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, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Фоменко Юрий Александрович – к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

Скопинцев Александр Михайлович – врач отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8834-4817>, eLibrary SPIN: 3635-3780, AuthorID: 1096021, Scopus Author ID: 57305148000

Information about authors:

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

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

Nataliya D. Ushakova – Dr. Sci. (Medicine), 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, AuthorID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900, WoS ResearcherID: L-6049-2017

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

Yurij A. Fomenko – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Clinical Expertise Work, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
eLibrary SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

Aleksandr M. Skopintsev – Doctor at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8834-4817>, eLibrary SPIN: 3635-3780, AuthorID: 1096021, Scopus Author ID: 57305148000

Участие авторов:

Кит О. И. – научное руководство, редактирование текста;
Франциянц Е. М. – научное руководство, написание исходного текста;
Ушакова Н. Д. – анализ и интерпретация данных;
Бандовкина В. А. – концепция исследования, доработка текста;
Фоменко Ю. А. – концепция исследования, доработка текста;
Скопинцев А. М. – концепция исследования, доработка текста.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – scientific guidance, text editing;
Frantsiyants E. M. – scientific guidance, writing the source text;
Ushakova N. D. – data analysis and interpretation;
Bandovkina V. A. – research concept, text refinement;
Fomenko Yu. A. – research concept, text refinement;
Skopintsev a. m. – research concept, text refinement.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Хирургические осложнения после онкопластических резекций у больных раком молочной железы

Е. А. Трошенков^{1✉}, А. Д. Зикиряходжаев^{1,2,3}, А. Д. Каприн^{1,3,4}, А. Р. Босиева^{1,3}

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

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

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

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

✉ 7783949@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Анализ литературных данных, посвященных изучению и оценке хирургических осложнений после онкопластических резекций у больных раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Проведен анализ результатов 27 отечественных и зарубежных публикаций за период с 2013 по 2025 г. Поиск соответствующих источников был осуществлен в базах данных PubMed, Cochrane Library, E-library.

Результаты. По данным литературы установлено, что наиболее частыми осложнениями после онкопластических резекций у больных РМЖ явились несостоятельность швов 3–9 %, серома/гематома – 2–50 %, липонекроз – 1–5 %, инфекционное воспаление – 4–20 %, ишемические нарушения – 0,8–2,5 %. Оценка частоты и характера хирургических осложнений при онкопластических и реконструктивно-пластических операциях является предметом изучения во многих исследованиях. Очевидно, что развитие осложнений при реконструктивно-пластических операциях может негативно влиять на качество жизни пациенток. Тщательный анализ причин и способов устранения осложнений позволит хирургам объективно оценить недостатки и преимущества различных методик при планировании объема хирургического лечения.

Заключение. Проведенный литературный обзор свидетельствует, что при выполнении онкопластических резекций в различных вариантах с возможным возникновением осложнений не выявлено достоверно значимого ухудшения эстетических показателей операции и онкологических результатов лечения. Однако для минимизации риска развития хирургических осложнений необходим тщательный подход к отбору пациентов для выполнения различных методик онкопластических резекций.

Ключевые слова:

рак молочной железы, онкопластические резекции, хирургические осложнения

Для цитирования: Трошенков Е. А., Зикиряходжаев А. Д., Каприн А. Д., Босиева А. Р. Хирургические осложнения после онкопластических резекций у больных раком молочной железы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(1): 74-82. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-6> EDN: UQHNIB

Для корреспонденции: Трошенков Евгений Алексеевич – к.м.н., заведующий отделением онкопластической хирургии 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
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3
E-mail: 7783949@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-5028>, eLibrary SPIN: 6705-5809, AuthorID: 774837, Scopus Author ID: 57991271300

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: 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 03.10.2025; одобрена после рецензирования 19.02.2026; принята к публикации 10.03.2026.

Surgical complications after oncoplastic resections in patients with breast cancer

E. A. Troshenkov^{1✉}, A. D. Zikiryakhodzhaev^{1,2,3}, A. D. Kaprin^{1,3,4}, A. R. Bosieva^{1,3}

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

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

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

⁴ National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

✉ 7783949@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To analyze published data on the incidence and characteristics of surgical complications following oncoplastic resections in patients with breast cancer (BC).

Materials and methods. The results of 27 domestic and international publications published between 2013 and 2025 were analyzed. Relevant sources were searched in the PubMed, Cochrane Library, and eLibrary databases.

Results. According to the literature, the most common complications after oncoplastic resections in patients with breast cancer included wound dehiscence (3–9 %), seroma/hematoma (2–5.0 %), liponecrosis (1–5 %), infectious complications (4–20 %), and ischemic complications (0.8–2.5 %). The frequency and nature of surgical complications following oncoplastic and reconstructive procedures have been investigated in numerous studies. It is evident that the development of complications after reconstructive procedures may negatively affect patients' quality of life. A thorough analysis of the causes of complications and strategies for their management allows surgeons to objectively assess the advantages and limitations of different techniques when planning the extent of surgical treatment.

Conclusion. The literature review indicates that various oncoplastic resection techniques, despite the potential occurrence of complications, are not associated with a statistically significant deterioration in aesthetic outcomes or oncological treatment results. However, careful patient selection is required to minimize the risk of surgical complications when choosing among different oncoplastic resection techniques.

Keywords:

breast cancer, oncoplastic resections, surgical complications

For citation: Troshenkov E. A., Zikiryakhodzhaev A. D., Kaprin A. D., Bosieva A. R. Surgical complications after oncoplastic resections in patients with breast cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(1): 74-82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-6> EDN: UQHNB

For correspondence: Evgeniy A. Troshenkov – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Oncoplastic Surgery and Chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Address: 2nd Botkinsky ave., 3 Moscow, 125284, Russian Federation

E-mail: 7783949@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-5028>, eLibrary SPIN: 6705-5809, AuthorID: 774837, Scopus Author ID: 57991271300

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: 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 03.10.2025; approved after reviewing 19.02.2026; accepted for publication 10.03.2026.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации среди женского населения, демонстрируя устойчивую тенденцию к увеличению роста этого показателя. В 2023 г. зарегистрировано 82 499 новых случаев, что составляет 20,9 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Средний возраст заболевших составил 62,1 года. Среднегодовой темп прироста заболеваемости (стандартизованный показатель) составил 2,04 % за последние 10 лет [1].

За последние годы постепенно произошла смена парадигмы хирургического этапа лечения РМЖ по следующим направлениям. Во-первых, активное внедрение онкопластических резекций в клиническую практику. Преимуществом онкопластического подхода является достижение хороших эстетических результатов. Недостатками данного подхода являются сложность и длительность операции, а также связанное с этим увеличение риска осложнений. Во-вторых, важным вектором развития в хирургическом лечении РМЖ стало совершенствование техник мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы [2, 3].

Увеличение требований пациентов к эстетическим результатам онкологических операций обуславливает необходимость освоения дополнительных современных методик. При планировании онкопластических операций большое внимание необходимо уделять предоперационной разметке с целью снижения возможности допущения различных ошибок и в последующем развития послеоперационных осложнений [4].

Оценка частоты и характера хирургических осложнений при онкопластических и реконструктивно-пластических операциях является предметом изучения во многих исследованиях. Не вызывает сомнений тот факт, что осложнения при реконструктивно-пластических операциях могут влиять на качество жизни

пациенток [5]. Поэтому тщательный анализ причин и способов устранения осложнений позволит хирургам объективно оценить недостатки и преимущества различных методик хирургического лечения РМЖ.

Цель исследования: анализ литературных данных, посвященных изучению и оценке хирургических осложнений после онкопластических резекций у больных РМЖ.

Проведен анализ результатов 27 отечественных и зарубежных публикаций за период с 2013 по 2025 г. Поиск соответствующих источников был осуществлен в базах данных PubMed, Cochrane Library, E-library.

В 2019 г. Crown A. и соавт. провели исследование, включающее 561 больных РМЖ, которым выполнены онкопластические резекции (288 случаев) и стандартные органосохраняющие операции (273 случая). Частота хирургических осложнений в группе онкопластических резекций составила 8 % (23 случая) против 17,9 % (49 случая) ($p < 0,001$) (табл 1). Таким образом, авторы отметили хирургическую безопасность выполнения резекций молочной железы с онкопластическим подходом в рамках выполнения хирургического лечения РМЖ [6].

В крупных обзорных исследованиях также изучались результаты и послеоперационные осложнения при органосохраняющих операциях у больных РМЖ. Так, Losken A. и соавт. провели метаанализ с включением более 8600 пациентов и сравнили результаты при проведении органосохраняющих операций в обычном режиме и при выполнении онкопластических резекций. Установлено, что общая частота хирургических осложнений в первой группе составила 16 %, во второй группе – 24 % [7]. Аналогичные результаты были получены Haloua M. H. и соавт., которые выделили две группы осложнений – ранние (< 2 мес.), поздние – (≥ 2 мес.) в семи исследованиях, частота развития ранних осложнений при органосохраняющих операциях составила 20 % [8]. Piper M. L. и соавт. опубликовали систематический обзор ре-

Таблица 1. Хирургические осложнения при органосохраняющих операциях и онкопластических резекциях [6]
Table 1. Surgical complications after breast-conserving surgery and oncoplastic resections [6]

Хирургическое осложнение / Surgical complications	Органосохраняющие операции / Breast-conserving surgery, $n = 273$	Онкопластические резекции / Oncoplastic resections, $n = 288$	p
Инфекционное воспаление / Infectious complications	21 (8,4%)	15 (3,3%)	0,01
Эпидермолиз / Epidermolysis	2 (0,7%)	2 (0,4%)	0,99
Серома / Seroma	12 (4,4%)	8 (1,8%)	0,04
Расхождение швов / Wound dehiscence	13 (4,7%)	14 (3,1%)	0,31
Гематомы / Hematomas	1 (0,4%)	4 (0,9%)	0,59
Всего / Total	49 (17,9%)	43 (9,5%)	< 0,001

зультатов онкопластических резекций с редуцированной маммопластикой, в который были включены 17 статей. В 12 исследованиях сообщалось о развитии в менее чем 1 % случаев гематом и сером, в 4,6 % отмечены расхождения швов, частота развития инфекционных осложнений составила 2,8 % случаев [9].

В 2018 г. Hillberg N. S. и соавт. представили результаты исследования, целью которого был анализ количества и видов осложнений, возникающих при онкопластических резекциях до и после дистанционной лучевой терапии, а также оценили отсрочку начала адъювантного лечения из-за развития хирургических осложнений [10]. Осложнения были отмечены в 37,5 % случаев, в 10 % потребовалось проведение антибиотикотерапии, в 6,6 % случаев было необходимо выполнение ревизионных вмешательств, в 8,2 % случаев проведение дистанционной лучевой терапии было отложено в связи с развитием хирургических осложнений.

В исследовании Adamson K. и соавт. продемонстрирована безопасность выполнения онкопластических резекций после неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ). Авторами не отмечена статистически значимая разница в частоте послеоперационных осложнений между группой пациентов, которым на первом этапе проведена НАПХТ, и пациентами, которые не получали предоперационное лечение. Однако общая частота осложнений была относительно высокой и составила 25,9 %, среди которых наиболее часто отмечалось длительное заживление послеоперационных ран. Установлено, что наиболее оптимальным сроком выполнения онкопластических резекций после НАПХТ является 4 нед. (табл. 2) [11].

Одним из частых осложнений при онкопластической резекции и органосохраняющей операции является развитие липонекроза, которое может имитировать локальный рецидив и ухудшать качество

жизни пациенток из-за плохого косметического результата [12]. В 2018 г. Nakada H. и соавт. представили результаты исследования, которое было посвящено изучению липонекрозов после органосохраняющих операций [13]. Среди 626 пациентов, которым выполнены органосохраняющие операции, жировой некроз наблюдался у 29 (4,6 %). После органосохраняющей операции с использованием glandулярных ножек и свободного аутожирового трансплантата частота развития липонекрозов составила 68/417 (16 %) и 40/40 (100 %) ($p < 0,01$). Авторами отмечено, что риск развития в отсроченном порядке липонекрозов выше при онкопластической резекции. Таким образом, необходим более тщательный предоперационный подбор glandулярных ножек с хорошим типом кровоснабжения с целью замещения дефектов при выполнении резекций молочной железы [13].

В исследовании Teoh L. Y. и соавт. проведена оценка частоты хирургических осложнений после онкопластических резекций среди азиатских женщин. Были проанализированы данные 421 пациентов в период с 2011 по 2018 г. Авторами отмечена относительно низкая частота хирургических осложнений без существенных различий в безрецидивной ($p = 0,927$) и общей выживаемости ($p = 0,719$) [14].

Oberhauser I. и соавт. представили результаты исследования, которое также было посвящено сравнительному изучению реконструктивно-пластической хирургии и традиционных операций при РМЖ (радикальные мастэктомии, органосохраняющие операции в обычном варианте) с точки зрения частоты хирургических осложнений, оценки выживаемости, частоты позитивных краев резекции и локального рецидивирования [15]. Авторами установлено, что у пациентов, которым выполнены кожносохраняющие/подкожные мастэктомии с одномоментной рекон-

Таблица 2. Послеоперационные осложнения после онкопластических резекций с/без неoadъювантной полихимиотерапией [11]

Table 2. Postoperative complications after oncoplastic resections with or without neoadjuvant chemotherapy [11]

Хирургическое осложнение / Surgical complications	НАПХТ / NACT, n (%)	без НАПХТ / no NACT, n (%)
Длительное заживление ран / Delayed wound healing	16 (13,1 %)	46 (15 %)
Расхождение швов / Wound dehiscence	4 (3,3 %)	14 (4,6 %)
Серома/гематома / Seroma/hematoma	3 (2,5 %)	7 (2,3 %)
Липонекроз / Liponecrosis	5 (4,1 %)	19 (6,2 %)
Инфекционное воспаление / Infectious complications	5 (4,1 %)	24 (7,8 %)
Некроз кожи / Skin necrosis	1 (0,8 %)	5 (1,6 %)
Некроз в области T / T-junction necrosis	3 (2,5 %)	12 (3,9 %)

Примечание: НАПХТ – неoadъювантная полихимиотерапия.
Note: NACT – neoadjuvant chemotherapy.

струкцией силиконовыми эндопротезами, отмечен более длительный период начала адъювантного лечения. Данная группа пациентов, по мнению авторов, должна находиться под пристальным наблюдением и своевременно подвергаться лечению и коррекции хирургических осложнений для достижения онкологической безопасности [15–17]. В рамках исследования оценены краткосрочные и долгосрочные хирургические осложнения: наиболее частым краткосрочным осложнением после онкопластических резекций были серома и длительное заживление послеоперационных ран (7,4 %) по сравнению с 3,2 % и 2,1 % после органосохраняющих операций в обычном варианте. В группе долгосрочных осложнений при онкопластических резекциях наиболее часто отмечался хронический болевой синдром в 21,3 % по сравнению с 15,8 % случаев при органосохраняющих операциях в обычном варианте (табл. 3).

Несмотря на более высокую частоту хирургических осложнений, выполнение онкопластических резекций не влияло на своевременность начала адъювантного лечения, что согласуется с предыдущими исследованиями [11].

Шатовой Ю. С. и соавт. в 2022 г. представлено исследование, в котором проведена оценка отдаленных результатов онкопластических резекций с использованием перемещенных перфорантных лоскутов. Средний срок наблюдения составил 26,5 (14–38) мес. Таким образом, частота хирургических осложнений была следующей: серома в области удаленной первичной опухоли – 8,1 % случаев, недостаточность кровоснабжения лоскута, приведшая к очаговому липофиброзу/липонекрозу, – 3,2 %, положительный край резекции – 3,2 %, занижение субмаммарной складки – 11,3 %, локорегионарный рецидив – 0 %, генерализация процесса – 3,5 % случаев [18].

Таблица 3. Частота краткосрочных и долгосрочных хирургических осложнений при онкопластических и органосохраняющих операциях у больных РМЖ [15]
Table 3. Frequency of short- and long-term surgical complications after oncoplastic and breast-conserving surgery in patients with breast cancer [15]

Вид осложнения / Type of complication	Онкопластические резекции / Oncoplastic resections, n = 188	Органосохраняющие операции / Breast-conserving surgery, n = 95	p
	n (%)	n (%)	
Краткосрочные хирургические осложнения / Short-term surgical complications			
Серома / Seroma	14 (7,4 %)	3 (3,2 %)	0,863
Длительное заживление послеоперационной раны / Delayed postoperative wound healing	14 (7,4 %)	2 (2,1 %)	0,191
Инфицирование / Infection	8 (4,3 %)	4 (4,2 %)	0,099
Гематома / Hematoma	6 (3,2 %)	6 (6,3 %)	1,000
Некроз кожи / Skin necrosis	2 (1,1 %)	1 (1,1 %)	0,226
Некроз сосково-ареолярного комплекса / Nipple-areola complex necrosis	1 (0,5 %)	0	1,000
Всего / Total	30	14	< 0,001
Долгосрочные хирургические осложнения / Long-term surgical complications			
Атрофия / Atrophy	1 (0,5 %)	0	1,000
Паутинный синдром / Axillary web syndrome	3 (1,6 %)	0	0,14
Хроническая боль / Chronic pain	40 (21,3 %)	15 (15,8 %)	0,011
Липонекроз / Liponecrosis	2 (1,1 %)	1 (1,1 %)	0,401
Фиброз / Fibrosis	4 (2,1 %)	0	0,414
Лимфедема / Lymphedema	11 (5,9 %)	1 (1,1 %)	0,826
Серома / Seroma	4 (2,1 %)	1 (1,1 %)	0,003
Всего / Total	16	46	< 0,001

В систематическом обзоре и метаанализе с включением 18 исследований проанализированы результаты онкопластических резекций у больных РМЖ ранних стадий. Выявлено, что общая частота осложнений составила 20 % (95 % ДИ: 15–25 %), частота положительных краев резекции после онкопластической редукционной маммопластики составила 11 % (95 % ДИ: 6–17 %), частота повторных резекций составила 6 % (95 % ДИ: 3–12 %) [19]. Сообщалось о частоте ре-резекций и ре-операций в объеме мастэктомий в 3,5 % и 3,7 % случаев соответственно [20–22]. В 4,6 % случаев отмечено расхождение швов, 4,3 % отмечено развитие липонекроза, 2,8 % – инфицирование послеоперационной раны, 0,9 % – был частичный или полный некроз соска и 0,6 % отмечены серомы [23, 24].

В исследовании Brown С. А. и соавт. установлено, что выполнение ре-операций после онкопластических резекций является распространенным явлением. Определены следующие показания к повторным оперативным вмешательствам: иссечение положительных краев резекции, гематомы и инфекционные

воспаления; отсроченными показаниями явились: улучшение эстетического результата, некроз жировой ткани и локальный рецидив [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения в реконструктивно-пластической хирургии у больных РМЖ с использованием новых материалов и методик позволяют достигать наилучших косметических результатов без рисков, ухудшающих онкологический исход. Проведенный литературный обзор с включением исследований отечественных и зарубежных авторов свидетельствует, что при выполнении онкопластических резекций в различных вариантах с возможным возникновением осложнений не выявлено достоверно значимого ухудшения эстетических показателей операции и онкологических результатов лечения. Однако для минимизации риска развития хирургических осложнений необходим тщательный подход к отбору пациентов для выполнения различных методик онкопластических резекций.

Список источников

1. 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: 18.02.2026).
2. Рассказова Е. А., Зирияходжаев А. Д., Каприн А. Д. Онкопластические и органосохраняющие резекции молочной железы при раке. *Медицинский алфавит*. 2022;5:42–45.
3. Кит О. И., Пржедецкий Ю. В., Ларина Н. И., Пржедецкая В. Ю., Позднякова В. В., Шатова Ю. С. Способ онкопластической редукции молочной железы без формирования питающей ножки сосково-ареолярного комплекса. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2022;4:18–27. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202204118>
4. Шабунин А. С., Греков Д. Н., Лебединский И. Н., Долидзе Д. Д., Сухотько А. С. Онкопластические резекции при раке молочной железы. Злокачественные опухоли. 2021;11(3S1):30–31.
5. Rose M, Manjer J, Ringberg A, Svensson H. Surgical strategy, methods of reconstruction, surgical margins and postoperative complications in oncoplastic breast surgery. *Eur J Plast Surg*. 2014;37(4):205–214. <https://doi.org/10.1007/s00238-013-0922-4>
6. Crown A, Scovel LG, Rocha FG, Scott EJ, Wechter DG, Grumley JW. Oncoplastic breast conserving surgery is associated with a lower rate of surgical site complications compared to standard breast conserving surgery. *Am J Surg*. 2019 Jan;217(1):138–141. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.06.014>
7. Losken A, Pinell-White X, Hart AM, Freitas AM, Carlson GW, Styblo TM. The oncoplastic reduction approach to breast conservation therapy: benefits for margin control. *Aesthet Surg J*. 2014 Nov;34(8):1185–1191. <https://doi.org/10.1177/1090820x14545618>
8. Haloua MH, Krekel NM, Winters HA, Rietveld DH, Meijer S, Bloemers FW, van den Tol MP. A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects. *Ann Surg*. 2013 Apr;257(4):609–620. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3182888782>
9. Piper ML, Esserman LJ, Sbitany H, Peled AW. Outcomes Following Oncoplastic Reduction Mammoplasty: A Systematic Review. *Ann Plast Surg*. 2016 May;76 Suppl 3:S222–226. <https://doi.org/10.1097/sap.0000000000000720>
10. Hillberg NS, Meesters-Caberg MAJ, Beugels J, Winkens B, Vissers YLJ, van Mulken TJM. Delay of adjuvant radiotherapy due to postoperative complications after oncoplastic breast conserving surgery. *Breast*. 2018 Jun;39:110–116. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.04.005>
11. Adamson K, Chavez-MacGregor M, Caudle A, Smith B, Baumann D, Liu J, Schaverien M. Neoadjuvant Chemotherapy does not Increase Complications in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019 Sep;26(9):2730–2737. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07408-6>

12. Russo AL, Taghian AG. Fat necrosis of the breast in the accelerated partial breast irradiation era: the need for a universal grading system. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jul;140(1):1–11. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2611-1>
13. Nakada H, Inoue M, Furuya K, Watanabe H, Ikegame K, Nakayama Y, Ohmori M, Nakagomi H. Fat necrosis after breast-conserving oncoplastic surgery. *Breast Cancer.* 2019 Jan;26(1):125–130. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-0901-5>
14. Teoh LY, Lai LL, Hanim Aa A, Teh MS, Jamaris S, Yahya A, et al. Oncological safety and postoperative complications in oncoplastic breast surgery among Asian women: A single institutional review. *Breast J.* 2020 Nov;26(11):2208–2212. <https://doi.org/10.1111/tbj.14060>
15. Oberhauser I, Zeindler J, Ritter M, Levy J, Montagna G, Mechera R, et al. Impact of Oncoplastic Breast Surgery on Rate of Complications, Time to Adjuvant Treatment, and Risk of Recurrence. *Breast Care (Basel).* 2021 Oct;16(5):452–460. <https://doi.org/10.1159/000511728>
16. Colwell AS, Tessler O, Lin AM, Liao E, Winograd J, Cetrulo CL, Tang R, Smith BL, Austen WG Jr. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: predictors of complications, reconstruction outcomes, and 5-year trends. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Mar;133(3):496–506. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000438056.67375.75>
17. Matsen CB, Mehrara B, Eaton A, Capko D, Berg A, Stempel M, et al. Skin Flap Necrosis After Mastectomy With Reconstruction: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol.* 2016 Jan;23(1):257–264. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4709-7>
18. Шатова Ю. С., Максимова Н. А., Ващенко А. Н., Шевченко Н. А., Черникова Е. Н. Отдаленные результаты применения онкопластических резекций молочной железы с замещением дефекта перемещенными локальными перфорантными лоскутами. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022;18(1):20–24. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-1-20-24>
19. Tekdogan B, Martineau J, Scampa M, Kalbermatten DF, Oranges CM. Oncoplastic reduction mammoplasty: Systematic review and proportional meta-analysis of surgical outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2024 Feb;89:86–96. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2023.11.052>
20. Martineau J, Tekdogan B, Lam GT, Correia D, Giordano S, Kalbermatten DF, Oranges CM. Oncological and Surgical Outcomes of Oncoplastic Reduction Mammoplasty: A Single-centre Retrospective Study. *In Vivo.* 2024 Nov-Dec;38(6):2820–2826. <https://doi.org/10.21873/invivo.13762>
21. Rutherford CL, Barker S, Romics L. A systematic review of oncoplastic volume replacement breast surgery: oncological safety and cosmetic outcome. *Ann R Coll Surg Engl.* 2022 Jan;104(1):5–17. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2021.0012>
22. Ahmed GA, Baron DH, Agrawal A. Oncologic and cosmetic outcomes of oncoplastic breast-conserving surgery after neoadjuvant systemic therapy: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2025 Jan;209(2):229–252. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07566-6>
23. Daoud A, Vignaroli KA, Malkoc A, Mamoun L, Cerceo JR, Perez K, et al. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery Outcomes in the Hispanic Population at a Large County Hospital. *Cureus.* 2025 Mar 2;17(3):e79932. <https://doi.org/10.7759/cureus.79932>
24. Nanda A, Hu J, Hodgkinson S, Ali S, Rainsbury R, Roy PG. Oncoplastic breast-conserving surgery for women with primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Oct 29;10(10):CD013658. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013658.pub2>
25. Brown CA, Mercury OA, Hart AM, Carlson GW, Losken A. Secondary Surgeries After Oncoplastic Reduction Mammoplasty. *Ann Plast Surg.* 2021 Dec 1;87(6):628–632. <https://doi.org/10.1097/sap.0000000000002872>

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: 18.02.2026).
2. Rasskazova EA, Zikiryakhodzhaev AD, Kaprin AD. Oncoplastic and organ-preserving resections of mammary gland in cancer. *Medical Alphabet.* 2022;5:42–45. (In Russ.).
3. Kit OI, Przhedetskiy YuV, Larina NI, Przhedetskaya VYu, Pozdnyakova VV, Shatova YuS. Oncoplastic breast reduction without formation of a pedicle of the nipple-areolar complex. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2022;4:18–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202204118>
4. Shabunin AS, Grekov DN, Lebedinsky IN, Dolidze DD, Sukhotko AS. Oncoplastic resections for breast cancer. *Malignant Tumours.* 2021;11(3S1):30–31. (In Russ.).
5. Rose M, Manjer J, Ringberg A, Svensson H. Surgical strategy, methods of reconstruction, surgical margins and postoperative complications in oncoplastic breast surgery. *Eur J Plast Surg.* 2014;37(4):205–214. <https://doi.org/10.1007/s00238-013-0922-4>
6. Crown A, Scovel LG, Rocha FG, Scott EJ, Wechter DG, Grumley JW. Oncoplastic breast conserving surgery is associated with a lower rate of surgical site complications compared to standard breast conserving surgery. *Am J Surg.* 2019 Jan;217(1):138–141. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.06.014>

7. Losken A, Pinell-White X, Hart AM, Freitas AM, Carlson GW, Styblo TM. The oncoplastic reduction approach to breast conservation therapy: benefits for margin control. *Aesthet Surg J*. 2014 Nov;34(8):1185–1191. <https://doi.org/10.1177/1090820x14545618>
8. Haloua MH, Krekel NM, Winters HA, Rietveld DH, Meijer S, Bloemers FW, van den Tol MP. A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects. *Ann Surg*. 2013 Apr;257(4):609–620. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3182888782>
9. Piper ML, Esserman LJ, Sbitany H, Peled AW. Outcomes Following Oncoplastic Reduction Mammoplasty: A Systematic Review. *Ann Plast Surg*. 2016 May;76 Suppl 3:S222–226. <https://doi.org/10.1097/sap.0000000000000720>
10. Hillberg NS, Meesters-Caberg MAJ, Beugels J, Winkens B, Vissers YLJ, van Mulken TJM. Delay of adjuvant radiotherapy due to postoperative complications after oncoplastic breast conserving surgery. *Breast*. 2018 Jun;39:110–116. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.04.005>
11. Adamson K, Chavez-MacGregor M, Caudle A, Smith B, Baumann D, Liu J, Schaverien M. Neoadjuvant Chemotherapy does not Increase Complications in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019 Sep;26(9):2730–2737. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07408-6>
12. Russo AL, Taghian AG. Fat necrosis of the breast in the accelerated partial breast irradiation era: the need for a universal grading system. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jul;140(1):1–11. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2611-1>
13. Nakada H, Inoue M, Furuya K, Watanabe H, Ikegame K, Nakayama Y, Ohmori M, Nakagomi H. Fat necrosis after breast-conserving oncoplastic surgery. *Breast Cancer*. 2019 Jan;26(1):125–130. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-0901-5>
14. Teoh LY, Lai LL, Hanim Aa A, Teh MS, Jamaris S, Yahya A, et al. Oncological safety and postoperative complications in oncoplastic breast surgery among Asian women: A single institutional review. *Breast J*. 2020 Nov;26(11):2208–2212. <https://doi.org/10.1111/tbj.14060>
15. Oberhauser I, Zeindler J, Ritter M, Levy J, Montagna G, Mechera R, et al. Impact of Oncoplastic Breast Surgery on Rate of Complications, Time to Adjuvant Treatment, and Risk of Recurrence. *Breast Care (Basel)*. 2021 Oct;16(5):452–460. <https://doi.org/10.1159/000511728>
16. Colwell AS, Tessler O, Lin AM, Liao E, Winograd J, Cetrulo CL, Tang R, Smith BL, Austen WG Jr. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: predictors of complications, reconstruction outcomes, and 5-year trends. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Mar;133(3):496–506. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000438056.67375.75>
17. Matsen CB, Mehrara B, Eaton A, Capko D, Berg A, Stempel M, et al. Skin Flap Necrosis After Mastectomy With Reconstruction: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):257–264. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4709-7>
18. Shatova IuS, Maksimova NA, Vashchenko IN, Shevchenko NA, Chernikov EN. Long-term outcomes of oncoplastic breast resection with local perforator flaps. *Tumors of female reproductive system*. 2022;18(1):20–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-1-20-24>
19. Tekdogan B, Martineau J, Scampa M, Kalbermatten DF, Oranges CM. Oncoplastic reduction mammoplasty: Systematic review and proportional meta-analysis of surgical outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2024 Feb;89:86–96. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2023.11.052>
20. Martineau J, Tekdogan B, Lam GT, Correia D, Giordano S, Kalbermatten DF, Oranges CM. Oncological and Surgical Outcomes of Oncoplastic Reduction Mammoplasty: A Single-centre Retrospective Study. *In Vivo*. 2024 Nov-Dec;38(6):2820–2826. <https://doi.org/10.21873/invivo.13762>
21. Rutherford CL, Barker S, Romics L. A systematic review of oncoplastic volume replacement breast surgery: oncological safety and cosmetic outcome. *Ann R Coll Surg Engl*. 2022 Jan;104(1):5–17. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2021.0012>
22. Ahmed GA, Baron DH, Agrawal A. Oncologic and cosmetic outcomes of oncoplastic breast-conserving surgery after neoadjuvant systemic therapy: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2025 Jan;209(2):229–252. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07566-6>
23. Daoud A, Vignaroli KA, Malkoc A, Mamoun L, Cerceo JR, Perez K, et al. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery Outcomes in the Hispanic Population at a Large County Hospital. *Cureus*. 2025 Mar 2;17(3):e79932. <https://doi.org/10.7759/cureus.79932>
24. Nanda A, Hu J, Hodgkinson S, Ali S, Rainsbury R, Roy PG. Oncoplastic breast-conserving surgery for women with primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 29;10(10):CD013658. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013658.pub2>
25. Brown CA, Mercury OA, Hart AM, Carlson GW, Losken A. Secondary Surgeries After Oncoplastic Reduction Mammoplasty. *Ann Plast Surg*. 2021 Dec 1;87(6):628–632. <https://doi.org/10.1097/sap.0000000000002872>

Информация об авторах:

Трошенков Евгений Алексеевич [✉] – к.м.н., заведующий отделением онкопластической хирургии 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/0000-0003-2136-5028>, eLibrary SPIN: 6705-5809, AuthorID: 774837, Scopus Author ID: 57991271300

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

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 ФГАУ 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, WoS ResearcherID: K-1445-2014

Босиева Алана Руслановна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0993-8866>, eLibrary SPIN: 1090-7281, AuthorID: 894912, Scopus Author ID: 57220127986, WoS ResearcherID: V-6450-2017

Information about authors:

Evgeniy A. Troshenkov ✉ – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Oncoplastic Surgery and Chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-5028>, eLibrary SPIN: 6705-5809, AuthorID: 774837, Scopus Author ID: 57991271300

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

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, WoS ResearcherID: K-1445-2014

Alana R. Bosieva – Cand. Sci. (Medicine), Research Associate of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation; Assistant 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/0000-0003-0993-8866>, eLibrary SPIN: 1090-7281, AuthorID: 894912, Scopus Author ID: 57220127986, WoS ResearcherID: V-6450-2017

Участие авторов:

Трошенко Е. А., Каприн А. Д., Зикиряходжаев А. Д., Босиева А. Р. – разработка концепции и дизайна исследования;
Трошенко Е. А., Босиева А. Р. – сбор данных и анализ литературы;
Трошенко Е. А. – написание текста;
Трошенко Е. А., Каприн А. Д., Зикиряходжаев А. Д., Босиева А. Р. – редактирование текста.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Troshenkov E. A., Kaprin A. D., Zikiryakhodzhaev A. D., Bosieva A. R. – study conception and design;
Troshenkov E. A., Bosieva A. R. – data collection and literature analysis;
Troshenkov E. A. – text writing;
Troshenkov E. A., Kaprin A. D., Zikiryakhodzhaev A. D., Bosieva A. R. – text editing.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Использование лапароскопического ультразвукового исследования в ургентной хирургии при желчнокаменной болезни

А. В. Гусев, Д. А. Бобров✉, А. Ю. Соловьев



Ивановский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Российская Федерация
✉ bobrovdmiria@gmail.com

Аннотация

Лапароскопическое ультразвуковое исследование обладает широким спектром возможностей интраоперационной диагностики в ходе проведения эндоскопических оперативных вмешательств в брюшной полости. Отсутствие важных ограничений, которыми обладает рентгенографическая холангиография, дает возможность рассмотреть лапароскопическое ультразвуковое исследование как альтернативный метод в диагностике осложненных форм желчнокаменной болезни.

Цель исследования. Обобщение данных о возможностях использования лапароскопического ультразвукового исследования в рамках оперативных вмешательств при заболеваниях желчевыводящих путей.

Материалы и методы. Проведен анализ публикаций в базах данных PubMed и Google Scholar за период 1997–2024 гг., найденных по ключевым словам: «лапароскопическое ультразвуковое исследование», «интраоперационное ультразвуковое исследование», «рентгенографическая холангиография», «острый холецистит», «лапароскопическая холецистэктомия» «холедохолитиаз».

Результаты. Анализ исследований раскрывает особенности ультразвуковой семиотики билиарного тракта. Полная интерпретация структур, входящих в печеночно-дуоденальную связку, обеспечивают безопасное проведение оперативного вмешательства и сокращение числа вынужденных конверсий. Лапароскопическое ультразвуковое исследование обладает высокой диагностической эффективностью в диагностике холедохолитиаза, сравнимой с рентгенографической холангиографией. Однако лишь небольшая часть оперирующих хирургов прибегают к применению лапароскопического ультразвукового исследования в своей практике.

Заключение. Лапароскопическое ультразвуковое исследование является альтернативой рентгенографической холангиографии. К преимуществам метода относят возможность многократного применения во время оперативного вмешательства, минимизацию риска травматизации желчевыводящих протоков и сокращение общей длительности диагностического исследования.

Ключевые слова:

лапароскопическое ультразвуковое исследование, острый холецистит, холедохолитиаз

Для цитирования: Гусев А. В., Бобров Д. А., Соловьев А. Ю. Использование лапароскопического ультразвукового исследования в ургентной хирургии при желчнокаменной болезни. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(1): 83–94.
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-7> EDN: VEODYK

Для корреспонденции: Бобров Дмитрий Алексеевич – ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Российская Федерация
Адрес: 153012, Российская Федерация, г. Иваново, Шереметевский проспект, д. 8
E-mail: bobrovdmiria@gmail.com

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 26.10.2025; одобрена после рецензирования 26.02.2026; принята к публикации 10.03.2026.

Use of laparoscopic ultrasound in emergency surgery for cholelithiasis

A. V. Gusev, D. A. Bobrov✉, A. Yu. Solovev

Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation

✉ bobrovmirtia@gmail.com

Abstract

Laparoscopic ultrasound provides a wide range of intraoperative diagnostic capabilities during endoscopic abdominal procedures. The absence of key limitations inherent to radiographic cholangiography makes laparoscopic ultrasound a potential alternative method for diagnosing complicated forms of cholelithiasis.

Purpose of the study. To summarize current evidence on the use of laparoscopic ultrasound during surgical interventions for biliary tract diseases.

Materials and methods. A literature review was conducted of publications from 1997 to 2024 indexed in PubMed and Google Scholar using the following keywords: "laparoscopic ultrasound," "intraoperative ultrasound," "radiographic cholangiography," "acute cholecystitis," "laparoscopic cholecystectomy," and "choledocholithiasis".

Results. Analysis of the selected studies highlights the specific ultrasound semiotics of the biliary tract. Comprehensive visualization and interpretation of the structures within the hepatoduodenal ligament contribute to safer surgical procedures and reduce the rate of unplanned conversions. Laparoscopic ultrasound demonstrates high diagnostic accuracy in detecting choledocholithiasis, comparable to radiographic cholangiography. However, only a limited proportion of surgeons routinely incorporate laparoscopic ultrasound into their practice.

Conclusion. Laparoscopic ultrasound represents a viable alternative to radiographic cholangiography. Its advantages include the possibility of repeated intraoperative use, reduced risk of bile duct injury, and shortened overall diagnostic time.

Keywords:

laparoscopic ultrasound, acute cholecystitis, choledocholithiasis

For citation: Gusev A. V., Bobrov D. A., Solovev A. Yu. Use of laparoscopic ultrasound in emergency surgery for cholelithiasis. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(1): 83-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-7> EDN: VEODYK

For correspondence: Dmitriy A. Bobrov – Assistant Professor, Department of Faculty Surgery, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation
Address: 8 Sheremetyevo Avenue, Ivanovo, 153012, Russian Federation
E-mail: bobrovmirtia@gmail.com

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 26.10.2025; approved after reviewing 26.02.2026; accepted for publication 10.03.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) в последние десятилетия занимает все более значимое место в клинической практике, что отражено в большом числе отечественных и зарубежных публикаций. Благодаря своей мобильности, способности предоставлять данные в реальном времени без использования ионизирующего излучения и отсутствие необходимости в специальной подготовке пациента, ультразвук считается оптимальным для применения на этапе хирургического вмешательства, включая экстренные оперативные ситуации [1, 2]. Дополнительным преимуществом ИОУЗИ является возможность применения доплеровского ультразвука, что обеспечивает возможность оценивать кровоток и помогает предотвратить повреждение сосудистых структур во время операций [1–3]. Данные преимущества делают ИОУЗИ ценным инструментом для хирургов общей практики, помогая повысить точность диагностики, обеспечивая лучшее маневрирование в процессе оперативных процедур. Одним из направлений интраоперационного применения ультразвука является лапароскопическое ультразвуковое исследование (ЛУЗИ), которое находит широкое применение в хирургической практике, в том числе и ургентной хирургии. Особую актуальность ЛУЗИ приобретает в ургентной хирургии при желчнокаменной болезни, при которой воспалительные изменения, анатомические варианты желчевыводящих путей и ограниченное время на принятие клинических решений значительно повышают риск интраоперационных осложнений.

Цель исследования: обобщение данных о возможностях использования ЛУЗИ в рамках оперативных вмешательств желчевыводящих путей.

Проведен анализ публикаций в базах PubMed и Google Scholar за период 1997–2024 гг. с использованием ключевых слов: «лапароскопическое ультразвуковое исследование», «интраоперационное ультразвуковое исследование», «рентгенографическая холангиография», «острый холецистит», «лапароскопическая холецистэктомия» «холедохолитиаз».

Развитие методов лапароскопического ультразвукового исследования в хирургии

Идея применения ИОУЗИ была предложена в 1961 г. в качестве метода диагностики почечно-го литиаза [4]. В дальнейшем данный метод был адаптирован для выявления конкрементов в желчных протоках [2]. Существенный этап в развитии метода случился в начале 1980-х годов с появлением высокочастотного ультразвука в В-режиме [2, 4]. ЛУЗИ как самостоятельное направление начало фор-

мироваться несколько позднее. В 1982 г. Фукуда и соавт. описали метод эхо-лапароскопии для изучения состояния печени и определения стадий онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта [2]. В 1991 г. Jakimowicz J. J. и соавт. представили отчет о первом опыте использования лапароскопической ультразвуковой техники для обследования желчных путей при проведении лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) [5]. Эти исследования заложили основу для дальнейшего внедрения ЛУЗИ в клиническую практику.

Согласно данным литературы, ключевое преимущество ЛУЗИ заключается в возможности визуального осмотра операционных тканей, что в значительной степени компенсирует отсутствие тактильной обратной связи, характерное для минимально инвазивных вмешательств [1, 6]. Это способствует переносу отдельных принципов открытой хирургии в лапароскопическую практику и совершенствованию существующих малоинвазивных методик [1, 7]. С развитием технического оборудования ИОУЗИ и ЛУЗИ нашли широкое применение в большинстве направлений хирургии.

Одной из важных особенностей ЛУЗИ в сфере хирургии является повышение точности диагностики стадий онкологических заболеваний печени и поджелудочной железы [8]. ЛУЗИ играет существенную роль в обнаружении опухолей печени, не превышающих 10 мм, что увеличивает эффективность выявления таких новообразований на 20 % по сравнению с другими методами [9].

ЛУЗИ используется не только как диагностическая процедура, но и как навигационный метод, широко применяемый при выполнении различных оперативных вмешательств. Сообщается об использовании ЛУЗИ при криодеструкции, термической абляции, лапароскопической резекции печени и удалении непаразитарных кист [10]. Помимо этого, ЛУЗИ демонстрирует свою эффективность при диагностике изменений структуры стенки на разных участках желудочно-кишечного тракта [11, 12] и определении наилучших границ для резекции [13]. Отдельные публикации посвящены применению ЛУЗИ в смежных областях хирургии. В рамках гинекологических пособий ЛУЗИ используется для выявления новообразований матки, эндометриоза, эктопической беременности и контроля проведения миомэктомии [14, 15]. В урологии метод применяют для контроля за лапароскопической адреналэктомией и частичной нефрэктомией [16, 17]. Примеры использования ЛУЗИ не ограничиваются перечисленными областями. Это подчеркивает значимость освоения хирургами методик ИОУЗИ для успешного применения в клинической практике.

Сравнение методов интраоперационной диагностики при патологии желчевыводящих путей

Комплексное и всестороннее исследование билиарного тракта считается основополагающим для безопасного проведения ЛХЭ. Актуальным и общепризнанным подходом является «Critical View of Safety» (CVS), предусматривающий изоляцию нижней трети желчного пузыря, отделение от жировой ткани в районе треугольника Калло с последующей демонстрацией V сегмента печени через сформированное операционное окно [18]. Реализация данного принципа направлена на снижение риска ошибочной идентификации анатомических структур и, как следствие, ятрогенных повреждений желчевыводящих путей.

В процессе хирургического вмешательства достижение CVS может быть затруднено препятствиями, связанными с анатомическими вариантами расположения желчевыводящих путей, сосудов, наличием выраженного воспалительного процесса в области печеночно-дуоденальной связки. В подобных ситуациях возрастает вероятность неверной интерпретации анатомических структур, что может привести к травматизации желчных протоков или сосудов. Наиболее часто в литературе описываются ошибки идентификации общего желчного протока и аномально расположенного правого печеночного протока, отходящего от заднебокового сектора печени [19, 20]. В связи с этим хирург сталкивается с необходимостью выполнения дополнительной интраоперационной инструментальной диагностики.

Для интраоперационного исследования желчевыводящих протоков выделяют несколько методов: рентгенографическая холангиография (РГХГ), ЛУЗИ, инфракрасная флуоресцентная холангиография. Масштабный аналитический обзор, включающий данные опроса 394 хирургов, был посвящен стратегиям достижения CVS в сложных клинических ситуациях [21]. При возникновении сложностей разделения инфильтрата 76,7 % хирургов выбирали РГХГ, 16,1 % – выполняли конверсию; 6,4 % – обратилась за поддержкой к более опытным специалистам. Только в 0,8 % случаев трудности достижения CVS для визуализации общего желчного протока применяли ЛУЗИ как альтернативный вариант интраоперационной диагностики [21]. Таким образом, РГХГ оказался предпочтительным методом для интраоперационного определения анатомии желчевыводящих путей.

В последние годы ближняя инфракрасная флуоресцентная холангиография все чаще рассматривается как перспективный метод интраоперационной визуализации желчных путей [22]. Технология основана на внутривенном введении флуоресцентного красителя с последующей детекцией его свечения

с помощью инфракрасной камеры, что позволяет визуализировать элементы билиарного дерева в режиме реального времени [23].

Несмотря на установленную в ходе анализа приверженность хирургов к применению РГХГ как методу интраоперационной диагностики, авторы указывают на ключевые недостатки данного метода: отсутствие гарантии избегания повреждения желчных протоков, сложность выполнения процедуры, облучение пациента и медперсонала, отсутствие возможности визуализации сосудистых структур и вероятность получения ложноположительных результатов в диапазоне от 3 до 17 % [24–26]. Безопасность и неинвазивность исследования являются основными преимуществами инфракрасной флуоресцентной холангиографии [24]. Однако в литературе подчеркиваются и ограничения, такие как невозможность оценки сосудистой анатомии в зоне печеночно-дуоденальной связки, прямого обнаружения камней в желчных протоках и недостаточную глубину проникновения для эффективной диагностики [24, 27]. Флуоресцентную холангиографию следует рассмотреть как потенциальный инструмент для интраоперационного обследования.

ЛУЗИ отличается минимальной инвазивностью, не требует канюляции или повреждения желчных протоков, не связано с лучевой нагрузкой и позволяет многократно повторять исследование в ходе операции. Кроме того, метод обеспечивает более быстрое получение диагностической информации по сравнению с РГХГ и позволяет оценивать как билиарные, так и сосудистые структуры [27, 28]. В совокупности эти свойства делают ЛУЗИ значимым объектом дальнейших исследований в контексте повышения безопасности ЛХЭ. Результаты анализа каждого из данных подходов, включающие оценку потенциальных достоинств и недостатков методов интраоперационной диагностики, представлены в табл. 1.

Возможности применение ультразвукового исследования как метода интраоперационной диагностики при осложненных формах желчнокаменной болезни

Важным преимуществом ЛУЗИ, в отличие от других методов интраоперационной диагностики, является возможность использования как до, так и после вскрытия треугольника Калло. Со 2-й недели начала воспаления заметно увеличение индуративных изменений в тканях стенки желчного пузыря и структурах печеночно-дуоденальной связки, что может стать причиной потери ориентиров в треугольнике Калло [29]. С учетом острого холецистита и связанных с ним воспалительных изменений в печеночно-дуоденальной зоне ЛУЗИ рассматривается как ин-

формативный метод ранней интраоперационной визуализации желчных путей.

По данным исследований, применение ЛУЗИ способствует снижению частоты конверсий при ЛХЭ. Так, в исследовании Gwinn E. C. и соавт. использование ЛУЗИ рассматривалось как ключевой фактор предотвращения конверсии у 91 % пациентов [30]. Согласно данным другого исследования, достижение CVS под контролем ЛУЗИ может снизить количество конверсий более чем в два раза (23 случая при использовании ЛУЗИ для CVS против 10 случаев без использования ультразвука), без травматизации желчевыводящих путей или кровотечений как основных ятрогенных осложнений, что является причиной для перехода к открытой холецистэктомии [24]. Описанные случаи демонстрируют важность дополнительной визуализации в случае сложного лапароскопического пособия.

Также в научных публикациях продемонстрирована роль ЛУЗИ в диагностике холедохолитиаза. Согласно метаанализу, в котором сравнивали точность диагностики камней в общем желчном протоке, ЛУЗИ показывает высокую точность для интраоперационного обнаружения холедохолитиаза (общая чувствительность составляет 0,87, а специфичность – 1,00) [28]. Таким образом, ЛУЗИ не уступает РГХГ по эффективности выявления холедохолитиаза

и может рассматриваться как целенаправленный диагностический метод, потенциально способствующий снижению числа ложноотрицательных результатов [31, 32]. Некоторые авторы подчеркивают потенциальную необходимость использования ЛУЗИ при стандартной ЛХЭ, если диаметр общего желчного протока менее 5 мм [26]. Отмечается, что данный метод более эффективен при выявлении камней в проксимальном отделе общего желчного протока и наличии инфильтративных изменений [33]. В многоцентровом исследовании с участием 200 пациентов было продемонстрировано, что после вскрытия треугольника Калло качество визуализации внепеченочных желчных протоков при помощи ЛУЗИ улучшается до 98 % на всем протяжении, в сравнении с 84 %, достигаемыми до выполнения пересечения пузырного протока [34]. Результаты метаанализа показывают, что диапазон успешной визуализации желчных путей с помощью ЛУЗИ колеблется между 92 % и 100 % [28].

Отмечаемые в литературе различия в показателях визуализации связывают, в частности, со сложностью оценки дистального отдела общего желчного протока, проходящего через поджелудочную железу, особенно при наличии ее воспалительных изменений [25]. Кроме того, значительный стеатоз печени усложняет получение качественных результатов

Таблица 1. Сравнение факторов методов интраоперационной диагностики на основании данных литературы
Table 1. Comparison of factors of intraoperative diagnostic methods based on literature data

Фактор / Factor	Рентгеновская холангиография / Radiographic cholangiography	Флуоресцентная холангиография / Fluorescent cholangiography	Интраоперационное ультразвуковое исследование / Intraoperative ultrasound
Инвазивность процедуры / Procedure invasiveness	+	–	–
Лучевая нагрузка / Radiation exposure	+	–	–
Проникающая способность в ткани / Tissue penetration capability	Высокая / High	Низкая / Low	Высокая / High
Диагностика глубокой анатомии желчных путей / Visualization of deep biliary anatomy	+	–	+
Диагностика анатомии сосудов / Visualization of vascular anatomy	–	–	+
Диагностика камней желчных путей / Detection of bile duct stones	+	–	+
Предоперационная подготовка / Need for preoperative preparation	–	+	–
Возможность многократного использования / Possibility of repeated intraoperative use	+	–	+
Риск повреждения желчных протоков / Risk of bile duct injury	Высокий / High	Низкий / Eng	Низкий / Low
Квалификация хирурга / Surgeon qualification	Низкая / Low	Низкая / Low	Высокая / High

при транспеченочным ультразвуковым исследованием [25]. Это соответствует данным других исследований, указывающих на 4–17 % случаев прерывистой визуализации дистальной части общего желчного протока [28, 35]. Таким образом, при прерывистом исследовании ЛУЗИ большую точность диагностики демонстрирует РГХГ. Однако прерывистое проведение ЛУЗИ не увеличивает количество ложноотрицательных результатов [36].

Согласно данным исследования Aziz O. и соавт., такие факторы, как диаметр общего желчного протока из-за склероза, наличие воспаления, проведение предоперационной эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, а также тип используемого лапароскопического ультразвукового зонда не имеют явного влияния на точность ЛУЗИ [37]. При использовании ЛУЗИ ложноположительные результаты в основном связаны с микрокальцификациями в головке поджелудочной железы и наблюдаются крайне редко [38]. Ключевой недостаток ЛУЗИ – это сложность выявления повреждений желчевыводящих путей, по сравнению с РГХГ [28].

Стоит подчеркнуть, что ЛУЗИ и РГХГ могут быть эффективно использованы в комбинации друг с другом, это сочетание методов увеличивает вероятность интраоперационного выявления холедохолитиаза с чувствительностью от 86,7 до 92,3 % [39].

Использование ЛУЗИ оказывает заметное влияние на продолжительность хирургической операции при наличии камней в желчевыводящих путях. Благодаря возможности проведения многократного осмотра, длительность ЛУЗИ может составлять от 5 до 10 мин, в сравнении РГХГ занимает от 10 до 17 мин [24]. Несмотря на высокую стоимость оборудования для проведения ультразвукового сканирования, есть исследования, указывающие на то, что этот метод экономически выгоднее РГХГ при скрининге подозрений на наличие камней в желчных путях [40]. Отмечается, что стоимость одной процедуры РГХГ несколько превышает затраты на проведение ЛУЗИ [37, 41]. Исследование также отмечает, что для достижения «точки безубыточности» затрат необходимо провести около 100 процедур ЛУЗИ вместо РГХГ.

Одной из причин, по которой РГХГ продолжает занимать лидирующие позиции является сложность освоения техники выполнения ЛУЗИ [36, 42]. Подчеркивается, что диагностическая точность и клиническая эффективность ЛУЗИ напрямую зависят от опыта и квалификации оператора, проводящего обследование [28]. Методика ЛУЗИ не является стандартизированной и универсальной для всех хирургов [43]. В этой связи в литературе обосновывается необходимость разработки единых протоколов и стандартизации техники ЛУЗИ.

Ультразвуковая семиотика желчевыводящей системы

Для ультразвукового исследования патологии желчевыводящей системы обследование начинается с желчного пузыря. Ультразвуковой датчик размещается либо на поверхности желчного пузыря, либо на прилегающую к нему паренхиму печени. Для визуализации применяют ультразвук с частотой 7,5–10 МГц [44]. В ходе обследования изучают форму и размер желчного пузыря, толщину его стенки, а также локализацию и количество конкрементов в его просвете, включая измерение размеров конкрементов [6]. При острых деструктивных формах холецистита наблюдается значительное утолщение стенок пузыря; между ними и печеночной тканью выявляется воспалительная инфильтрация с наличием жидкости вокруг стенок и расслоением структур [6]. Обнаружение содержимого с высокой эхогенностью внутри пузыря служит основанием для подозрения эмпиемы [6]. Некоторые исследователи подчеркивают важность осмотра ложа желчного пузыря до его удаления, поскольку в 15,38 % случаев ветви средней печеночной вены проходит именно по этому участку [28]. Также подчеркивается, что наличие камней диаметром менее 5–7 мм требует дополнительного обследования внепеченочных желчных протоков [6].

Исследование внепеченочных желчных протоков начинается с того, что печень и желчный пузырь приподнимаются вверх, чтобы ультразвуковой датчик можно было разместить непосредственно над общим желчным протоком. Датчик устанавливают в поперечном и продольном направлениях на печеночно-двенадцатиперстную связку в районе ворот печени. Оптимальными для сканирования считаются частоты от 7,5 до 12,5 МГц [44]. При обследовании внепеченочных желчных путей важно последовательно исследовать протоки на все протяжении, не отрывая датчик и перемещая его дистально, осматривают структуры печеночно-дуоденальной связки. Такой непрерывный осмотр необходим для того, чтобы не пропустить участки общего желчного протока с возможными конкрементами [6].

Для улучшения акустического контакта и устранения акустической тени в условиях недостаточного прилегания датчика к поверхности печеночно-двенадцатиперстной связки описывается возможность использования физиологического раствора [25]. В области впадения общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку, при резком изменении угла наклона датчика можно получить поперечное изображение протока. Наличие газа в просвете двенадцатиперстной кишки может затруднять визуализацию, в связи с чем авторы рекомендуют сжать воздух с помощью зонда или путем заполнения желудка водой [24, 44].

Для качественного обследования внепеченочных желчных протоков необходимо четко знать анатомию печеночно-дуоденальной связки и различать ее составляющие: воротную вену, общий желчный проток и собственную печеночную артерию. При выполнении ультразвукового исследования с доплером в проксимальном отделе этой связки часто выявляется так называемый «симптом Микки Мауса», который включает общий желчный проток, портальную вену и общую печеночную артерию [45]. В месте впадения пузырного протока формируется характерный «Знак четырех труб» [24, 46].

В поперечном положении ультразвукового датчика определяется наиболее крупная тонкостенная анэхогенная структура связки – воротная вена, диаметр которой варьируется от 8 до 10 мм. Поверхностнее и медиальнее воротной вены отчетливо визуализируется печеночная артерия с более толстой стенкой, пульсирующая и имеющая диаметр 2–5 мм. Латеральнее и ближе к поверхности расположен общий желчный проток, который не пульсирует и легко деформируется при надавливании датчиком [24]. В случае затрудненной визуализации общего желчного протока возможно введение холангиографического катетера в пузырный проток с последующим промыванием физиологическим раствором для его расширения [47].

В ходе исследования производится измерение диаметра протока, оценка толщины стенок и выявление внутрипросветных образований. Утолщение или расслоение стенок общего желчного протока характерно для острых или хронических холангитов [44]. Ультразвуковое исследование позволяет обнаруживать конкременты диаметром даже от 1–2 мм внутри общего желчного протока. Дополнительно оцениваются параметры гемодинамики портальной системы и печеночной артерии, включая линейную скорость кровотока и объемный кровоток [6].

При перемещении датчика дистально осуществляется визуализация места соединения пузырного протока с общим печеночным протоком, а также отслеживается ход пузырного протока проксимально

по направлению к желчному пузырю. Оценивается длина, диаметр пузырного протока, наличие конкрементов внутри него и его анатомические взаимоотношения с общим желчным и печеночным протоками [6]. Заключительным этапом обследования является осмотр ретродуоденального и панкреатического отделов общего желчного протока вплоть до впадения в двенадцатиперстную кишку, с обязательной визуализацией стенки кишки и папиллярной зоны для выявления микроконкрементов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ультразвука в ходе лапароскопических пособий при осложненных формах желчнокаменной болезни обладает рядом преимуществ в рамках интраоперационной диагностики. Визуализация желчевыводящих путей при помощи ЛУЗИ до вскрытия треугольника Калло, в случае выраженных инфильтративных изменений структур печеночно-дуоденальной связки, предоставляет возможности достижения CVS. Это позволяет избежать ятрогенных осложнений и снизить число вынужденных конверсий. Благодаря высокой диагностической эффективности ЛУЗИ в диагностике холедохолитиза, можно рассмотреть методику альтернативой РГХГ. Лишенный ряда недостатков РГХГ (лучевая нагрузка, травматизация желчных путей, необходимость привлечения дополнительных специалистов), ЛУЗИ обладает большими возможностями развития в ургентной хирургии.

Основные факторы, препятствующие широкому внедрению данной методики – временные ограничения, высокая кривая обучения, высокая чувствительность метода к интерпретации оператора. Однако наблюдается тенденция, при которой хирурги, владеющие техникой ультразвуковой диагностики, предпочитают использовать ЛУЗИ вместо РГХГ. Необходимость мультидисциплинарного подхода к подготовке хирургов обусловлена значимостью владения навыками ультразвуковой диагностики.

Список источников

1. Ionescu S. Intraoperative Ultrasound in Colorectal Surgery. In: Current Topics in Colorectal Surgery. Edited by Camilleri-Brennan J. IntechOpen, 2021, pp. 275–281. <https://doi.org/10.5772/intechopen.100411>
2. Lubner MG, Mankowski Gettle L, Kim DH, Ziemlewicz TJ, Dahiya N, Pickhardt P. Diagnostic and procedural intraoperative ultrasound: technique, tips and tricks for optimizing results. *Br J Radiol.* 2021 May 1;94(1121):20201406. <https://doi.org/10.1259/bjr.20201406>
3. Våpenstad C, Rethy A, Langø T, Selbekk T, Ystgaard B, Hernes TA, Mårvik R. Laparoscopic ultrasound: a survey of its current and future use, requirements, and integration with navigation technology. *Surg Endosc.* 2010 Dec;24(12):2944–2953. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1135-6>
4. Bartos A, Iancu I, Breazu CM, Bartos D. Intraoperative Ultrasound of the Liver: Actual Status and Indications. In: Liver Research and Clinical Management. Edited by Luis Rodrigo. IntechOpen, 2018, pp. 73–94. <https://doi.org/10.5772/intechopen.73856>

5. Jakimowicz JJ. Intraoperative ultrasonography in open and laparoscopic abdominal surgery: an overview. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2006 Apr;20 Suppl 2:S425–35. <https://doi.org/10.1007/s00464-006-0035-2>
6. Борсуков А. В., Безалтынных А. А., Мамошин А. В. Сравнительные возможности трансабдоминального и лапароскопического ультразвука при заболеваниях печени, желчных протоков, желчного пузыря, поджелудочной железы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;20(1):85–89.
7. Machi J, Oishi AJ, Furumoto NL, Oishi RH. Intraoperative ultrasound. *Surg Clin North Am*. 2004 Aug;84(4):1085–1111. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2004.04.001>
8. Ellsmere J, Stoll J, Rattner D, Brooks D, Kane R, Wells W, et al. A Navigation System for Augmenting Laparoscopic Ultrasound. *Proceedings of Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. MICCAI 2003*, pp. 184–191. https://doi.org/10.1007/978-3-540-39903-2_23
9. Bartoş A, Bartos D, Spârchez Z, Iancu I, Ciobanu L, Iancu C, Breazu C. Laparoscopic Contrast-Enhanced Ultrasonography for Real Time Monitoring of Laparoscopic Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: an Observational Pilot Study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28(4):457–462. <https://doi.org/10.15403/jgld-263>
10. Ахаладзе Г. Г., Иванова О. А. Современные тенденции в хирургии печени (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2022;27(4):15–22. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-4-15-22>
11. Черноусов А. Ф., Харнас С. С., Горовая Н. С., Галлингер Ю. И., Годжелло Э. А., Левкин В.В. Роль комплексного ультразвукового исследования в диагностике рака желудка Часть II. Возможности эндоскопического и интраоперационного УЗИ в установлении стадии рака желудка. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2009;2:19–26.
12. Viganò L, Mineccia M, Bertolino F, Giraldi F, Rigazio C, Rocca R, Ferrero A. Intraoperative ultrasonography in patients undergoing surgery for Crohn's disease. Prospective evaluation of an innovative approach to optimize staging and treatment planning. *Updates Surg*. 2019;71(2):305–312. <https://doi.org/10.1007/s13304-019-00668-7>
13. Шельгин Ю. А., Ачкасов С. И., Орлова Л. П., Трубачева Ю. Л., Москалев А. И., Майновская О. А. Роль интраоперационного ультразвукового исследования при хронических осложнениях дивертикулярной болезни. *Анналы хирургии*. 2016;21(1-2):106–113.
14. Lin PC, Thyer A, Soules MR. Intraoperative ultrasound during a laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1671–1674. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.049>
15. Анчабадзе И. В. Оптимизация лечебно-диагностического алгоритма при эктопической беременности. Дисс. М., 2009.
16. Marcal LP, Patnana M, Bhosale P, Bedi DG. Intraoperative abdominal ultrasound in oncologic imaging. *World J Radiol*. 2013;5(3):51–60. <https://doi.org/10.4329/wjr.v5.i3.51>
17. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg*. 1997;226(3):238–246. <https://doi.org/10.1097/00000658-199709000-00003>
18. Vettoretto N, Saronni C, Harbi A, Balestra L, Taglietti L, Giovanetti M. Critical view of safety during laparoscopic cholecystectomy. *JLS*. 2011;15(3):322–325. <https://doi.org/10.4293/108680811X13071180407474>
19. Handzel RM, Peitzman AB. Laparoscopic cholecystectomy: semi-top-down technique. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*. 2019;4. <https://doi.org/10.21037/ales.2019.06.01>
20. Babel N, Sakpal SV, Paragi P, Wellen J, Feldman S, Chamberlain RS. Iatrogenic bile duct injury associated with anomalies of the right hepatic sectoral ducts: a misunderstood and underappreciated problem. *HPB Surg*. 2009;2009:153269. <https://doi.org/10.1155/2009/153269>
21. Daly SC, Deziel DJ, Li X, Thaqi M, Millikan KW, Myers JA, et al. Current practices in biliary surgery: Do we practice what we teach? *Surg. Endosc*. 2016;30(8):3345–3350. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4609-8>
22. Wang C, Peng W, Yang J, Li Y, Yang J, Hu X, et al. Application of near-infrared fluorescent cholangiography using indocyanine green in laparoscopic cholecystectomy. *J Int Med Res*. 2020 Dec;48(12):300060520979224. <https://doi.org/10.1177/0300060520979224>
23. Ishizawa T, Bandai Y, Kokudo N. Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy: an initial experience. *Arch Surg*. 2009 Apr;144(4):381–382. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.9>
24. Sebastian M, Rudnicki J. Recommendation for cholecystectomy protocol based on intraoperative ultrasound - a single-centre retrospective case-control study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2021 Mar;16(1):54–61. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2020.93999>
25. Hublet A, Dili A, Lemaire J, Mansvelt B, Molle G, Bertrand C. Laparoscopic ultrasonography as a good alternative to intraoperative cholangiography (IOC) during laparoscopic cholecystectomy: results of prospective study. *Acta Chir Belg*. 2009 May-Jun;109(3):312–316. <https://doi.org/10.1080/00015458.2009.11680431>
26. Tranter SE, Thompson MH. Potential of laparoscopic ultrasonography as an alternative to operative cholangiography in the detection of bile duct stones. *The British Journal of Surgery*. 2001;88(1):65–69. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2001.01622.x>
27. Labib PL, Aroori S. Intraoperative ultrasound versus fluorescence and X-ray cholangiography for the identification of bile duct stones, biliary anatomy and bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: Time for a randomized controlled trial? *Br J Surg*. 2020 Oct;107(11):e563. <https://doi.org/10.1002/bjs.11862>

28. Dili A, Bertrand C. Laparoscopic ultrasonography as an alternative to intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol.* 2017;23(29):5438–5450. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i29.5438>
29. Луцевич О. Э. Острый холецистит: возможности лапароскопической хирургии. *Анналы хирургической гепатологии.* 2020;25(3):63–70. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020363-70>
30. Gwinn EC, Daly S, Deziel DJ. The use of laparoscopic ultrasound in difficult cholecystectomy cases significantly decreases morbidity. *Surgery.* 2013;154(4):909–917. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.041>
31. Балаян А. З. Современные возможности диагностики острого холецистита. *Медицинские новости.* 2015; 248(5):19–22.
32. Perry KA, Myers JA, Deziel DJ. Laparoscopic ultrasound as the primary method for bile duct imaging during cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2008 Jan;22(1):208–213. <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9558-4>
33. Бордаков В. Н., Реуцкий И. П., Бордаков П. В. Современные методы диагностики холедохолитиаза. *Военная медицина.* 2014;3(32):94–101.
34. Hashimoto M, Matsuda M, Watanabe G. Intraoperative ultrasonography for reducing bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology.* 2010 Jul-Aug;57(101):706–709.
35. Catheline J, Rizk N, Champault G. A comparison of laparoscopic ultrasound versus cholangiography in the evaluation of the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Ultrasound.* 1999 Sep;10(1):1–9. [https://doi.org/10.1016/s0929-8266\(99\)00028-2](https://doi.org/10.1016/s0929-8266(99)00028-2)
36. Halpin VJ, Dunnegan D, Soper NJ. Laparoscopic intracorporeal ultrasound versus fluoroscopic intraoperative cholangiography: after the learning curve. *Surgical endoscopy.* 2002;16(2):336–341. <https://doi.org/10.1007/s00464-001-8325-1>
37. Aziz O, Ashrafian H, Jones C, Harling L, Kumar S, Garas G, et al. Laparoscopic ultrasonography versus intra-operative cholangiogram for the detection of common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Int J Surg.* 2014;12(7):712–719. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2014.05.038>
38. Machi J, Johnson JO, Deziel DJ, Soper NJ, Berber E, Siperstein A, et al. The routine use of laparoscopic ultrasound decreases bile duct injury: a multicenter study. *Surg Endosc.* 2009;23(2):384–388. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9985-x>
39. Piccolboni D, Ciccone F, Settembre A, Corcione F. The role of echo-laparoscopy in abdominal surgery: five years' experience in a dedicated center. *Surg Endosc.* 2008;22(1):112–117. <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9382-x>
40. Donoghue S, Jones RM, Bush A, Srinivas G, Bowling K, Andrews S. Cost effectiveness of intraoperative laparoscopic ultrasound for suspected choledocholithiasis; outcomes from a specialist benign upper gastrointestinal unit. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020 Oct;102(8):598–600. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0109>
41. Sun SX, Kulaylat AN, Hollenbeak CS, Soybel DI. Cost-effective Decisions in Detecting Silent Common Bile Duct Gallstones During Laparoscopic Cholecystectomy. *Ann Surg.* 2016 Jun;263(6):1164–1172. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001348>
42. Shaaban H, Welch A, Rao S. Laparoscopic ultrasound for the diagnosis of choledocholithiasis: quick, safe, and effective. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014 Jun;24(3):274–276. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e31828fa907>
43. Алмохамад А. Т., Климов А. Е. Холедохолитиаз (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2021;15(3):16–23. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-3-1-2>
44. Старков Ю. Г., Шишкин К. В. Интраоперационное ультразвуковое исследование в эндоскопической хирургии. М.: Русский путь; 2006, 120 с.
45. Rijna H, Eijbouts QA, Barkhof F, de Brauw LM, Cuesta MA. Assessment of the biliary tract by ultrasonography and cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Eur J Ultrasound.* 1999 May;9(2):127–133. [https://doi.org/10.1016/s0929-8266\(99\)00018-x](https://doi.org/10.1016/s0929-8266(99)00018-x)
46. Siperstein A, Pearl J, Macho J, Hansen P, Gitomirsky A, Rogers S. Comparison of laparoscopic ultrasonography and fluorocholangiography in 300 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 1999 Feb;13(2):113–117. <https://doi.org/10.1007/s004649900917>
47. Способ интраоперационной диагностики патологии протоков при лапароскопических операциях. Редькин А. Н., Самойлов В. Л., Вдовин В. В., Чвикалов Е. С., Лебедев Д. Н. Роспатент. Зарегистрировано 17.04.2006. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2310386.

References

1. Ionescu S. Intraoperative Ultrasound in Colorectal Surgery. In: *Current Topics in Colorectal Surgery.* Edited by Camilleri-Brennan J. IntechOpen, 2021, pp. 275–281. <https://doi.org/10.5772/intechopen.100411>
2. Lubner MG, Mankowski Gettle L, Kim DH, Ziemlewicz TJ, Dahiya N, Pickhardt P. Diagnostic and procedural intraoperative ultrasound: technique, tips and tricks for optimizing results. *Br J Radiol.* 2021 May 1;94(1121):20201406. <https://doi.org/10.1259/bjr.20201406>
3. Våpenstad C, Rethy A, Langø T, Selbekk T, Ystgaard B, Hernes TA, Mårvik R. Laparoscopic ultrasound: a survey of its current and future use, requirements, and integration with navigation technology. *Surg Endosc.* 2010 Dec;24(12):2944–2953. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1135-6>

4. Bartos A, Iancu I, Breazu CM, Bartos D. Intraoperative Ultrasound of the Liver: Actual Status and Indications. In: *Liver Research and Clinical Management*. Edited by Luis Rodrigo. IntechOpen, 2018, pp. 73–94. <https://doi.org/10.5772/intechopen.73856>
5. Jakimowicz JJ. Intraoperative ultrasonography in open and laparoscopic abdominal surgery: an overview. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2006 Apr;20 Suppl 2:S425–35. <https://doi.org/10.1007/s00464-006-0035-2>
6. Borsukov AV, Bezalynnyh AA, Mamoshin AV. Comparative features of transabdominal and laparoscopic ultrasound study of liver, bile ducts, gall bladder, pancreas. *Journal of New Medical Technologies*. 2013;20(1):85–89. (In Russ.).
7. Machi J, Oishi AJ, Furumoto NL, Oishi RH. Intraoperative ultrasound. *Surg Clin North Am*. 2004 Aug;84(4):1085–1111. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2004.04.001>
8. Ellsmere J, Stoll J, Rattner D, Brooks D, Kane R, Wells W, et al. A Navigation System for Augmenting Laparoscopic Ultrasound. *Proceedings of Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. MICCAI 2003*, pp. 184–191. https://doi.org/10.1007/978-3-540-39903-2_23
9. Bartoş A, Bartos D, Spârchez Z, Iancu I, Ciobanu L, Iancu C, Breazu C. Laparoscopic Contrast-Enhanced Ultrasonography for Real Time Monitoring of Laparoscopic Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: an Observational Pilot Study. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2019;28(4):457–462. <https://doi.org/10.15403/jgld-263>
10. Akhaladze G.G., Ivanova O.A. Current trends in liver surgery. *Annals of HPB Surgery*. 2022;27(4):15–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-4-15-22>
11. Harnas SS, Gorovaya NS, Hallinger YI, Godjello EA, Levkin VV, Chernousov AF. Complex ultrasound diagnostics of stomach cancer. Part II. Endoscope and intrasurgical diagnostics of stomach cancer. *Vestnik hirurgicheskoi gastroenterologii*. 2009;2:19–26. (In Russ.).
12. Viganò L, Mineccia M, Bertolino F, Giraldi F, Rigazio C, Rocca R, Ferrero A. Intraoperative ultrasonography in patients undergoing surgery for Crohn's disease. Prospective evaluation of an innovative approach to optimize staging and treatment planning. *Updates Surg*. 2019;71(2):305–312. <https://doi.org/10.1007/s13304-019-00668-7>
13. Shelygin YuA, Achkasov SI, Orlova LP, Trubacheva YuL, Moskalev AI, Maynovskaya OA. Role of intraoperative ultrasound in chronic complications of diverticular disease. *Annals of Surgery (Russia)*. 2016;21(1-2):106–113. (In Russ.).
14. Lin PC, Thyer A, Soules MR. Intraoperative ultrasound during a laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1671–1674. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.049>
15. Anchabadze IV. Optimization of the therapeutic and diagnostic algorithm in ectopic pregnancy. Diss. Moscow, 2009. (In Russ.).
16. Marcal LP, Patnana M, Bhosale P, Bedi DG. Intraoperative abdominal ultrasound in oncologic imaging. *World J Radiol*. 2013;5(3):51–60. <https://doi.org/10.4329/wjr.v5.i3.51>
17. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg*. 1997;226(3):238–246. <https://doi.org/10.1097/0000658-199709000-00003>
18. Vettoretto N, Saronni C, Harbi A, Balestra L, Taglietti L, Giovanetti M. Critical view of safety during laparoscopic cholecystectomy. *JLS*. 2011;15(3):322–325. <https://doi.org/10.4293/108680811X13071180407474>
19. Handzel RM, Peitzman AB. Laparoscopic cholecystectomy: semi-top-down technique. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*. 2019;4. <https://doi.org/10.21037/ales.2019.06.01>
20. Babel N, Sakpal SV, Paragi P, Wellen J, Feldman S, Chamberlain RS. Iatrogenic bile duct injury associated with anomalies of the right hepatic sectoral ducts: a misunderstood and underappreciated problem. *HPB Surg*. 2009;2009:153269. <https://doi.org/10.1155/2009/153269>
21. Daly SC, Deziel DJ, Li X, Thaqi M, Millikan KW, Myers JA, et al. Current practices in biliary surgery: Do we practice what we teach? *Surg. Endosc*. 2016;30(8):3345–3350. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4609-8>
22. Wang C, Peng W, Yang J, Li Y, Yang J, Hu X, et al. Application of near-infrared fluorescent cholangiography using indocyanine green in laparoscopic cholecystectomy. *J Int Med Res*. 2020 Dec;48(12):30060520979224. <https://doi.org/10.1177/0300060520979224>
23. Ishizawa T, Bandai Y, Kokudo N. Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy: an initial experience. *Arch Surg*. 2009 Apr;144(4):381–382. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.9>
24. Sebastian M, Rudnicki J. Recommendation for cholecystectomy protocol based on intraoperative ultrasound - a single-centre retrospective case-control study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2021 Mar;16(1):54–61. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2020.93999>
25. Hublet A, Dili A, Lemaire J, Mansvelt B, Molle G, Bertrand C. Laparoscopic ultrasonography as a good alternative to intraoperative cholangiography (IOC) during laparoscopic cholecystectomy: results of prospective study. *Acta Chir Belg*. 2009 May-Jun;109(3):312–316. <https://doi.org/10.1080/00015458.2009.11680431>
26. Tranter SE, Thompson MH. Potential of laparoscopic ultrasonography as an alternative to operative cholangiography in the detection of bile duct stones. *The British Journal of Surgery*. 2001;88(1):65–69. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2001.01622.x>
27. Labib PL, Aroori S. Intraoperative ultrasound versus fluorescence and X-ray cholangiography for the identification of bile duct stones, biliary anatomy and bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: Time for a randomized controlled trial? *Br J Surg*. 2020 Oct;107(11):e563. <https://doi.org/10.1002/bjs.11862>

28. Dili A, Bertrand C. Laparoscopic ultrasonography as an alternative to intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol.* 2017;23(29):5438–5450. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i29.5438>
29. Lutsevich OE. Acute cholecystitis: possibilities of laparoscopic surgery. *Annals of HPB Surgery.* 2020;25(3):63–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020363-70>
30. Gwinn EC, Daly S, Deziel DJ. The use of laparoscopic ultrasound in difficult cholecystectomy cases significantly decreases morbidity. *Surgery.* 2013;154(4):909–917. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.041>
31. Balayan HZ. Up-to-date possibilities of diagnosis of severe cholecystitis. *Meditsinskie novosti.* 2015; 248(5):19–22. (In Russ.).
32. Perry KA, Myers JA, Deziel DJ. Laparoscopic ultrasound as the primary method for bile duct imaging during cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2008 Jan;22(1):208–213. <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9558-4>
33. Bordakov VN, Reutskij IP, Bordakov PV. Modern methods of diagnostics choledocholithiasis. *Voennaya meditsina.* 2014;3(32):94–101. (In Russ.).
34. Hashimoto M, Matsuda M, Watanabe G. Intraoperative ultrasonography for reducing bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology.* 2010 Jul-Aug;57(101):706–709.
35. Catheline J, Rizk N, Champault G. A comparison of laparoscopic ultrasound versus cholangiography in the evaluation of the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Ultrasound.* 1999 Sep;10(1):1–9. [https://doi.org/10.1016/s0929-8266\(99\)00028-2](https://doi.org/10.1016/s0929-8266(99)00028-2)
36. Halpin VJ, Dunnegan D, Soper NJ. Laparoscopic intracorporeal ultrasound versus fluoroscopic intraoperative cholangiography: after the learning curve. *Surgical endoscopy.* 2002;16(2):336–341. <https://doi.org/10.1007/s00464-001-8325-1>
37. Aziz O, Ashrafian H, Jones C, Harling L, Kumar S, Garas G, et al. Laparoscopic ultrasonography versus intra-operative cholangiogram for the detection of common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Int J Surg.* 2014;12(7):712–719. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.05.038>
38. Machi J, Johnson JO, Deziel DJ, Soper NJ, Berber E, Siperstein A, et al. The routine use of laparoscopic ultrasound decreases bile duct injury: a multicenter study. *Surg Endosc.* 2009;23(2):384–388. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9985-x>
39. Piccolboni D, Ciccone F, Settembre A, Corcione F. The role of echo-laparoscopy in abdominal surgery: five years' experience in a dedicated center. *Surg Endosc.* 2008;22(1):112–117. <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9382-x>
40. Donoghue S, Jones RM, Bush A, Srinivas G, Bowling K, Andrews S. Cost effectiveness of intraoperative laparoscopic ultrasound for suspected choledocholithiasis; outcomes from a specialist benign upper gastrointestinal unit. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020 Oct;102(8):598–600. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0109>
41. Sun SX, Kulaylat AN, Hollenbeak CS, Soybel DI. Cost-effective Decisions in Detecting Silent Common Bile Duct Gallstones During Laparoscopic Cholecystectomy. *Ann Surg.* 2016 Jun;263(6):1164–1172. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001348>
42. Shaaban H, Welch A, Rao S. Laparoscopic ultrasound for the diagnosis of choledocholithiasis: quick, safe, and effective. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014 Jun;24(3):274–276. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e31828fa907>
43. Almohamad AT, Klimov AE. Choledocholithia. *Journal of New Medical Technologies.* 2021;15(3):16–23. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-3-1-2>
44. Starkov YuG, Shishkin KV. Intraoperative ultrasound examination in endoscopic surgery. Moscow: "Russkii put'" Publ., 2006, 120 p. (In Russ.).
45. Rijna H, Eijssbouts QA, Barkhof F, de Brauw LM, Cuesta MA. Assessment of the biliary tract by ultrasonography and cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Eur J Ultrasound.* 1999 May;9(2):127–133. [https://doi.org/10.1016/s0929-8266\(99\)00018-x](https://doi.org/10.1016/s0929-8266(99)00018-x)
46. Siperstein A, Pearl J, Macho J, Hansen P, Gitomirsky A, Rogers S. Comparison of laparoscopic ultrasonography and fluorocholangiography in 300 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 1999 Feb;13(2):113–117. <https://doi.org/10.1007/s004649900917>
47. Method for intrasurgical diagnostics of the pathology of biliary ducts at laparoscopic operations. Redkin AN, Samojlov VS, Vdovin VV, Chvikalov ES, Lebedev DN. Ruspatent. Registered on 17.04.2006. The certificate of state registration of computer programs No. 2310386. (In Russ.).

Информация об авторах:

Гусев Александр Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии и эндоскопии ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 2991-3290, AuthorID: 937106

Бобров Дмитрий Алексеевич ✉ – ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Российская Федерация

Соловьев Александр Юрьевич – ассистент кафедры общей хирургии и эндоскопии ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Российская Федерация

Information about authors:

Aleksandr V. Gusev – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of General Surgery and Endoscopy, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation
eLibrary SPIN: 2991-3290, AuthorID: 937106

Dmitriy A. Bobrov ✉ – Assistant, Department of Faculty Surgery, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation

Aleksandr Yu. Solovev – Assistant, Department of General Surgery and Endoscopy, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation

Участие авторов:

Гусев А. В. – научное руководство и концепция исследования, доработка текста, итоговые выводы;
Бобров Д. А. – написание исходного текста, итоговые выводы;
Соловьев А. Ю. – участие в разработке учебных программ и их реализации.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Gusev A. V. – scientific supervision and study concept, manuscript revision, final conclusions;
Bobrov D. A. – drafting of the manuscript, final conclusions.
Solovev A. Yu. –
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



3.1.6. Онкология, лучевая терапия КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Клиническое наблюдение резекции ребер с применением индивидуального 3D-имплантата в хирургическом лечении хондросаркомы

Г. В. Афонин¹, Д. Ю. Миронова^{1✉}, Е. И. Смоленов¹, З. М. Салимов¹, А. А. Курильчик¹,
М. С. Бондарь², С. А. Иванов^{1,3}, А. Д. Каприн^{3,4,5}

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 Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск, Российская Федерация

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

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

⁵ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ diana.mironova2011@yandex.ru

Аннотация

На сегодняшний день хирургическое лечение является основным вариантом для пациентов с опухолями грудной стенки. В связи с важностью сохранения каркасности грудной клетки при массивных операциях выбор метода замещения пострезекционного дефекта грудной стенки остается одной из актуальных проблем в хирургии грудной клетки.

В представленном клиническом наблюдении описаны результаты лечения 64-летней пациентки с диагностированным первично-множественным метахронным онкологическим заболеванием, которой была выполнена резекция тел ребер с аллопластикой индивидуальным 3D-имплантатом из никелид-титанового сплава, разработанным по индивидуальной модели с механизмом двойной блокировки при помощи «клещевидных» соединений. На момент контрольного обследования через 12 мес. после операции данных о наличии рецидива опухоли не получено, конструкция стабильна, физиологический объем грудной клетки сохранен, явления парадоксального дыхания не выявлено.

Предложенный индивидуальный модульный 3D-имплантат удобен при установке в ране, что позволяет минимизировать риск кровотечений, инфекционных осложнений и сократить время операции. Методика реконструкций грудины и ребер с помощью индивидуального модульного 3D-импланта безопасна, эффективна и может широко использоваться в клинической практике.

Ключевые слова:

хондросаркома, индивидуальный 3D-имплант, энхондрома, пластика ребер, реконструкция костного каркаса, клиническое наблюдение

Для цитирования: Афонин Г. В., Миронова Д. Ю., Смоленов Е. И., Салимов З. М., Курильчик А. А., Бондарь М. С., Иванов С. А., Каприн А. Д. Клиническое наблюдение резекции ребер с применением индивидуального 3D-имплантата в хирургическом лечении хондросаркомы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(1): 95-103. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-8> EDN: XNXKAU

Для корреспонденции: Миронова Диана Юрьевна – врач-онколог отделения торакальной онкологии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

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

E-mail: diana.mironova2011@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5355>, eLibrary SPIN: 3586-5146, AuthorID: 1066046, Scopus Author ID: 58509867400

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического наблюдения (02.06.2025).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: автор статьи А. Д. Каприн является главным редактором журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Автор статьи С. А. Иванов входит в состав редакционной коллегии 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 03.09.2025; одобрена после рецензирования 29.01.2026; принята к публикации 10.03.2026.

Clinical observation of rib resection using a patient-specific 3D implant in the surgical treatment of chondrosarcoma

G. V. Afonin¹, D. Yu. Mironova¹✉, E. I. Smolenov¹, Z. M. Salimov¹, A. A. Kurilchik¹, M. S. Bondar⁵, S. A. Ivanov^{1,3}, A. D. Kaprin^{3,4,5}

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

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

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

⁴ National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

⁵ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

✉ diana.mironova2011@yandex.ru

Abstract

To date, surgical treatment remains the main therapeutic option for patients with chest wall tumors. Given the importance of preserving the structural integrity of the thoracic cage during extensive resections, the choice of reconstruction method for post-resection chest wall defects remains one of the key challenges in thoracic surgery.

This clinical case report presents the treatment outcomes of a 64-year-old female patient diagnosed with primary multiple metachronous malignancies who underwent rib resection followed by alloplastic reconstruction using a patient-specific 3D implant made of a nickel–titanium alloy. The implant was designed based on an individualized model and featured a double-locking mechanism using clamp-type fixation. At the 12-month follow-up, no evidence of tumor recurrence was detected; the implant remained stable, the physiological volume of the thoracic cavity was preserved, and no signs of paradoxical respiration were observed.

The proposed patient-specific modular 3D implant is convenient for intraoperative placement, allowing minimization of the risk of bleeding and infectious complications, as well as reduction of operative time. The technique of sternal and rib reconstruction using a patient-specific modular 3D implant is safe and effective and can be widely implemented in clinical practice.

Keywords:

chondrosarcoma, individual 3D implant, enchondroma, rib surgery, bone reconstruction, clinical case reports

For citation: Afonin G. V., Mironova D. Yu., Smolenov E. I., Salimov Z. M., Kurilchik A. A., Bondar M. S., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Clinical observation of rib resection using a patient-specific 3D implant in the surgical treatment of chondrosarcoma. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2026; 13(1): 95-103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-8> EDN: XNXKAU

For correspondence: Diana Yu. Mironova – MD, oncologist, Department of Thoracic Oncology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

Address: 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russian Federation

E-mail: diana.mironova2011@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5355>, eLibrary SPIN: 3586-5146, AuthorID: 1066046, Scopus Author ID: 58509867400

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 (02.06.2025).

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Andrey D. Kaprin is the Editor-in-Chief of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. Sergey A Ivanov is the Member of the Editorial Board of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest..

The article was submitted 03.09.2025; approved after reviewing 29.01.2026; accepted for publication 10.03.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Основным методом лечения опухолей грудной стенки является хирургическое вмешательство [1–5]. Выбор метода замещения пострезекционного дефекта грудной стенки приобретает особое значение, так как он должен сохранить физиологический объем грудной клетки, восстанавливать каркасность, предотвращать парадоксальное дыхание, герметизировать плевральную полость [6–9].

В настоящее время для реконструкции костного каркаса применяются различные методики, и в качестве материала для этих целей используются собственные ткани организма (костная аутопластика, перемещенные лоскуты), полимерные сетки (полипропиленовая, Gor-Tex-политетрафторэтилен), костный цемент (метилметакрилат), конструкции из нержавеющей стали и титана, титановые конструкции «Stratos» [10–14]. Одним из первых описанных способов замещения пострезекционных реберно-мышечных дефектов является перемещение широчайшей мышцы спины в сочетании с хондропластикой реберного дефекта [15]. Наиболее распространенным способом является замещение пострезекционного дефекта лоскутом никелид-титановой ткани с последующим укреплением при помощи этого же материала, но данный метод может сопровождаться миграцией реконструктивно-пластического компонента при дыхании, что может вызывать болевой синдром. Применение надкостнично-костного аутотрансплантата имеет небольшую площадь поверхности и не позволяет закрыть значительные дефекты. Из-за активных дыхательных движений ребер трансплантат нуждается в дополнительной фиксации.

Несмотря на вариативность методик реконструкции грудной стенки, поиск новых материалов и способов их применения является актуальным. Особый интерес представляет возможность выполнения расширенных радикальных оперативных вмешательств на грудной стенке с одномоментной комбинированной реконструкцией реберного каркаса имплантатами из биологически совместимых материалов.

Приводим описание клинического наблюдения, в котором продемонстрировано замещение реберно-мышечного дефекта 3D-имплантом из биологически совместимого материала, полностью повторяющий конфигурацию удаляемого сегмента ребра с механизмом двойной блокировки.

Клиническое наблюдение

Пациентка В., 64 года, отмечала появление болевого синдрома в области 4-го ребра справа последние 2 мес. При сборе анамнеза выяснено, что пациентке в 2023 г. было проведено комплексное лечение по

поводу рака молочной железы в объеме: резекция правой молочной железы с последующей адьювантной химиотерапией препаратами Доцетаксел 75 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² и курсом конформной дистанционной лучевой терапии на область остаточной ткани правой молочной железы, – с последующей гормонотерапией. Перед началом курса лучевой терапии у пациентки была выявлена малигнизация энхондромы 5-го ребра слева и участок вздутия в боковом отрезке 4-го ребра справа. По поводу изменений в ребрах левой половины грудной клетки пациентке была проведена резекция 5- и 6-го ребер слева с применением титановой пластины в качестве реконструктивно-пластического компонента. По результатам гистологического заключения: хондросаркома V ребра pT2N0M0.

При прохождении контрольных обследований в течение двух лет на фоне проводимого лечения по данным компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастом выявлено, что у пациентки в боковом отрезке 4-го ребра справа сохранялся участок вздутия, деформации ребра осталась с прежними размерами 30 × 15 мм (рис. 1).

По причине появления выраженного болевого синдрома (6 баллов по визуально-аналоговой шкале боли) и отсутствия эффекта от проводимой консервативной терапии, пациентке был предложен вариант хирургического этапа лечения (консервативная терапия без эффекта) с предварительным диагнозом: энхондрома 4-го ребра справа.

С учетом наличия сопутствующего первично-множественного метастатического заболевания, включающего в себя хондросаркому 5-го ребра слева, па-



Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием. В боковом отрезке 4-го ребра справа отмечался участок вздутия и деформации ребра, размерами 30 × 15 мм

Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography of the chest. A focal area of expansion and deformity measuring 30 × 15 mm was identified in the lateral segment of the right 4th rib

циентке ранее проводилось хирургическое лечение в объеме: резекция 5-го и 6-го ребер слева с использованием титановых пластин. На мультидисциплинарном консилиуме было принято решение о выборе 3D-импланта из биологически совместимого материала, полностью повторяющего конфигурацию удаляемого сегмента ребра с механизмом двойной блокировки при помощи «клещевидных» соединений, в качестве реконструктивно-пластического компонента (рис. 2–5).

В предоперационном периоде пациентке была проведена компьютерная томография грудной стенки с определением формы и размера костного дефекта грудной стенки (рис. 2А). В дальнейшем при помощи компьютерных технологий планируется резекция участков костной ткани грудины с последующей проектировкой и моделирование примерочного шаблона для определения границ резекции костных

структур (рис. 2Б). Затем осуществляют подбор вида и размера крепежных элементов (шурупов, скоб, проволоки и т.д.) для крепления устройства.

Индивидуальный 3D-имплантат проектируют для конкретного дефекта пациента, при этом размер и количество модулей зависит от локализации дефекта, количества резецируемых ребер и протяженности дефекта. Крепежные элементы проводят в направлении наиболее выраженного массива кости, заданном при проектировании.

После планирования выполняют трехмерную печать устройства с использованием трехмерного принтера методом прямого лазерного спекания из титанового порошка методом 3D-печати (рис. 3).

В результате устройство приближено к анатомической форме планируемых к удалению ребер пациента до возникновения опухоли (рис. 4).

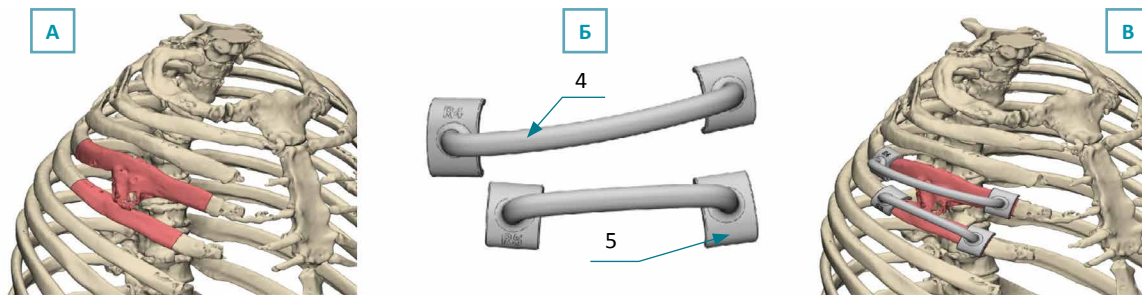


Рис. 2. Общий вид дефекта (А) и вид резекционного шаблона (Б, В)

Fig. 2 Appearance of the defect (A) and the type of the resection template (Б, В)

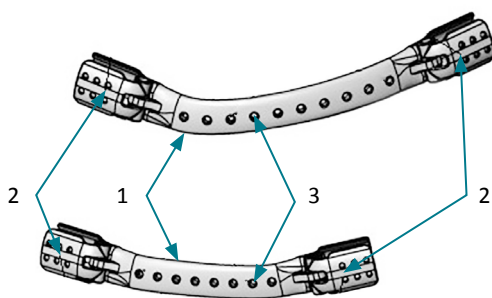


Рис. 3 Общий вид модульных конструкций. 3D имплантат имеет конструкцию, точно повторяющую форму ребер пациента для замещения резецированных участков ребер пациента, и содержит модули, замещающие ребра (1) и имеющие на двух концах крабовидные соединения (2). Модули имеют отверстия (3) для фиксации мягких тканей и для снижения веса конструкции

Fig. 3. General view of modular structures. The 3D implant has a structure that repeats the shape of the patient's ribs to replace the resected sections of the patient's ribs and contains modules (1) replacing ribs with crab-shaped joints at both ends (2). Modules have holes (3) for fixing soft tissues and for reducing the weight of the structure

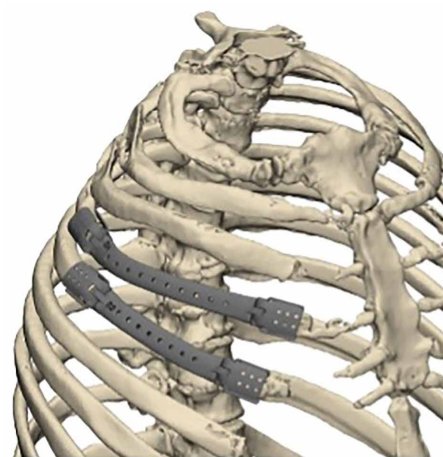


Рис. 4. Общий вид модульной конструкции

Fig. 4. General view of the 3D implant

Пациентка была госпитализирована в МРНЦ им. А. Ф. Цыба, где был выполнен хирургический этап лечения в объеме: резекция тел 4-го и 5-го ребер справа, аллопластика индивидуальным 3D-имплантатом из титанового сплава, разработанным по индивидуальной модели.

Во время хирургического этапа лечения, включающего в себя передне-боковую торакотомию справа в 3-м и 5-м межреберье, в области 4-го межреберья выявлено образование бокового отрезка 4-го ребра с вовлечением бокового отрезка 5-го ребра. Посредством индивидуальных макетов определены перед-

ние и задние границы резекции ребер (рис. 5) с обозначением границ резекции.

После удаления препарата, состоящего из двух ребер длиной 10,0 и 11,5 см, проводилось дренирование правой плевральной полости с последующим реконструктивно-пластическим компонентом. Были проделаны отверстия в задних отрезках 4-го и 5-го ребер и передних отрезках ребер, через которые проведена металлическая проволока с фиксацией эндопротезов, нижние части «клещевидных» соединителей заведены с внутренней стороны ребра с обеих сторон резекции, а подвижная верхняя часть отки-



Рис. 5. Интраоперационный этап установки шаблона для определения границ резекции ребер. После выделения пораженного ребра прикладывают резекционный шаблон и определяют границы резекции ребер по внешнему краю площадки основания шаблона, после разметки упомянутый шаблон убирают, и по размеченным границам выполняют резекцию хрящевых отрезков ребер с двух сторон, острым и тупым путем опухоль отделяют от средостения, препарат удаляют

Fig. 5. The intraoperative stage of installing a template for determining the boundaries of rib resection. After isolating the affected rib, a resection template is applied and the boundaries of rib resection are determined along the outer edge of the template base area, after marking, the template is removed, and the rib is resected along the marked edges along the boundaries indicated by the template. The cartilaginous sections of the ribs are resected from both sides. The tumor is separated from the mediastinum by an acute and blunt path, and the drug is removed

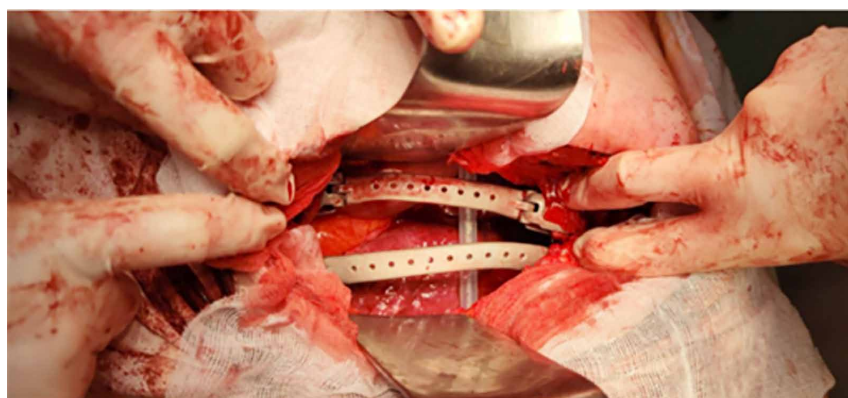


Рис. 6. Интраоперационный этап установки 3D импланта ребер. Посредством бормашины произведены отверстия в задних и передних отрезках 4-го и 5-го ребер, через которые проведена металлическая проволока, эндопротезы зафиксированы «клещевидными соединителями» к ребрам

Fig. 6. Intraoperative placement of the 3D rib implant. Drill holes were created in the posterior and anterior segments of the fourth and fifth ribs, through which metal wires were passed; the endoprosthesis were secured to the ribs using clamp-type connectors

активных дыхательных движений ребер трансплантат нуждается в дополнительной фиксации.

Прототипом описанного нами метода является способ замещения дефекта грудной клетки имплантом с механизмом двойной блокировки. Механизм блокировки шарнира включает в себя узел с двумя защелками и узел с двумя храповиками. Сборка данного варианта блокировки включает пару рычагов «собачки», которые включают головки с обращенными наружу зубьями. Узел сдвоенного храповика включает в себя пару рычагов храповика с обращенными внутрь зубьями, которые сконфигурированы для взаимного зацепления с зубьями на соответствующих рычагах «собачки». Установочные выступы на рычагах храповика фиксируются в направляющих каналах на приемном элементе. Механизм блокировки способствует эффективности, скорости и прочности закрытия. Однако недостатками данного способа является отсутствие конгруэнтности с дефектом, неудобства при установке и фиксации конструкции, сложность манипулирования при установке конструкций и невозможности быстро ее удалить при необходимости, что приводит к неудовлетворительным эстетическим и функциональным результатам.

Преимуществом описываемого нами 3D-импланта является его форма, повторяющая конфигурацию замещаемого ребра, с наличием «клещевидных» соединений, имеющих нижнюю часть со сквозными отверстиями, слитную с телом трансплантата, и подвижную верхнюю часть, прикрепленную к нижней посредством соединения «ухо-вилка». Размер и количество модулей зависит от локализации дефекта, количества резецируемых ребер и протяженности дефекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный вариант индивидуального 3D-импланта при замещении дефектов ребер заключается в снижении травматичности, что приводит к уменьшению риска кровотечений, снижает риск инфицирования. Предложенный индивидуальный модульный 3D-имплант позволяет достигнуть косметического эффекта при значительном участке резекции, удобен при установке в ране. Методика реконструкций грудины и ребер данными протезами безопасна, осуществима и может широко использоваться в клинической практике.

Список источников

1. Goldsmith I. Chest Wall Reconstruction With 3D Printing: Anatomical and Functional Considerations. *Innovations (Phila)*. 2022 May-Jun;17(3):191–200. <https://doi.org/10.1177/15569845221102138>
2. Wen X, Gao S, Feng J, Li S, Gao R, Zhang G. Chest-wall reconstruction with a customized titanium-alloy prosthesis fabricated by 3D printing and rapid prototyping. *J Cardiothorac Surg*. 2018 Jan 8;13(1):4. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0692-3>
3. Goldsmith I, Dvogalski L, Evans PL. 3D Printing Technology for Chest Wall Reconstruction With a Sternum-Ribs-Cartilage Titanium Implant: From Ideation to Creation. *Innovations (Phila)*. 2023 Jan-Feb;18(1):67–72. <https://doi.org/10.1177/15569845231153632>
4. Kang J, Tian Y, Zheng J, Lu D, Cai K, Wang L, Li D. Functional design and biomechanical evaluation of 3D printing PEEK flexible implant for chest wall reconstruction. *Comput Methods Programs Biomed*. 2022 Oct;225:107105. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107105>
5. Li Y, Liu K, Yang Y, Zhao T, Guo X, Wang L. Mastery of chest wall reconstruction with a titanium sternum-rib fixation system: a case series. *J Thorac Dis*. 2022 Dec;14(12):5064–5072. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1686>
6. Jungraithmayr W, Laube I, Hild N, Stark WJ, Mihic-Probst D, Weder W, Buschmann J. Bioactive nanocomposite for chest-wall replacement: Cellular response in a murine model. *J Biomater Appl*. 2014 Jul;29(1):36–45. <https://doi.org/10.1177/0885328213513621>
7. Berthet JP, Gomez Caro A, Solovei L, Gilbert M, Bommart S, Gaudard P, Canaud L, Alric P, Marty-Ané CH. Titanium Implant Failure After Chest Wall Osteosynthesis. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jun;99(6):1945–1952. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.02.040>
8. Tamburini N, Grossi W, Sanna S, Campisi A, Londero F, Maniscalco P, Dolci G, Quarantotto F, Daddi N, Morelli A, Cavalleco G, Dell'Amore A. Chest wall reconstruction using a new titanium mesh: a multicenters experience. *J Thorac Dis*. 2019 Aug;11(8):3459–3466. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.07.74>
9. Aramini B, Masciale V, Radaelli LFZ, Sgarzani R, Dominici M, Stella F. The sternum reconstruction: Present and future perspectives. *Front Oncol*. 2022 Oct 28;12:975603. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.975603>
10. Dzian A, Živčák J, Penciak R, Hudák R. Implantation of a 3D-printed titanium sternum in a patient with a sternal tumor. *World J Surg Oncol*. 2018 Jan 15;16(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1315-8>
11. Wang W, Yang S, Han M, Liu H, Feng Q, Su Y, Han Y, Wang J. Three-dimensional printed titanium chest wall reconstruction for tumor removal in the sternal region. *J Cardiothorac Surg*. 2024 Oct 1;19(1):579. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-03078-y>
12. Martinez-Ferro M, Bellia-Munzon G, Toselli L, Sanjurjo D. The role of 3D printing in chest wall reconstruction. *J Thorac Dis*. 2024 Jun 30;16(6):4053–4063. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-881>

13. Курильчик А. А., Усачев В. С., Иванов В. Е., Стародубцев А. Л., Зубарев А. Л. Варианты реконструкции грудины в онкологии. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2021;180(2):57–62. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-2-57-62>
14. Патент на изобретение №2760620 от 29.11.2021. Способ замещения дефекта грудной стенки индивидуальным 3d-имплантом. Авторы: Курильчик А. А., Стародубцев А. Л., Иванов В. Е., Зубарев А. Л., Колобаев И. В., Афонин Г. В., Усачев В. С., Алиев М. Б. Д., Рябов А. Б., Красовский И. Б., Панченко А. А., Каприн А. Д.
15. Рудаков С. С. Изолированные и синдромальные дефекты развития грудной клетки и их лечение. Дисс. М.,1988.

References

1. Goldsmith I. Chest Wall Reconstruction With 3D Printing: Anatomical and Functional Considerations. *Innovations (Phila)*. 2022 May-Jun;17(3):191–200. <https://doi.org/10.1177/15569845221102138>
2. Wen X, Gao S, Feng J, Li S, Gao R, Zhang G. Chest-wall reconstruction with a customized titanium-alloy prosthesis fabricated by 3D printing and rapid prototyping. *J Cardiothorac Surg*. 2018 Jan 8;13(1):4. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0692-3>
3. Goldsmith I, Dvogalski L, Evans PL. 3D Printing Technology for Chest Wall Reconstruction With a Sternum-Ribs-Cartilage Titanium Implant: From Ideation to Creation. *Innovations (Phila)*. 2023 Jan-Feb;18(1):67–72. <https://doi.org/10.1177/15569845231153632>
4. Kang J, Tian Y, Zheng J, Lu D, Cai K, Wang L, Li D. Functional design and biomechanical evaluation of 3D printing PEEK flexible implant for chest wall reconstruction. *Comput Methods Programs Biomed*. 2022 Oct;225:107105. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107105>
5. Li Y, Liu K, Yang Y, Zhao T, Guo X, Wang L. Mastery of chest wall reconstruction with a titanium sternum-rib fixation system: a case series. *J Thorac Dis*. 2022 Dec;14(12):5064–5072. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1686>
6. Jungraithmayr W, Laube I, Hild N, Stark WJ, Mihic-Probst D, Weder W, Buschmann J. Bioactive nanocomposite for chest-wall replacement: Cellular response in a murine model. *J Biomater Appl*. 2014 Jul;29(1):36–45. <https://doi.org/10.1177/0885328213513621>
7. Berthet JP, Gomez Caro A, Solovei L, Gilbert M, Bommart S, Gaudard P, Canaud L, Alric P, Marty-Ané CH. Titanium Implant Failure After Chest Wall Osteosynthesis. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jun;99(6):1945–1952. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.02.040>
8. Tamburini N, Grossi W, Sanna S, Campisi A, Londero F, Maniscalco P, Dolci G, Quarantotto F, Daddi N, Morelli A, Cavallesco G, Dell'Amore A. Chest wall reconstruction using a new titanium mesh: a multicenters experience. *J Thorac Dis*. 2019 Aug;11(8):3459–3466. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.07.74>
9. Aramini B, Masciale V, Radaelli LFZ, Sgarzani R, Dominici M, Stella F. The sternum reconstruction: Present and future perspectives. *Front Oncol*. 2022 Oct 28;12:975603. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.975603>
10. Dzian A, Živčák J, Penciak R, Hudák R. Implantation of a 3D-printed titanium sternum in a patient with a sternal tumor. *World J Surg Oncol*. 2018 Jan 15;16(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1315-8>
11. Wang W, Yang S, Han M, Liu H, Feng Q, Su Y, Han Y, Wang J. Three-dimensional printed titanium chest wall reconstruction for tumor removal in the sternal region. *J Cardiothorac Surg*. 2024 Oct 1;19(1):579. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-03078-y>
12. Martinez-Ferro M, Bellia-Munzon G, Toselli L, Sanjurjo D. The role of 3D printing in chest wall reconstruction. *J Thorac Dis*. 2024 Jun 30;16(6):4053–4063. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-881>
13. Kurilchik AA, Usachev VS, Ivanov VE, Starodubtsev AL, Zubarev AL. Forms of sternal reconstruction in oncology. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(2):57–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-2-57-62>
14. A patent for an invention №2760620 от 29.11.2021. Method for thoracic defect replacement by individual 3d implant. Authors: Kurilchik AA, Starodubtsev AL, Ivanov VE, Zubarev AL, Kolobaev IV, Afonin GV, Usachev VS, Aliev MBD, Ryabov AB, Krasovsky IB, Panchenko AA, Kaprin AD. (In Russ.).
15. Rudakov SS. Isolated and syndromic chest development defects and their treatment. Diss. Moscow,1988. (In Russ.).

Информация об авторах:

Афонин Григорий Владиславович – к.м.н., заведующий отделением торакальной онкологии 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/0000-0002-7128-2397>, eLibrary SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, Scopus Author ID: 57204696417, WoS ResearcherID: 0-3150-2017

Миронова Диана Юрьевна ✉ – врач-онколог отделения торакальной онкологии 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/0000-0002-6665-5355>, eLibrary SPIN: 3586-5146, AuthorID: 1066046, Scopus Author ID: 58509867400

Смоленов Евгений Игоревич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии 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/0000-0003-3782-7338>, eLibrary SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954, Scopus Author ID: 57202278816

Салимов Зафир Муслимович – врач-онколог отделения торакальной онкологии 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/0000-0002-3488-425X>

Курильчик Александр Александрович – к.м.н., врач-онколог, врач-травматолог-ортопед, врач-детский онколог, заведующий отделением опухолей костей, мягких тканей и кожи 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/0000-0001-5329-8419>, eLibrary SPIN: 1751-0982, AuthorID: 737423, Scopus Author ID: 57200540281, WoS ResearcherID: H-7857-2018

Бондарь Матвей Сергеевич – инженер-конструктор, старший преподаватель кафедры физических методов исследования твердого тела ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Российская Федерация

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, eLibrary SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, WoS ResearcherID: N-8221-2017

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

Information about authors:

Grigoriy V. Afonin – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Oncology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, eLibrary SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, Scopus Author ID: 57204696417, WoS ResearcherID: O-3150-2017

Diana Yu. Mironova ✉ – MD, oncologist, Department of Thoracic Oncology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5355>, eLibrary SPIN: 3586-5146, AuthorID: 1066046, Scopus Author ID: 58509867400

Evgeny I. Smolenov – Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Department of Thoracic Oncology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>, eLibrary SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954, Scopus Author ID: 57202278816

Zavir M. Salimov – MD, oncologist, Department of Thoracic Oncology, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

Alexander A. Kurilchik – Cand. Sci. (Medicine), oncologist, orthopedic surgeon and traumatologist, pediatric oncologist; Head of the Department of Bone, Soft Tissue, and Skin Tumors, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5329-8419>, eLibrary SPIN: 1751-0982, AuthorID: 737423, Scopus Author ID: 57200540281, WoS ResearcherID: H-7857-2018

Matvey S. Bondar – design engineer, senior lecturer, department of physical methods of solid-state research, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

Sergey A. Ivanov – Dr. Sci. (Medicine), Corresponding Member of the RAS, Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation; Professor 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/0000-0001-7689-6032>, eLibrary SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, WoS ResearcherID: N-8221-2017

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 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, WoS ResearcherID: K-1445-2014

Участие авторов:

Афонин Г. В. – научное руководство и концепция исследования;
Миронова Д. Ю. – оценка результатов исследования, сбор материала исследования, анализ и интерпретация данных, написание исходного текста;
Смоленов Е. И. – написание исходного текста, обзор публикаций по теме статьи, итоговые выводы;
Салимов З. М. – ведение пациента, концепция исследования;
Курильчик А. А. – развитие методологии, участие в концепции исследования;
Бондарь М. С. – развитие методологии;
Иванов С. А. – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Каприн А. Д. – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Afonin G. V. – study supervision and conceptualization;
Mironova D. Yu. – assessment of study outcomes, data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript;
Smolenov E. I. – drafting of the manuscript, literature review, final conclusions;
Salimov Z. M. – patient management, study conceptualization;
Kurilchik A. A. – methodology development, conceptualization;
Bondar M. S. – methodology development;
Ivanov S. A. – critical revision of the manuscript for important intellectual content;
Kaprin A. D. – critical revision of the manuscript for important intellectual content.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



3.1.25. Лучевая диагностика КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Магнитно-резонансная томография в диагностике мультисистемной атрофии мозжечкового типа

Л. А. Титова¹, А. А. Грицай^{1✉}, А. Ю. Гончарова¹, И. А. Баранов¹, О. Н. Литвинова²,
В. А. Решиков², К. А. Панков³

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация

² Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Луганск, Луганская Народная Республика

³ Клиника семейной медицины «Олимп здоровья», г. Воронеж, Российская Федерация

✉ x-ray73@mail.ru

Аннотация

Диагностика мультисистемной атрофии мозжечкового типа (MSA-C) на ранних стадиях затруднена из-за отсутствия специфических биомаркеров и клинического сходства с другими атаксиями. Представленное клиническое наблюдение подчеркивает значимость динамического мониторинга изменений при магнитно-резонансной томографии (МРТ) для подтверждения диагноза MSA-C и демонстрирует характерную временную эволюцию ключевых нейровизуализационных маркеров.

Описано клиническое наблюдение пациента 47 лет с прогрессирующей мозжечковой атаксией и вегетативной недостаточностью (ортостатическая гипотензия, недержание мочи), что соответствует установленным диагностическим критериям MSA-C. Особую ценность представляют данные МРТ головного мозга в динамике с интервалом 7 мес. Впервые выявлен высокоспецифичный для MSA-C признак «hot cross bun» – крестообразная зона гиперинтенсивного сигнала в центральной части моста мозга. Зафиксировано прогрессирующее уменьшение толщины средних ножек мозжечка (на 3 мм), атрофия червя мозжечка (на 2 мм) и расширение IV желудочка и цистерн моста. Эти изменения объективно коррелировали с нарастанием клинической мозжечковой симптоматики у пациента.

Данные клинического наблюдения свидетельствуют, что динамическая МРТ-визуализация является незаменимым методом в диагностике MSA-C. Появление патогномичного признака «hot cross bun» и количественно измеряемое прогрессирование атрофии специфических структур задней черепной ямки (мозжечок, средние ножки мозжечка, мост) в течение короткого интервала служат высокоспецифичными радиологическими критериями, позволяющими надежно дифференцировать MSA-C от наследственных атаксий даже при отсутствии абсолютных биомаркеров. Раннее и последовательное применение МРТ с оценкой динамики изменений существенно повышает точность прижизненной диагностики этого тяжелого нейродегенеративного заболевания.

Ключевые слова:

мультисистемная атрофия мозжечкового типа, нейродегенеративное заболевание, мозжечковая атаксия, магнитно-резонансная томография головного мозга, клиническое наблюдение

Для цитирования: Титова Л. А., Грицай А. А., Гончарова А. Ю., Баранов И. А., Литвинова О. Н., Решиков В. А., Панков К. А. Магнитно-резонансная томография в диагностике мультисистемной атрофии мозжечкового типа. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(1): 104–110. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-9> EDN: XSRIGO

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 было получено письменное добровольное информированное согласие на проведение исследования и 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 23.07.2025; одобрена после рецензирования 02.03.2026; принята к публикации 10.03.2026.

© Титова Л. А., Грицай А. А., Гончарова А. Ю., Баранов И. А., Литвинова О. Н., Решиков В. А., Панков К. А., 2026

Magnetic resonance imaging in the diagnosis of cerebellar-type multiple system atrophy

L. A. Titova¹, A. A. Gridsay^{1✉}, A. Yu. Goncharova¹, I. A. Baranov¹, O. N. Litvinova², V. A. Reshchikov², K. A. Pankov³

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

² Saint Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

³ Family Medicine Clinic "Olymp Zdorovya" (Health Olympus), Voronezh, Russian Federation

✉ x-ray73@mail.ru

Abstract

Cerebellar-type multiple system atrophy (MSA-C) presents significant challenges for early diagnosis due to the absence of specific biomarkers and its clinical similarity to other forms of ataxia. The presented clinical case highlights the importance of dynamic monitoring of magnetic resonance imaging (MRI) changes for confirming the diagnosis of MSA-C and demonstrates the characteristic temporal evolution of key neuroimaging markers.

A clinical observation of a 47-year-old patient with progressive cerebellar ataxia and autonomic failure (orthostatic hypotension, urinary incontinence) consistent with established diagnostic criteria for MSA-C is presented. Brain MRI findings obtained in follow-up with a 7-month interval are of particular value. First detection of the highly specific "hot cross bun" sign for MSA-C – a cross-shaped area of hyperintense signal in the central pons. Progressive thinning of the middle cerebellar peduncles (by 3 mm), cerebellar vermis atrophy (by 2 mm), and enlargement of the fourth ventricle and pontine cisterns were also documented. These changes objectively correlated with the progression of cerebellar clinical symptoms in the patient.

The findings of this clinical case indicate that dynamic MRI evaluation is an indispensable method in the diagnosis of MSA-C. The appearance of the pathognomonic "hot cross bun" sign and quantitatively measurable progression of atrophy in specific posterior fossa structures (the cerebellum, middle cerebellar peduncles, and pons) over a short time interval represent highly specific radiological criteria that allow reliable differentiation of MSA-C from hereditary ataxias even in the absence of definitive biomarkers. Early and sequential MRI with assessment of imaging changes over time significantly improves the accuracy of antemortem diagnosis of this severe neurodegenerative disease.

Keywords:

cerebellar-type multiple system atrophy, neurodegenerative disease, cerebellar ataxia, brain magnetic resonance imaging, clinical case reports

For citation: Titova L. A., Gridsay A. A., Goncharova A. Yu., Baranov I. A., Litvinova O. N., Reshchikov V. A., Pankov K. A. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of cerebellar-type multiple system atrophy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(1): 104-110. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-9> EDN: XSRIGO

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 23.07.2025; approved after reviewing 02.03.2026; accepted for publication 10.03.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мультисистемная атрофия мозжечкового типа (MSA-C) – это спорадическое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей мозжечковой атаксией [1–4]. В дегенеративный процесс вовлекаются преимущественно базальные ганглии, нижние оливы, мост, мозжечок, боковые рога спинного мозга и ядро Онуфа в крестцовом отделе спинного мозга, что клинически проявляется различными сочетаниями паркинсонизма, мозжечковой атаксии, вегетативной недостаточности и пирамидного синдрома [5].

Сложность диагностики MSA-C обусловлена следующими факторами. Во-первых, дифференциация с другими формами мозжечковой атаксии: наследственные спиноцеребеллярные атаксии, идиопатическая поздняя мозжечковая атаксия и болезнь Фридрейха. Во-вторых, дифференциация в рамках синдрома паркинсонизма с другими атипичными и вторичными формами, прежде всего с болезнью Паркинсона, прогрессирующим надъядерным па-

раличом и кортикобазальной дегенерацией, а также с сосудистым паркинсонизмом.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является основным методом нейровизуализации, имеющим принципиальное диагностическое значение. Возможность выявления характерных МРТ-признаков – атрофия мозжечка и моста, «знак креста», гиперинтенсивность в средних ножках мозжечка – на ранних стадиях, их соответствие современным консенсусным диагностическим критериям и способность дифференцировать MSA-C от других заболеваний делают метод МРТ незаменимым для своевременной и точной постановки диагноза [6–13].

Приводим описание клинического наблюдения пациента с диагнозом мультисистемной атрофии мозжечкового типа (MSA-C).

Клиническое наблюдение

Пациент К., 47 лет, обратился в клинику «Олимп здоровья» (г. Воронеж, Российская Федерация) с жалобами на шаткость походки, неустойчивость при поворотах, головокружение при вставании, общую

Таблица 1. Анализ структурных изменений у пациента с MSA-C по данным МРТ за 7-месячный период
Table 1. Analysis of structural changes in a patient with MSA-C based on MRI findings over a 7-month period

Область / Region	Находка / Finding	Динамика / Dynamics	Значение при MSA-C / Significance in MSA-C
Мост мозга / Pons	Крестообразное повышение сигнала на T2 ВИ ("hot cross bun" sign) в каудальном отделе / Cruciform T2 hyperintensity ("hot cross bun" sign) in the caudal pons	Новый признак / Newly detected	Патогномоничный признак MSA-C: дегенерация поперечных понтоцеребеллярных волокон / Pathognomonic sign of MSA-C: degeneration of transverse pontocerebellar fibers
Средние мозжечковые ножки / Middle cerebellar peduncles	Уменьшение толщины: справа 13 мм (было 16 мм), слева 14 мм (было 16 мм) / Reduced thickness: right 13 mm (previously 16 mm), left 14 mm (previously 16 mm)	Прогрессирующая атрофия (-3 мм) / Progressive atrophy (-3 mm)	Типично для MSA-C: атрофия путей, связывающих мост и мозжечок / Typical for MSA-C: atrophy of pathways connecting the pons and cerebellum
Червь мозжечка / Cerebellar vermis	Уменьшение вертикального размера: 10 мм (было 12 мм) с обеих сторон / Reduced vertical dimension: 10 mm (previously 12 mm) bilaterally	Прогрессирующая атрофия (-2 мм) / Progressive atrophy (-2 mm)	Ключевой признак: атрофия червя мозжечка / Key feature: cerebellar vermis atrophy
Задняя черепная ямка / Posterior cranial fossa	Расширение субарахноидальных пространств (полушария мозжечка) / Enlargement of subarachnoid spaces (cerebellar hemispheres)	Более выражено, чем в 2022 г. / More pronounced than in 2022	Следствие атрофии: увеличение пространства вокруг сморщивающегося мозжечка / Consequence of atrophy: increased space around the shrinking cerebellum
Цистерны / Cisterns	Расширение: большая затылочная, премостовая, мостомозжечковые, межножковая, обводная / Enlargement of the cisterna magna, prepontine, cerebellopontine, interpeduncular, and ambient cisterns	Новое/прогрессия / New/progressive	Признак атрофии: увеличение пространств из-за уменьшения объема ствола/мозжечка / Sign of atrophy: enlargement of spaces due to reduced volume of the brainstem and cerebellum
IV желудочек / 4 th ventricle	Расширен (15 × 10 мм) / Enlarged (15 × 10 mm)	Без динамики / No change	Косвенный признак атрофии: окружающих структур (мозжечка, моста) / Indirect sign of atrophy of surrounding structures (cerebellum, pons)

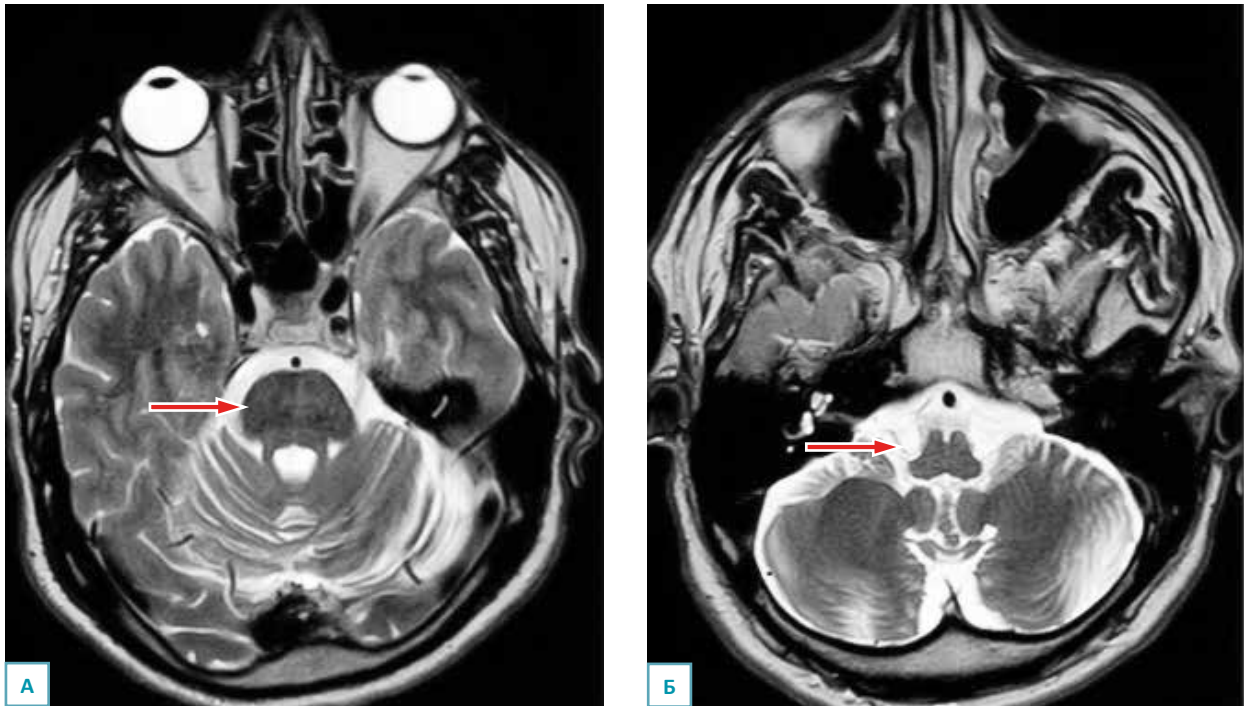


Рис. 1. МРТ, T2-ВИ, аксиальный срез через отделы моста: А – признак "hot cross bun"; Б – атрофия моста. Расширение: большой затылочной, премостовой, мостомозжечковой, межножковой, обводной цистерн.

Fig. 1. Brain MRI, T2-weighted imaging, axial plane through the pons: А – "hot cross bun" sign; Б – pontine atrophy. Enlargement of the cisterna magna, prepontine, cerebellopontine, interpeduncular, and ambient cisterns.



Рис. 2. МРТ, T2-ВИ, коронарный срез через отделы мозжечка: уменьшение толщины средних мозжечковых ножек

Fig. 2. Brain MRI, T2-weighted imaging, coronal plane through the cerebellum: reduced thickness of the middle cerebellar peduncles

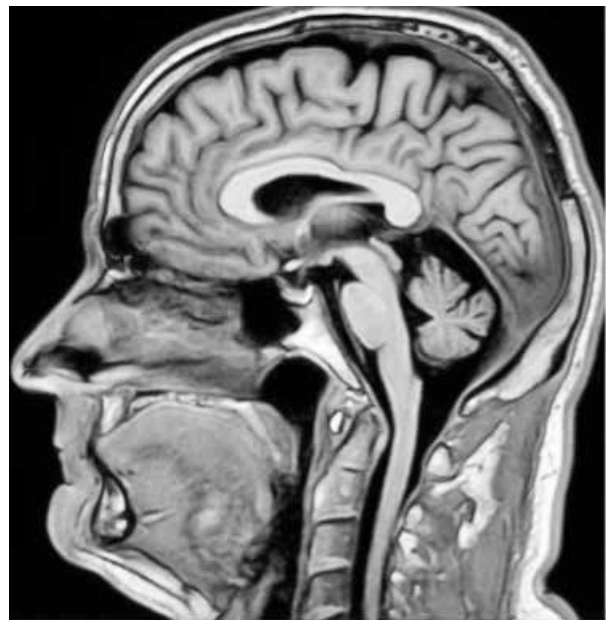


Рис. 3. МРТ, T1-ВИ, сагиттальный срединный срез: увеличение пространства вокруг сморщивающегося мозжечка

Fig. 3. Brain MRI, T1-weighted imaging, midsagittal plane: enlargement of the space around the atrophic cerebellum

слабость и утомляемость. Предварительный диагноз: мультисистемная атрофия, мозжечковый тип (MSA-C).

В анамнезе пациента зафиксировано недержание мочи, неловкость в ногах, пошатывание при ходьбе. Результаты физикального и неврологического обследования: выявлена мозжечковая дисфункция, включающая статико-локомоторную атаксию, нистагм и атактическую походку. Отмечается выраженная постуральная неустойчивость, в поддержании которой участвуют не только мозжечковые, но и другие интегративные системы головного мозга. Зарегистрированы признаки вегетативной недостаточности: ортостатическая гипотензия и недержание мочи.

Проведена МРТ-диагностика головного мозга с анализом динамики изменений в сравнении с предыдущим исследованием, выполненным 7 мес. назад. При анализе МР-изображений выявлен комплекс изменений. В стволе мозга: в каудальных отделах моста визуализировался характерный крестообразный гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-ВИ («признак креста»). Прогрессирующая атрофия инфратенториальных структур: отмечалось уменьшение толщины средних мозжечковых ножек по данным аксиальных T2-ВИ: справа до 13 мм (с 16 мм в 2022 г.), слева до 14 мм (с 16 мм). Зафиксировано уменьшение вертикальных размеров мозжечка на сагиттальных T1-ВИ до 10 мм (с 12 мм). На фоне атрофии наблюдалось расширение субарахноидальных пространств задней черепной ямки (полушарий мозжечка), более выраженное по сравнению с исследованием 2022 г., а также расширение большой затылочной цистерны. Ликвородинамика: четвертый желудочек был несколько расширен (15 × 10 мм), что соответствовало атрофическим изменениям.

Данные исследования представлены в табл. 1 и на рис. 1–3.

Заключение по данным МРТ: совокупность находок высокоспецифична для мультисистемной атрофии мозжечкового типа (MSA-C).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные представленного клинического наблюдения подчеркивают значимость нейровизуализации, в частности МРТ головного мозга, в диагностике MSA-C. Несмотря на четкую клиническую триаду (паркинсонизм, мозжечковая атаксия, вегетативная недостаточность), ранняя и точная диагностика MSA-C остается серьезной клинической проблемой. Высокий процент ошибочных диагнозов, подтвержденный патоморфологически (~38 % несоответствий), и субоптимальная чувствительность существующих критериев делают объективные методы визуализации незаменимыми [6–11, 14, 15].

МРТ является основным методом визуализации, позволяя выявить маркеры дегенерации специфических структур центральной нервной системы, типичные для MSA-C. Подтверждением паттерна атрофии являются: выявление атрофии моста (особенно нижних отделов основания), червя мозжечка и полушарий, средних ножек мозжечка и скорлупы, а также расширения IV желудочка визуально подтверждает вовлечение ключевых зон, описанных в патогенезе MSA-C, и объективизирует клинические симптомы (атаксия, паркинсонизм). Обнаружение признака «hot cross bun» на T2/FLAIR в мосту является высокоспецифичным (хотя и не абсолютно чувствительным) визуальным коррелятом дегенерации поперечных понтинных волокон и волокон шва, патогномичным для мозжечкового варианта MSA.

Однако ни один из визуализационных маркеров не обладает патогномичностью для MSA-C. Даже такие характерные признаки, как «hot cross bun» или атрофия мозжечка, могут наблюдаться при других нейродегенеративных заболеваниях. Поэтому диагноз MSA-C требует обязательной интеграции данных МРТ с клинической картиной в соответствии с международными консенсусными критериями. Выраженность и сочетание МРТ-признаков (особенно специфических сигнальных изменений) могут значительно варьировать у разных пациентов и на разных стадиях заболевания.

В представленном клиническом наблюдении продемонстрирован типичный случай прогрессирующей MSA-C, подтвержденной клинико-нейровизуализационными критериями. Так, появление признака «hot cross bun» за 7 мес. наблюдения – высокоспецифичный (> 90 %) маркер дегенерации поперечных понтоцереbellарных волокон и нейрональной утраты в основании моста. Его наличие является мощным аргументом против наследственных атаксий (SCA, болезнь Фридрейха), при которых данный признак не характерен. При динамическом наблюдении у пациента за 7-месячный период (с декабря 2022 по июль 2023 г.) была документально подтверждена быстро прогрессирующая атрофия ключевых структур задней черепной ямки. Зафиксировано уменьшение толщины средних мозжечковых ножек на аксиальных срезах: справа на 3 мм (с 16 до 13 мм), слева на 2 мм (с 16 до 14 мм). Параллельно отмечено уменьшение вертикального размера червя мозжечка на сагиттальных срезах на 2 мм (с 12 до 10 мм). Данные измерения объективно отражают стремительную дегенерацию мостомозжечковых путей и собственно мозжечка, что является характерным нейровизуализационным коррелятом нарастания мозжечковой симптоматики у пациентов

с MSA-C [12, 13]. Расширение цистерн задней черепной ямки и IV желудочка – прямое следствие тотальной атрофии мозжечка и моста.

Данные МРТ являются основой для дифференциальной диагностики MSA-C с другими формами атипичного паркинсонизма. Быстрое формирование высокоспецифичного «знака креста», выраженная атрофия мозжечка и моста в сочетании с типичной клинической картиной (мозжечковая атаксия + вегетативная недостаточность) позволяют с высокой степенью достоверности установить диагноз MSA-C, исключив другие заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует, что МРТ-исследование, даже в рамках стандартного протокола (T1-, T2-ВИ), является критически важным методом для верификации диагноза. Выявление специфического комплекса изменений – прогрессирующей атрофии моста и мозжечка в динамике в сочетании с «знаком креста» – обеспечивает объективное подтверждение MSA-C, необходимое для своевременного назначения терапии и определения прогноза.

Список источников / References

1. Chelban V, Bocchetta M, Hassanein S, Haridy NA, Houlden H, Rohrer JD. An update on advances in magnetic resonance imaging of multiple system atrophy. *J Neurol*. 2019 Apr;266(4):1036–1045. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9121-3>
2. Rohrer G, Höglinger GU, Levin J. Symptomatic therapy of multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. 2018;211:26–30. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.10.006>
3. Zhang Y, Zhao JH, Huang DY, Chen W, Yuan CX, Jin LR, et al. Multiple comorbid sleep disorders adversely affect quality of life in Parkinson's disease patients. *NPJ Parkinsons Dis*. 2020 Sep 15;6:25. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-00126-x>
4. Fanning S, Selkoe D, Dettmer U. Vesicle trafficking and lipid metabolism in synucleinopathy. *Acta Neuropathol*. 2021 Apr;141(4):491–510. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02177-z>
5. Xie T, Kang UJ, Kuo SH, Pouloupoulos M, Greene P, Fahn S. Comparison of clinical features in pathologically confirmed PSP and MSA patients followed at a tertiary center. *NPJ Parkinsons Dis*. 2015 May 21;1:15007. <https://doi.org/10.1038/npjparkd.2015.7>
6. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2012 Dec;27(14):1754–1762. <https://doi.org/10.1002/mds.24968>
7. Ozaki K, Ansai A, Nobuhara K, Araki T, Kubodera T, Ishii T, et al. Prevalence and clinicroadiological features of spinocerebellar ataxia type 34 in a Japanese ataxia cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Aug;65:238–242. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.05.019>
8. Goldman JS, Quinzii C, Dunning-Broadbent J, Waters C, Mitsumoto H, Brannagan TH 3rd, et al. Multiple system atrophy and amyotrophic lateral sclerosis in a family with hexanucleotide repeat expansions in C9orf72. *JAMA Neurol*. 2014 Jun;71(6):771–774. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5762>
9. Krismer F, Seppi K, Wenning GK, Papapetropoulos S, Ablner V, Goebel G, et al. Abnormalities on structural MRI associate with faster disease progression in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Jan;58:23–27. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.08.004>
10. Sugiyama A, Yokota H, Yamanaka Y, Mukai H, Yamamoto T, Hirano S, et al. Vertical pons hyperintensity and hot cross bun sign in cerebellar-type multiple system atrophy and spinocerebellar ataxia type 3. *BMC Neurol*. 2020 Apr 27;20(1):157. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01738-9>
11. Kim M, Ahn JH, Cho Y, Kim JS, Youn J, Cho JW. Differential value of brain magnetic resonance imaging in multiple system atrophy cerebellar phenotype and spinocerebellar ataxias. *Sci Rep*. 2019 Nov 22;9(1):17329. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53980-y>
12. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008 Aug 26;71(9):670–676. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15>
13. Stankovic I, Fanciulli A, Sidoroff V, Wenning GK. A Review on the Clinical Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Cerebellum*. 2023 Oct;22(5):825–839. <https://doi.org/10.1007/s12311-022-01453-w>
14. Seki M, Seppi K, Mueller C, Potrusil T, Goebel G, Reiter E, et al. Diagnostic Potential of Multimodal MRI Markers in Atypical Parkinsonian Disorders. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(4):681–691. <https://doi.org/10.3233/jpd-181568>
15. Mangesius S, Mariotto S, Ferrari S, Pereverzyev S Jr, Lerchner H, Haider L, et al. Novel decision algorithm to discriminate parkinsonism with combined blood and imaging biomarkers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Aug;77:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.05.033>

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

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

Литвинова Ольга Николаевна – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и медицинской реабилитации лечебного факультета ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Луганск, Луганская Народная Республика
eLibrary SPIN: 5592-5667, AuthorID: 1302307

Решиков Виталий Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и медицинской реабилитации лечебного факультета ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Луганск, Луганская Народная Республика
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2394-5320>, eLibrary SPIN: 4501-6507, AuthorID: 1100777

Панков Кирилл Андреевич – 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: 4311-6986, AuthorID: 1246982

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

Olga N. Litvinova – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of General Medical Practice and Medical Rehabilitation of the Faculty of Medicine, Saint Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Luhansk People's Republic
eLibrary SPIN: 5592-5667, AuthorID: 1302307

Vitaly A. Reshchikov – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of General Medical Practice and Medical Rehabilitation of the Faculty of Medicine, Saint Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Luhansk People's Republic
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2394-5320>, eLibrary SPIN: 4501-6507, AuthorID: 1100777

Kirill A. Pankov – Radiologist Family Medicine Clinic "Olymp Zdorovya" (Health Olympus), Voronezh, Russian Federation

Участие авторов:

Титова Л. А. – концепция исследования, интерпретация данных визуализации, написание и редактирование рукописи;

Грицай А. А. – разработка методологии исследования, анализ литературных данных, клиническая интерпретация результатов;

Гончарова А. Ю. – анализ лабораторных показателей, ведение медицинской документации;

Баранов И. А. – выполнение и анализ инструментальных исследований (КТ, МРТ), обработка изображений;

Литвинова О. Н. – сбор и систематизация клинических данных, подготовка иллюстративного материала;

Решиков В. А. – клиническое наблюдение пациента, интерпретация симптомов;

Панков К. А. – сбор и систематизация клинических данных, подготовка иллюстративного материала.

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

Contribution of the authors:

Titova L. A. – research concept, interpretation of imaging data, writing and editing of the manuscript;

Gridsay A. A. – development of research methodology, analysis of literature data, clinical interpretation of results;

Goncharova A. Yu. – analysis of laboratory tests, maintenance of medical documentation;

Baranov I. A. – performing and analysis of instrumental studies (CT, MRI), image processing.

Litvinova O. N. – collection and systematization of clinical data, preparation of illustrative material;

Reshchikov V. A. – clinical management of the patient, interpretation of symptoms.

Pankov K. A. – collection and systematization of clinical data, preparation of illustrative material;

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ**

Research'n Practical Medicine Journal

